

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

99
2ej



HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

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

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:
GINECO - OBSTETRA
P R E S E N T A ;

DR. BAYARDO ABRAHAM MUÑOZ MARTINEZ



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1993



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.

INDICE

Pág

I	ANTECEDENTES.....	1
II	MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.....	6
III	RESULTADOS.....	11
IV	DISCUSION.....	18
V	CONCLUSIONES.....	19
VI	GRAFICAS.....	20
VII	REFERENCIAS.....	43

I.-ANTECEDENTES

Es ampliamente aceptado que los anticonceptivos orales son el método más efectivo y reversible en el control de la fertilidad.

Ludwig H. fisiólogo de Innubruck Australia, en 1921 propuso por primera vez la esterilización hormonal. En 1929 se identificaron los estrógenos y 1934 la progesterona. (1).

En 1956 Rock, García y Pincus demostraron pruebas clínicas utilizando noretinodrel como anovulatorio. (2).

En 1959 se pone en el mercado la primera fórmula de un anticonceptivo combinado (10mg de noretinodrel y .15mg de mestranol) (1). Desde 1960 se publicaron informes de efectos adversos inducidos por los estrógenos, principalmente fenómenos trombóticos, esto condujo a reducir al mínimo el contenido estrogénico de los anticonceptivos orales, sin alterar su eficacia recomendándose el uso de píldoras con un contenido estrogénico entre 0.050 y 0.030mgs. (3).

Sin embargo la reducción de la dosis de estrógenos no fue suficiente para evitar todos los riesgos posibles de los anticonceptivos orales poniéndose énfasis en el contenido de el gestágeno de las mismas, debido a estudios como los de

Fotherby, los cuales indica que los anticonceptivos orales monofásicos con gestágenos de generaciones anteriores inducían cambios lipídicos adversos tales como descenso en el HDL-C (Lipoproteínas de alta densidad-colesterol) y aumento en el LDL-C (Lipoproteínas de baja densidad-colesterol) con la consiguiente repercusión en un incremento del riesgo de enfermedad coronaria. (4).

Estos hallazgos inducen a la búsqueda de nuevos gestágenos de alta selectividad, naciendo así una nueva generación de anticonceptivos (tercera generación) dentro de los cuales se encuentra: Levonorgestrel, Desogestrel, Gestodeno y Norgestimato motivo del presente estudio. (5).

El norgestimato difiere químicamente de los otros gestágenos disponibles en la actualidad por la presencia de un grupo oxima en el C-3, el grupo 13-Etil y los radicales acetoxi y acetileno en el C-17.

El etinil estradiol es un estrógeno al cual se le agrega un grupo etil en la posición 17.

El norgestimato en combinación con el etinil estradiol (NGT-EE) en una concentración de 0.250mgs de NGT y 0.035 de EE, proporciona, inhibición de la ovulación además de otros efectos que interfieren con la fecundación y la implantación como son, alteración de la consistencia del moco y

alteración endometrial, además de tener efecto cardioprotector aumentando los niveles de HDL-C y mínima actividad androgénica. (10-11).

La acción farmacológica del norgestimato solo o en combinación con el etinil estradiol fue demostrada primariamente en animales apropiados. En ratas Hámsters y conejos el norgestimato inhibe la ovulación efecto potenciado por el etinil estradiol. (6-7).

En perros a altas dosis no producen cambios en la presión sanguínea ni en el gasto cardíaco. (8).

Comparado con el Levonorgestrel y Desogestrel, el norgestimato no tiene efecto androgénico en ratas inmaduras buscando crecimiento prostático. (9). No existe evidencia de teratogenicidad ni toxicidad a altas dosis (un millón mas que en humanos) en animales (8).

La eficacia de la combinación de NGT/EE se evaluó en dos ocasiones en fase 3 ramdomizada, en estudios clínicos comparativos con el contraceptivo oral que se encuentra en el mercado con el nombre de Lo-Ovral. Con ambas combinaciones se obtuvo un alto grado de eficacia en la prevención del embarazo, los efectos adversos en ambas combinaciones fueron similares, excepto en los niveles de HDL que fueron mas altos con el NGT/EE además de presentar mínima androgenicidad. (11-2).

Otros estudios realizados en mujeres, con el objeto de evaluar el efecto de la combinación de NGT/EE sobre las

características del moco cervical, niveles hormonales y el tejido endometrial, proporcionaron resultados correspondientes al mecanismo de acción (supresión de la ovulación) (13).

Estas acciones sugieren que la combinación de NGT/EE puede ofrecer mejores ventajas que los otros contraceptivos orales.

Se planteo el siguiente problema:

¿Podra la asociación de norgestimato/etinil estradiol a dosis de 0.250mgs y 0.035mgs respectivamente inhibir la ovulación de forma efectiva?.

La justificación del presente estudio se basó en el increíble aumento de la población mundial que es uno de los aspectos fundamentales de la época moderna. Se espera que para el año 2000 la población actual de 4.5 mil millones de habitantes sera de 6 mil millones.

El poder de la multiplicación es infinitamente mas grande que el poder de producción substancial del hombre, de ahí la necesidad de controlar la natalidad con métodos eficaces, mínimos efectos indeseables y de fácil manejo.

La combinación de este nuevo progestágenos (NGT) con el (EE) controlara adecuadamente la ovulación, con un mínimo de reacciones secundarias, lo que conducirá a una aceptación aun mejor de este tipo de método por la población femenina

en edad reproductiva.

Los objetivos del estudio fueron:

A.- evaluar en términos de anticoncepción la eficacia del producto.

B.- estudiar los efectos colaterales del producto.

Nuestra hipótesis fue la siguiente:

Si la asociación de 0.250mgs de norgestimato con 0,035mgs de etinil estradiol alcanza concentraciones plasmáticas adecuadas, entonces sera capaz de inhibir la ovulación en forma eficaz con un mínimo de efectos indeseables

La anticoncepción con la asociación de 0.250mgs de norgestimato con 0.035mgs de etinil estradiol es significativamente mas eficaz para inhibir la ovulación, con un mínimo de efectos androgénicos y máxima protección cardiovascular, en comparación con otras combinaciones de anovulatorios orales.

Se trato de un estudio de farmacología clínica en fase 4-descriptivo, experimental, prospectivo y longitudinal (ensayo clínico controlado).

II.- MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio clínico para probar la seguridad y eficacia de un medicamento contraceptivo monofásico (NGT/EE) en 30 pacientes del sexo femenino, fértiles y en edad reproductiva durante un periodo de 6 meses de tratamiento para cada una. Dicho estudio se llevo a cabo en el área de planificación familiar del Hospital Dr. Manuel Gea González en el tiempo comprendido de enero de 1991 a mayo de 1992.

