

11217
122
Ej.



HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

I. S. S. S. T. E.
SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

"ESTUDIO ABIERTO PARA COMPROBAR LA EFICACIA
Y SEGURIDAD DE NORGESTIMATO/ETINIL-ESTRADIOL
COMO CONTRACEPTIVO ORAL DURANTE SEIS MESES"

TESIS CON
VALORACION

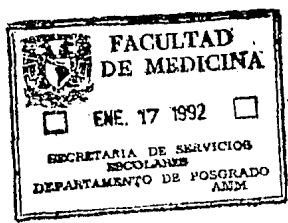
TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
p r e s e n t a
DRA. ESPERANZA JUDITH SOLIS GARCIA



ISSSTE

1992





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 está 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.

S U M M A R Y .

The purpose of this study was to verify the security, effectiveness and tolerability of a Norgestimate 250 mg. and Ethinil-Estradiol 35 mgr. combination as an oral contraceptive. The combination was given for 6 months period of time.

Complete clinical examination and laboratory samples were taken at the end of the 3rd. and 6th. cycles being demonstrated the efficiency and minimum secondary effects. with an excellent control of the cycle.

After six months of use, there was not an increase in the incidence of spotting compared with the beginning of the study, there were not found significant changes in the incidence of headache, nausea or breastpain during the study. Diastolic and Systolic blood pressure were constant. It is important to remark that we did not find significant changes in the metabolic parameters including glucose and lipoproteins.

RESUMEN .

El propósito de esta investigación fué comprobar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de una combinación de Norgestimato 250 mgrs./Etenil-Estradiol 35 mgrs. como contraceptivo oral, durante seis meses en 30 pacientes en edad reproductiva.

Se efectuó examen clínico completo y de laboratorio al final del ciclo 3º y 6º, siendo demostrada su eficacia y mínimos efectos secundarios con excelente control del ciclo.

Después de seis ciclos de uso, no hubo incidencias significativas de manchado y sangrado intermenstrual, comparado -- con el inicio del estudio; no se encontraron cambios significativos en la incidencia de cefalea, náuseas, mastalgia, durante el estudio. Las cifras de presión diastólica y -- sistólica se mantuvieron constantes; en particular, se notó la ausencia de cambios significativos de los parámetros metabólicos incluyendo los niveles de glucosa y lipoproteínas.

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

En 1960 fué aprobado el uso de anticonceptivos orales en los Estados Unidos de Norteamérica y han sido estudiados durante treinta años.

Las fórmulas iniciales eran dosis fijas de estrógenos y progesterona (monofásicos), que se tomaban por 21 días con un intervalo de siete días sin tableta; o cantidades variables - - (multifásicos); la minidosis de los 70s. con sólo progesterona. Fórmulas subsecuentes contenían una dosis secuencial de - estrógenos en las dos primeras semanas y sólo progesterona en las últimas tabletas, las dosis empleadas en anticonceptivos orales de marcas actuales son más bajas que aquellas usadas en los 60s. y 70s. (1, 2, 3, 4).

La tableta combinada, consta de dos componentes, estrógenos y progesterona, se administra diariamente durante tres de cada cuatro semanas; esta combinación impide la ovulación al inhibir la secreción de gonadotropinas, por su efecto principal sobre los centros hipofisarios o hipotalámicos. (5, 6, 7).

El agente progestágeno contenido en la tableta, suprime principalmente la secreción de la hormona luteinizante (LH) mientras que el estrógeno suprime la secreción de la Hormona Folículo - estimulante (FSH). El componente estrogénico proporciona estabilidad al endometrio y potencia la acción de los agentes progestágenos, esta última función ha permitido la reducción de -

la dosis de progestágeno en la tableta. (8).

El progestágeno de la tableta combinada, produce un endometrio que no es receptivo para la implantación del óvulo, un lecho decidual con glándulas agotadas y atrofiadas, el moco se vuelve espeso e impide la migración de los espermatozoides.

Se producen efectos sobre la secreción y movimientos peristálticos en el conducto de la trompa de falopio. (8,4,3).

Las hormonas empleadas en los anticonceptivos orales son esteroides sintéticos o semisintéticos, tanto estrógenos como progestágenos.

Los progestágenos son múltiples, aunque en los últimos años se va reduciendo el número, la investigación y experimentación de nuevos progestágenos sigue en marcha para aumentar su eficiencia y disminuir los efectos secundarios. (4,5,6,7).

