

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA, GINECOLOGIA Y PEDIATRIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**Anticoncepción Hormonal Combinada:  
Aspectos metabólicos y clínicos según las  
diferentes vías de administración y  
gestágeno utilizado.**

**Tesis Doctoral**

**David Ángel Beltrán Vaquero**

Madrid, febrero de 2009



*A mi padre, Antonio Luis Beltrán Rivas*

† - 21 de septiembre 1991





**UNIVERSIDAD  
DE SALAMANCA**

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA,  
GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA.**

Avd<sup>a</sup> Alfonso X El Sabio s/n 1 37007 - Salamanca  
Tel . (34) 923 294540 Ext. 1851 Fax . (34) 923 294724  
dpto.ogyp@usal.es

El **Dr. Juan Luis Lanchares Pérez**, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Salamanca y el **Dr. José Antonio Guerra Guirao**, Profesor honorífico de Farmacología de la Universidad de Alcalá de Henares

CERTIFICAN que:

La presente Tesis Doctoral, titulada "*Impacto clínico y metabólico de los anticonceptivos hormonales combinados según vía de administración y gestágeno utilizado*", realizada por D. David Angel Beltrán Vaquero, licenciado en Medicina y Cirugía, se ha realizado bajo nuestra dirección y reúne, a nuestro juicio, meritos suficientes de originalidad, metodología y rigor científico para que su autor pueda optar con ella al título de Doctor.

Por ello, autorizamos la presentación de dicha Tesis Doctoral.

Fd<sup>o</sup>

**Dr. Juan Luis Lanchares Pérez**

Fd<sup>o</sup>

  
**Dr. José Antonio Guerra Guirao**

En Salamanca, a cinco de febrero de dos mil nueve



## **AGRADECIMIENTOS**

---

Son muchas las personas a las que quiero agradecer este trabajo de investigación sin las cuales no hubiera sido posible su culminación.

En primer lugar quiero manifestar mi más profundo agradecimiento a los directores de este trabajo, Prof. Dr. Juan Luis Lanchares Pérez y Dr. José Antonio Guerra Guirao, por su colaboración, apoyo e inestimable dedicación.

También quisiera destacar en el desarrollo de este laborioso trabajo la paciencia de mi esposa Ana Elena y el apoyo de mis hijos, María y Antonio, por haberme soportado estoicamente durante este periodo de mi vida.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>7</b>
<b>ÍNDICE</b> .....	<b>8</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>16</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>1. HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL</b> .....	<b>18</b>
1.1. DESDE LA PREHISTORIA HASTA LAS PRIMERAS INCURSIONES CIENTÍFICAS EN EL DESARROLLO DE LO QUE SERÍA UN ANTICONCEPTIVO HORMONAL .....	18
1.2. ANTECEDENTES MÉDICOS DE LA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA.....	20
1.3. EVOLUCIÓN Y DESARROLLO DE LA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA: ANTECEDENTES QUÍMICOS DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL.....	21
1.4 PINCUS Y ENOVID®.....	23
<b>2. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL</b> .....	<b>27</b>
2.1 INTRODUCCIÓN .....	27
2.2 MECANISMO DE ACCIÓN.....	28
2.2.1 <i>Inhibición de la ovulación</i> .....	28
2.2.2 <i>Acciones sobre el endometrio</i> .....	29
2.2.3 <i>Acciones sobre el cérvix uterino</i> .....	30
2.3 TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS: VÍAS DE ADMINISTRACIÓN .....	31
2.3.1 ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA ORAL .....	31
2.3.2 <i>Anticonceptivos hormonales combinados no orales</i> .....	31
2.4 ETINILESTRADIOL .....	32
2.4.1 <i>Farmacocinética del EE por vía oral</i> .....	34
2.4.1 <i>Farmacocinética del EE por vía transdérmica</i> .....	36
2.5 GESTÁGENOS.....	37
2.5.1 <i>Norgestimato</i> .....	38
2.5.1.1 Aspectos farmacocinéticos del NGM tras su administración por vía oral ...	39
<i>Absorción y distribución</i> .....	39
<i>Metabolismo</i> .....	39
<i>Eliminación</i> .....	40
2.5.1.2 Aspectos farmacocinéticos del NGM tras su administración por vía transdérmica – Sistemas Transdérmicos de Liberación.....	40
<i>Absorción y distribución</i> .....	41
<i>Metabolismo y eliminación</i> .....	41
2.5.1.3 Aspectos farmacodinámicos del NGM/NGNM.....	42
<i>Actividad antiovulatoria</i> .....	42
<i>Actividad progestagénica</i> .....	42
2.5.1.4 Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva.....	43
<i>Eficacia anticonceptiva</i> .....	43
<i>Control del ciclo</i> .....	45
2.5.1.5 Aspectos clínicos secundarios.....	46
<i>Efectos sobre el perfil metabólico y lipídico</i> .....	46
<i>Riesgo tromboembólico</i> .....	46
<i>Efectos sobre el peso</i> .....	47
<i>Efectos sobre el acné</i> .....	47
2.5.2 <i>Acetato de clormadinona</i> .....	48
2.5.2.1 Aspectos farmacocinéticos del ACM .....	48
<i>Absorción</i> .....	48
<i>Metabolismo y eliminación</i> .....	49



2.5.2.2. Aspectos farmacodinámicos.....	50
<i>Actividad progestagénica</i> .....	50
Efectos en la ovulación y en el desarrollo folicular .....	51
<i>Efectos en el endometrio</i> .....	52
<i>Actividad a nivel de trompas de Falopio</i> .....	53
<i>Actividad sobre el cuello del útero y vagina</i> .....	53
<i>Acción antiandrogénica del ACM</i> .....	53
<i>Acción del ACM sobre las molestias menstruales y el sistema nervioso central</i> .....	55
2.5.2.3. Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva.....	56
<i>Eficacia anticonceptiva</i> .....	56
2.5.2.4 Aspectos clínicos secundarios a su actividad antiandrogénica.....	56
<i>Perfil lipídico</i> .....	56
<i>Hemostasis</i> .....	56
<i>Acné</i> .....	57
2.5.3 <i>Drospirenona</i> .....	57
2.5.3.1 Aspectos farmacocinéticos.....	59
2.5.3.2 Aspectos farmacodinámicos .....	60
Actividad antiovulatoria .....	61
Efecto sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y electrolitos	62
2.5.3.3 Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva.....	63
Eficacia anticonceptiva.....	63
Control de ciclo .....	64
2.5.3.4 Aspectos clínicos secundarios a su actividad antimineralcorticoide.....	66
Sistema Renina-Angiotensina.....	66
Efectos sobre tensión arterial y frecuencia cardiaca .....	66
Efecto sobre el peso corporal .....	67
Efecto antimineralocorticoide.....	68
Síndrome premenstrual (SPM).....	68
2.5.3.5 Aspectos clínicos secundarios a su actividad antiandrogénica.....	69
Acné, seborrea e hirsutismo.....	70
Metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono .....	72
Hemostasia .....	72
Efecto sobre el endometrio.....	73
2.5.4 <i>Etonogestrel</i> .....	74
2.5.4.1 Aspectos farmacocinéticos de la vía vaginal .....	74
2.5.4.2 Aspectos farmacodinámicos .....	75
Inhibición de la ovulación .....	75
Acción en el endometrio .....	77
Eficacia anticonceptiva.....	77
Control de ciclo .....	78
Efectos sobre el sangrado por deprivación.....	78
2.5.4.3 Aspectos clínicos secundarios.....	80
Metabolismo lipídico .....	80
Metabolismo de los hidratos de carbono .....	81
Presión arterial.....	82
Variables de la hemostasia .....	82
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>83</b>
<b>1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>83</b>
<b>2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN</b> .....	<b>84</b>
2.1 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	84
2.2 MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN .....	85
2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	86

2.3.1 Criterios de inclusión .....	86
2.3.2 Criterios de exclusión.....	86
<b>3. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>87</b>
3.1 VISITA BASAL .....	87
3.2 VISITA FINAL (6 MESES) .....	87
<b>4. PROTOCOLO DE CONSULTA.....</b>	<b>87</b>
4.1 MECANISMOS DE ACCESO PARA RECIBIR ASISTENCIA EN EL CENTRO.....	88
4.2 ASISTENCIA A TIEMPO REAL EN EL CENTRO MUNICIPAL DE SALUD (CMS).....	88
4.2.1 Asistencia de primera consulta.....	89
4.2.1.1 Atención por Diplomado Universitario en Enfermería (D.U.E).....	89
4.2.1.2 Atención en la consulta de MAP (médico de atención primaria) .....	89
4.2.2.3 Atención en la consulta de ginecología .....	90
4.2.2. Consulta de control clínico (3 meses) .....	92
4.2.2.1 Usuaría que utiliza el método por primera vez (iniciadora).....	92
4.2.2.2 Usuaría con experiencia de uso en el tiempo (continuadoras).....	93
4.2.3 Consulta de revisión semestral y anual.....	93
4.2.3.1. Consulta de revisión semestral.....	93
4.2.3.2. Consulta de revisión anual .....	94
<b>5. PRUEBAS ANALÍTICAS.....</b>	<b>94</b>
5.1 PROCEDIMIENTO .....	95
<b>6. ANÁLISIS DE DATOS .....</b>	<b>95</b>
6.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	97
6.1.1 Estadística descriptiva.....	97
6.1.2 Estadística Inferencial .....	97
6.1.3 Pruebas para el contraste de hipótesis .....	98
6.1.3.1 Prueba de Anova de un factor para ver homogeneidad de medias .....	98
6.1.3.2 Pruebas aplicables cuando existen diferencias entre las medias.....	99
6.1.3.3 T de student para muestras relacionadas .....	99
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>101</b>
<b>1. PERFIL DEMOGRÁFICO .....</b>	<b>101</b>
1.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA.....	101
1.2 POBLACIÓN ASISTENCIAL.....	102
1.3 PERFIL SOCIO-CULTURAL.....	103
1.3 CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO .....	108
<b>2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS.....</b>	<b>109</b>
2.1 PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: EDAD .....	110
2.2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: NÚMERO DE HIJOS.....	111
2.3. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: NÚMERO DE ABORTOS.....	113
2.4 PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: MENARQUIA.....	115
2.5 PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: PESO.....	116
2.7. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC).....	118
2.8. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) .....	119
2.9. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD)....	121
2.10. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE PARA LA VARIABLE : CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA (G/DL) (HB).....	122

2.11. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (G/DL) (HB-II).....	124
2.12. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (PG.) (HB-III).....	125
2.13. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (VCM). 127	
2.14. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: HEMATOCRITO .....	128
2.15. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: RECUENTO DE HEMATÍES (GR).....	130
2.16. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: ÍNDICE DE DISPERSIÓN ERITROCITARIO (%) (ADE).....	131
2.17. RECUENTO DE LEUCOCITOS.....	133
2.18. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: RECUENTO DE PLAQUETAS.....	134
2.19. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: ÍNDICE DE DISTRIBUCIÓN DE PLAQUETAS	136
2.20. PRUEBA DE HOMOGENEIDAD PARA LA VARIABLE: EOSINÓFILOS (%). .....	137
2.21. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: BASÓFILOS (%) (BAS)..	138
2.22. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: LINFOCITOS (%) (LINF)	139
2.23. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR MEDIA 1H (VSG) .....	141
2.24. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: CONCENTRACIÓN DE GLUCOSA (GLU) .....	142
2.25. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: COLESTEROL TOTAL (COL-TOT) .....	143
2.26. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: COLESTEROL HDL (HDL)	144
2.27. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: COLESTEROL LDL (LDL)	145
2.28. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: TRIGLICÉRIDOS (TG).....	147
2.29. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: ÍNDICE DE ATEROGENICIDAD (IA).....	148
2.30. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: ACTIVIDAD DE PROTROMBINA (AP).....	149
2.31. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: TTPA.....	151
2.32. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: CONTROL TTPA .....	152
2.33. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: INR.....	153
2.34. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: FIBRINÓGENO .....	155
2.35. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: GPT .....	157
2.36. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: GOT.....	158
2.37. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS PARA LA VARIABLE: CREATININA (CREAT) ....	159
<b>3. GRUPO DE NORELGESTROMINA/EE – ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA.....</b>	<b>161</b>
3.1. EFECTOS DE LA COMBINACIÓN NGNM/EE EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS	162
3.1.1 Efectos sobre el peso .....	162
3.1.2 Efectos sobre el IMC.....	162
3.1.3 Efectos sobre la PAS .....	163
3.1.4 Efectos sobre la PAD .....	163
3.2 EFECTO DE LA COMBINACIÓN NGNM/EE SOBRE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS .....	164
3.2.1 Efectos del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina .....	164
3.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II).....	164
3.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM;Hb-III)	165
3.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM;Hb-III)....	165
3.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito .....	166