El medicamento consintió en:

A.- 21 tabletas azules

B.- cada tableta contenía 0.250mgs de NORGETIMATO y 0.035mgs de ETINIL ESTRADIOL

CRITERIOS DE INCLUSION:

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

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1).- Alteraciones comunmente aceptadas como
 contraindicaciones
- 2).- Fenómeno tromboflebítico o tromboembólicos
- 3).- Embolismo pulmonar o apoplejía cerebral
- 4).- Enfermedad cardiovascular incluyendo hipertensión
 crónica.
- 5).- Cualquier alteración de la función hepática
- 6).- Sangrado transvaginal anormal
- 7).- Conocimiento o sospecha de carcinoma de cualquier parte
 del organismo
- 8).- Historia de cualquier enfermedad crónica o padecimiento
 significativo pasado, que pueda contraindicar el uso de
 los anticonceptivos
- 9).- Lesiones neurovasculares de los ojos o alteraciones
 vasculares serias
- 10).- Clasificación III y IV con el examen del papanicolaou

PROCEDIMIENTO DE VALORACION DE LA PRIMERA VISITA

A cada paciente incluido se le practico:

- 1).- Historia clínica completa
 - a) Interrogatorio:
 - Antecedentes ginecológicos
 - Interrogatorio por aparatos y sistemas
 - b) Examen físico
 - Signos vitales
 - Exploración de aparatos y sistemas
 - Examen ginecológico

- 2).- Realización del papanicolaou dentro de los 60 días anteriores a la administración del fármaco
- 3).- Administración del medicamento suficiente para el periodo de tiempo entre cada visita
- 4).- Instrucción adecuada sobre el uso de las tabletas

PROCEDIMIENTOS DE LAS VISITAS SUBSECUENTES Y FINAL

- 1).- Las pacientes se valoraron desde el inicio hasta concluir el estudio en forma mensual, se citaron después de la ingesta de las 21 tabletas pero antes de iniciar el siguiente tratamiento
- 2).- Los hallazgos encontrados se anotaron en las hojas de reporte correspondientes a cada ciclo con la fecha del evento (menstruación, signos vitales y patrones de sangrado)
- 3).- Se practicaron al inicio tercero y sexto mes los siguientes exámenes de laboratorio: biometría hemática, análisis de orina y química sanguínea
- 4).- Se anoto cualquier tipo de molestias relacionadas al tratamiento
- 5).- Fueron registrados los efectos secundarios que ocasionaron suspensión del estudio incluyendo: acné, amenorrea, edema, adelantos del sangrado, mastalgia, cloasma, depresión, mareos, dismenorrea, caída del cabello, cefalea, prurito, calambres en piernas,

disminución de la libido, aumento de la libido, náuseas, vómito, nerviosismo, tensión premenstrual, manchado, colporrea, pérdida o aumento de peso entre otros

- 6).- Al concluir el estudio se realizó nuevamente examen físico completo

PARAMETROS DE VALORACION

El parámetro de valoración que se determinó para la eficacia del tratamiento fue el índice de embarazos

Los parámetros para determinar la seguridad fueron:

PARAMETRO	VALORACION
A) Peso	Kg
B) Presión sanguínea	mm de Hg
C) Duración del periodo intermenstrual	Días
D) Cantidad de sangrado (toallas por día)	Ninguno Ligero (1 a 2) Promedio (3 a 4) Abundante (5 o mas)
E) Dismenorrea	Ninguna Leve Moderada severa
F) Tensión premenstrual	Ninguna Leve Moderada Severa

III RESULTADOS

Del estudio realizado a las 30 pacientes del sexo femenino, la edad promedio fue de 24 años con una desviación estandard de 4 años, la paciente de menor edad fue de 18 años y la de mayor edad fue de 38 años. (gráfica 1).

ANTECEDENTES MENSTRUALES

La edad promedio de inicio de la menarca fue de 13 años con una desviación estandard igual a 1 año; el número promedio de días del ciclo fue igual a 28 días con una desviación estandard de 3.5 días; el promedio de días con sangrado fue de 4 días y la cantidad de sangrado resulto el promedio (3 a 4 toallas sanitarias por día). (gráfica 2).

EXAMEN FISICO

El examen físico que se practicó en todas las pacientes al inicio y al concluir el estudio no se encontró ningún dato patológico. Solo 3 pacientes presentaron las siguientes alteraciones: en extremidades inferiores (varices superficiales), gastrointestinal (colitis nerviosa) y en mamas (pequeñas tumoraciones, correspondiente a mastopatía fibroquística).

PACIENTES QUE DESCONTINUARON EL ESTUDIO

Un total de 9 pacientes (30%) descontinuaron el estudio de las cuales 1 paciente en el cuarto mes lo hizo por la presencia de vómitos y nauseas de moderada intensidad, otra por deseo de embarazo y el resto por perdida del seguimiento siendo los principales motivos:

- Violación del protocolo, no tomo dos ciclos (1 caso)
- Suspensión del tratamiento por decisión del médico por falta de interés de la paciente (1 caso)
- Cambio de residencia (2 casos)
- Se ignora la causa (3 casos). (gráfica 23)

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO

EFICACIA DEL CONTRACEPTIVO

En la 30 pacientes estudiadas en un periodo de 6 meses, una paciente presento retraso menstrual con una prueba de embarazo positiva en el último mes de tratamiento. este evento fue totalmente atribuido a falla de la paciente para seguir las indicaciones precisas que marcaba el protocolo, ya que tuvo largos periodos sin tomar el medicamento (11 días) lo cual suprime el efecto anticonceptivo en forma radical por tanto este caso no se considera falla del tratamiento.

PESO PROMEDIO

El peso promedio de las pacientes durante el tratamiento no sufrió ningún cambio durante todo el estudio, se conservo en 55 Kgrs. con una desviación estandard de 10 Kgrs. (gráfica 3).

PRESION SANGUINEA

En relación a la presión no se encontraron grandes modificaciones ya que la presión sistólica al inicio y al final fue de 113-114 mm Hg con una desviación estandard de 5 mm Hg.

La presión diastólica tampoco presento alteraciones en sus cifras conservándose en promedio 72 a 75 mm Hg, con una desviación estandard de 5 mm Hg (gráfica 4,5).

PERIODO INTERMENSTRUAL

Al inicio del tratamiento el 63% presento un periodo intermenstrual menor de 30 días conservando más o menos esos mismos porcentajes al finalizar el ciclo. Los días promedio al principio del tratamiento fue de 29.7 días con una desviación estandard de 2.4 días; al finalizar el promedio era de 29.6 días con una desviación estandard de 3 días (gráfica 6).

NUMERO DE DIAS DE SANGRADO

El número promedio de días de sangrado que presentaron las pacientes fue alrededor del 90% de los casos entre 2 y 4 días durante el tiempo que se administro el tratamiento (gráfica 7).

TENSION PREMENSTRUAL

En el primer mes del estudio el 97% de las pacientes no presento tensión premenstrual, a medida que transcurría el tratamiento el porcentaje se incremento al 100%, es decir que al finalizar el estudio ninguna de las pacientes tuvo tensión premenstrual. (gráfica 8).