Se han efectuado estudios clínicos y epidemiológicos sobre sus efectos colaterales, se considera, en la actualidad, que entre sus efectos indeseables se encuentra el incremento de enfermedades cardiovasculares, específicamente tromboembolismo venoso, infarto del miocardio y accidentes vasculares cerebrales. (7,9,10,11,12,13,14):

Estos riesgos se encuentran principalmente en las fumadoras y en mujeres de más de 35 años, la tromboembolia venosa parece corelacionada con la dosificación de estrógenos y las --

complicaciones arteriales con los componentes, tanto del estrógeno como del progestágeno. (11,12).

La mayor parte de la información de este tema se ha obtenido de estudios realizados en países desarrollados, especialmente estudios que se llevaron a cabo en Inglaterra y los Estados Unidos desde 1968. (7,9,10,11,12,13,14).

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa superficial y profunda en mujeres previamente sanas, en edad reproductiva, no embarazadas, que usan anticonceptivos orales, es de 3 por 1000 mujeres, en tanto en las no usuarias es de 1 -- por 1000 en un año. (6,12).

El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta el primer mes y permanece constante, independientemente de la duración posterior a su uso, un mes después de su interrupción, el riesgo es igual al de las no usuarias. (15).

El riesgo de infarto del miocardio en usuarias actuales de anticonceptivos orales, es cuatro veces mayor que en las no usuarias. (15,16,17,18,19,20,21).

Una explicación posible para el sinergismo entre el tabaco y las tabletas anticonceptivas, es el efecto de las tabletas y del tabaco sobre los niveles de lipoproteínas usadas para el transporte de Colesterol (22,23,24).

Las proteínas más significativas son:

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad que transportan triglicéridos, principalmente Colesterol.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad que transportan Colesterol en el plasma y muestran una relación inversa con el riesgo de cardiopatía coronaria. La reducción de peso y el ejercicio aumentan los niveles de HDL. (8,7,19,18,23 24).

Se ha demostrado también que las tabletas con 50 mg. o más de estrógeno y el consumo de cigarrillo aumentan las LDL y las VLDL, con escasos cambios en las HDL, efecto adverso con respecto a la cardiopatía coronaria. Las tabletas de dosis bajas de estrógenos aumentan o no tienen efecto sobre las HDL, disminuyen las LDL, efecto protector que no se debe sólo al estrógeno, sino que podría reflejar la disminución en el contenido de progesterina. (18,22).

La meta para mejorar el componente progestacional de los anticonceptivos orales, es aumentar la selectividad del progestágeno mediante el logro de un alto grado de eficacia anticonceptiva, mientras disminuyen los efectos secundarios indeseables asociados con los agentes progestacionales existentes. (6,25,26).

La actividad androgénica de los progestágenos actuales resulta en un cambio en el metabolismo de los lípidos, particularmente disminuyendo los niveles de la lipopro

teína del colesterol de alta densidad que está relacionado --
con un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria (27).

Un progestágeno con alta actividad anovulatoria y mínima an-
drogenicidad, ofrecería una ventaja terapéutica en los anti-
conceptivos orales. (27,28,29).

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 30 pacientes del sexo femenino, fértiles, de Agosto de 1990 a Septiembre de 1991 en el Hospital General DR: **DARIO FERNANDEZ F. ISSSTE**, a las que se trataron por seis ciclos de 21 días, cuyos criterios de inclusión fueron:

a) Criterios de Inclusión:

- 1) Mujeres en buen estado general de salud.
- 2) En edad reproductiva (18 - 38 años).
- 3) Con ciclos menstruales regulares.
- 4) Con vida sexual activa regular.
- 5) Clasificación de Papanicolau I, II.
- 6) Descontinuación de cualquier otro método anticonceptivo.
- 7) Prueba de embarazo negativa.

b) Criterios de Exclusión:

- 1) Alteraciones aceptadas comunmente como contraindicaciones.
- 2) Fenómenos Trombo-Flebíticos o Trombo-Embólicos.
- 3) Embolismo pulmonar o Apoplejía cerebral.
- 4) Enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión crónica.
- 5) Cualquier alteración de la función hepática.
- 6) Sangrado vaginal anormal o diagnosticado.

