

Administración Continua de 30 Microgramos de d-Norgestrel como Anticonceptivo en 349 mujeres durante 4.481 Ciclos.

*Guillermo López Escobar, Hugo Willomitzer, Jaime Ramírez Sánchez,
José D. Castillo*.*

Desde el informe inicial en 1954 a la Conferencia Internacional de Planificación Familiar reunida en Tokio, en la que Pincus (1) presentó sus primeras experiencias sobre ovulostasis hormonal en humanos, la anticoncepción oral ha venido orientándose hacia una reducción gradual en la dosis de los compuestos usados, con el pensamiento de que cuanto más baja sea ésta, menor debe ser su repercusión antifisiológica y probablemente menores sus efectos secundarios.

Asimismo, en un esfuerzo por mejorar su aplicación clínica, a través de la literatura médica se han sugerido diversos esquemas de tratamiento, en donde se utiliza un número variado de tabletas, colores y presentaciones diferentes, tabletas placebo, etc. Teniendo en mente la dificultad que las pacientes tienen en usar compuestos que deben tomar de acuerdo con determinadas épocas de su ciclo, lo cual las obliga a lle-

var un control calendario, causa de muchos olvidos y fallas en la terapéutica, se piensa en algunos sectores que tal vez sería más conveniente la administración continua, diariamente sin interrupción, de una misma tableta, con lo que podría llegarse a formar una especie de reflejo condicionado en la ingestión de la píldora.

Por otra parte, ante el creciente número de trabajos científicos (2-3-4), que atribuyen los, aunque mínimos, posibles efectos nocivos de los anticonceptivos orales a su componente estrogénico, parece juiciosa la tendencia a utilizar sustancias puramente progestacionales sin combinarlas con ningún tipo de estrógeno. Una de estas sustancias es el Norgestrel, progestágeno sintético, químicamente relacionado con los derivados de la 19-nortestosterona. Edgren (5) ha resumido sus propiedades en la siguiente forma: "En pruebas para determinar su efecto pro-

* Agradecemos el suministro del compuesto y la ayuda financiera prestada por la casa Schering A.G. Berlin/Bergkamen para la ejecución de este trabajo.

* Fundación para Investigaciones Hormonales — Bogotá - Colombia.

gestacional (Test de Clauberg, McGinty de mantenimiento del embarazo y de retardo del parto.), el Norgestrel es cualitativamente similar a la progesterona, aunque considerablemente más potente y altamente efectivo por vía oral. Es uno de los antagonistas estrogénicos más potentes ensayados. No es estrogénico en experimentos agudos, ni es convertido a estrógeno IN VIVO de acuerdo con procedimientos de bioensayo más crónicos. Los efectos glucocorticoides, anti-inflamatorios o de involución suprarrenal parecen estar ausentes de su molécula y hay poca evidencia de efectos mineralocorticoides. El Norgestrel no parece tener acción queratinizante en el frotis vaginal de la rata castrada. "En experimentación sobre perros, ratas y ratones, Fairweather (6) afirma que el "Norgestrel de por sí no causó mayor frecuencia de tumores".

El Norgestrel originalmente sintetizado era un racemato (dl-13 beta-etil-17 alfa-etinil-17 hidroxigon-4 en 3-ona). Trabajos experimentales posteriores comprobaron que el isómero *l* carece de propiedades progestacionales y que el único activo era el isómero *d*, cuya potencia era naturalmente doblemente mayor que la del racemato (7).

El informe que presentamos a continuación se refiere al empleo del d-Norgestrel como anticonceptivo, en administración continua de 30 microgramos diarios, por vía oral, a un grupo de 349 mujeres durante un total de 4.481 ciclos/mujer. Acor-

des con las recomendaciones finales de un informe de la Organización Mundial de la Salud en 1965, en donde se afirma que: "el conocimiento de los efectos a largo plazo solamente podrá ser acumulado si se consigue soporte adecuado para aquellos investigadores que se esfuerzan por mantener un número substancial de mujeres bajo tratamiento anticonceptivo oral por un número indefinido de años". Iniciamos esta experimentación clínica en los últimos meses del año de 1968 y aún se continúa.

Material y métodos

El presente estudio clínico se hizo sobre un grupo de las mujeres que acudieron a solicitar los servicios del Instituto Materno-Infantil de Bogotá y que voluntariamente deseaban hacer anticoncepción.

Todas ellas provenían de un estrato socio-económico-cultural bastante bajo, lo cual si bien puede aumentar las dificultades y fallas del ensayo, lo hace más relevante desde el punto de vista de su aplicabilidad a los grandes sectores de la población de estos niveles.

Se escogieron mujeres de fertilidad comprobada con 1 o más embarazos anteriores (1 a 9) y una edad promedio de 27.6 años.

Trescientas setenta y nueve mujeres se inscribieron en el estudio, pero hemos descartado treinta de ellas a quienes tan solo se les hizo la historia clínica inicial y no recibieron

ningún tratamiento. De tal modo que el informe actual se presenta sobre 349 mujeres que completaron en la primera semana de septiembre de 1970 un total de 4.481 ciclos/mujer, con una duración media de tratamiento por paciente de 12.8 ciclos. No se incluyeron mujeres con cardiopatías o enfermedad renal grave, o que presentaron antecedentes de tromboflebitis, ictericia, malignidad o accidentes cerebro-vasculares. Un grupo de las pacientes: 118, estaban en los meses post-parto o post-aborto y otro grupo había tenido anteriormente tratamientos anticonceptivos previos, así:

Sin tratamiento previo (mens- truación espontánea o indu- cida)	194
Tratamiento combinado oral previo	131
Tratamiento con inyectables previo	23
Tratamiento con preparado secuencial	1
TOTAL	<u>349</u>

En todas las pacientes se practicó inicialmente una historia de admisión y un examen físico completo, incluyendo un frotis de Papanicolau para citología tumoral. Después de una menstruación espontánea o inducida, el preparado se administró a la dosis diaria de 30 microgramos de d-Norgestrel en forma de gragea, insistiendo en la administración continua con toma diaria, por lo general

a la misma hora. Posteriormente las mujeres recibieron mensualmente un control clínico adecuado por un gineco-obstetra certificado. El Papanicolau se repitió a los 12 meses de tratamiento.

Se practicó además un estudio de los efectos del preparado sobre el Endometrio por medio de 171 biopsias endometriales tomadas en 61 pacientes.

En 19 de ellas, la toma de la muestra endometrial se hizo progresivamente a través de las diferentes épocas del ciclo, en ciclos sucesivos. En 9 se hizo en forma regresiva. Los resultados del estudio endometrial serán motivo de otro informe.