3.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos.....	166
3.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitaria o Área de Dispersión Eritrocitaria (ADE).....	167
3.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos.....	167
3.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas .....	168
3.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP.....	168
3.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos.....	169
3.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos.....	169
3.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos.....	170
3.2.14 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG) .....	170
3.3.1 Concentración de glucosa.....	171
3.3.2 Colesterol Total .....	171
3.3.3 Colesterol HDL .....	172
3.3.4 Colesterol LDL.....	172
3.3.5 Triglicéridos.....	173
3.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA).....	173
3.3.7 Actividad de protrombina (AP).....	174
3.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa).....	174
3.3.9 Control TTPa .....	175
3.3.10 INR.....	175
3.3.11 Fibrinogeno .....	176
3.3.12 GPT .....	176
3.3.13 GOT.....	177
3.3.14 Creatinina.....	177
<b>4. GRUPO DE ETONOGESTREL / ETINILESTRADIOL – ADMINISTRACIÓN VAGINAL 178</b>	
4.1. EFECTOS DE LA COMBINACIÓN ENG/EE EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS .....	179
4.1.1 Efectos sobre el peso .....	179
4.1.2. Efectos sobre el IMC.....	179
4.1.3. Efectos sobre la PAS .....	180
4.1.4 Efectos sobre la PAD .....	180
4.2 EFECTO DE LA COMBINACIÓN ENG/EE SOBRE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.....	181
4.2.1 Efecto del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina .....	181
4.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II).....	181
4.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM;Hb-III) .....	182
4.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM;Hb-III)....	182
4.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito .....	183
4.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos.....	183
4.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitario (ADE).....	184
4.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos.....	184
4.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas .....	185
4.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP.....	185
4.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos.....	186
4.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos.....	186
4.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos.....	187
4.2.14 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG) .....	187
4.3 EFECTOS DE LA COMBINACIÓN ENG/EE EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	188
4.3.1 Concentración de glucosa.....	188

4.3.2 Colesterol Total .....	188
4.3.3 Colesterol HDL .....	189
4.3.4 Colesterol LDL .....	189
4.3.5 Triglicéridos.....	190
4.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA).....	190
4.3.7 Actividad de protrombina (AP).....	191
4.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa).....	191
4.3.9 Control TTPa .....	192
4.3.10 INR.....	192
4.3.11 Fibrinógeno .....	193
4.3.12 GPT.....	193
4.3.13 GOT.....	194
4.3.14 Creatinina.....	194
<b>5. GRUPO DE ACETATO DE CLORMADINONA/ EE – ADMINISTRACIÓN ORAL.....</b>	<b>195</b>
5.1. EFECTOS DE LA COMBINACIÓN ACM/EE EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS .....	196
5.1.1 Efectos sobre el peso .....	196
5.1.2. Efectos sobre el IMC.....	196
5.1.3. Efectos sobre la PAS .....	197
5.1.4 Efectos sobre la PAD .....	197
5.2 EFECTO DE LA COMBINACIÓN ACM/EE SOBRE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.....	198
5.2.1 Efectos del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina .....	198
5.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM; Hb-II).....	198
5.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM; Hb-III) .....	199
5.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM).....	199
5.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito .....	200
5.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos.....	200
5.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitario (ADE).....	201
5.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos.....	201
5.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas.....	202
5.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP .....	202
5.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos.....	203
5.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos.....	203
5.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos.....	204
5.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG) .....	204
5.3 EFECTOS DE LA COMBINACIÓN ACM/EE EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....	205
5.3.1 Concentración de glucosa.....	205
5.3.2 Colesterol Total .....	205
5.3.3 Colesterol HDL .....	206
5.3.4 Colesterol LDL.....	206
5.3.5 Triglicéridos.....	207
5.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA).....	207
5.3.7 Actividad de protrombina (AP).....	208
5.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa).....	208
5.3.9 Control TTPa .....	209
5.3.10 INR.....	209
5.3.11 Fibrinógeno .....	210
5.3.12 GPT.....	210
5.3.13 GOT.....	211

5.3.14 Creatinina.....	211
<b>6. GRUPO DROSPIRENONA / EE - ADMINISTRACIÓN ORAL .....</b>	<b>213</b>
6.1. EFECTOS DE LA COMBINACIÓN DRSP/EE EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS.....	214
6.1.1 Efectos sobre el peso .....	214
6.1.2. Efectos sobre el IMC.....	214
6.1.3. Efectos sobre la PAS .....	215
6.1.4 Efectos sobre la PAD .....	215
6.2 EFECTO DE LA COMBINACIÓN DRSP/EE SOBRE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS .....	216
6.2.1 Efectos del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina .....	216
6.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II).....	216
6.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM;Hb-III) .....	217
6.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM).....	217
6.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito .....	218
6.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos.....	218
6.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitaria (ADE).....	219
6.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos.....	219
6.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas .....	220
6.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP.....	220
6.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos.....	221
6.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos.....	221
6.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos .....	222
6.2.14 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG) .....	222
6.3 EFECTOS DE LA COMBINACIÓN DRSP/EE EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS .....	223
6.3.1 Concentración de glucosa.....	223
6.3.2 Colesterol Total .....	223
6.3.3 Colesterol HDL .....	224
6.3.4 Colesterol LDL.....	224
6.3.5 Triglicéridos.....	225
6.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA).....	225
6.3.7 Actividad de protrombina (AP).....	226
6.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa).....	226
6.3.9 Control TTPa .....	227
6.3.10 INR.....	227
6.3.11 Fibrinógeno .....	228
6.3.12 GPT.....	228
6.3.13 GOT.....	229
6.3.14 Creatinina.....	229
<b>7. GRUPO CONTROL .....</b>	<b>230</b>
7.1. DATOS CORRESPONDIENTES A LAS MUJERES QUE NO HAN RECIBIDO ANTICONCEPTIVO HORMONAL (GRUPO CONTROL) RESPECTO A PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANTROPOMÉTRICOS.....	231
7.1.1 Variación del peso.....	231
7.1.2. Variación del IMC.....	231
7.1.3. Variación de la PAS .....	232
7.1.4 Variación de la PAD.....	232
7.2 RESULTADOS EN EL GRUPO CONTROL SOBRE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS.....	233
7.2.1 Datos correspondientes a la Concentración de Hemoglobina.....	233

7.2.2 Datos correspondientes a la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II).....	233
7.2.3 Datos correspondientes a la Hemoglobina corpuscular media (HCM; Hb-III).....	234
7.2.4 Datos correspondientes al volumen corpuscular medio (VCM).....	234
7.2.5 Datos correspondientes a los valores de Hematocrito.....	235
7.2.6 Datos correspondientes al recuento de glóbulos rojos.....	235
7.2.7 Datos correspondientes al Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitaria (ADE).....	236
7.2.8 Datos correspondientes al recuento de leucocitos.....	236
7.2.9 Datos correspondientes al recuento de plaquetas.....	237
7.2.9 Datos correspondientes al IDP.....	237
7.2.10 Datos correspondientes al % de Eosinófilos.....	238
7.2.11 Datos correspondientes al % de Basófilos.....	238
7.2.12 Datos correspondientes al % de Linfocitos.....	239
7.2.13 Datos correspondientes a la velocidad de sedimentación globular (VSG).....	239
7.3 RESULTADOS OBTENIDOS EN EL GRUPO CONTROL RESPECTO A LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	240
7.3.1 Concentración de glucosa.....	240
7.3.2 Colesterol Total.....	240
7.3.3 Colesterol HDL.....	241
7.3.4 Colesterol LDL.....	241
7.3.5 Triglicéridos.....	242
7.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA).....	242
7.3.7 Actividad de protrombina (AP).....	243
7.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa).....	243
7.3.9 Control TTPa.....	244
7.3.10 INR.....	244
7.3.11 Fibrinógeno.....	245
7.3.12 GPT.....	245
7.3.13 GOT.....	246
7.3.14 Creatinina.....	246
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>248</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>262</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>264</b>

## ABREVIATURAS

a.C.	Antes de Cristo.
AC	Anticonceptivo
ACM	Acetato de Clormadinona
ACOC	Anticonceptivo Oral Combinado
ACs	Anticonceptivos
ACTH	Hormona Estimulante Cortico-Suprarrenal
ADE	Amplitud de Distribución Eritrocitaria Ó Índice De Dispersión Eritrocitaria
ADN	Ácido Desoxirribonucléico
AH	Anticonceptivo Hormonal
AHC	Anticonceptivo Hormonal Combinado
AOC	Anticonceptivo Oral Combinado
AUC	Área Bajo la Curva
CBG	Globulina Transportadora De Cortisol
CI	Intervalo de Confianza
Cm .	Concentración Media
Cmax.	Concentración Máxima
Cols.	Colaboradores
CMS	Centro Municipal de Salud
CP	Acetato de Ciproterona
Cssm	Concentración Serica Media
Css mín	Concentración Sérica Mínima
DHEA	Deshidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DRSP	Drospirenona
DSG	Desogestrel
DUE	Diplomado Universitario en Enfermería
ECA	Enzima Convertidor de Angiotensina
ECR	Estudio Controlado Randomizado
EE	Etinilestradiol
EEF	Electroencefalograma
ENG	Etonogestrel
Factor VII	Factor Siete de la Coagulación
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRh	Factor Estimulante de Gonadotropinas
GSD	Gestodeno
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada A1c
Hbg	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
HE	Hiperplasia Endometrial
hGh	Factor Estimulante de Hormona Del Crecimiento
HOM	Grupo Oxíma
IA	Índice de Aterogenicidad
IDP	Índice de Distribución Plaquetria
IP	Índice de Pearl
IRR	Relación de Tasas de Incidencia
L	Litro
LDL	Lipoproteína de Baja Densidad
LH	Hormona Luteinizante



LNG	Levonorgestrel
LYN	Linestrenol
MAP	Médico de Atención Primaria
ME	Microscópio Electrónico
mg.	Miligramos
mL	Mililitro
mmol.	Milimoles
NE	Noretísterona
NEN	Noretíndrona
ng	Nanogramos
NG	Norgestrel
NGM	Norgestimáto
NGMN	Norelgestromína
Nmol	Nanomol
O.R.	Odds Ratio
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PC	Proteína C
PFL	Puntuación Fase Lutea
PG	Progesterona
PITT	Población por Intención de Tratar
pmol	Picomol
PP	Población Protocolo
RA	Receptor de Andrógenos
RBA	Afinidad Relativa De Unión Al Receptor
RCM	Receptor de Corticoides Mineráles
RE	Receptor Estrogénico
RG	Receptor de Glucocorticoides
RP	Receptor de Progesterona
RPCA	Resistencia a Proteína C Activada
SHBG	Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales
SIL-LNG	Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel
SNC	Sistema Nervioso Central
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
SPM	Síndrome Premenstrual
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
STH	Segun Técnica Habitual
STL	Sistema Transdérmico de Liberación
T4	Tiroxina
TBG	Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas
TEV	Tromboembolismo Venoso
TG	Triglicéridos
TSH	Tirotropina

## INTRODUCCIÓN

---

### 1. HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

---

#### 1.1. Desde la prehistoria hasta las primeras incursiones científicas en el desarrollo de lo que sería un anticonceptivo hormonal

---

Gran cantidad de testimonios escritos en tiempos remotos sobre la anticoncepción sobrevivieron a lo largo de la historia. Los papiros de Ebers, una compilación de textos médicos egipcios que datan del 1550 a.C., incluyen distintos métodos y fórmulas anticonceptivas (113). Escritores clásicos tales como Plinio el Mayor y Discorides Pedanius (*De materia medica*, 77 a.C.) se refieren al control de la fertilidad (197). En el mundo árabe, existen autores que dedicaron su labor científica al estudio de este tema. Entre ellos merecen especial mención: Ar-Razi, Ali ibn Abbas y Avicenna (142).