- 7) Conocimiento o sospecha de carcinoma de cualquier parte del organismo.
- 8) Historia de cualquier enfermedad crónica o padecimiento significativo en el pasado, - que pueda contraindicar el uso oral de contraceptivos.
- 9) Lesiones neurovasculares de los ojos o alteraciones visuales serias.
- 10) Clasificación III-V en el exámen Papanicolau.

Durante este estudio, no se usó ninguna otra forma de contracepción.

Se empleo el medicamento en estudio, así como hojas de reporte

El medicamento consistió:

- a) 21 tabletas por ciclo.
- b) Cada tableta contenía 0.250 mg. de NORGESTIMATO y 0.035 mg. de ETINIL ESTRADIOL.

Cada paciente fué evaluada en las visitas de pre-tratamiento, tratamiento y post-tratamiento.

- a) A cada paciente se le efectuó:
 - Historia clínica completa.
 - Exploración física (incluyendo una evaluación de todos los sistemas, con especial atención a

mamas y órganos pélvicos).

- Papanicolau dentro de los 60 días anteriores a la administración del medicamento.

Cada paciente recibió exclusivamente el medicamento suficiente para período de tiempo entre cada visita, instruyéndosele adecuadamente sobre el uso de las tabletas.

Las pacientes fueron revisadas al final de 1, 2, 3 y 6 ciclo - de tratamiento, anotándose los hallazgos en las Hojas de Reporte correspondiente a cada ciclo con la fecha, peso, presión -- sanguínea, etc.

Se practicaron los siguientes Exámenes de Laboratorio al 3o. y 6o. mes:

Hb, Ht, Eritrocitos, Plaquetas, Leucocitos, Glucosa, Urea, Creatinina, Colesterol, Triglicéridos, T. Protrombina, T. Parcial de Tromboplastina.

RESULTADOS .

El promedio de edad de las pacientes en estudio, fué de 27.8 años (Gráfica I). Con un rango de edad de los 15 a los 35 años.

La edad promedio en aparición de menarquía de 11.6 años de edad (Gráfica II).

El 86.7% pertenecieron a Grupo Etnico Mestizo. Un 13.3% a Raza Blanca. (Gráfica III).

De las 30 pacientes que iniciaron el estudio, una de ellas sa lió del mismo en el 4o. ciclo de tratamiento, por presentar - Cefalea intensa; así como sangrado intermenstrual (Gráfica - IV). Las 29 pacientes restantes continuaron con el tratamiento por seis ciclos.

El embarazo no ocurrió durante 178 ciclos de tratamiento. --- 0.0%.

La presión arterial promedio de 117 mmHg al inicio del estudio y de 118 al final del 3o. y 6o. ciclos. La presión diastólica 70 mmHg en el 1er. ciclo, 71 mmHg al 3o. y 70 al final del 6o. ciclo.

No se notaron efectos estadísticamente importantes en el metabolismo de lípidos y carbohidratos.

El colesterol y triglicéridos se mantuvieron constantes duran

te el curso del estudio.

El colesterol inició con 150 mgr/dL y 152 al final del 6o. ciclo (Gráfica IX). Los triglicéridos 140 mg/dL en el 3er. ciclo y 144 al final (Gráfica X).

No hubo cambios significativos en los niveles de glucosa (Gráfica XI).

En los tiempos de coagulación no se encontraron alteraciones.

No sólo fué la combinación de Norgestimato y Etinil Estradiol la efectiva en la prevención del embarazo; sino que también - estuvo asociada con el buen control de los ciclos.

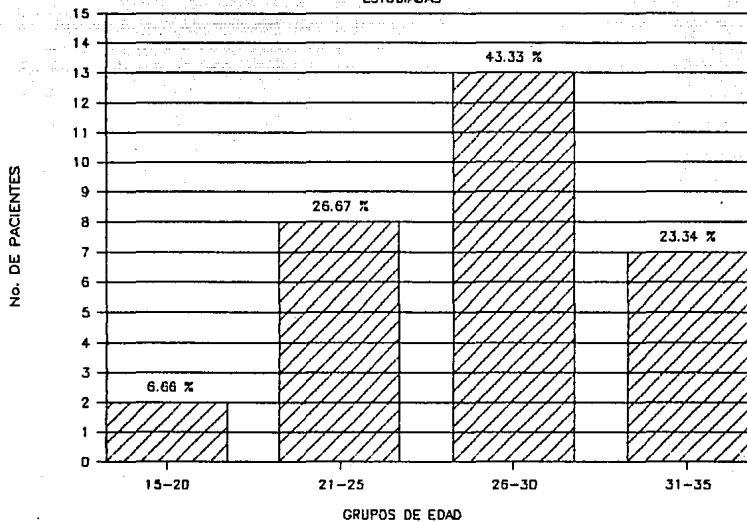
Después de usar la combinación en el primer ciclo, se reportó manchado en un 10.34% de pacientes. En el tercer ciclo un - - 3.44% y al final del sexto ciclo de un 0.0% (Gráfica V).