En 18 pacientes se llevó a cabo una investigación rápida y somera del moco cervical, comparando la muestra tomada en el décimocuarto día del ciclo pre-terapéutico, con la muestra del día 12 a 14 del ciclo, cuando la paciente llevaba 3 a 6 meses de terapia, e investigando la cantidad, el aspecto, la medida de la filancia (Spinnbarkeit), la cristalización y celularidad del moco.

En 21 de las mujeres, en diversa fase durante el tratamiento, se hizo determinación de pregnandiol en orina expresado en miligramos por gramo de creatinina, según la técnica de Jensen.

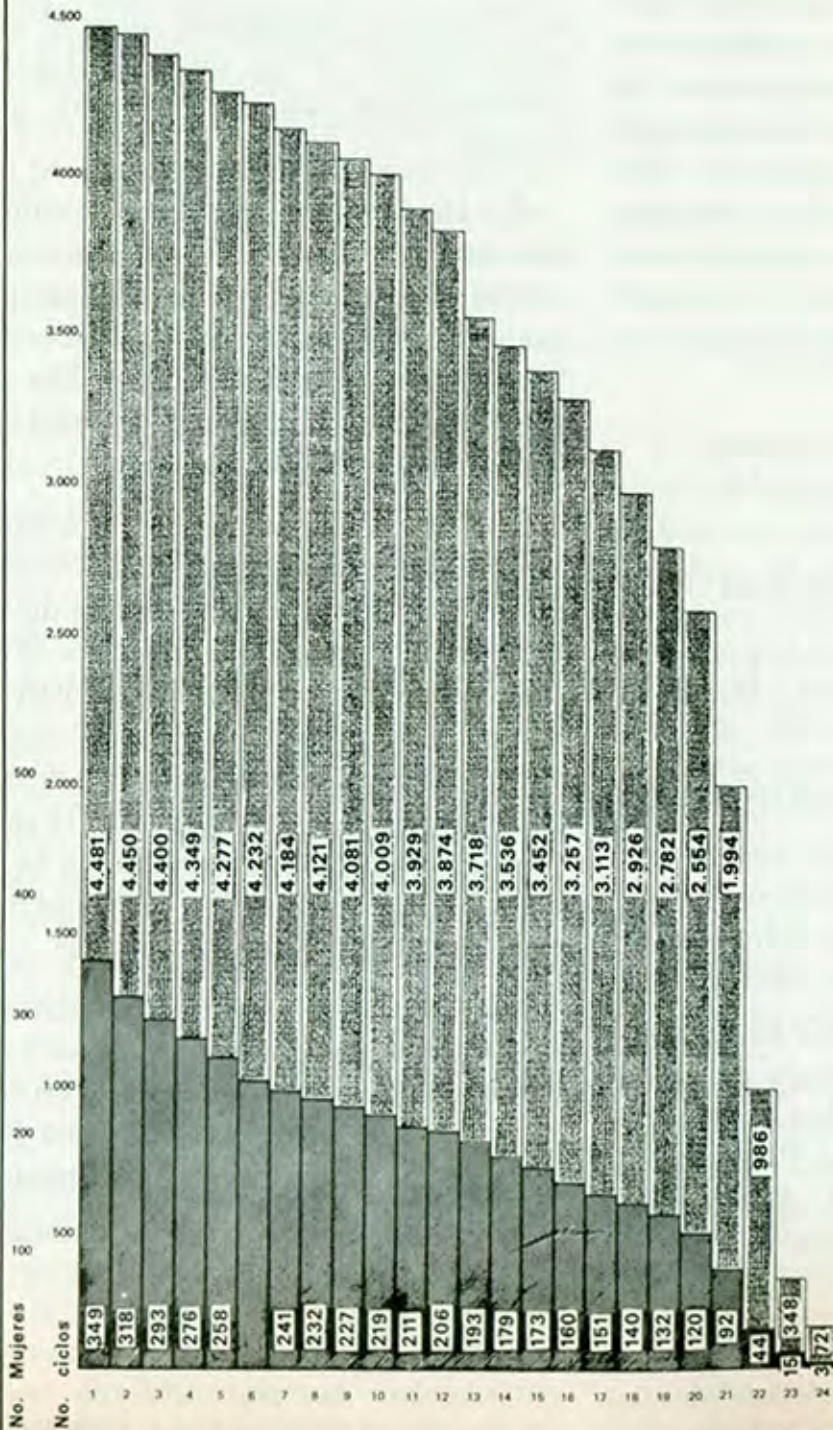
RESULTADOS

Abandonos

Después de un número vario de ciclos, 138 mujeres (39.5%),

CUADRO No. 1

N° de mujeres en tratamiento con d-Norgestrel (30 μ g) diarias y número de ciclos tratados.



abandonaron el tratamiento. Algunas después de un año. El cuadro N° 2 ilustra las causas del retiro. La mayoría de estas pacientes, 97, no regresaron y la causa real de su abandono se desconoce. No obstante, 38 de ellas tuvieron amenorreas de más de 45 días, 21 se quejaron de hemorragias o irregularidades notorias; 3 de alopecia; 14 disminuyeron entre 4 y 8 kilos y 5 aumentaron entre 4 y 9 kilos.

Juzgamos que estas anomalías, a más de factores socio-económicos, dado el tipo de mujeres, han podido influir en su decisión de retirarse.

Del resto, 14 se suspendieron por falta de colaboración; 1 por viaje; 1 por cambio de dirección; 4 porque deseaban nuevo embarazo; 4 se retiraron voluntariamente por lo general después de 1 año; 10 se quejaron del exceso de exámenes y no quisieron continuar con el programa; 1 prefirió otro tratamiento; 1 presentó pielonefritis y fue suspendida por esto; 2 suspendieron por hemorragia; 2 por trastornos gástricos y 1 por viudez.

El estrato socio-cultural puede explicar en parte también el gran número de mujeres que incurrieron en falla en la toma de la píldora. En algún momento un 60.5%, 211 mujeres olvidaron entre 1 y 30 grageas consecutivas.

EFFECTOS SECUNDARIOS NO MENSTRUALES

Dismenorrea: 136 pacientes se quejaron en alguna

ocasión de dismenorrea, pero solo persistió o aumentó en 7 de ellas (2%).

Náusea y Vómito: Hubo queja ocasional de náusea o vómito en 76 mujeres, pero solo 6 (1.8%) lo hicieron en forma un poco más continua.

Mareo: 39 mujeres tuvieron ocasionalmente mareo; solo 5 (1.5%) se quejaron más persistentemente.

Tensión Mamaria: En 4 mujeres hubo accidentalmente este síntoma. Solo en 1 (0.3%) fue más persistente.