Los métodos anticonceptivos más recomendados en la antigüedad, pueden agruparse básicamente en tres grupos: limpiar la vagina tras el coito; utilizar miel, alumbre o ácido láctico como barreras espermicidas; y la mística sugerencia de que la mujer salte hacia atrás siete veces inmediatamente después de la relación sexual. Algunos de ellos parecerían razonables; otros, no tanto; pero todos ellos resultarían, seguramente, muy poco efectivos. Otros métodos anticonceptivos menos prácticos incluyen la “*fumigación de la vagina con el humo de hierbas incandescentes*” y la ingestión de una “*poción preparada con grasa y determinadas hierbas*” (118). Asimismo, se utilizaban variados métodos mágicos que han perdurado, en algunas poblaciones, hasta nuestros días. Entre estos, se encuentra la creencia de que si se entierra cierta cantidad de semillas, ó si la mujer se sienta sobre un número de dedos de su mano, esto determinará la cantidad de hijos que tendrá en el futuro.

Otros documentos intrínsecos a la cultura occidental, hacen referencia a la anticoncepción, y aportan información que condicionó conductas y tendencias sociales:

- El Antiguo Testamento, por ejemplo, cuenta la historia de Onán (Génesis 38:8-10), en la cual Judah le ordena a su hijo, Onan, que duerma con su cuñada, quien había enviudado recientemente. Éste se rehúsa, fundamentando que “los descendientes no serían suyos, por ende, cuando dormía con la mujer de su hermano, dejábala caer [la semilla] en el suelo.” A pesar de que no está claro si el castigo fue por sus prácticas de coitus interruptus u “onanismo”, ó por su desobediencia filial, Dios sentenció a Onán a morir.
- En contraste con este relato, el Talmud ofrece una guía en temas de planificación familiar y sugiere que la anticoncepción de ninguna manera está prohibida. Sus textos describen tres clases de mujeres que podrían usar métodos anticonceptivos: muchachas jóvenes, mujeres embarazadas y aquellas que estuvieran lactando. Se recomendaba que todas aquellas que entraran en alguna de estas categorías utilizaran un *Mokh* (término genérico de 'algodón ', que en este caso, se refiere particularmente a un tampón). A su vez, este documento milenario nombra una *poción ingerida oralmente*, aparentemente popular y eficaz, recetada a mujeres que

ya habían completado su familia. Lamentablemente, los ingredientes no han sido revelados. Sin embargo, la comunidad judía no sólo hizo intentos por limitar la fertilidad, sino que estudió exhaustivamente diversos métodos durante distintos períodos de la historia.

Aristóteles, junto con su mujer Pythias, fué el primer escritor griego en mencionar métodos anticonceptivos en sus trabajos, recomendando entre otras cosas, el *uso de aceite* para cubrir el cuello del útero, y *escudar* la parte interior de la vagina. En efecto, el aceite reduce la movilidad de los espermatozoides y además les dificulta la entrada a la cavidad uterina, resultando mucho más difícil para el espermatozoide tener acceso y, finalmente, fecundar el óvulo maduro.

Tal vez otro informe importante registrado sobre la anticoncepción fuera el de los testimonios textuales de la Inquisición. Durante el juicio de herejes albigenos del pueblo de Montaillou en Francia a principios del siglo XIV, Beatrice, la amante de uno de los acusados, reprende a su enamorado mientras le pregunta qué haría si resultara encinta de él. A lo que él contesta, “Poseo cierta hierba. Si un hombre la utilizara en el momento de mezclar su cuerpo con el de una mujer, éste no podría engendrar y ésta no podría concebir.” Lo más probable es que este método fuera místico e ineficaz. Es notable que la mayor parte de los acontecimientos registrados sobre anticoncepción antes de la Revolución Industrial, están en mayor ó menor medida, relacionados con el sexo ilícito.

No fué hasta el siglo XVI, cuando el ilustre anatomista Gabriel Fallopio (1523-1562) contribuyó a la anticoncepción de varias maneras:

- Descubrió los oviductos humanos, los cuales finalmente se denominaron “trompas de Fallopio”.
- Otras de sus observaciones incluyen la descripción precisa del clítoris, del sistema esquelético del feto, y la introducción de los términos anatómicos de “vagina” y “placenta”.

Sus estudios del sistema reproductivo, sumados a la preocupación por la creciente incidencia de sífilis, hizo que se desarrollara un método, para combatir esta enfermedad responsable de centenares de muertes, el condón, aunque distintos autores no le acreditan tal invención (82), fué el primero que acreditó su uso.

En el siglo XVIII, con el advenimiento de los “*buenos modales*”, se inicia una etapa de prohibición para la anticoncepción. Sin embargo, las consideraciones morales y las percepciones teológicas acerca del tema comenzaron a recibir especial atención. Gran cantidad de personajes comenzó a profesar sus opiniones, las cuales no cesaban de emanar de sus plumas, y a polemizar acerca del asunto sin lograr discernir la noción de anticoncepción, y su asociación al concepto en aquel momento del aborto.

Durante el siglo XIX, dada la estabilidad política, las mejores condiciones de higiene y nutrición, y otros progresos en el área de salud pública, dan lugar a que las tasas de mortalidad disminuyeran. Por primera vez en la historia de las naciones industrializadas, y probablemente por última, tener familias numerosas era considerado un hecho normal.

Francia vislumbró el declive de sus tasas de natalidad en el siglo XVIII, probablemente debido al uso cada vez más popular del *coitus interruptus*, a diferencia del resto de Europa, que secundó esta tendencia a lo largo del siglo XIX. En 1860, un cuarto de los matrimonios en Inglaterra y Gales tenían ocho hijos ó más. Sin embargo, hacia el año 1925 el cincuenta por ciento de ellos, solamente tenían uno ó dos hijos. Hacia 1900, la mayoría de los métodos de anticoncepción utilizados en la actualidad, estaban disponibles en Europa y Norteamérica, con la excepción de los métodos hormonales. No fué, sino hasta algunas generaciones más tarde, cuando el mundo contó con las herramientas necesarias para iniciar el desarrollo de la píldora anticonceptiva.

## 1.2. Antecedentes médicos de la píldora anticonceptiva

En 1600 el anatomista Holandés Regner de Graaf, observó por primera vez los folículos ováricos (Figura 1), pero no fué hasta 1850, cuando el Vienés Emil Knauer, descubrió que las hormonas presentes en los ovarios, eran las responsables de las características sexuales femeninas.(101) En 1897 John Beard, de la universidad de Edimburgo, estimó que la supresión de la ovulación durante el embarazo, era debida a la acción del cuerpo amarillo, hipótesis confirmada más tarde (1914), por Pearl y Surface, al observar que la producción de huevos disminuía, cuando se inyectaba a la gallina extracto de cuerpo amarillo de mamífero (152). En 1928, George Corner y William Allen, en E.E.U.U identificaron una hormona que favorecía la implantación, y evolución del embarazo, a la cual le dieron el nombre de Progesterona (Pro = en favor de, Gestare = dar a luz) (28). En 1929 Edward Doisy en E.E.U.U. identificó en el fluido folicular extraído de cerdas, la hormona que inicialmente, había estudiado Knauer, y la llamó Estrógeno (Oistros = deseos locos, Gennein = engendrar). Ese mismo año, y casi simultáneamente con él ,Adolf Butenandt, consiguie identificar la estrona en mujeres embarazadas (185).

En 1944, Russell Marker comenzó a producir progesterona, a partir de un compuesto llamado Diosgenina, hallado en la raíz de la planta denominada "*Cabeza de negro*". Años después, se descubrió que la raíz del barbasco, contenía 10 veces más cantidad de Diosgenina. Al mismo tiempo, en Alemania, Inhoffe practió investigaciones con la Etisterona, un derivado de la progesterona, obtenido a partir de plantas. A mediados del Siglo XX, laboratorios Síntesis, y simultáneamente G.D. Searle, publicaron la elaboración de dos derivados de la progesterona: Noretindrona y Noretinodrel, quedando pendiente, la determinación de la dosis adecuada, que presentase un mínimo de efectos secundarios. Estas sustancias, serían posteriormente, el componente gestagenico, de los primeros anti-conceptivos hormonales orales utilizados. Por la misma época, la Worcester Foundation for Experimental Biology, patrocina los trabajos de John Rock en Harvard, Gregory Pincus, y M.C. Chang en Worcester.

El hecho, de que la concepción fuera más probable que tuviera lugar, durante ciertas fases del ciclo menstrual, era una sospecha compartida, entre los autores clásicos. Adam Raciborski, un médico francés, destacó en 1843, que las novias que contraían matrimonio, justo después de su menstruación, en general concebían en ese mismo ciclo. Por el contrario, cuando el casamiento, ocurría cierto tiempo después de la menstruación, éstas concebían más frecuentemente, durante el ciclo siguiente. Asimismo, Hermann Knaus en

Austria (1929), y Kyusaku Ogino en Japón (1930), independiente y correctamente, concluyeron, que la ovulación ocurría 14 días antes de la siguiente menstruación (194).

Las primeras investigaciones sobre la fisiología del sistema reproductor femenino, fueron llevadas a cabo, por el ginecólogo vienés Emil Knauer Graz, en 1890. El curioso procedimiento, consistía en extraer los ovarios de ratas maduras, y trasplantarlos en el abdomen de ratas castradas. Estas últimas, inexplicablemente, comenzaron a desarrollar las características de las ratas maduras con rapidez. Knauer, quien sospechaba que obtendría dichos resultados, tendría que explicar las causas de este fenómeno. Vagamente sugirió, que estos cambios se debían a algún tipo de "fermento generativo", estimulado por una secreción desconocida de los ovarios (101,136).

El complejo funcionamiento del sistema, fue gradualmente desvelado por otros avezados en el tema. Con el tiempo, se fue concluyendo, que las glándulas producen gran variedad de misteriosas sustancias químicas, las cuales son transportadas, a través de la corriente sanguínea, hasta determinados órganos. Suponían que como mensajeros, estas sustancias transportaban órdenes a los tejidos, donde luego se producían diversos efectos. Hacia 1905, estos "mensajeros", fueron llamados *hormonas* (del griego, 'incitado a la actividad').

La idea de inhibir la ovulación a través de hormonas sexuales, se remonta a los años veinte. En 1921, un fisiólogo austríaco, Ludwig Haberland, implantó los ovarios de ratas preñadas en animales sexualmente maduros. Las ratas implantadas se volvieron infértiles. Haberland, adjudicó este hecho, a la hormona *corpus luteum* (cuerpo amarillo), de los ovarios trasplantados, y sugirió que un efecto similar, se podría llevar a cabo en los humanos. Sin embargo, de forma puntual, en ese momento, la hostilidad generalizada existente frente al tema, impidió avanzar en investigaciones relacionadas con la anticoncepción. Fue hacia el final de la Segunda Guerra Mundial, cuando los ginecólogos alemanes Birkenbach y Paulikovics, demostraron, que las teorías de Haberland eran acertadas. Estos descubrimientos, desembocarían en los años siguientes, y tras intensas investigaciones, en el desarrollo de la "Píldora Anticonceptiva".