Las náuseas se presentaron en el primer ciclo en un 20.68%; - en el tercero 13.79% y al final del sexto ciclo 3.44% (Gráfica VI).

La presencia de mastálgia en el 3er. ciclo fué de 10.3% y al final del 6o. ciclo de 3.4% (Gráfica VII).

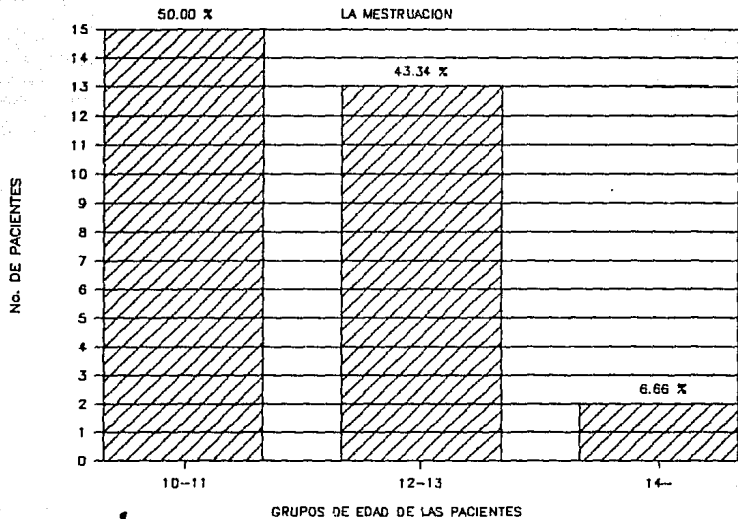
El peso y la presión arterial no cambiaron significativamente durante el curso del estudio, el peso promedio de las pacientes fué de 60.282 Kg.; en el 3er. ciclo de 60.780 Kg. y al - final del 6o. ciclo de 61.531 Kg. (Gráfica VIII).

EDAD DE LAS PACIENTES ESTUDIADAS



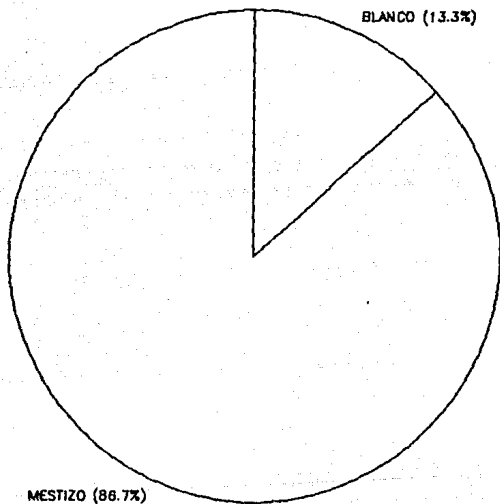
GRAFICA I.

EDAD DE INICIO DE LA MESTRUACION



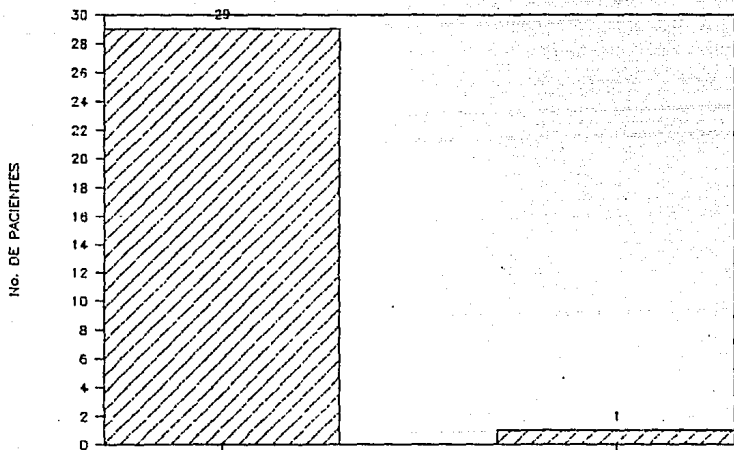
GRAFICA II.