Cefalea: 44 se quejaron ocasionalmente. Solo 8 (2.3%) lo hicieron más persistentemente.

Nerviosismo: 26 se quejaron en alguna ocasión. Solo 2 (0.6%) en forma repetida.

Depresión: En los ciclos iniciales 17 tuvieron alguna sensación de depresión que desapareció posteriormente.

Libido: 15 mujeres al comienzo del tratamiento pensaron que su libido había disminuído. En todas esto se normalizó posteriormente.

Acné: 27 sufrieron en alguna ocasión de acné. En solo 4 (1.2%) fué un poco más pertinaz.

Cloasma: 12 presentaron algunas manchas cloásmicas que desaparecieron luego completamente.

CUADRO No. 2**ABANDONOS 138-39.5%****No. PACIENTES 349****Causas de retiro.**

Suspendidas por no colaborar	14
Viaje	1
Cambio domicilio	1
Deseo embarazo	4
Retiro voluntario (en general despues de un año)	4
Exceso exámenes	10
Prefiere otro tratamiento	1
Pielonefritis	1
Hemorragia	2
Trastornos gastricos	2
Viudez	1
No volvieron (no se sabe causa)	97*

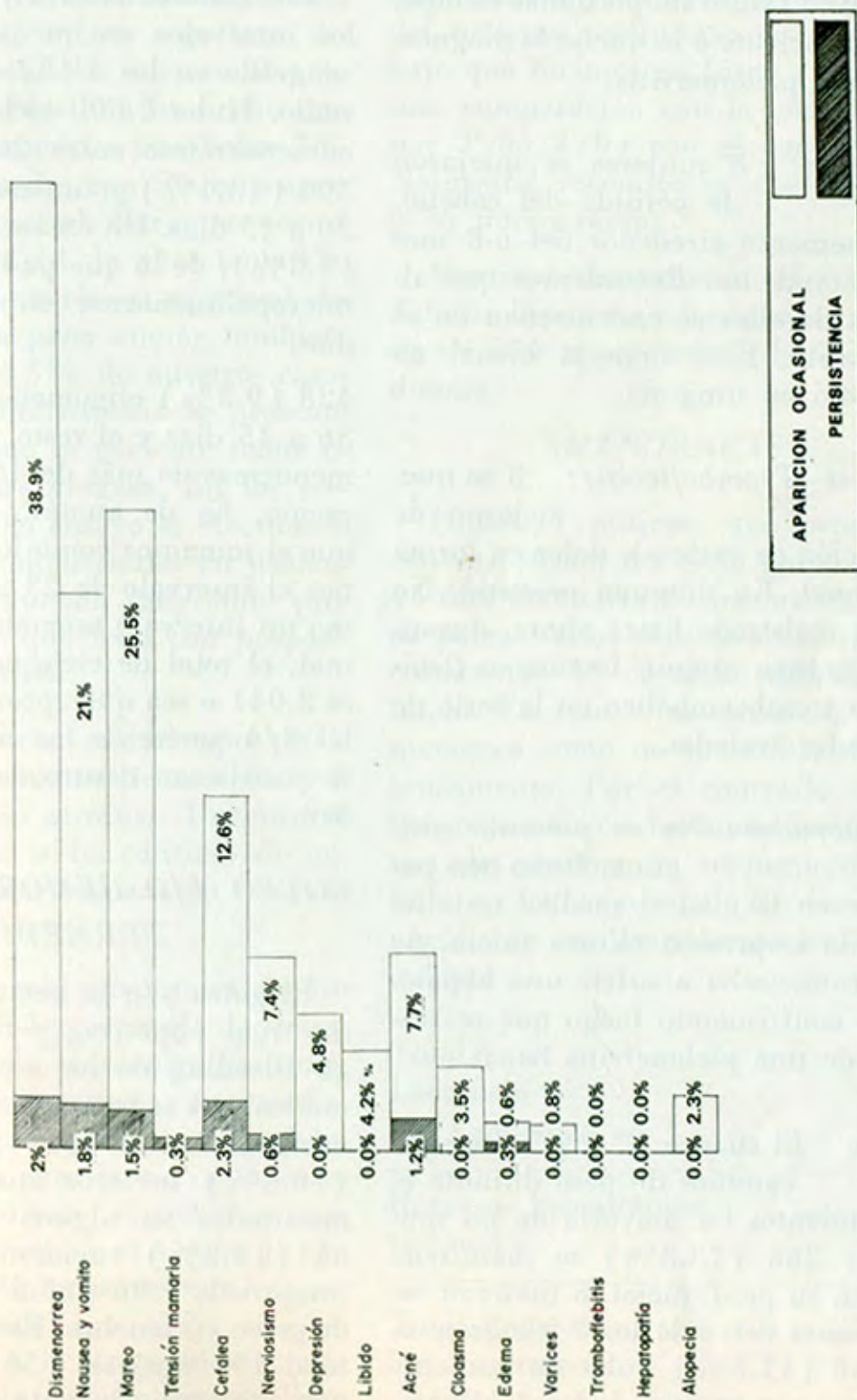
* 38 con amenorreas
 21 con irregularidades notorias
 3 con alopecia
 14 disminución de peso, más de 4 kilos
 5 aumento de peso, más de 4 kilos
 16 causa desconocida

 97

CUADRO No. 3

EFFECTOS SECUNDARIOS NO MESTRUALES

349 mujeres 4.481 ciclos d-Norgestrel (30 µg) diarios



Edema: Ocasionalmente hubo en dos pacientes y solo en 1 (0.3%) duró un poco más tiempo. fué la paciente a la que se le diagnosticó una pielomefritis.

Alopecia: 8 mujeres se quejaron de pérdida del cabello, curiosamente alrededor del 6-8 mes de tratamiento. Recordemos que algunas de ellas se encontraban en el post-parto. Esta alopecia inicial no persistió en ninguna.

Varices - Tromboflebitis: 3 se quejaron de sensación de varices y dolor en forma ocasional. En ninguna persistió. No se ha registrado hasta ahora, durante el ensayo ningún fenómeno flebitico o tromboembólico en la serie de pacientes tratadas.

Hepatopatías: No se presentó ninguna. Hubo una paciente en la cual el médico tratante tuvo la impresión clínica inicial de que comenzaba a sufrir una hepatopatía confirmando luego que se trataba de una pielonefritis banal.

Peso: El cuadro N° 4 relaciona los cambios de peso durante el tratamiento. La mayoría de las mujeres: 256 (73.3%) se mantuvieron en su peso inicial, o tuvieron oscilaciones dentro de los 2 kilogramos. En 40 (11.5%) hubo un aumento de peso por encima de los 2 kilogramos y en 53 (15.2%) una disminución de más de 2 kilos.