CANTIDAD DE SANGRADO

Más de la mitad de las pacientes (70%) presentaron un sangrado ligero (una a dos toallas sanitarias por día), durante todo el tratamiento). (gráfica 9).

PRESENCIA DE DISMENORREA

La mayoría de los casos no presento dismenorrea, con un porcentaje entre el 80 y 100% durante todo el tratamiento. (gráfica 10).

EXAMENES DE LABORATORIO

HEMATOLOGIA

Se realizaron determinaciones de hemoglobina, hematocrito, número de eritrocitos y leucocitos encontrándose los siguientes resultados: la concentración media de hemoglobina al inicio, tercero y sexto mes presentaron cifras muy similares entre 13.77 y 14.02 gr. por 100 ml. con una desviación estandard igual a 1. (gráfica 11).

Las mediciones que se realizaron de la concentración media de hematocrito estuvieron entre 40.52 a 41.57% con una desviación estandard entre 2.18 y 2.47%, se observo poca variación de dichas concentraciones. (gráfica 13).

El promedio en el número de eritrocitos vario entre 4.62 a 4.77 con una desviación estandard entre 0.36 y 0.31 millones por mm³. (gráfica 12).

En relación a los leucocitos el promedio vario entre 8.26 a 7.75 con una desviación estandard entre 1.7 y 1.6 por 10 al cubo (gráfica 14), observándose también pocas modificaciones.

QUIMICA SANGUINEA

Se realizaron más concentraciones de glucosa, urea, creatinina, colesterol y triglicéridos encontrándose los siguientes resultados: la concentración media de glucosa durante el estudio se mantuvo en 87 mg/dl con una desviación

estandard de 7 (gráfica 15).

También la concentración media de urea se sostuvo en cifras de alrededor de 9 gr. con una desviación estandard de 2 gr. (gráfica 16).

La creatinina presento cifras estables con un promedio de 0.8 y una desviación estandard de 0.2 (gráfica 17). Las cifras promedio de colesterol fueron de 175-188 mg/dl con una desviación estandard de 36 en las tres mediciones que se realizaron (gráfica 18).

La concentración media de triglicéridos se mantuvo en 139-162 mg/ml con una desviación estandard de 62.7 (gráfica 19).

PRUEBAS ORDINARIAS DE TENDENCIA HEMORRAGICA

El tiempo de protrombina conservó cifras promedio de 81-85% con una desviación estandard de 33 a 25% (gráfica 20). El tiempo parcial de tromboplastina tuvo cifras medias de 28 a 30 seg. en las mediciones que se realizaron con una desviación estandard de 6 (gráfica 21).

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos que se presentaron fueron: nauseas, manchado, mareo y vomito. Al inicio del estudio la mitad de las pacientes presentaron manchado disminuyendo a medida que continuaron el estudio, conservándose al finalizar este un 29%; la duración del manchado en la mayoría de las pacientes era de un día después del sangrado.

Las nauseas al principio del estudio se observo en 9 pacientes y solo una de ellas permaneci6 con nauseas hasta concluir el estudio, como ya se menciono anteriormente una paciente suspendi6 el tratamiento por esta causa.

En el tercer mes del estudio dos pacientes presentaron vomito solo una paciente continuo con el hasta el 5º mes (gráfica 22).

IV DISCUSION

Como se pudo observar en el presente estudio, el NGT a dosis de .250 mg en combinación con EE a dosis de 0.035 mg, mostró las tres características fundamentales que se piden a un anticonceptivo oral combinado (máxima seguridad anticonceptiva 99%, buen control del ciclo y ausencia o mínimos efectos secundarios), como es lo referido por la literatura mundial para los anticonceptivos de tercera generación (18).

En cuanto a la efectividad anticonceptiva del NGT/EE en comparación con otros compuestos es muy parecida, sin embargo existen estudios que afirman que el norgestimato aumenta significativamente los niveles de HDL-C, además aumenta los niveles de SHBG (globulina fijadora de hormona sexual) las cuales se unen a los andrógenos previniendo androgenicidad. (14-15-16). Por otra parte se ha estudiado la utilización de dosis más bajas de NGT .180 mg. en comparación con .250 mg. ambas dosis mostraron igual efectividad de supresión del eje H/H/O y alteración del moco cervical. Pero con dosis bajas (.180 mg.), existen niveles altos de estriol (E2), razón por la cual se utiliza la dosis de .250 mg. (17).

Los nuevos progestágenos de tercera generación se caracterizan fundamentalmente por su intensa actividad progestacional, lo que les confiere una elevada efectividad empleado a bajas dosis así como una baja actividad

androgénica y mínimos efectos colaterales lo que implica un menor impacto metabólico negativo. (18).

No parecen existir características clínicas significativas entre los nuevos gestágenos siendo así los anticonceptivos orales de elección en la década de los 90's.

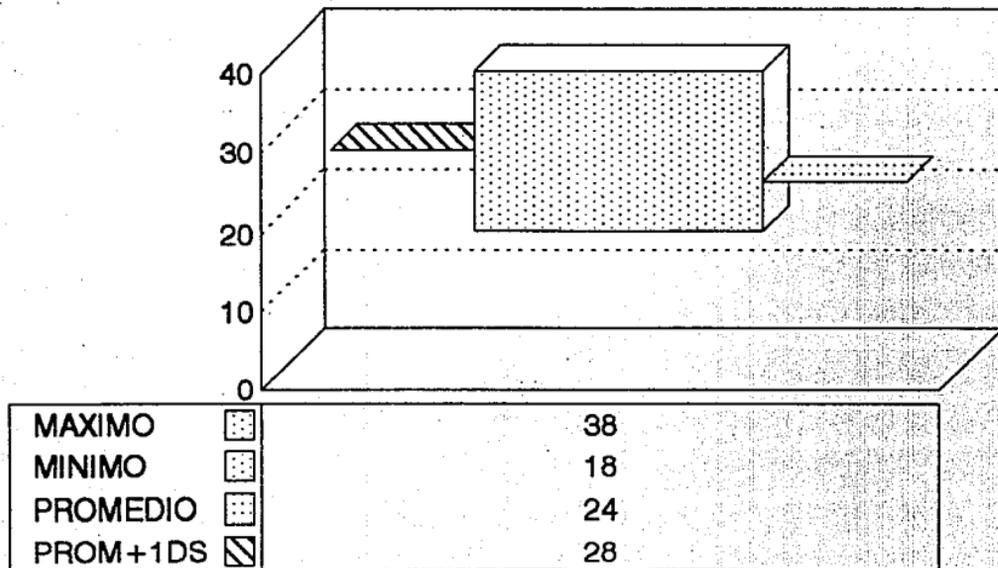
IV CONCLUSIONES

1.- Del presente estudio se concluye que la combinación de NGT/EE en régimen monofásico tiene una eficacia anticonceptiva del 100% cuando son respetados los lineamientos habituales en la terapia anticonceptiva. El caso en que por violaciones graves al protocolo presentó amenorrea y prueba de embarazo positiva, es atribuido totalmente a falla de la pacientes y no del medicamento.