RELACION DE PACIENTES POR
GRUPO ETNICO



GRAFICA III.

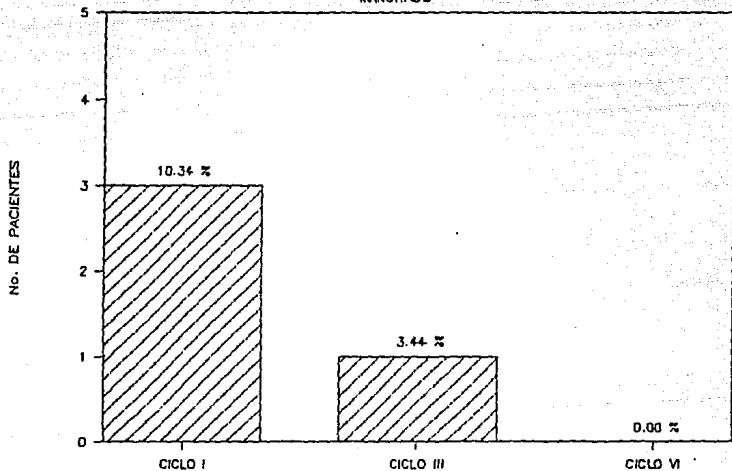
CEFALEA



GRAFICA IV

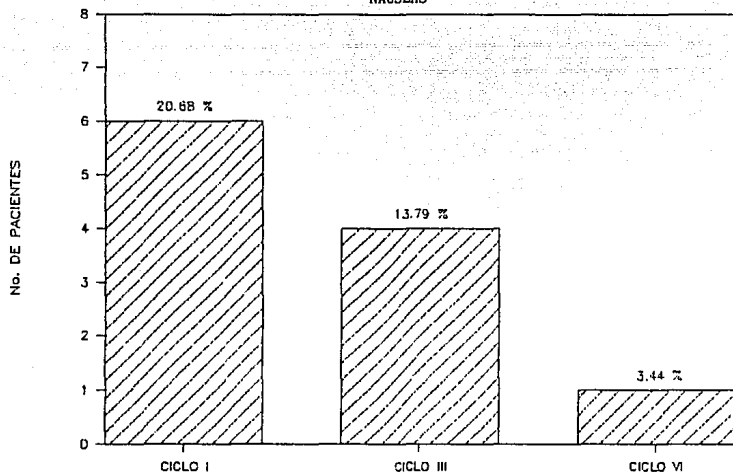
SINTOMATOLOGIA

MANCHADO



GRAFICA V

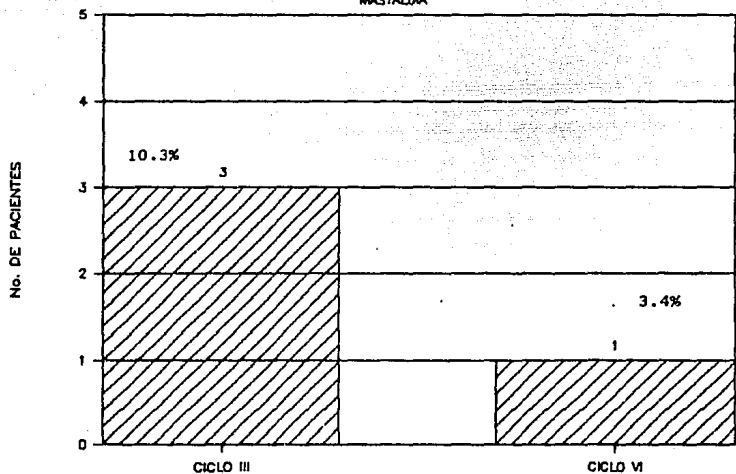
SINTOMATOLOGIA NAUSEAS



GRAFICA VI

PACIENTES QUE PRESENTARON

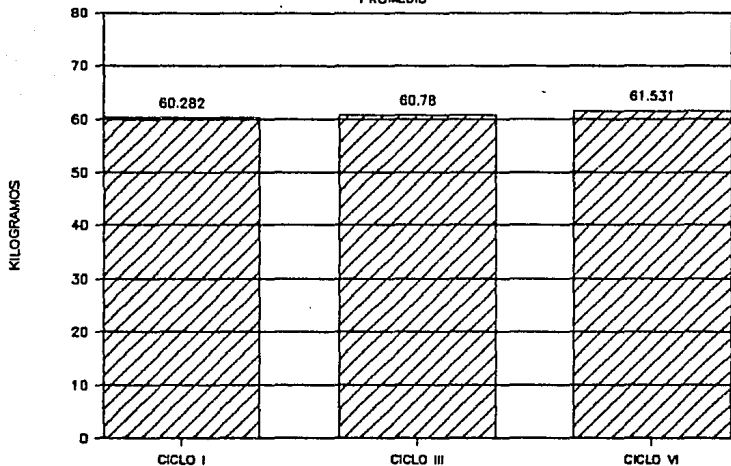
MASTALGIA



GRAPICA VII