VARIACIONES DEL CICLO

Los cuadros Nos. 5 y 6 presentan los intervalos en que se sucedió el sangrado en los 4.481 ciclos del estudio. Hubo 2.600 ciclos (58.1%) eumenorréicos entre 26 y 35 días. 599 (13.4%) polimenorréicos entre 20 a 25 días. Un escaso número 203 (4.5%), de lo que pudiera llamarse micropolimenorrea entre 10 y 19 días.

428 (9.5%) oligomenorréicos entre 36 a 45 días y el resto 14.5% en amenorreas de más de 46 días de duración. Es de anotar, sin embargo que sí tomamos como lo hacen algunos el intervalo de 23 a 35 días como un intervalo aceptablemente normal, el total de ciclo eumenorréicos es 3.041 o sea que aproximadamente las 3/4 partes de los ciclos, 67.8% se sucedieron dentro de la normalidad.

GOTEO Y/O HEMORRAGIA INTERMEDIA

El goteo y/o la hemorragia intermenstrual (Spotting y Break Through Bleeding de los autores Norteamericanos) se presentó con cierta frecuencia. De las 349 pacientes 36 (10.3%) tuvieron manchas intermenstruales en alguna oportunidad. 64 (18.3%) tuvieron hemorragia intermedia y 96 (27.5%) sufrieron de goteo y manchas. Es decir, que en total 196 mujeres (56.2%) en algún momento durante el tratamiento mancharon o tuvieron hemorragias intermedias, así fuera una sola.

vez. Expresado en otra forma, se puede decir, que solo 38 mujeres del total de 349 tuvieron durante todo el tratamiento ciclos regulares sin ninguna mancha. Es interesante anotar aquí que Foss (8) ha hecho una observación parecida, pues sobre 157 pacientes tratadas con 50 microgramos de Norgestrel diario en forma continua, solo 13 de ellas tenían lo que él llama un récord menstrual sin falla. Vale la pena anotar también, que en un 26.5% de nuestros casos este goteo o desrupción se presentó después de que la paciente había omitido algunas grageas. En los meses iniciales del ensayo se efectuaron 4 raspados endometriales en pacientes que presentaban sangrando prolongado, más que todo con propósitos investigativos.

Dos mostraron endometrio proliferativo, un endometrio secretor y 1 un endometrio atrófico. Durante el último año no se ha considerado necesario practicar raspado en ninguna de las pacientes.

La gráfica que presenta el cuadro N° 7 registra el porcentaje de mujeres que en cada ciclo sufrieron manchado y/o hemorragia intermedia. En promedio, se presentó éste síntoma en 11%, pero la curva muestra como las mujeres mancharon con mayor frecuencia en el 3 ciclo de tratamiento. Es interesante recalcar como parece haber una adaptación de las pacientes a la terapéutica puesto que a medida que la mujer lleva más tiempo tomando la micro-dosis de Norgestrel, la aparición de goteo

y hemorragia disminuye claramente. Este fenómeno ha sido señalado por otros autores y así en la presentación del informe preliminar de éste trabajo que hicimos en Lima (9) hicimos comparación con lo encontrado por Tyler (10) con el uso del dl-Norgestrel racémico en dosis de 50 y 75 microgramos.

Martinez-Manautou et. al. (1) señalaron lo misma adaptación con dosis de 500 microgramos de Clormadinona.

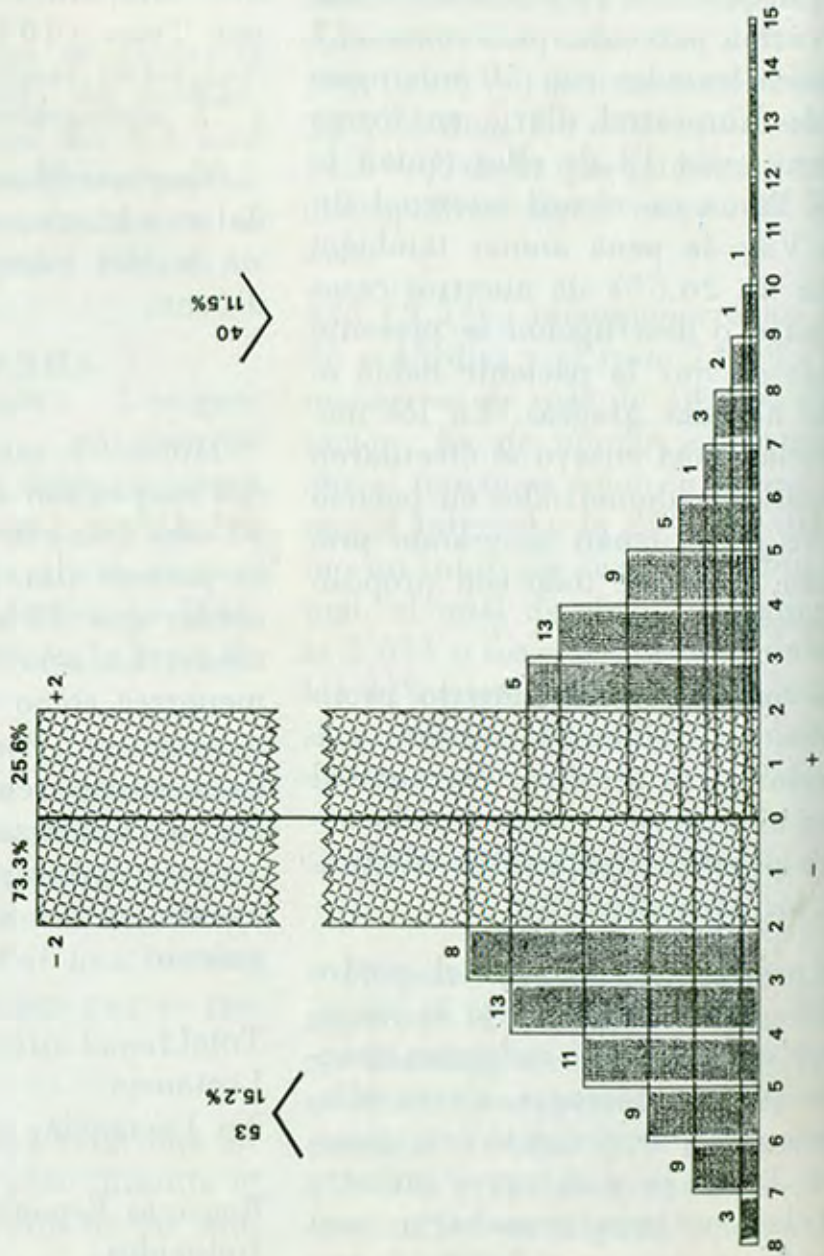
AMENORREAS

Hubo 99 mujeres que presentaron suspensión del ciclo por más de 45 días. Esta cifra de amenorrea puede parecer alta, pero es necesario recordar que 15 de ellas estaban lactando. En solo 9 se consideró la amenorrea como no reversible espontáneamente. Por el contrario aquellas pacientes en lactancia que dejaron de amamantar reasumieron su ciclo en forma normal. La discriminación de las amenorreas es la siguiente:

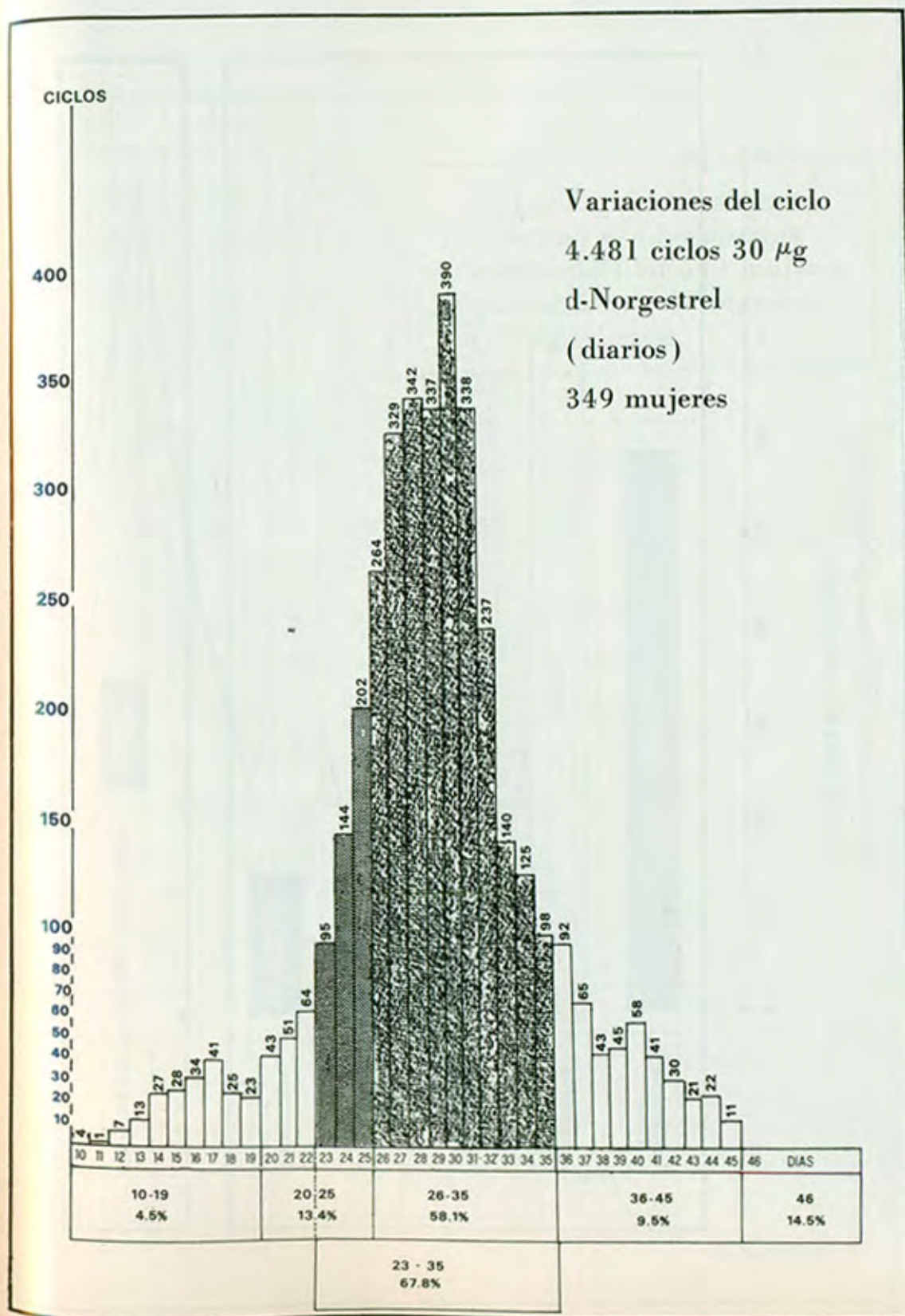
Total :	99
Lactancia	15
No Lactancia	84
<hr/>	
Regresos Espontáneos :	87
Inducidos :	3
<hr/>	
Total Regresos :	90
No Regresivos :	9
	99

CUADRO No. 4

Variaciones en el peso durante el tratamiento
349 mujeres d-Norgestrel (30 µg) diarios.