2.- Los efectos adversos que se presentaron fueron en su mayoría leves y en gran parte de los casos disminuyeron durante el transcurso del tratamiento.

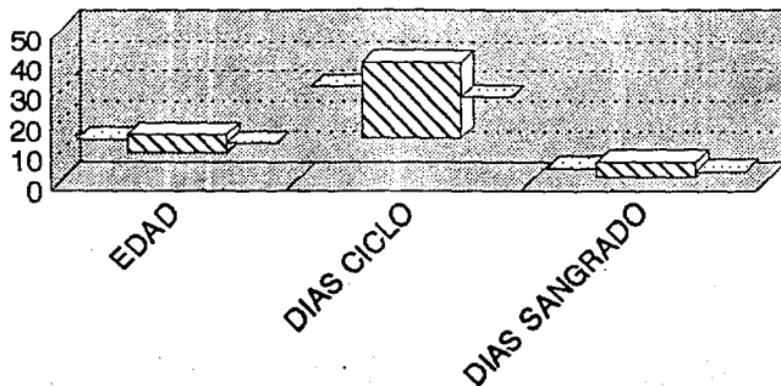
En resumen se concluye que la combinación de NGTA/EE manejada en nuestro estudio es un medicamento anticonceptivo eficaz, seguro y bien tolerado, en el régimen monofásico utilizado.

PACIENTES SEGUN EDAD



GRAFICA 1

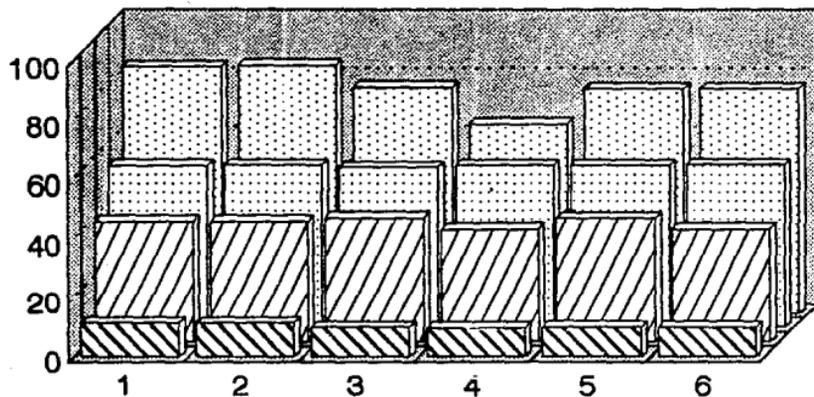
PACIENTES CON TRATAMIENTO DE NORMOGESTIMATO/ETINIL-ESTRADIOL
 COMO CONTRACEPTIVO ORAL SEGUN ANTECEDENTES MENSTRUALES



MAXIMO		16	40	7
MINIMO		10	15	2
PROMEDIO		13.1	28.3	4
PRO+1DS		14.4	31.8	5

GRAFICA 2

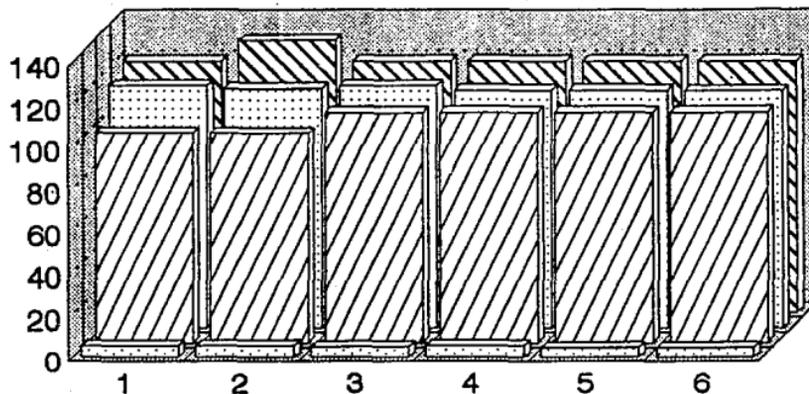
PACIENTES SEGUN PESO



SUPERIOR	84	84.5	77	64.5	76.5	76.5
PROMERIO	55.01	55.32	54.6	55.3	55.3	55.6
INFERIOR	41.5	41.5	42.6	39	42.5	39
PESO	11.1	11.3	9.7	9.5	9.9	9.9

GRAFICA 3

PACIENTES SEGUN PRESION SISTOLICA

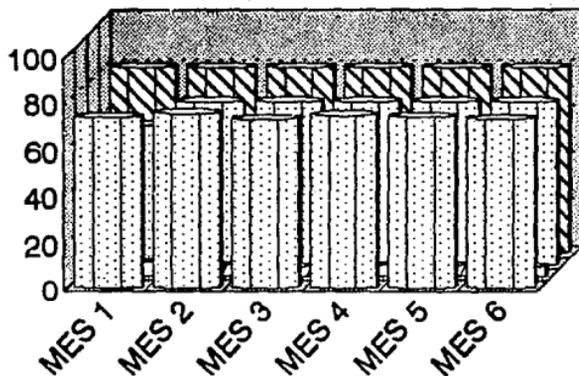


SUPERIOR		120	130	120	120	120	120
PROMERIO		115.5	114.3	115.4	113.2	113.2	113
INFERIOR		100	100	110	110	110	110
PRESION		5.7	5.7	5.1	5.7	4.8	4.6

GRAFICA 4

PACIENTES SEGUN PRESION DIASTOLICA

PRESION (mmHg)

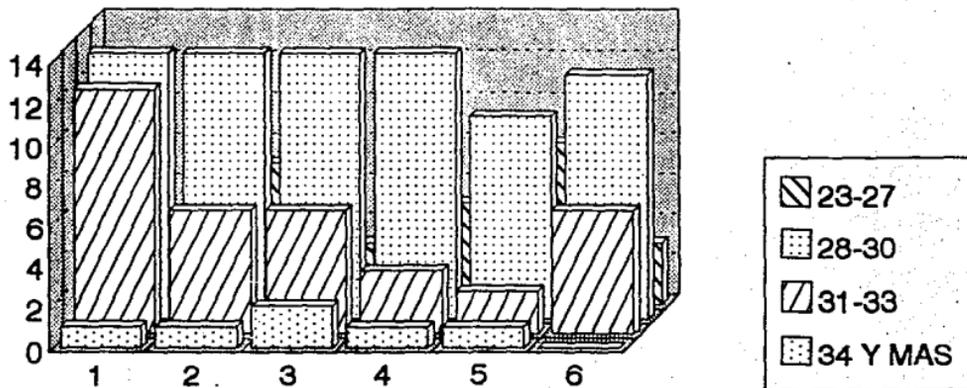


LIMITE SUPERIOR		80	80	80	80	80	80
LIMITE INFERIOR		60	70	70	70	70	70
DESVIACION ESTANDAR		6.3	5.1	4.4	5	4.8	4.4
PROMEDIO		73.3	75	72.5	74.1	73.3	72.4