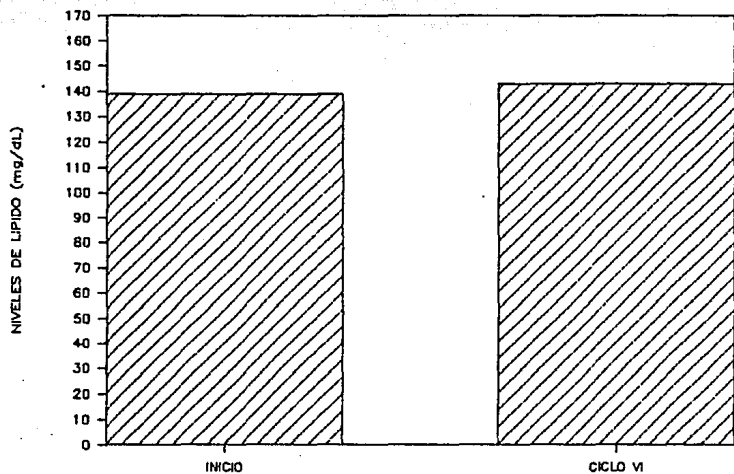
RELACION DE PESO

PROMEDIO



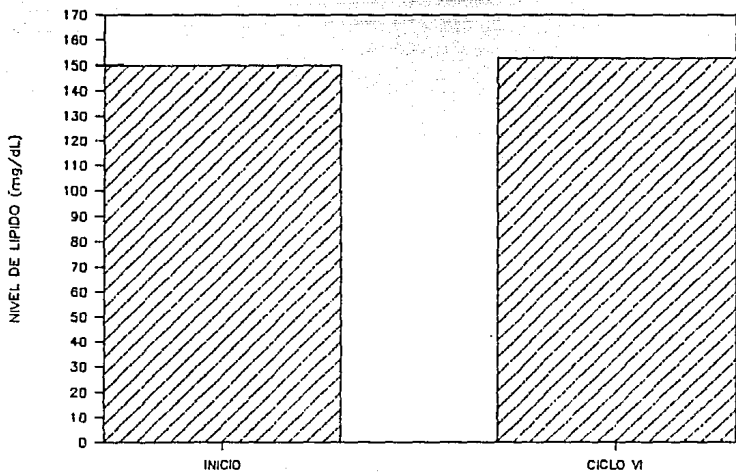
GRAFICA VIII

NIVELES DE TRIGLICERIDOS



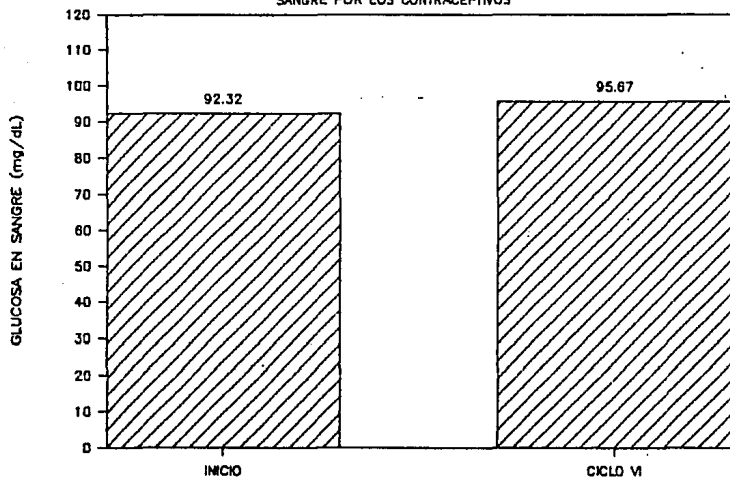
GRAFICA IX

NIVELES DE COLESTEROL



GRAFICA X

EFFECTOS EN LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE POR LOS CONTRACEPTIVOS



GRAFICA XI

D I S C U S I O N .