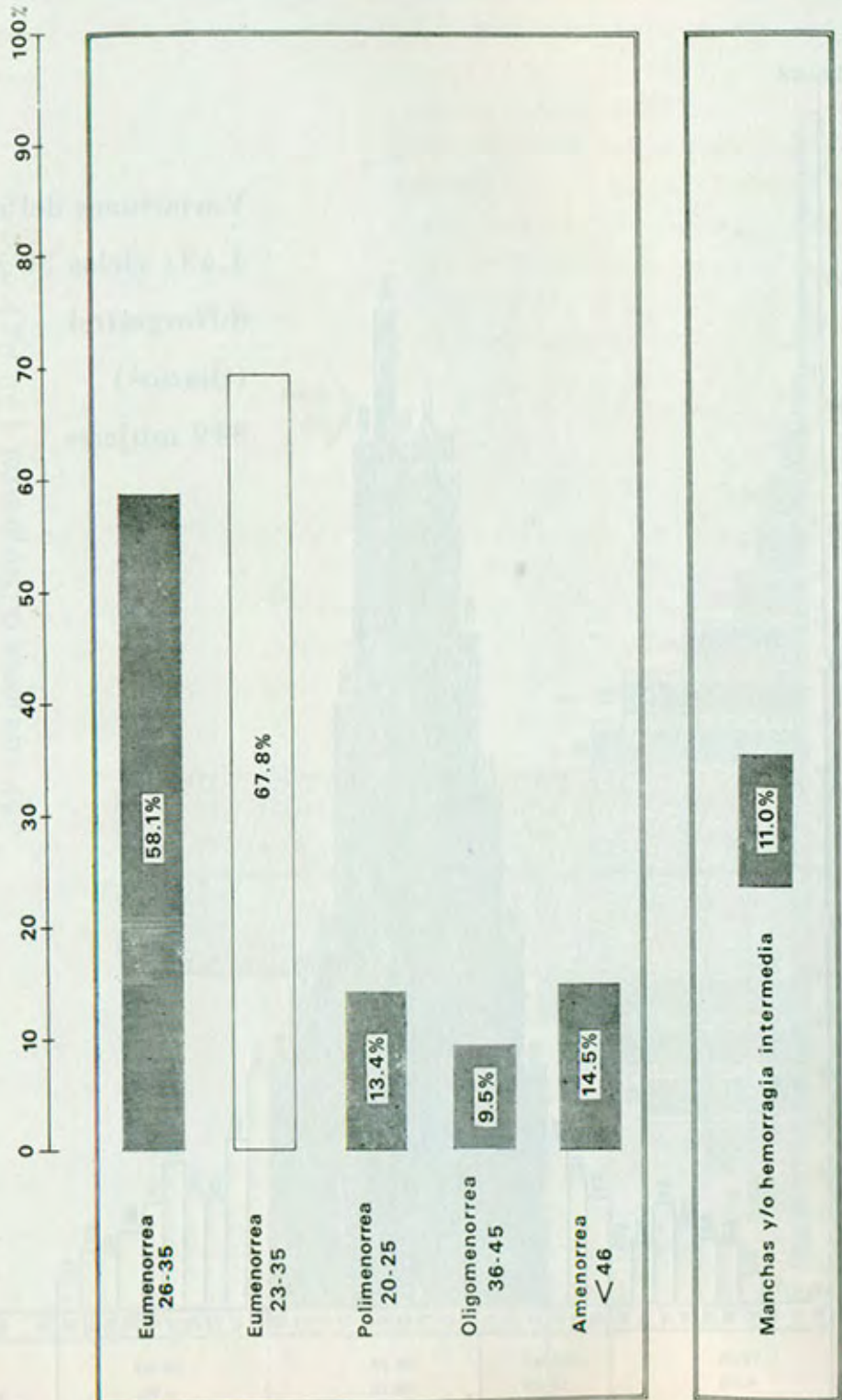


CUADRO No. 5

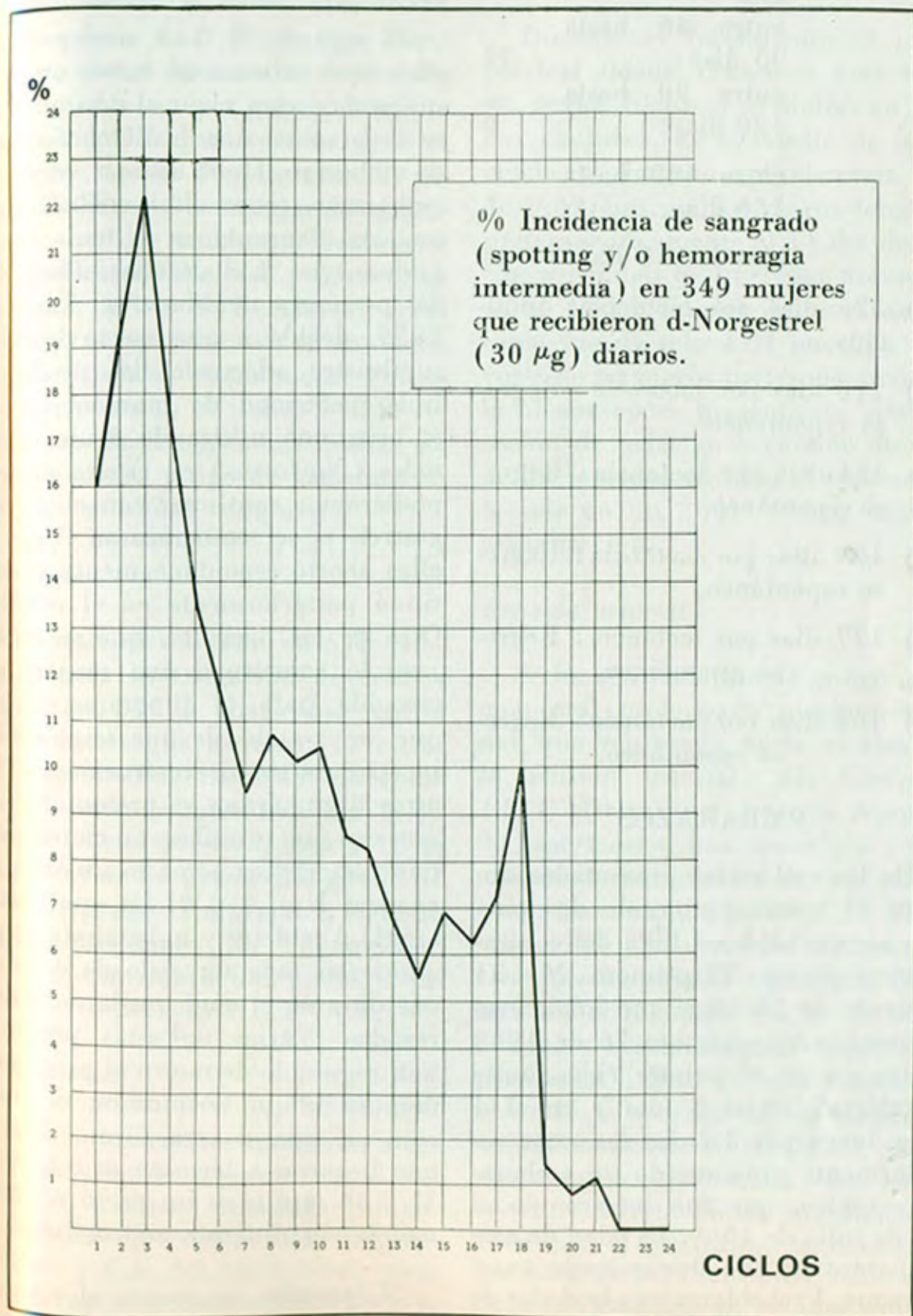


CUADRO No. 6

Variaciones del ciclo d-Norgestrel
30 µg diarios continuos.



CUADRO No. 7



Amenorreas entre 46 hasta 325 días	
entre 46 hasta 90 días :	78
entre 90 hasta 120 días :	9
entre 120 hasta 150 días :	6
más de 150 días :	6

- 1.) 325 días por lactancia: inducida.
- 2.) 276 días por lactancia: Regreso espontáneo.
- 3.) 224 días por lactancia: Regreso espontáneo.
- 4.) 189 días por lactancia: Regreso espontáneo.
- 5.) 177 días por lactancia: Regreso espontáneo.
- 6.) 164 días por lactancia: Regreso espontáneo.