GRAFICA 5

PACIENTES SEGUN PERIODO INTERMESTRUAL

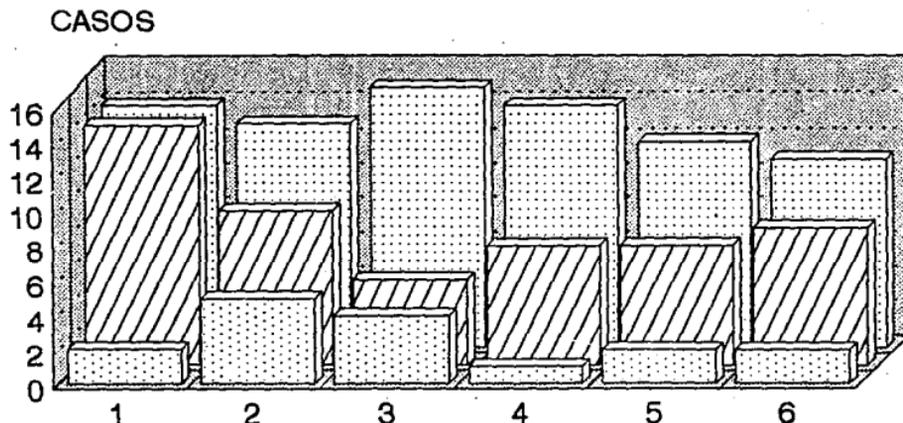
SMES 1



23-27	4	7	3	5	8	3
28-30	13	13	13	13	10	12
31-33	12	6	6	3	2	6
34 Y MAS	1	1	2	1	1	0

GRAFICA 6

PACIENTES SEGUN NUMERO DE DIAS DE SANGRADO



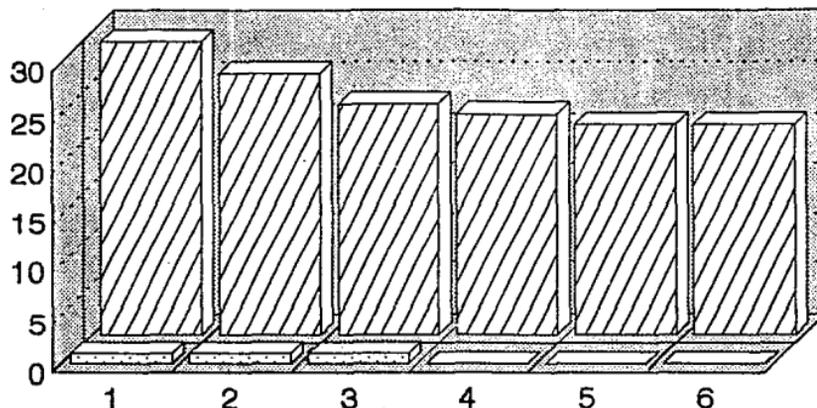
2	A	3	14	13	15	14	12	11
4			14	9	5	7	7	8
5			2	5	4	1	2	2