### **1.3. Evolución y desarrollo de la píldora anticonceptiva: Antecedentes químicos de la anticoncepción hormonal**

---

La empresa farmacéutica Schering afincada en Berlin, contribuyó de forma decisiva en el desarrollo, aislando las hormonas sexuales, y abriendo el camino para que Adolf Butenandt, clarificara sus estructuras químicas entre los años 1929 y 1934 (69). En el año 1932, dos científicos de esta compañía, Walter Hohlweg y Karl Junkmann, postularon que la glándula pituitaria, jugaba un papel crucial en el control del ciclo menstrual. Hohlweg, de forma paralela, desarrolló el concepto de retroalimentación negativa, el cual explicó por primera vez, cómo se podría obtener esterilidad funcional, como resultado de la administración de hormonas (183). Posteriormente, en 1937, Hohlweg y su colega Hans H. Inhoffen, sintetizaron el etinilestradiol, primer derivado del estrógeno que podía aplicarse eficazmente por vía oral. Inhoffen sintetizó etinil-testosterona en 1939, pero en aquel momento no estaba disponible la tecnología necesaria, para proseguir las investigaciones y refinar la sustancia.

Un año más tarde, el científico norteamericano Russell E. Marker, planteó que el punto clave, en la industria de las hormonas esteroideas, estaba en la materia prima, y con esta hipótesis, prestó atención a las plantas, como fuente principal de esteroideos. Con este interés, Marker inició sus investigaciones, en una sapogenina aislada de la zarzaparrilla (*Smilax aristolochiaefolia*), conocida como sarsasapogenina, posteriormente, Marker, consiguió transformar esta última en pregnenolona (129). De la misma manera, empleó dicho procedimiento usando un extracto de *Dioscorea mexicana*. Esta transformación de productos naturales, como la diosgenina a progesterona, constituyó toda una revolución en la síntesis orgánica de hormonas esteroideas, dicho proceso se conoce con el nombre de “Degradación de Marker” (Figura 1) (130,131).

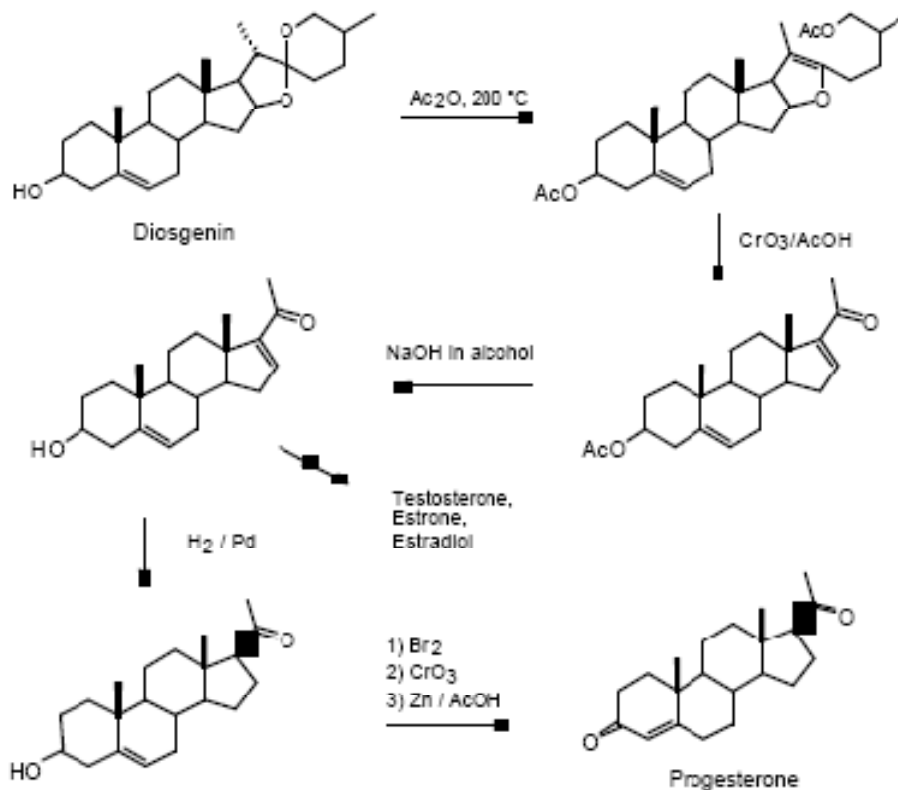


Figura 1. Degradación de Marker (129-131).

Pero el avance posiblemente más decisivo, provino de los trabajos del grupo de investigación de los científicos, Carl Djerassi y Frank Colton, quienes concluyeron en la síntesis de la 19-norprogesterona, y posteriormente, de la noretisterona (Figura 2), primer derivado de la progesterona altamente efectivo, y aplicable en forma oral (40,41).

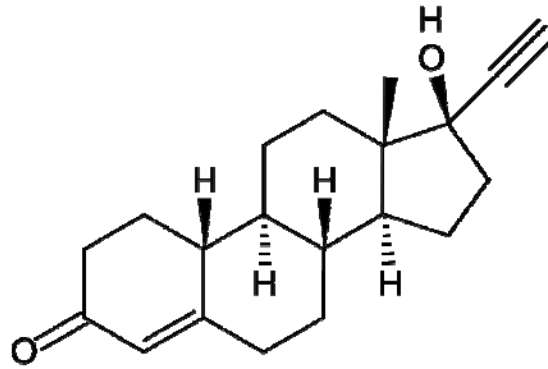


Figura 2. Noretisterona.

Al mismo tiempo en Alemania, Inhoffer realizó investigaciones con la Etisterona, un derivado de la progesterona, obtenido a partir de plantas. Para mediados del Siglo XX, laboratorios mejicanos Síntesis, donde trabajaba Marker, y simultáneamente G.D. Searle, anunciaron la elaboración de dos derivados de la progesterona: la Noretindrona y el Noretinodrel, quedando por establecerse la dosificación adecuada, que tuviera un mínimo de efectos secundarios (40).

#### 1.4 Pincus y Enovid®

Fueron dos mujeres, Margaret Sanger y Katherine Dexter McCormick (Figura 3A y 3B), las que propulsaron la anticoncepción al plano de interés nacional en EEUU, y le dieron vuelo a sus ideas vanguardistas, las cuales recorrieron el mundo entero, y fueron el motor de diversos movimientos sociales. Sanger, una pionera en el movimiento estadounidense del control de la fertilidad, y McCormick, una filántropa abocada al mismo movimiento de los años veinte, se habían comprometido, a hacer del control de la fertilidad, su principal causa.



Figura 3: A. Margaret Sanger; B. Katharine McCormick; C. Gregory Pincus.

En 1950, McCormick preguntó a Sanger, sobre el estado en el que se encontraba la investigación en el área de la anticoncepción, y sobre las oportunidades para promover dichas investigaciones. Ambas mujeres, eran conscientes de los problemas sociales y poblacionales generados por la falta de información adecuada. Las dos soñaban con el desarrollo de un anticonceptivo oral, que fuera tan accesible como la “aspirina”.

Distintos colaboradores de McCormick, entre ellos la propia Margaret Sanger, la pusieron en contacto Gregory Pincus (Figura 3C), una de las máximas autoridades en biología reproductiva. Tras extensas conversaciones en su instituto, McCormick, le encargó el desarrollo de un anticonceptivo “farmacéutico”. La fe en que los avances científicos brindarían la respuesta, hizo que en 1951, se comenzaran las investigaciones que lograrían la síntesis hormonal, y adicionalmente, la creación de la primera píldora anticonceptiva. Pincus, quien había utilizado preparaciones de progesterona, en sus experimentos con conejos, comenzó a trabajar con John Rock, ginecólogo con experiencia en mujeres con trastornos de fertilidad. En conjunto, llevaron a cabo estudios con noretinodrel en 50 mujeres voluntarias. Ninguna de ellas experimentó ovulación alguna. Claramente, la nueva droga inhibía la ovulación (27).

Los primeros estudios clínicos con Enovid® (Figura 4), fueron realizados en Puerto Rico. Los resultados concluyeron en que, 10 mg de noretinodrel al día durante 2 días, producían efectos anticonceptivos. No obstante, los efectos secundarios fueron tan frecuentes, que muchas mujeres dejaron de participar en los ensayos. Estudios que le sucedieron en Haití y México, resultaron ser más convincentes. Sin embargo, pasarían varios años, antes de que Enovid® fuera lanzado al mercado como anticonceptivo. La idea de que una mujer sana, tomara un medicamento con tanta potencia, diariamente para prevenir la concepción, parecía descabellada.



**Figura 4. Enovid®.**

Enovid® (10 mg noretinodrel y 0.15 mg mestranol), el primer anticonceptivo oral como tal, fue aprobado oficialmente por la FDA, en Mayo de 1960 (Figura 5), un año después, en Europa, se comercializa Anovlar® (4 mg noretisterona y 0.05 mg etinilestradiol) (Figura 6), ofreciendo como ventaja, una disminución en la dosis de sus componentes.



**United States Patent Office**

2,744,122  
Patented May 1, 1956

**2,744,122**  
**Δ<sup>4</sup>-19-NOR-17α-ETHINYLANDROSTEN-17β-OH-3-ONE AND PROCESS**

Carl Dietzsch, Farmington, Mich., and Luis Miramontes and George Rosenkrantz, Mexico City, Mexico, assignors, by mesne assignments, to Syntex S.A., Mexico City, Mexico, a corporation of Mexico.

No Drawing. Application November 12, 1952, Serial No. 320,154

4 Claims. (Cl. 260-397.4)

The present invention relates to cyclopentanone derivatives and to a process for the preparation thereof.

More particularly the present invention relates to Δ<sup>4</sup>-19-nor-androsten-17β-ol-3-one compounds, having 17α-methyl or ethinyl substituents and to a process for producing these compounds.

In United States application of Dietzsch, Rosenkrantz and Miramontes, Serial Number 250,016, filed October 5, 1951, there is disclosed a novel process for the production of 19-norprogesterone. As set forth in this application, 19-norprogesterone has been found to be even stronger in its progestational effect than progesterone itself.

In accordance with the present invention, it has been found that the method described in detail in the aforementioned application may be applied to produce compounds of the androgen series, namely, Δ<sup>4</sup>-19-norandrostenedione-3,17-dione. By protecting the 3-keto group of this compound, as by the formation of a suitable enol ether as hereinafter set forth in detail and reacting the resultant 3-enol ether with suitable reagents, there may then be produced Δ<sup>4</sup>-19-nor-17α-methylandrosten-17β-ol-3-one or Δ<sup>4</sup>-19-nor-17α-ethinylandrosten-17β-ol-3-one. The first of these compounds exhibits more pronounced androgenic effect than its homologue methyltestosterone and the second of these compounds exhibits more pronounced progestational effects than its homologue ethyltestosterone.

Certain of the novel compounds of the present invention may therefore be represented by the following structural formula:

In the above formula X is selected from the group consisting of C≡CH and CH<sub>3</sub>.

Compounds as exemplified by the foregoing formula may be produced in accordance with the process outlined by the following equation:

3

4

**Example IV**

A solution of 1 g. of Δ<sup>4</sup>-19-nor-3-ethoxy-androstadien-17-one in 10 cc. of anhydrous ether was added to 10 g. of methyl magnesium bromide in 25 cc. of anhydrous ether and the mixture was refluxed during two hours and then poured in water, acidified with 50% hydrochloric acid to pH 1 and left standing for one hour. The product was extracted with ether, washed to neutral, dried and evaporated to dryness. Several crystallizations from ether-hexane yielded Δ<sup>4</sup>-19-nor-17α-methyl-androsten-17β-ol-3-one with a melting point of 154°C-156°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+30.3°, ultraviolet absorption maximum at 240mμ (log ε 4.32).