EMBARAZOS

De los embarazos presentados durante el tratamiento, solo dos pueden ser atribuidos a falla del contraceptivo mismo. El primero M. 34 paciente de 26 años que inicia tratamiento en noviembre 26 de 1968 y aunque en el primer ciclo omitió 4 tabletas, en el 3 una y en el 4 diez, luego por 3 ciclos las toma regularmente presentando un embarazo ectópico, que fue intervenido el 23 de julio de 1969. La edad de este embarazo no fue determinada exactamente. Probablemente alrededor de 4 semanas. La paciente se reincor-

poró posteriormente de nuevo al programa de la microdosis.

El segundo M. 141, mujer de 30 años que afirma no haber omitido ninguna gragea y que al décimo ciclo se le practica una Galli confirmando embarazo. Hubo además, otros 12 embarazos, todos ellos atribuibles a omisión flagrante en la toma de la píldora. Así, a 3 de ellas, alrededor de los meses de Marzo y Abril de 1959, debido a que no tuvimos el suministro adecuado del producto, hubo necesidad de mantenerlas en el programa utilizando óvulos vaginales (Norforms) en espera de que pudiéramos continuar con el d-Norgestrel y se embarazaron. Una de ellas abortó espontáneamente y continuó posteriormente en el estudio. Otra de las pacientes que se embarazó lo constituyó una mujer mal escogida para el programa, puesto que se trataba de una oligofrénica incapaz de seguir instrucciones; los otros 8 embarazos se presentaron en mujeres que protuberantemente omitían las grageas como lo ilustran los cuadros Nos. 8 y 9. La que menos omitió 6 tabletas y hubo algunas que omitieron todo un ciclo de 4 semanas durante el cual quedaron embarazadas. Varias de estas pacientes han regresado de nuevo al programa después de que terminaron su gestación en una u otra forma. De las que llegaron a término se conoce la M. 138 que tuvo un parto y recién nacido sin ninguna anormalidad.

Si tenemos en cuenta el total de los embarazos presentados a pesar de

las omisiones sobresalientes en la toma, el índice de Pearl, efectividad en uso, sería de 3.7 por cien años/mujer, que si bien no es demasiado alto no es adecuado para el efecto anticonceptivo que creemos tiene el producto usado. No obstante, el índice de Pearl, considerando únicamente los dos embarazos realmente atribuibles a falla del producto, es de 0.53, índice perfectamente aceptable y comparable al de los compuestos usuales combinados. Pensamos que éste es el índice real si recordamos las anotaciones hechas sobre omisiones y tipo de pacientes en las que se usó el compuesto.

Citología

Se practicó un total de 573 citologías para investigación de células tumorales, 202 de ellas como control en pacientes que llevaban 12 ciclos de tratamiento. En 100 no hubo modificación comparativa con la citología inicial pre-terapéutica. 18 se modificaron de grado I a grado II y 84 de grado II a grado I, siguiendo la clasificación de Papanicolau. No se encontró ninguna citología tumoral o sospechosa III, IV o V.

Pregnandiol

Si bien los valores tendieron a ser más altos en la segunda mitad del ciclo, no pudimos demostrar ninguna correlación entre la cifra de pregnandiol y fase del ciclo, como para determinar si se trataba de ciclos ovulatorios o no.

Moco cervical

Durante el tratamiento el moco cervical tiende a hacerse más escaso, menos filante y cristaliza en menor cantidad. El promedio de la filancia, el llamado Spinnbarkeit, fue de 9.09 cms. en los mocos tomados preterapéuticamente el 14 día del ciclo, a cambio de que este promedio en el 12-14 día del 3-6 mes de terapia fue de solo 4.04 cms. La mayoría de los mocos preterapéuticos en la misma época presentaban cristalización de hehecho, a cambio de que de los tomados durante el tratamiento solo en un 20% tenían alguna cristalización.

Tensión arterial

Se ha afirmado que la anticoncepción oral prolongada puede ocasionar una tendencia hacia el alza de la tensión arterial. Así Corfman (12) afirma que "varios reportes de hipertensión han aparecido y hay evidencia acumulativa de que puede haber una relación positiva". Y Hellman (13) anota que los anticonceptivos orales pueden "producir cambios en el metabolismo de la sal y el agua y ocasionalmente inducir hipertensión". Durante éste estudio se controló la tensión de las pacientes cuidadosamente, a través de todos sus controles mensuales, sin haber encontrado este efecto hipertensivo. Bien por el contrario, la tendencia fué hacia la baja tensional, tanto que hubo mujeres que en algunos controles presentaron tensiones de 80/50

y 6 pacientes que ingresaron con cifras francamente hipertensas, normalizaron su tensión a partir del 1, 2 o 3 mes de tratamiento. Si bien estuvimos concientes de la importancia del factor emocional en las primeras visitas, éste hallazgo fué para nosotros un tanto sorprendente.

DISCUSION

La experiencia clínica presentada nos induce a pensar que la administración de 30 microgramos de d-Norgestrel en toma diaria ininterrumpida, constituye una forma de terapia que merece un lugar destacado dentro del armamentario de la anticoncepción. La dosis homeopáticamente mínima, enormemente inferior a la de los preparados de uso corriente, a pesar de lo cual presenta efectividad y resultados similares. La ausencia de estrógenos en el preparado o de efecto estrogénico, que disminuye las complicaciones atribuibles a ellos. La acción cualitativamente similar a la de la progesterona, que permite suponer un efecto menos anti-fisiológico. La poca frecuencia de efectos secundarios no menstruales, comparativamente menor. La factibilidad de correlacionarla con la época del ciclo, que posiblemente facilite su empleo en grandes masas de población de niveles socio-culturales bajos. Todas estas, son características que hacen atractivo este tipo de terapéutica, no solo para la prescripción rutinaria de la anticoncepción cuando se necesita, sino para aquellos casos en los cuales la mayoría

de los clínicos tenemos un cierto reato en administrar los anticonceptivos combinados usuales, como son: las nulíparas jóvenes que no han probado su fertilidad, las mujeres con terrenos prediabéticos etc. Así hemos utilizado el preparado en varios casos (no incluidos en este informe) de mujeres jóvenes próximas a casarse o recién casadas, en quienes el DAIU no parece estar indicado y dos diabéticas juveniles, con buenos resultados y sin efectos nocivos. Los requerimientos de insulina en estas dos últimas no se modificaron.

La aceptación del producto usado fué buena. En el informe preliminar de Lima a que nos hemos referido (9) presentamos los resultados de una pequeña encuesta, en la cual el 71.1% de las mujeres afirmaron que la administración continua era mejor.

De otro lado creemos que es reconocido por todos, que el anticonceptivo ideal aún no ha sido descubierto. La desventaja, tal vez única, del preparado que estudiamos, consiste en que los efectos menstruales, goteo y hemorragia intermedia, parecen ser más frecuentes.