MESES

GRAFICA 7

PACIENTES SEGUN TENSION PREMENSTRUAL

CASOS

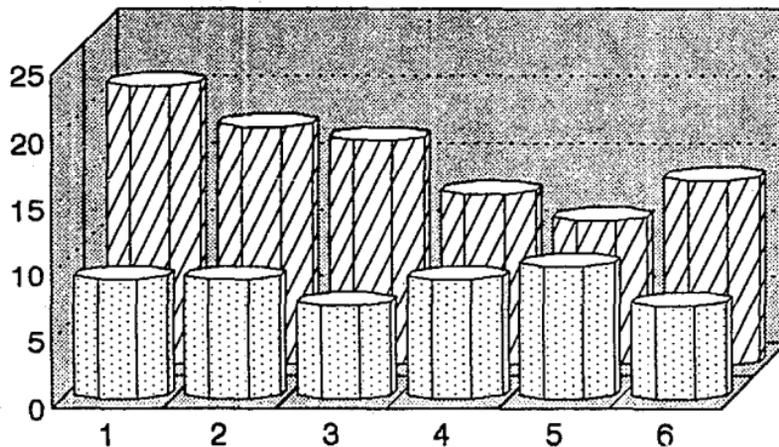


NINGUNO	29	26	23	22	21	21
LEVE	1	1	1	0	0	0

DIAS

GRAFICA 8

PACIENTES SEGUN CANTIDAD DE SANGRADO

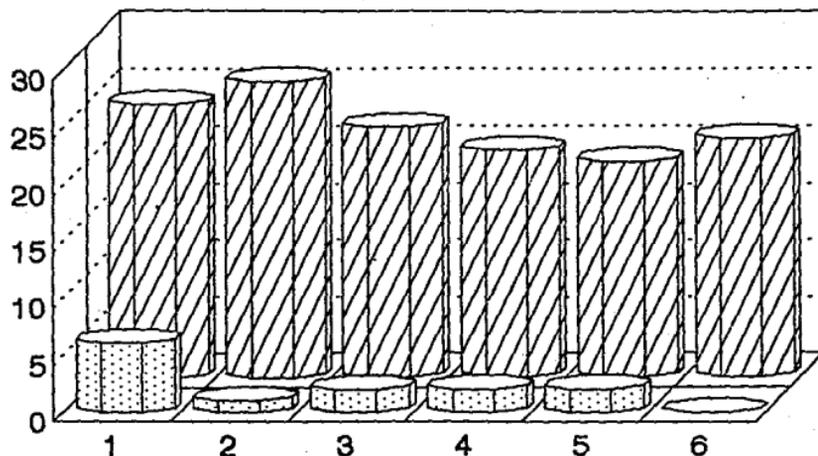


LIGERO		21	18	17	13	11	14
PROMEDIO		9	9	7	9	10	7

MESES

GRAFICA 9

PACIENTES SEGUN PRESENCIA DE DISMENORREA

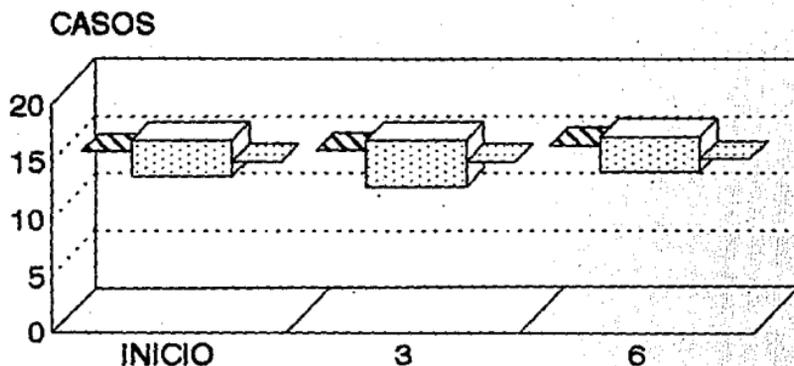


NINGUNO	24	26	22	20	19	21
LEVE	6	1	2	2	2	0

MESES

GRAFICA 10

PACIENTES SEGUN HEMOGLOBINA



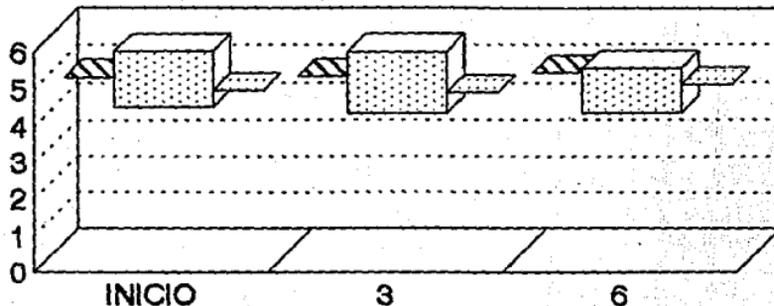
MAXIMO		15.7	15.7	16
MINIMO		12.5	11.6	12.9
PROMEDIO		13.77	13.76	14.02
PRO+1DS		14.69	14.78	15.24

MESES

GRAFICA 11

PACIENTES SEGUN ERITROCITOS

CASOS

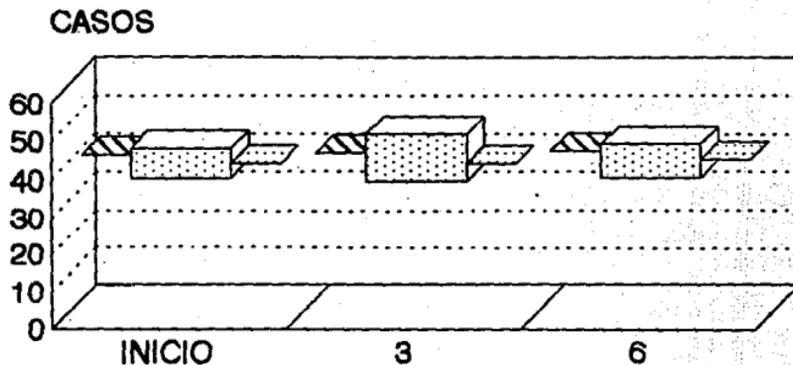


MAXIMO		5.67	5.66	5.2
MINIMO		4.18	4	4
PROMEDIO		4.62	4.55	4.77
PRO+1DS		4.98	4.99	5.08

MESES

GRAFICA 12

PACIENTES SEGUN HEMATOCRITO



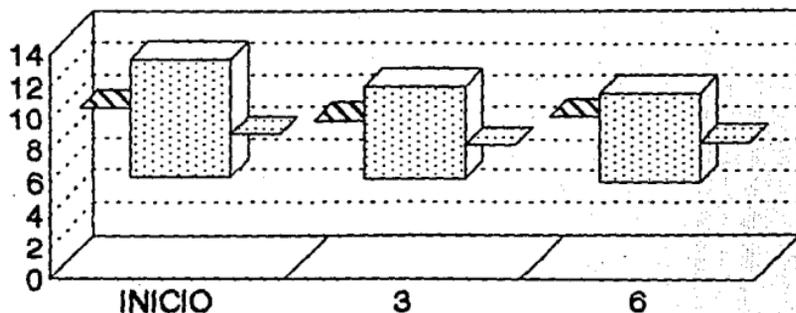
MAXIMO		44.6	48.4	45.8
MINIMO		36.8	35.8	36.7
PROMEDIO		40.52	40.57	41.57
PRO+1DS		42.7	43.43	44.04

MESES

GRAFICA 13

PACIENTES SEGUN LEUCOCITOS

CASOS

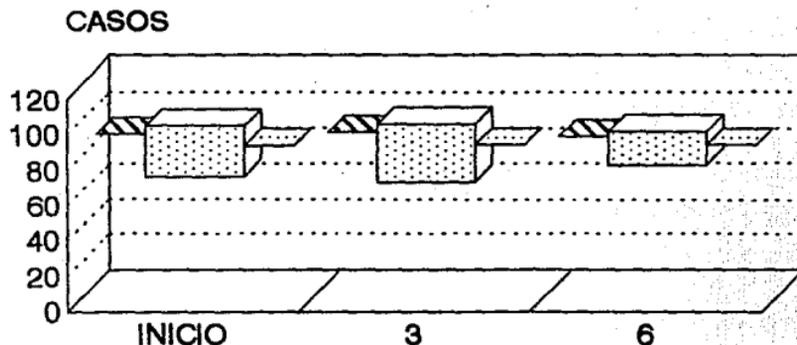


MAXIMO		12.9	11.2	10.8
MINIMO		5.5	5.4	5.2
PROMEDIO		8.26	7.59	7.75
PRO+1DS		9.9	9.11	9.36

MESES

GRAFICA 14

PACIENTES SEGUN GLUCOSA



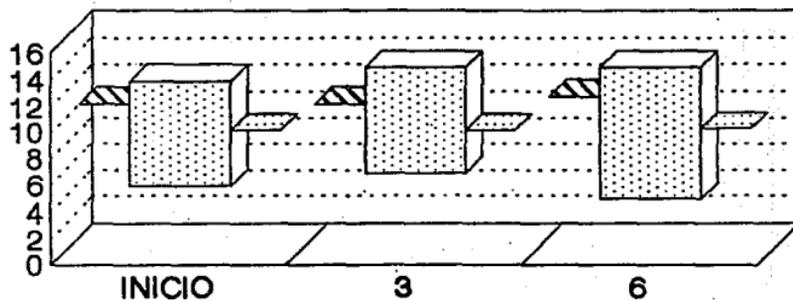
MAXIMO		98	99	95
MINIMO		70	67	76
PROMEDIO		86.5	87.2	86.9
PRO+1DS		93.12	94.09	91.83