Basados en los resultados de este estudio, podemos decir que el Norgestimato es bien tolerado y produce un buen control - de los ciclos, con un mínimo de efectos secundarios.

Nuestros resultados concuerdan con otros estudios que se han efectuado por investigadores alemanes, los cuales encontraron baja incidencia en el manchado y sangrado intermenstrual así como cambios poco significativos en los niveles de lípidos y carbohidratos (26,27).

No es tan importante sobreestimar los valores generados por un estudio multicéntrico o desestimar el valor de la investigación derivada de un pequeño Hospital, los dos se complementan y ambos son necesarios para formar una impresión clínica completa de un Contraceptivo Oral.

En este caso, los resultados de un grupo pequeño de 30 mujeres quienes usaron Norgestimato/Etinil-Estradiol durante - - seis ciclos son semejantes con los resultados obtenidos en un estudio reciente de 147 mujeres en un Hospital Alemán durante doce ciclos.

En ambas investigaciones, el uso de Norgestimato fué asociado con una baja incidencia de efectos secundarios y un buen control en el ciclo.

De acuerdo con los investigadores alemanes, la baja incidencia de sangrado intermenstrual, así como otras irregularidades menstruales, observadas con la combinación quizá atribuida a los efectos únicos del Norgestimato en el endometrio.

Existen algunas investigaciones de los efectos endometriales con la combinación Norgestimato/Etinil-Estradiol comparados con otros Contraceptivos Orales (Levonorgestrel).

Biopsias endometriales revelaron cambios del endometrio como edema significativo, formación de coágulo y micropólipos después del uso de Levonorgestrel durante doce ciclos.

Los efectos en el endometrio con el contraceptivo oral que -- contiene Norgestimato, fueron leves con moderado edema y poco frecuente o ausente sangrado, así como formación de coágulo, no se encontraron micropólipos. (30).

Varios bioensayos han demostrado que el Norgestimato es una -- progesterona selectiva con escasa actividad androgénica (31).

El Norgestimato/Etinil Estradiol combinado, ha aparecido con algunas ventajas clínicas, como su excelente tolerancia y la ausencia de cambios significativos en los patrones de sangrado menstrual, signos clínicos y síntomas, es igualmente favorable la falta de efectos significativos en el parámetro metabólico. Sobre todo, la gran selectividad del Norgestimato ha sido asociada con efectos favorables en HDL colesterol, efec-

tos mínimos en la relación HDL/LDL, incremento en los niveles plasmáticos de la globulina portadora de la hormona sexual y sin efecto en los niveles de glucosa e insulina. Esta combinación parece llenar dos de los más importantes requisitos para ser un Contraceptivo Oral.

Aceptable: Control cíclico superior y ausencia de efectos adversos en lípidos y proteínas. Cuando se combinan con su excelente eficacia y tolerabilidad, ésto - se traduce en un alto grado de aceptación por parte de los pacientes.

CONCLUSIONES .

- 1 - La combinación de Norgestimato y Etenil-Estradiol ha demostrado ser eficaz en la prevención del embarazo.
- 2 - Se demostró una excelente tolerabilidad.
- 3 - No se notaron efectos importantes en el metabolismo de lípidos o carbohidratos.
- 4 - Se encontró un ligero incremento de colesterol y triglicéridos durante el 6º. ciclo.
- 5 - No hubo efectos en la formación de fibrina ni sobre la actividad de coagulación.
- 6 - Baja incidencia de sangrado intermenstrual.

BIBLIOGRAFIA.

1. Vessey MP, De V R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report Br Med J 1969;2;651.
2. Goldzicher JW, de la Peña A, Chenault CB, Woutersz TB. Comparative studies of the ethinyl estrogens used in oral contraceptives II. Antiovolatory potency. Am J Obstet Gynecol 1975;122:619
3. Goldzicher JW, Maqueo M, Chenault CB, Comparative studies of the ethinyl estrogens used in oral contraceptives I. Endometrial response. Am J Obstet Gynecol 1975;122:615.
4. S Dexeus Trias D Bes. Anticoncepción Salvat Editores. S.A Reimpresion 1985;30,36.
5. Leon Speroff; Robert H. Glass; Nathan G. Kase. Endocrinología Ginecológica e Infertilidad. Cap 15 Contracepción con Esteroides tercera edición 1986;413-449.
6. Daniel R. Mishell, Jr., M.D. Oral Contraception: Past, Present, and Future Perspectives. International Journal of Fertility. Supplement (1) 1991:7-17.
7. Vessey MP, Mac Pherson K, Johnson B. Mortality Among Women - Participating in the Oxford Family planning. Association Contraceptive Study Lancet; 1977;ii 731.