**Example V**

1 g. of potassium metal was dissolved in 25 cc. of tertiary amyl alcohol by heating under an atmosphere of nitrogen. 1 g. of Δ<sup>4</sup>-19-nor-3-ethoxyandrostadien-17-one in 25 cc. of tetrachloroethane was added and nitrogen was passed during 15 minutes. Then acetylene (especially dried and purified) was passed during 14 hours through the mechanically stirred solution, at room temperature. The mixture was poured in water, acidified to pH 1 with dilute hydrochloric acid, heated on the steam bath for 30 minutes and then subjected to steam distillation to remove the organic solvents. The residue was filtered, dried and recrystallized several times from ethyl acetate. The Δ<sup>4</sup>-19-nor-17α-ethinylandrosten-17β-ol-3-one thus obtained had a melting point of 198°C-200°C (in sulphuric acid bath), 200°C-204°C (Kofler), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+31.75°, ultraviolet absorption maximum at 240mμ (log ε 4.38).

We claim:

1. A process for the production of a compound having the following formula:

2. The process of claim 1 wherein the alkali metal is lithium.
3. The process of claim 1 wherein the alkali metal is sodium.
4. Δ<sup>4</sup>-19-nor-17α-ethinylandrosten-17β-ol-3-one.

References Cited in the file of this patent

UNITED STATES PATENTS	FOREIGN PATENTS	OTHER REFERENCES
2,374,369	Miescher	Apr. 24, 1945
2,111,653	Switzerland	Dec. 2, 1940
2,111,653	Switzerland	Jan. 16, 1941
Jones et al. JACS, 72, 956-61 (1950). Sixth. Jour. Chem. Soc., 1950, 367-68.		

Figura 5. Copia de la patente de ENOVID®.

El estímulo primario que motivó a la farmacéutica alemana Schering AG, al desarrollo de Anovlar®, provino de Ferdinand Peeters, en 1959, jefe del departamento de ginecología del Hospital Turnhout, en Bélgica. Este médico interesado no sólo en Primolut-N, sino también en ensayar la combinación de progestinas y estrógenos, soñaba con lograr inhibir la ovulación. Así fue como Schering, encomendó a Peeters los ensayos clínicos, que investigarían la "disminución de la ovulación, en el tratamiento de la dismenorrea". Los resultados fueron interesantes. La dosis y combinación hormonal provistas, ofrecían una confiable inhibición de la ovulación, y una buena tolerancia por parte de sus pacientes. Estas características se ajustaban de forma perfecta, con los parámetros de una píldora anticonceptiva. En marzo de 1960, después de presentar los resultados en Berlín, Peeters prosiguió con sus estudios, perfeccionando el trabajo realizado hasta el momento (135,153).

En junio de 1961, Anovlar® fue lanzada en Alemania y otros países de Europa. La liberación gradual en la sociedad de los sesenta, fue acompañada por la aceptación rotunda de esta píldora, la cual, había logrado reducir en un tercio el contenido estrogénico existente en Enovid®.



**Figura 6. Anovlar® (Envase original de 1961).**

## 2. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

---

### 2.1 Introducción

---

Los últimos 40 años del siglo pasado, marcaron una particular revolución con la mejora de la eficacia anticonceptiva, liberando a las mujeres del estrés del embarazo no deseado, y garantizando un control seguro de su fertilidad.

El primer paso decisivo, fue el desarrollo de la píldora anticonceptiva. Esfuerzos iniciales, utilizando estrógenos naturales, no aportaron resultados satisfactorios, debido a que los esteroides, se inactivaban rápidamente por las enzimas enterohepáticas. Así, el descubrimiento de esteroides sintéticos oralmente activos, permitió la introducción del primer anticonceptivo oral en 1960. Este producto, Enovid®, contenía una dosis alta de esteroides, según los estándares actuales: 150 mcg de mestranol como estrógeno, y 9,85 mg de noretinodrel como gestágeno. Estos niveles elevados de hormonas sintéticas, usados en los primeros anticonceptivos hormonales (AH), aunque resultaron muy eficaces para prevenir el embarazo, estaban asociados con riesgos mayores que los esperados en un principio.

En este sentido, a corto plazo, se observó un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en usuarias de Enovid®, apareciendo evidencias de un efecto pro-trombótico de la píldora (78,213). A principios de la década de 1970, ya se disponía de estudios clínicos y estadísticos en este sentido, reconociéndose la relación dosis-dependiente, de los estrógenos y los eventos tromboembólicos (87,88).

En esta misma década, se introdujeron en el mercado formulaciones de AC que contenían menos de 50 mcg de etinilestradiol, nombradas de “baja dosis”, y ya, en 1978, menos del 20% de las usuarias de ACs, permanecían en regímenes que contenían 50 mcg o más de estrógeno(22,111,141).

Si la reducción de la dosis de estrógenos, ha sido seguida de una disminución de los trastornos cardiovasculares, en las usuarias de los compuestos de baja dosis (195,203), la aparición de nuevos gestágenos, y la reducción progresiva en las dosis, también han sido decisivas en la disminución de efectos secundarios(24,35).

El gestágeno en AOs, es el principal causante del efecto anovulatorio, el estrógeno actúa de forma sinérgica, potenciando la acción gestagénica. El componente de estrógeno en AOs, permite una dosis de gestágeno menor, para lograr la acción anovulatoria, y participa de forma decisiva en el control del ciclo menstrual (179).

En los últimos años hemos asistido a un gran número de novedades en anticoncepción, sobre todo en anticoncepción hormonal (AH). Estas novedades se concentran en nuevos progestágenos, dosis bajas o ultrabajas de estrógenos, y nuevas formas de administración, anillo vaginal ó sistemas transdérmicos de liberación (STL), los cuales, facilitan el cumplimiento posológico por parte de la mujer, garantizando una mayor efectividad del método.

El futuro de la anticoncepción hormonal abre un nuevo debate, Regla SI o Regla NO, con la comercialización de nuevos preparados, que "eliminan" el sangrado (pauta continuada), ó lo reducen a cuatro episodios al año (pauta prolongada), pero en definitiva, no son más que pautas extendidas, de nuestros viejos conocidos los anticonceptivos hormonales.

## **2.2 Mecanismo de Acción**

---

La anticoncepción hormonal, utiliza la acción de las hormonas del sistema reproductivo para impedir el embarazo. Es uno de los sistemas más eficaces, desde el punto de vista de resultados (0.5-1 embarazos/año- 1000 mujeres), lo cual, sumado a la ventaja de su reversibilidad, explica la alta difusión de este método.

La utilización de hormonas como sistema anticonceptivo, se fundamenta en el hecho, de poder interferir las comunicaciones normales, que sincronizan un mecanismo tan complejo, como es la ovulación, el funcionalismo tubárico, la preparación del endometrio y las modificaciones producidas en el moco cervical.

En conjunto, las acciones anticonceptivas de estos preparados, podemos resumirlas de la siguiente forma:

- Inhibición de la ovulación, actuando a nivel del SNC, suprimiendo o modificando el pico de LH, como causante del proceso ovulatorio.
- Asincronía endometrial, con la creación de un entorno hostil para la implantación.
- Alteración de la calidad del moco cervical, que se constituye un obstáculo, para el paso de los espermatozoides a la cavidad uterina.
- Alteración del transporte tubárico, modelo teórico, que no ha sido demostrado en el ser humano.
- Desensibilización del ovario a las gonadotropinas.

### **2.2.1 Inhibición de la ovulación**

Durante el ciclo menstrual, los esteroides sexuales controlan la secreción de gonadotropinas por medio de sus acciones de "feed-back", tanto a nivel hipotalámico, como hipofisario. Así, es de destacar el "feed-back" negativo, ejercido por el estradiol sobre la hormona folículo estimulante (FSH) a nivel hipofisario, y la acción enlentecedora, que la progesterona efectúa sobre los pulsos de la hormona luteinizante (LH) y la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), durante la fase lútea. Cualquier alteración a este nivel, produce una secreción inadecuada de gonadotropinas, que finalmente, conlleva a la anovulación(190).

En el síndrome del ovario poliquístico (SOP), por ejemplo, esta posibilidad queda demostrada de forma patente, ya que, la introducción de una interferencia en el circuito, (la secreción incontrolada de estrógenos en los ovarios), altera los sistemas de retrocontrol y se produce la anovulación típica del cuadro clínico (1).

La administración de dosis altas de progestágenos y/o de estrógenos, también altera el patrón normal de secreción de gonadotropinas, interferencia que induce a la anovulación. Específicamente, la administración continuada de estradiol, conduce a la anovulación por afectación de los niveles de FSH, mientras que la acción sobre LH es variable, si bien, también tiende a la reducción de sus niveles (106,117).

Sin embargo, desde el punto de vista clínico, este esquema no resulta utilizable, debido a los problemas originados por el sangrado irregular. La introducción de los esteroides semisintéticos activos por vía oral, posibilitó su utilización como sistemas anticonceptivos. En primera instancia, se desarrollaron métodos secuenciales de administración, en los que se asociaba un gestágeno los últimos días del ciclo, con la finalidad de provocar una privación posterior. Estos métodos han sido abandonados, porque se ha demostrado una incidencia mayor de patología endometrial (201).

La administración combinada de estrógenos/progestágenos activos, por vía oral, superó la problemática endometrial, aumentando la eficacia anticonceptiva final como resultado de la combinación de ambos esteroides. Estos métodos poseen una acción central inhibitoria intensa, con valores bajos de FSH, LH, estradiol y progesterona, los cuales, son un fiel reflejo del "reposo del ovario" conseguido con la medicación (167).

En resumen, la inhibición de la ovulación, se consigue de forma constante con la administración combinada y continuada de estro-gestágenos, no obstante, con las dosis actuales, es posible el desarrollo de cierta actividad folicular sin llegar a la ovulación, y por tanto, un funcionalismo ovárico, que explica el porqué de los niveles estrogénicos más elevados observados en algunas usuarias. La administración de gestágenos solos, no tiene una eficacia tan elevada, en relación a la inhibición de la ovulación, principalmente, cuando se utilizan dosis medias ó bajas.

Un aspecto interesante, lo constituye el fenómeno del escape del sistema hipotálamo-hipofisario a la acción del anticonceptivo, con el consiguiente riesgo de fallo del método en aquellos casos de inicio tardío del ciclo, ó de olvidos durante la toma. Se ha comprobado, que el alargamiento de hasta 3-4 días del intervalo libre hormonal, generalmente no permite el escape ovulatorio, pero sí, el crecimiento folicular y el incremento de los valores plasmáticos de estradiol, lo que, dado el escaso número de usuarias estudiadas, hace aconsejable respetar el ciclo establecido (10).

### **2.2.2 Acciones sobre el endometrio**

La acción de los métodos hormonales anticonceptivos sobre el endometrio, contribuye de forma importante a la eficacia final, evitando la implantación del óvulo, si hubiera sido fecundado.

Para entender los cambios producidos sobre el tracto genital, especialmente sobre el endometrio, debe tenerse en cuenta que cuanto más potente sea el fármaco administrado, más inhibida se hallará la función ovárica, y por tanto, los cambios endometriales reflejarán la acción del propio fármaco. Por contra, si el sistema elegido, permite cierta

función ovárica, como puede ocurrir con la minipíldora, en esta situación, los patrones endometriales hallados, serán muy heterogéneos y reflejarán la función ovárica permitida.

De forma específica, el espectro endometrial varía desde un endometrio débilmente proliferativo inicial, con una actividad secretora precoz y acelerada, hasta la aparición de cambios pseudodeciduals en el estroma. No obstante, resulta difícil establecer la correlación existente, entre los niveles plasmáticos de hormonas y la histología endometrial. De hecho, se ha comprobado en las usuarias de la minipíldora de noretisterona, una reacción directa del endometrio al gestágeno(15,53).