MESES

GRAFICA 15

PACIENTES SEGUN UREA

CASOS

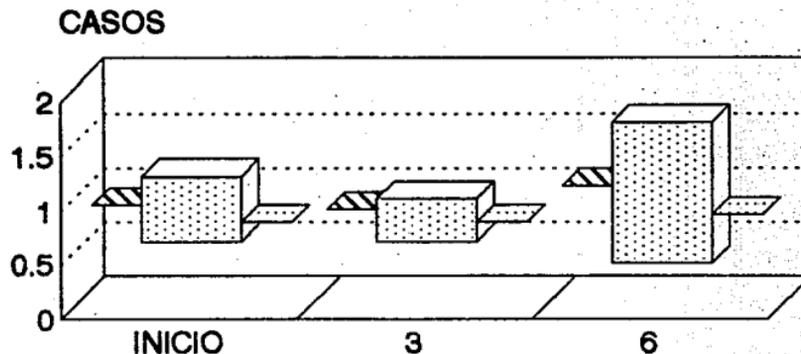


MAXIMO		13	14	14
MINIMO		5	6	4
PROMEDIO		9.3	9.3	9.4
PRO+1DS		11.32	11.31	11.83

MESES

GRAFICA 16

PACIENTES SEGUN CREATININA



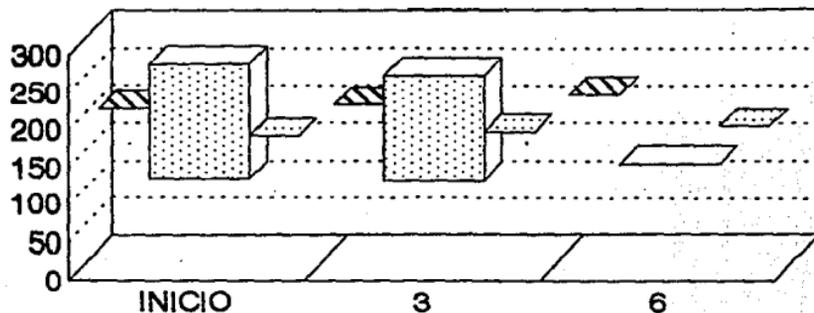
MAXIMO		1.2	1	1.7
MINIMO		0.6	0.6	0.4
PROMEDIO		0.78	0.78	0.85
PRO+1DS		0.94	0.9	1.12

MESES

GRAFICA 17

PACIENTES SEGUN COLESTEROL

CASOS



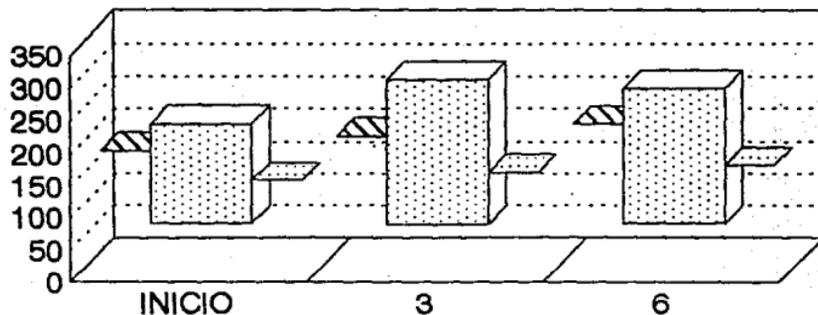
MAXIMO		271	255	137
MINIMO		118	116	137
PROMEDIO		174.5	179.5	187.5
PRO+1DS		210.9	216.25	230.5

MESES

GRAFICA 18

PACIENTES SEGUN TRIGLICERICIOS

CASOS

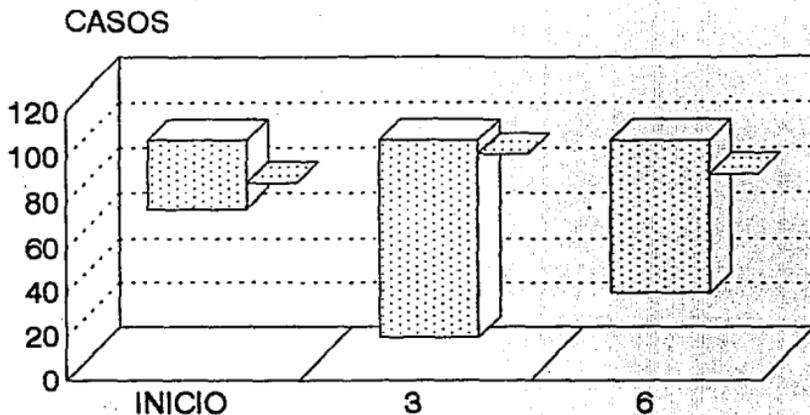


MAXIMO	226	294	280
MINIMO	70	69	70
PROMEDIO	139.15	151.6	162.5
PRO+1DS	185.88	207.9	225.2

MESES

GRAFICA 19

PACIENTES SEGUN TIEMPO DE PROTROMBINA



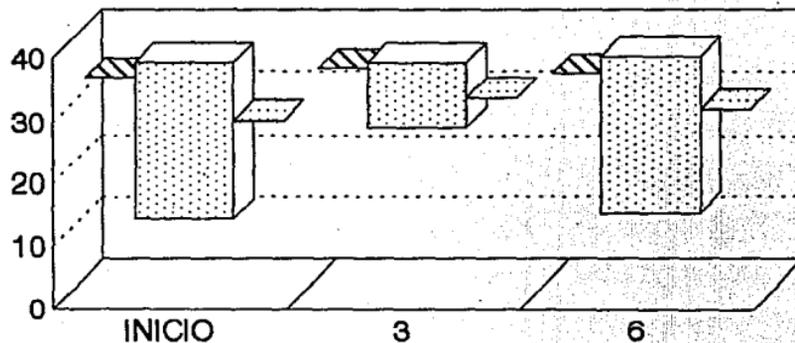
MAXIMO	100	100	100
MINIMO	70	12	32
PROMEDIO	81.29	93.89	85.13