Si bien es cierto, que tres cuartas partes de los ciclos fueron eumeno-reicos y como ilustramos en la curva presentada, existe una cierta adaptación de la paciente a medida que prolonga el uso del d-Norgestrel, no es menos verdadero que la frecuencia del manchado y las polimeno-reas inquietan a veces a las parejas que utilizan este método de anti-

conceptivo. Con ello concuerdan también los hallazgos de Foss (8) y Tyler (10), usando dosis de 50 y 75 microgramos.

Otra posible desventaja de la microdosis, estriba en la probabilidad de que, por su pequeña dosis, el preparado solo protege a la mujer por 24 horas y que la irregularidad en la hora de la toma diaria pueda ser un factor de falla. Esto nos lo hizo pensar uno de nuestros casos en los cuales la mujer quedó embarazada por la omisión de cinco tabletas exactamente en la época ovulatoria, caso M. 338 Cuadro N° 10

La efectividad anticonceptiva del preparado fué adecuada y comparable a la de la mayoría de los anticonceptivos orales usuales.

Los mecanismos de acción de la microdosis de d-Norgestrel no están aún determinados y pudiera ser varios. Así, Roland (14) en doscientos treinta y nueve determinaciones no encontró espermatozoides en la cavidad endometrial e insinúa, que si esta interpretación es correcta, la contracepción por microdosis "probaría ser un régimen anticonceptivo más fisiológico que los métodos hormonales anteriores".

Por otra parte, aunque los efectos sobre el endometrio no parece ser tan notorios como en los preparados combinados usuales, nuestros hallazgos permiten sugerir la posibilidad de una "desfase" endometrial que

disminuye las probalidades de implantación.

RESUMEN

- 1.) Se presenta un informe sobre el uso del d-Norgestrel en microdosis de 30 microgramos diarios con administración continua, como anticonceptivo en 349 pacientes con un total de 4.481 ciclos/mujer en un grupo socio-económicamente bajo.
- 2.) El porcentaje de abandonos fué del 39.5%.
- 3.) Se analizan los efectos secundarios, que en general fueron bajos sin que hubiera ningún caso de fenómenos trombo-embólicos y hepatopatías.
- 4.) Se describen las variaciones del ciclo y el tipo de sangrado de las mujeres en el estudio, en el que la mayoría (67.8%) tuvieron ciclos eumenóreicos entre 23 a 35 días. El goteo y las hemorragias intermenstruales fueron frecuentes, pero parece haber una autoselección o adaptación de las pacientes a la terapéutica puesto que, a medida que la mujer lleva más tiempo tomando la microdosis la aparición de goteo y hemorragia disminuye claramente. Se analiza también el grupo de amenorreas.
- 5.) El índice de Pearl real del tratamiento en cuestión conside-

CUADRO No. 10

EMBARAZO

FICHA No. **SH-999c**
 HOJA No. **M-338**

EVOLUCION- (Gráfica menstrual durante el tratamiento)

Menstruaciones antes del tratam.: ritmo 29-30 cantidad (g. o ttt) 6-8 dismenorrea (O o ttt)

Observaciones _____

F. U. R. antes del tratamiento: 29-6-69 espontáneo SI inducido NO

AÑO 196 <u>9</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>JULIO</u>	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td><td>19</td><td>20</td><td>21</td><td>22</td><td>23</td><td>24</td><td>25</td><td>26</td><td>27</td><td>28</td><td>29</td><td>30</td><td>31</td></tr> <tr style="background-color: black; height: 10px;"> <td colspan="28"></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31																												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31																														
MES DE <u>AGOSTO</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>SEP.</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>OCT.</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>NOV.</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>DIC.</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>70</u> <u>ENERO</u>	999c ↓ OMITIÓ																																																											
MES DE <u>FEB.</u>	↓ 999c																																																											
MES DE <u>MZO.</u>	↓ GALLI +																																																											
MES DE <u>ABRIL</u>																																																												
MES DE <u>MAYO</u>																																																												
MES DE <u>JUNIO</u>																																																												

rando únicamente los embarazos atribuibles a fallas del producto fué de 0.53 por 100/mujer.

- 6.) Se analizan los resultados de las tomas de citología para investigación de células tumorales, de algunas determinaciones de pregnandiol y de una pequeña investigación sobre el

moco cervical. Se hacen comentarios sobre el control mensual de la tensión arterial de las pacientes, sin haber encontrado ningún efecto hipertensivo durante el tratamiento.

- 7.) Se comenta la aceptabilidad y las ventajas de este tipo de terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Pincus G. Proc. V Int. Conf. Planned Parenthood. Pág. 175. Tokio 1955.
2. Oestrogens and Thromboembolism. British Med. Journal, April 25. 1970.
3. Vassey M.P., Doll R., Investigations of Relations Between Use of Oral Contraceptives: A Review of Mortality Statistics in England and Wales. Lancet 2:9496, July 13 1968.
4. Vassey M.P. Weatherall J.A. (eds), "Venous Thromboembolic Disease and the Use of Oral Contraceptives: A Review of Mortality Statistics in England and Wales" Lancet 2:94-96, July 13, 1968.
5. Edgren R. A. et al, The Biological Effects of Norgestrel alone and in Combination with Ethynil - Oestradiol. J. Reprod. Fert. supp (5) 13-45, 1968.
6. Fairweather F. A., Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. J. Reprod. Fert. Supp (5) 47-49, 1968.
7. McBride W.G., Norgestrel en Asociación con Etinil-Estradiol como Anticonceptivo Oral. Gurrent Therap. Research. 12, April 4, 1970.
8. Foss G.L., Oral Contraception with Continuos Microdosage of Norgestrel. J. Reprod. Fert. Supp 5, 145-154, 1968.
9. López G., Ramírez, J., Willamitzer H., Díaz J., Microdosis de d-Norgestrel Levogiro en Administración Continua como Anticonceptivo en 321 mujeres. Informe presentado en el II Congreso Bolivariano de Endocrinología, Octubre 7, 1969. Lima, Perú.
10. Tyler E.T., World Congress. Fert. & Sterility. Tel Aviv. 1967.
11. Martinez-Manatou J., Rudel W.H., Giner J., Continuos Progestogen Contraceptive: A Dose Relationship Study with Chlormadinene Acetate. Fert & Sterility 18 1 57-62, 1967.
12. Corfman P.A., Informe Ante el Sub-Comité del Senado de Los Estados Unidos. Enero 23, 1970.
13. Hellman L.M., Segundo Informe del Comité Asesor en Obstetricia y Ginecología a la Food and Drug Administration. Agosto, 1969.
14. Roland M., Endocervical Inhibition of Sperm Capacitation by Norgestrel Contraception International Journal of Fertility 13N,4: 390-398, 1968.