En las primeras fases de utilización de un anticonceptivo hormonal, es frecuente el hallazgo de endometrios con fenómenos de proliferación y maduración irregular, que pueden expresarse clínicamente como cuadros de metrorragia. No obstante, tras largo tiempo de utilización, es posible hallar un patrón histológico de atrofia extrema (13), que implica la ausencia de hemorragia por privación. Mediante ultrasonografía transvaginal, se visualiza un endometrio lineal, que clínicamente se manifiesta como el denominado ciclo silente. Este patrón de atrofia, se presenta de forma más frecuente, cuando se utiliza un gestágeno potente ó a altas dosis, como puede ocurrir con los inyectables gestagénicos, que inducen un alto porcentaje de sangrados irregulares y amenorreas durante su uso.

### **2.2.3. Acciones sobre el cérvix uterino**

Quizás, sin la intensidad de las otras acciones descritas anteriormente, las modificaciones de la fisiología cervical, constituyen un mecanismo de acción importante, especialmente cuando se utilizan sistemas que no impliquen mayoritariamente a la anovulación, como principal responsable de la eficacia anticonceptiva. Los cambios más importantes consisten en:

- Aumento de la viscosidad del moco cervical.
- Descenso marcado de la cantidad, filancia y cristalización.

Todo ello, constituye una barrera infranqueable, para el ascenso de los espermatozoides hasta la cavidad uterina. Es destacable el hecho, de que, estas modificaciones ocurren con la mayoría de tipos y preparados hormonales utilizados. Estos cambios, ocurren de forma rápida tras haber iniciado el tratamiento anticonceptivo, siendo fácilmente objetivables a las 24-48 horas después de haber sido administradas las hormonas esteroideas (15,168).

Desde un punto de vista histológico, se ha relacionado el uso de anticoncepción hormonal, con cambios a nivel de la unión escamocolumnar, hecho que ha sido implicado en la aparente relación existente, entre el uso de anticoncepción hormonal con la displasia y el adenocarcinoma cervical (16).

## **2.3 Tipos de Anticonceptivos Hormonales Combinados: Vías de administración**

---

### **2.3.1 Anticoncepción Hormonal Combinada Oral**

Aplicada de forma correcta, la anticoncepción hormonal resulta altamente eficaz. Si tenemos en consideración la composición del anticonceptivo hormonal, existen dos grupos claramente definidos:

- Anticonceptivos hormonales combinados (AHC), los cuales están compuestos por estrógeno y un determinado tipo de gestágeno, en dependencia del tipo de AHC.
- Anticonceptivos hormonales, cuya composición es de solo gestágeno.

Además, los preparados se diferencian por sus dosis, las vías de administración, o la duración de la acción, todo ello, influye de forma importante en sus efectos biológicos, pero no en su eficacia anticonceptiva. En cada categoría, las contraindicaciones esencialmente, no difieren para los anticonceptivos hormonales combinados, y muy poco para los anticonceptivos de gestágeno solo. Estos últimos, pueden aplicarse, en mujeres cuyas particulares condiciones, desaconsejan ó contraíndican la administración de estrógenos, como por ejemplo la lactancia (Tabla 1). Lo verdaderamente importante, radica en identificar a las mujeres en las que, los riesgos asociados a la prescripción de anticonceptivos hormonales, superan a los beneficios, y de forma individualizada, aplicar formulaciones que minimicen dichos riesgos.

En los últimos años, hemos asistido a un gran número de innovaciones en la planificación familiar, principalmente en el campo de la anticoncepción hormonal (AH). Estas novedades se concentran en nuevos progestágenos, dosis bajas, o ultrabajas de estrógenos, y nuevas vías de administración, que facilitan el cumplimiento de la pauta posológica por parte de la mujer, y en consecuencia, se consigue una mayor efectividad del método.

### **2.3.2 Anticonceptivos hormonales combinados no orales**

La administración de estrógenos y gestágenos por vía vaginal o transdérmica, ofrece algunas ventajas respecto a la administración oral tradicional. Al evitar el tracto gastrointestinal y el primer paso hepático, hay una mayor biodisponibilidad del fármaco, y una tasa de liberación hormonal más constante, todo ello facilita la utilización de dosis menores. Asimismo, la disminución de las dosis y de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas hormonales, posibilita una disminución de los efectos secundarios, manteniendo un buen control del ciclo y garantizando una alta eficacia anticonceptiva. Las concentraciones séricas hormonales, no se verán afectadas en caso de procesos gastrointestinales, como vómitos ó diarreas (65,121).

En España están disponibles como alternativas a la vía oral dos AHC, el parche transdérmico y el anillo vaginal. El parche transdérmico y el anillo vaginal, se desarrollaron como métodos alternativos a la vía oral, para administrar esteroides anticonceptivos. Ambos métodos, pueden facilitar el cumplimiento por parte de las

usuarias, debido a que, se evita la ingesta diaria de píldoras de anticonceptivos orales combinados (AOC).

Un alto porcentaje de mujeres que utilizan anticonceptivos orales, no siguen de manera consistente el régimen de la píldora. Se estima, que del 47 al 81 por ciento de las usuarias de anticonceptivos orales en los Estados Unidos, omite la ingesta de por lo menos una píldora por ciclo (11,158). En este sentido, estas dos innovadoras vías de administración, han demostrado unas menores tasas de discontinuación, aumentando la eficiencia del método.

La administración de esteroides anticonceptivos combinados, mediante un parche transdérmico o un anillo vaginal, conlleva otras ventajas de forma simultánea en comparación con la vía oral tradicional. Debido a que, se evita el tracto gastrointestinal, y subsiguientemente el efecto del primer paso hepático, con lo que la biodisponibilidad plasmática de esteroides, resulta superior con los dos nuevos sistemas de liberación. El incremento de la biodisponibilidad, sumado a la capacidad de brindar una tasa de liberación continua del fármaco, permite la utilización de una dosis más baja. La disminución de la dosis, podría mejorar la efectividad, el control del ciclo y reducir los efectos secundarios. Además, no requiere que la aplicación del parche o del anillo, sea realizada por un profesional de la salud, dado que, es llevada a cabo por la propia mujer. Por último, a diferencia de otros métodos de barrera vaginales, el anillo vaginal, no necesita colocarse en una determinada posición, lo cual simplifica y facilita su uso (184).

## 2.4 Etinilestradiol

---

Desde la introducción de los anticonceptivos orales combinados (AOC), de estrógeno y progestina, a comienzos de los años sesenta, la dosis de estrógeno, se ha ido reduciendo de forma progresiva con el paso del tiempo. En 1968, los AOC que contenían 50 mcg de estrógeno o más, representaban más del 99% de las prescripciones de anticonceptivos en los EE.UU.(71).

Veinte años después, menos del 2% de estos preparados, fueron de AOC con 50 mcg de estrógeno. La reducción de la dosis de estrógeno, se realizó en respuesta a dos descubrimientos principales. Primero, la preocupación debida a los efectos adversos relacionados con el estrógeno, dió lugar a la búsqueda de AOC con dosis menores de dicho esteroide (23,80). Los AHC de bajo contenido de estrógeno, se formularon en un intento de reducir el riesgo de algunos infrecuentes eventos, imputados a dicha hormona. En segundo lugar, el descubrimiento de que el estrógeno y la progestina, actúan sinérgicamente para inhibir la ovulación, reveló que era posible mantener la eficacia anticonceptiva con dosis menores de cada componente. Todos los preparados de AHC con 35 mcg o menos de estrógeno, contienen etinilestradiol (EE) (Figura 7), como componente estrogénico en combinación con una progestina (83). Los AOC con 20 mcg de EE, estuvieron disponibles a partir los años setenta, siendo la dosis de 15 mcg la más baja disponible en el momento actual, tanto por vía oral como vaginal.



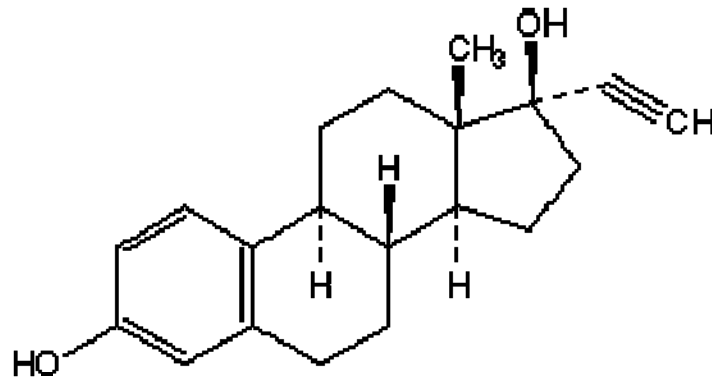


Figura 7. Etinil-estradiol.

**TABLA I. Diferencias en cuanto a las indicaciones de uso entre la anticoncepción hormonal combinada de estrógenos y gestágenos y la de gestágeno solo, según la clasificación de la OMS (181).**

Enfermedad	Combinada de estrógenos y gestágenos	Gestágeno solo			
		Oral	Inyectable subdérmico	Implante	SIU-LNG
Mujer mayor de 35 años y fumadora de más de 15 cigarrillos/día	4	1	1	1	1
Lactancia materna y menos de 6 semanas posparto	4	3	3	3	3
Múltiples factores de riesgo para enfermedad cardiovascular arterial: edad, tabaquismo, diabetes e hipertensión	4/3	2	3	2	2
Hipertensión arterial: PAS superior a 160 y/o PAD superior a 100 mm/Hg	4	2	3	2	2
Hipertensión con enfermedad vascular	4	2	3	2	2
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (historia actual)	4	3	3	3	3
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar (antecedente)	4	2	2	2	2
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4	2	2	2	2
Cardiopatía isquémica (historia actual o antecedente)	4	3	3	3	3
Accidente cerebrovascular (antecedente)	4	3	3	3	2
Valvulopatía complicada (hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, antecedente de endocarditis bacteriana)	4	1	1	1	2
Migraña focal	4	3	3	3	3
Migraña en mujer mayor de 35 años	3	2	2	2	2
Cáncer de mama en los últimos 5 años	4	4	4	4	4
Diabetes con afectación vascular o de más de 20 años de duración	4/3	2	3	2	2
Cirrosis descompensada	4	3	3	3	3
Tumores hepáticos (adenoma, hepatoma)	4	3	3	3	3
Hepatitis viral activa	4	3	3	3	3
Lactancia exclusiva o casi exclusiva y entre 6 semanas y 6 meses posparto	3	1	1	1	1
Posparto de menos de 21 días en mujer sin lactancia	3	1	1	1	3
Hipertensión arterial: PAS 140-159 y/o PAD 90-99 mm/Hg	3	1	2	1	1
Dislipemia (valorar tipo y otros factores de riesgo cardiovascular)	3	2	2	2	2
Antecedente de cáncer de mama y período libre de enfermedad más de 5 años	3	3	3	3	3
Colecistopatía actual o bajo tratamiento médico	3	2	2	2	2
Colestasis relacionada con anticonceptivos orales combinados	3	2	2	2	2
Cirrosis compensada	3	2	2	2	2
Uso de fármacos o plantas medicinales inductores de enzimas hepáticas	3	3	2	3	1
Hemorragia genital no diagnosticada	2	2	3	3	4
Enfermedad trofoblástica benigna	1	1	1	1	3
Enfermedad trofoblástica maligna	1	1	1	1	4
Mioma uterino que distorsiona la cavidad uterina	1	1	1	1	4
Cáncer de cérvix	2	1	2	2	4