8. Royal College of General Practitioners, Oral Contraceptives and Health, Pitman Publishing, New York 1974.
9. Meade.TW. Risks and mechaniznes of cardiovascular events in users of oral contraceptives. Amj Obstet Gynecool 1988; 158: 1646. 1
10. Johannes Huber;M.D Clinical Experience with a New Contracep-tiveoral Norgestimate. International Journal of Fertility. Supple-ment (1) ,1991:25-31.
11. Inman WHW;Vessey MP, Westerholm B, et al. Tromboembolic disase and the esteridal content of oral contraceptives; a report to the Comittee on the Safty of Drugs.Br. Med J .19970;2:203.
12. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of daths from pulmonARY, coronay, and cerebral thrombosis and embolism in woman of - child-bearing age. Br Med J 1969;2:193.
13. Royal College of General Practitioners. Oral Contraceptives and Health and Interin Report. Pitman Medical 1974;43-50.
14. Royal College of General Practitic ners. Oral Contraceptions Study:Mortality Among Oral Contraceptives Users. Lancet 1987 ;727.
15. Royal College of General Practitioners Oral Contraceptive study; oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins, JR Coll Gen Pract 28:393, 1978.

16. Bradley D, D Wingerd J, Petitti DB, et al: Serum High density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. N Engl J Med ;1978;299:17-20.
17. Ulrich Tauber, PhD, Wilhelmkuhnz y cols. Pharmacokinetics of gestodene and ethinyl estradiol after oral administration of a monophasic contraceptive. AM J Obstet Gynecol:1990 :163 ;1414-20.
18. Jhon Bonnar.MD;Coagulation effects of oral contraception. Am J Obstet Gynecol ;1987;157:1042-8.
19. Jan A. Gevers Leuven; MD. Effects of oral Contraceptives on lipid Metabolism. Am J Obstet Gynecol,1990;163:1410-3.
20. Wallace RB, Hoover J, Barrett-Comor E. Altered plasma lipid and lipoprotein, AM J. Epidemiol;1980;111-59.
21. Melis GB; Fruzzetti F. A comparative study on the effects of a monophasic etinilestradiol, a triphasic combination containing levonorgestrel and a monophasic combination containing gestodene on coagulatory factors. 1989;126:59
22. Royal College of General Practitioners: Oral Contraception and thrombo-embolic Disease. JR Coll Gen Pract 1970;13:267.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

23. Wallace RB, Howeg J, Barret. Altered plasma lipid and protein levels associated with oral contraceptive and estrogen use. *Lancet* 1979;2:111.
24. Mann JI, Vassey MP, Doll R: Myocardial Infarction in Young - Women with Special reference to Oral Contraception Practice *Brit Med J* 1975;2:241.
25. Briggs MH: Recent biological studies in relation to low dose hormonal contraceptives. *Br J Fam Plan* 1979;5:25-28.
26. Becker H. Supportive European datos on a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69(Suppl 152) 1990:33-39.
27. Corson SL: Efficacy and Clinical profile of a new oral contraceptive containing Norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 69(suppl 152);1990:25-31.
28. Chapedelaine A; Desmarais JL; Derman RJ. Clinical evidence of the minimal androgenic activity of norgestimate *Int J-Fertil;SEp- Oct;1989;3 (5): 347-52.*
29. Robet, Leppin G, Kiesel L, et al: Light and electron microscopic changes in the endometrium caused by the administration of a - Norgestimate containing oral contraceptive(Cilest) *Geburts shife Frauenheilkd* 1986;46:883-891.

30. Rabe T, Leppien G, Kiesel L, et al: Light and electron microscopic changes in the endometrium caused by the administration of a Norgestimate - Containing oral -- contraceptive (Cilest). Geburtshilfe Frauenheilkd. --- 1986; 46:883 - 891
31. Phillips A: The selectivity of a New Rogestin. Acta - - Obstet Gynecol Scand 69; 1990 (Suppl 152): 21-24.