MESES

GRAFICA 20

PACIENTES SEGUN TIEMPO PARCIAL DE TROMBO PLASTIA

CASOS

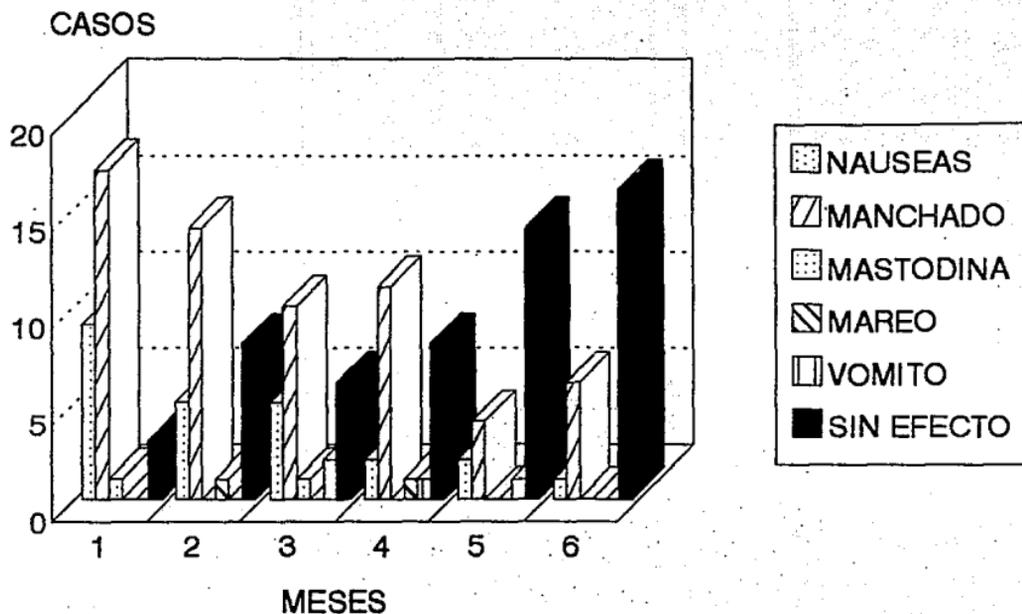


MAXIMO		37	37	38
MINIMO		12	27	13
PROMEDIO		28.04	31.39	29.67
PRO+1DS		34.47	36.04	35.2

MESES

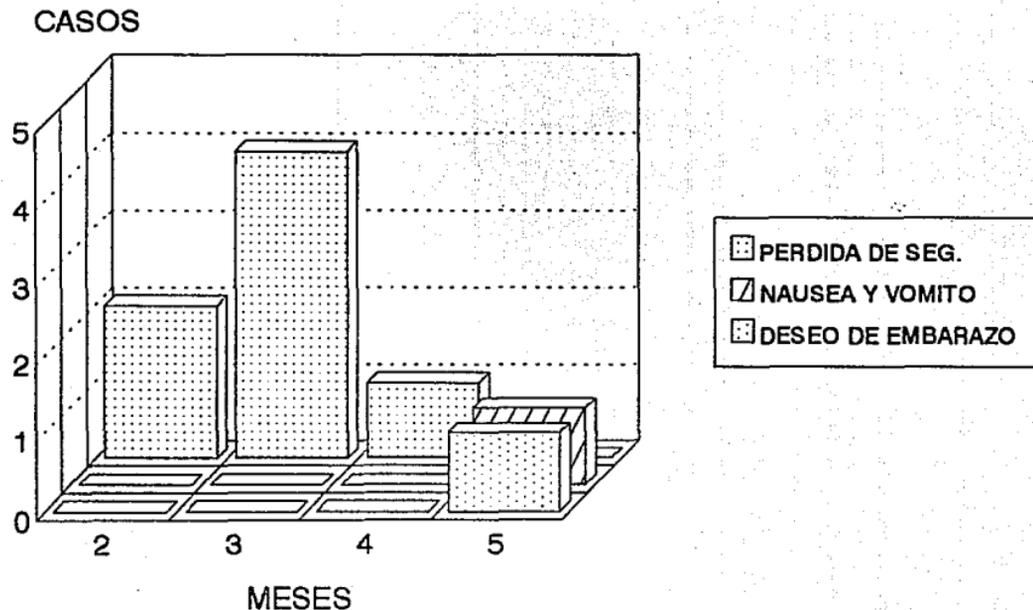
GRAFICA 21

PACIENTES SEGUN REACCIONES ADVERSAS



GRAFICA 22

PACIENTES SEGUN MOTIVO DE SUSPENSION



GRAFICA 23

REFERENCIAS

- 1.- Ronald L. Kleinman, MANUAL DE PUBLICACIONES MEDICAS (FIPF) FEDERACION INTERNACIONAL DE PLANIFICACION FAMILIAR, Londres Inglaterra, 1981.
- 2.- Santiago Dexeus y col., ANTICONCEPCION, Edit. Salvat, Barcelona España, 1984.
- 3.- León Speroff y col., ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA E INFERTILIDAD , 3ª edición, edit. Toray, Barcelona, 1986.
- 4.- Rubio Lotvin B; González A. R., EFECTOS CLINICOS Y SOBRE EL METABOLISMO LIPIDO DE ANTICONCEPCION ORAL. Revista americana de fertilidad y esterilidad, 1991, 5:17-25.
- 5.- Max Elstein. UN NUEVO PROGESTÁGENOS ESPECIFICO PARA LA CONTRACEPCION ORAL A BAJAS DOSIS. Edit. The Parthenon Publishing Group Inc., New Jersey U.S.A., 1989.
- 6.- Hahn D.W. INHIBITION OF OVULATION IN RATS WHIT NORGESTIMATE. LHRH, Challenge test. BR 1326. A 7740, 1984 julio 31.
- 7.- Hahn D. W. INHIBITION OF OVULATION IN RATS WHIT ORALLY ADMINISTERED NORGESTIMATE AND ETHINYL ESTRADIOL. BR 1315. A 7672, 1984 June 28.
- 8.- Abrams, L. S. Chasin, M. and Weithaub, H.S. DISPOSITION OF NORGESTIMATE (ORF 10131) IN RATS, DOGS AND MONKEYS: PHACE II EFFECT OF ETHINYL ESTRADIOL ON THE DISPOSITION OF NORGESTIMATE. BR 1085 A. 2746, 1978 June 5.
- 9.- Phillips, A. and D. W. Hahn. THE PROGESTATIONAL AND ANDROGENIC ACTIVITIES OF NORGESTIMATE (ORF 10131) COMPARED TO THOSE OF OTHER PROGESTINS USING ORAL ADMINISTRATION. BR

1281. A 5553., 1983 november 18.

10.- Harald Becker. SUPPORTIVE EUROPEAN DATA ON A NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING NORGESTIMATE. Acta. Obstet. Gynecol. Suppl. 1990, 152:33-39.

11.- Alcide Chapdelaine. CLINICAL EVIDENCE OF THE MINIMAL ANDROGENIC ACTIVITY OF NORGESTIMATE, Int./Fertil. 1989 34(5).

12.- Estphen L. Corson. EFFICACY AND CLINICAL PROFILE OF A NEW ORAL CONTRACEPTIVE CONTAINING NORGESTIMATE. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. 1990, 152: 25-31.

13.- M. E. Hull and K. S. Moghissi. EFFECTS OF NORGESTIMATE .250Mg IN COMBINATION WITH ETHINYL ESTRADIOL .035Mg ON CERVICAL MUCUS. Adv. Contracept. 1986, 2:71-77.

14.- Audrey Phillips Etal. PRECLINICAL EVALUATION OF NORGESTIMATE, A PROGESTIN WITH MINIMAL ANDROGENIC ACTIVITY. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992 October 167:1991-6.

15.- Benno Runnebaum Etal. THE EFICACY AND TOLERABILITY OF NOSGESTIMATE-EE (.250Mg AND .035Mg): RESULTS OF AN OPEN, MULTICENTER STUDY OF 59,701 WOMAN. Am. J. Obstet. Gynecol. June 1992; 166:1963-8.

16.- Jacques Bringer. NORGESTIMATE: A CLINICAL OVERVIEW OF A NEW PROGESTIN.) Am. J. Obstet Gynecol. June 1992;116:1969-77.

17.- Effi Eyong Et al. EFFECTS OF .180Mg AND .250Mg NORGESTIMATE ON PITUITARY OF VARIAN FUNTION AND CERVICAL MUCUS. Fertility And Estirility, November 1988; 50-5.

18.- James Trussell and Barbara Vaughan. CONTRACEPTIVE USE PROJECTION: 1990 TO 2010. Am. J. Obstet. Gynecol. October 1992; 167:1160-4.