Cáncer de endometrio	1	1	1	1	4
Enfermedad de transmisión sexual en curso o en los últimos 3 meses	1	1	1	1	4
Enfermedad inflamatoria pelviana en curso o en los últimos 3 meses	1	1	1	1	4
Tuberculosis pelviana	1	1	1	1	4
Alto riesgo de contraer enfermedad de transmisión sexual	1	1	1	1	3
VIH o con alto riesgo de contraerlo	1	1	1	1	3

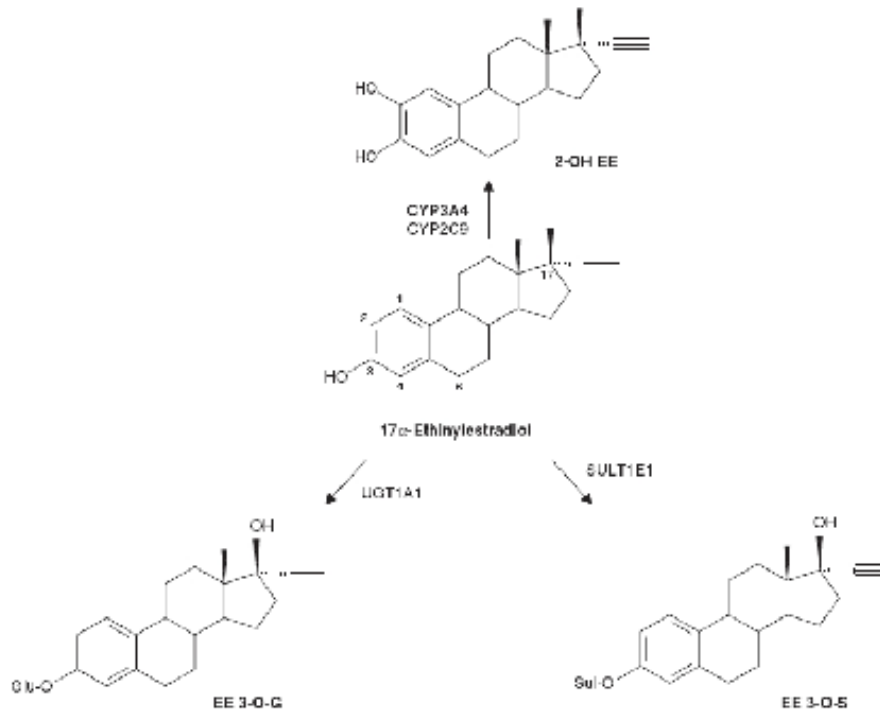
SIL-LNG: sistema intrauterino de levonorgestrel; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Categoría 4: no debe utilizarse; categoría 3: no se recomienda, y en caso de usarse se requiere un estricto seguimiento; categoría 2: generalmente puede utilizarse el método, y categoría 1: se puede utilizar el método en cualquier situación. Adaptado de OMS (208).

#### 2.4.1 Farmacocinética del EE por vía oral

Los estrógenos naturales, resultan poco efectivos al ser administrados por vía oral, debido al rápido metabolismo hepático. La adición del grupo 17-etinil-alfa-estradiol, incrementa la potencia y aumenta la actividad en la administración oral, dado que, impide la degradación metabólica a nivel hepático.

Una vez ingerido, el etinilestradiol (EE) es rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo en la mucosa del intestino delgado y en el hígado, lo que condiciona, que la biodisponibilidad tras el primer paso, se vea reducida al 38%-48%. Como ocurre con los estrógenos naturales, sufren un proceso de conjugación con grupos sulfato en el intestino delgado, de hecho, llega al sistema portal, como una mezcla de conjugado y no conjugado. De ahí pasa al hígado, en donde se completa el proceso de conjugación, con grupos sulfato y glucurónido, iniciándose el proceso de metabolización definitiva. El proceso de conjugación determina, que circule en sangre en buena parte como 3-sulfato-etinilestradiol, de hecho, la relación de este metabolito, frente al etinilestradiol puro en sangre, oscila entre 6/1 y 22/1(218).

La metabolización hasta formas inactivas a nivel hepático, es un proceso lento, y se realiza inicialmente sobre el anillo A, a partir del enzima P450NF (así denominado por su capacidad para catalizar la oxidación de la nifedipina), concretamente sobre el carbono 2 generando una forma 2-hidroxilada. Aunque en esta forma mantiene su actividad estrogénica, el esteroide es eliminado de forma más rápida.



**Figura 8. Metabolismo del EE. Adaptado de Zhang y cols (2007) (218).**

Tras la hidroxilación, con o sin conjugación, es transportado a la vesícula biliar, para posteriormente ser secretado con la bilis y llegar al intestino delgado. A partir de este momento puede ser eliminado con las heces, o bien, la fracción conjugada y no hidroxilada, tras un proceso de hidrólisis de los grupos sulfato y glucurónido, por acción de las bacterias intestinales, producir esteroide libre que es nuevamente absorbido. El etinilestradiol, se introduce por tanto, en el proceso de la circulación enterohepática, lo cual determina que las concentraciones plasmáticas sean suficientes durante más de 24 horas, haciendo así posible su uso con una sola toma al día. La excreción final se lleva a cabo en heces y orina, en forma de sulfo y glucurónido conjugados (218).

El proceso de metabolización descrito, determina la farmacocinética del estrógeno. No obstante, la curva plasmática tiene dos fases claramente definidas. La primera dura aproximadamente 6-8 horas, y se caracteriza por un aumento rápido, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 2 horas, y posteriormente iniciar un rápido descenso (Figura 9). En este aspecto, el comportamiento es similar a los estrógenos naturales, en los cuales sí actúa el enzima 17 β-estradiol-deshidrogenasa. Sin embargo, la ventaja del etinilestradiol, eludiendo la acción de este enzima y consiguiendo una biodisponibilidad mucho más alta, se pone de manifiesto, por el hecho de que el aumento relativo desde sus niveles basales (500%), es conseguido con dosis 20 veces inferiores, a las correspondientes de los estrógenos naturales. Estos aspectos, evidencian las claras diferencias metabólicas existentes, entre etinilestradiol y 17 β-estradiol.

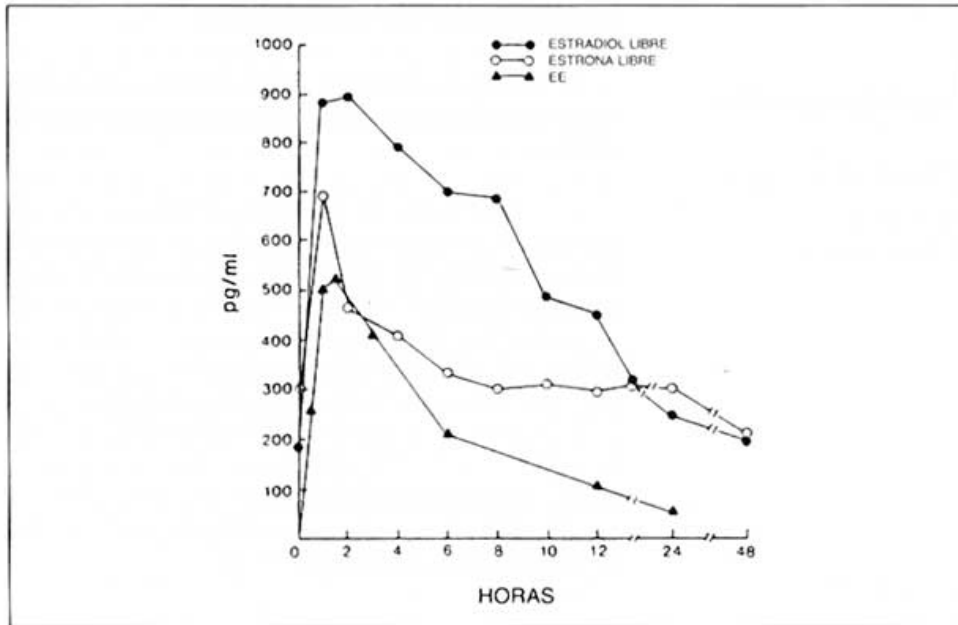


Figura 9. Farmacocinética por vía oral del EE. Adaptado de Henzl, M.R. (85).

#### 2.4.1 Farmacocinética del EE por vía transdérmica.

Dentro de las alternativas posológicas en anticoncepción hormonal que contienen EE, está disponible desde el año 2003 en el mercado español, el denominado sistema transdérmico de liberación (STL), como método de administración cómodo y eficaz (97), el cual incluye como componente gestagénico a la norelgestromina (NGMN). Este hecho diferencial desde el punto de vista farmacocinético, conlleva una serie de diferencias con respecto a la administración oral, dado que, el fármaco se libera de forma uniforme y continua (Figura 10), evitando el efecto de primer paso hepático. Además, al no atravesar el tracto gastrointestinal, la absorción no está condicionada por posibles trastornos digestivos, eliminado esta causa como posible fallo del método (97).

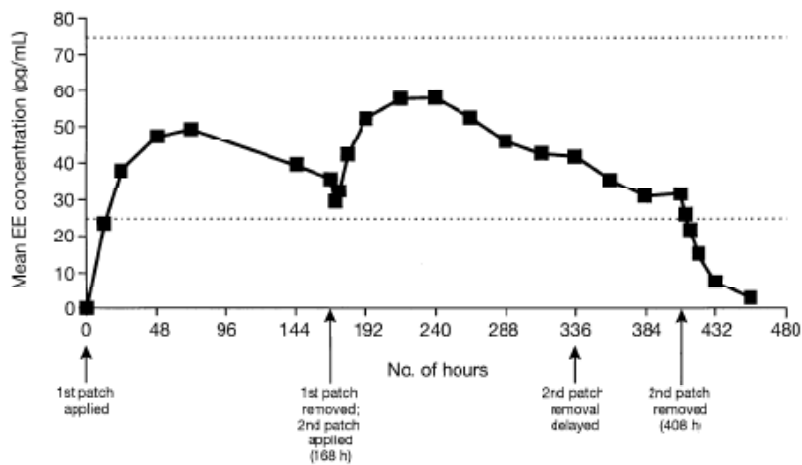


Figura 10. Perfil de concentración media de EE durante la aplicación durante 3 semanas del parche anticonceptivo. Modificado de Abrams y cols (2002) (6).

## 2.5 Gestágenos

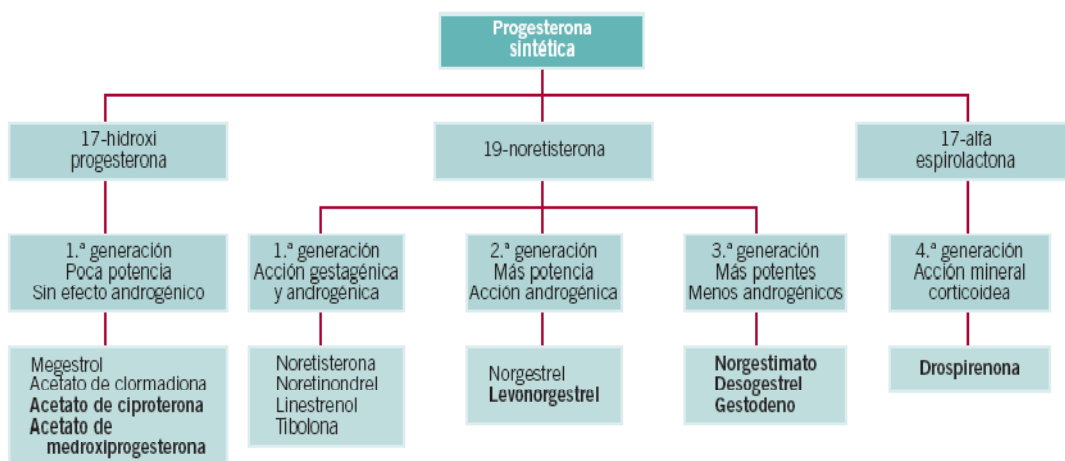
Los anticonceptivos orales combinados (ACOC), se introdujeron para su uso clínico por primera vez en la década del sesenta. El etinilestradiol (EE), fue el componente de estrógeno más utilizado durante esta era. Su dosis se ha reducido gradualmente a 30 µg o menos, con la finalidad de minimizar los efectos secundarios imputados a dicho esteroide, y a su vez, aumentar la aceptabilidad por parte de la usuaria.

Se pensó, que podría alcanzarse una meta similar al cambiar la estructura bioquímica, en lugar de la dosis del componente de progestágeno en los ACOC. Sin embargo, en el momento actual, la dosis de progestágeno no puede disminuirse más, dado que, la reducción adicional quizá no prevenga el pico de LH, y en consecuencia el desarrollo del proceso de ovulación. Los diferentes progestágenos utilizados, pueden ser clasificados según su estructura esteroide, ó cronológicamente, a partir de su introducción en el mercado.

Todos los progestágenos anticonceptivos (Figura 11), poseen un esqueleto esteroide similar de cuatro anillos, y pueden categorizarse según tres estructuras tetracíclicas en (15):

- Pregnanos (derivados de la molécula de progesterona),
- Estranos (derivados de testosterona),
- Gonanos.

Los estranos se corresponden con los progestágenos de primera generación, como la noretisterona (NE), la noretindrona (NE), el diacetato de etinodiol, el linestrenol (LYN) y el noretinodrel, así como el dienogest. El dienogest, que deriva de la NE, se caracteriza por carecer de actividad androgénica, y supuestamente la acción a nivel glucocorticoideo, resulta inferior a cuando se utiliza mifepristona (15).



**Figura 11. Gestágenos utilizados en AH. En negrita aparecen los gestágenos utilizados para AH en España.**

Los progestágenos gonanos, pueden dividirse en dos amplias y definidas categorías : la de levonorgestrel (LNG) y norgestrel (NG), como progestágenos de segunda generación, y la del desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y norgestimato (NGM), como representantes de los gestágenos de tercera generación.

Los pregnanos mayoritariamente empleados en las formulaciones de los ACO, son el acetato de ciproterona (CPA), el acetato de clormadinona (ACM) y el nomegestrol. A pesar de que el noretinodrel, fué el progestágeno usado en el primer ACO, la noretisterona (como se conoce en Europa), o la noretindrona (NE), representan a los gestágenos más utilizados al inicio de la anticoncepción hormonal oral. El noretinodrel, de los progestágenos de primera generación, el acetato de noretisterona y el linestrenol, que son todos metabolizados a noretindrona (NE), casi siempre fueron combinados con dosis de al menos 50 µg de EE. Tras la síntesis del norgestrel (NG) en 1963, realizada por Hershel Smith (188), se aisló el componente biológicamente activo del levonorgestrel (LNG) (107). Estos progestágenos de segunda generación, fueron incorporados al arsenal farmacéutico en la década del setenta. Actualmente, levonorgestrel (LNG), es probablemente el progestágeno más ampliamente usado, y se combina predominantemente con 30 µg de EE. Durante la década del ochenta, tres nuevos progestágenos de tercera generación (DSG, GSD y NGM), fueron desarrollados por tres compañías farmacéuticas diferentes. Tanto DSG como NGM, en realidad ostentan la categoría de profármacos. El DSG se activa en el organismo mediante la conversión en 3-keto-DSG, mientras que NGM se convierte mediante la biotransformación en varios metabolitos, uno de los cuales es el LNG. Los progestágenos que no se clasificaron según la generación son el CPA (enumerados en la clasificación pregnano, no introducidos en el mercado de EE.UU.), y la drospirenona (DRSP), progestágeno recientemente introducido, derivado de la espironolactona 17-α, que quizá posea propiedades antimineralocorticoidea y antiandrogénica leve (15).

### 2.5.1 Norgestimato

El norgestimato (NGM) (Figura 12), pertenece a la familia de los gestágenos derivados de la 19-nortestosterona o 19-norderivados.

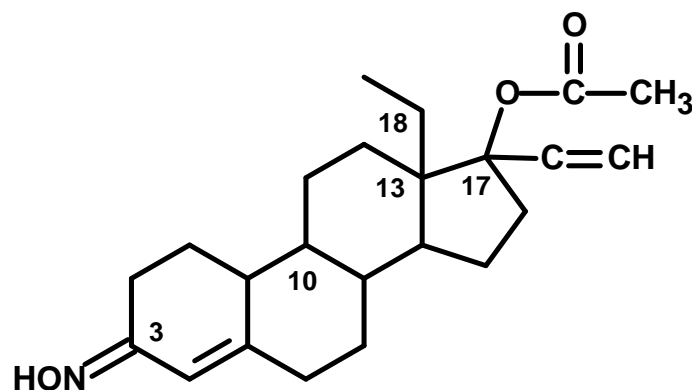


Figura 12. Estructura química del NGM.

Estructuralmente se corresponde a un 17-etinil, 18 metil-esteroide, con un radical acetato en posición 17 y un grupo oxima en posición 3. El punto diferencial del NGM, es el

grupo oxima (HON) en posición 3 en vez de un grupo ceto, lo que le confiere unas particulares propiedades, ya que la introducción de este grupo en la molécula se realiza en un solo paso, permitiendo que su síntesis industrial sea más rápida y económica (46). Por otro lado, la eliminación del grupo ceto en 3, típicamente androgénico, y su sustitución por el grupo oxima, contribuye a la menor actividad androgénica, que presenta esta molécula en comparación con norgestrel (95).

#### 2.5.1.1. Aspectos farmacocinéticos del NGM tras su administración por vía oral

##### *Absorción y distribución*

El NGM tras su administración oral se absorbe rápidamente, alcanzándose la  $C_{max}$ , entre 30 minutos y 2 horas, tras su ingesta. En la mayoría de los casos, la  $C_{max}$  se alcanza en menos de 1 hora (29). La biodisponibilidad de NGM por vía oral es del orden del  $87 \pm 19\%$  (61).

Tras su administración, son el hígado, el tejido adiposo, el músculo y la piel, los órganos en los que se distribuye mayoritariamente. Tanto la norelgestromina (NGMN) como el levonorgestrel, metabolitos principales de NGM (Figura 3), se unen en una gran proporción (>97%) a las proteínas plasmáticas (79).

Es de destacar el hecho, de que la NGMN se une ampliamente a la albúmina, pero mínimamente a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales; del inglés *sex hormone binding globulin*) (79), lo cual es relevante, ya que, no va a desplazar a la testosterona de su unión a la SHBG, por lo que, a priori, clínicamente no va a producir efectos androgénicos. En cambio, el norgestrel se une principalmente a la SHBG (>90%), y en un porcentaje despreciable a albúmina (61).

Estudios específicos, han mostrado que la falta de unión de NGMN a la SHBG, juega un papel crucial en el aumento de su actividad biológica. Por el contrario, el norgestrel formado a partir del norgestimato ( $\approx 10\%$ ), se une ampliamente a la SHBG, lo que limita su actividad y de forma indirecta, da lugar a un incremento de los niveles de las hormonas con actividad androgénica en plasma (207). Estos hallazgos, junto con la selectividad de NGMN por el receptor de progesterona, indican que este metabolito puede ser responsable del perfil clínico único de NGM.

##### *Metabolismo*

El metabolismo de NGM sigue las vías comunes de los esteroides, a través del isoenzima CYP3A del citocromo P450. El NGM, se metaboliza rápidamente por un mecanismo de primer paso (intestinal y/o hepático), mediante un proceso secuencial, por hidrólisis en los grupos 17-acetato y 3-oxima (Figura 7). Su metabolito mayoritario, aproximadamente el 80%, es el 17-deacetil-norgestimato, también denominado norelgestromina (NGMN) (39% en microsomas hepáticos y 49% en mucosa intestinal). A ello se suma el hecho, de que un 10% de NGM se transforma en levonogestrel, fundamentalmente a nivel hepático. Tanto la NGMN como el levonogestrel, son

farmacológicamente activos, por lo que, el NGM puede ser considerado un profármaco (126,134).

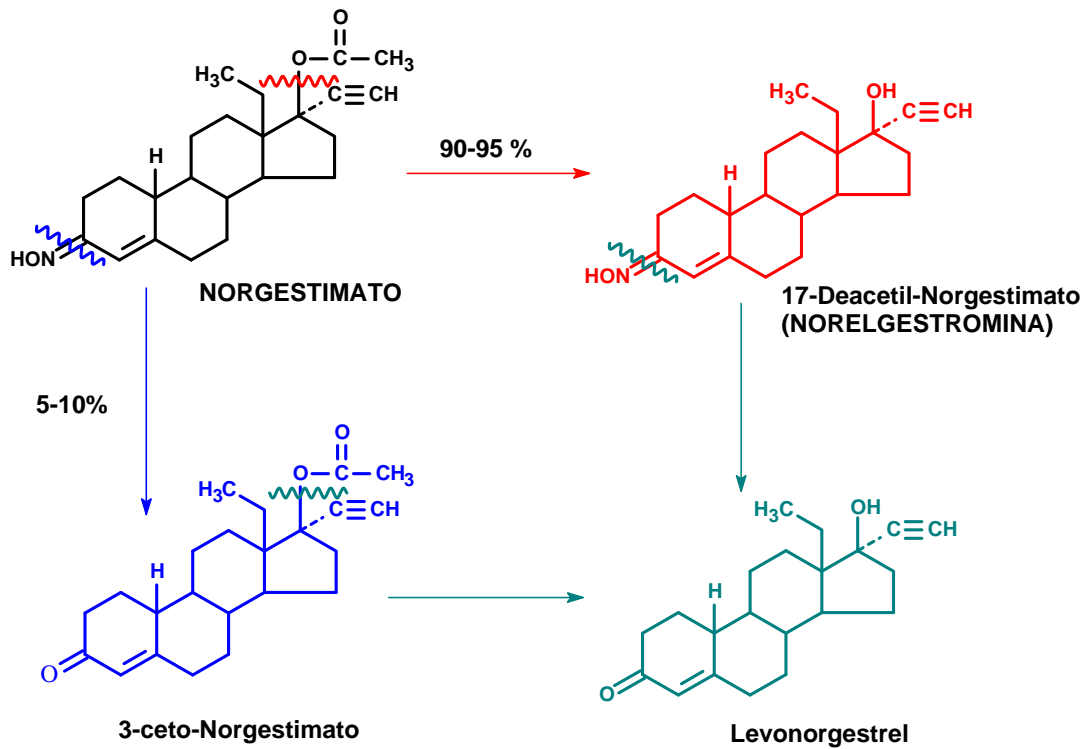


Figura 13. Metabolismo del Norgestimato.

### Eliminación

Tanto la NGMN como el levonorgestrel, se metabolizan y se eliminan fundamentalmente en forma de glucurónidos y sulfatos, siendo evacuados finalmente por vía renal y fecal. Los valores de la semivida de eliminación en el estado estacionario, son 24,9 horas para NGMN y 45 horas para levonorgestrel. Se ha comprobado que tras la administración de <sup>14</sup>C-norgestimato, el 47% de la radioactividad administrada se eliminó por orina, y el 37% por heces (134).

### 2.5.1.2 Aspectos farmacocinéticos del NGM tras su administración por vía transdérmica – Sistemas Transdérmicos de Liberación

Dentro de las alternativas posológicas en anticoncepción hormonal que contienen NGM/NGMN, disponemos en el mercado español de los denominados sistemas transdérmicos de liberación (STL), como método de administración cómodo y eficaz (97), los cuales, incluyen como componente gestagénico a la NGMN. Este hecho diferencial desde el punto de vista farmacocinético, implica una serie de diferencias con respecto a la administración oral, ya que, el fármaco se libera de forma uniforme y continua (Figura 14), evitando el efecto de primer paso hepático. Además, al no atravesar el tracto gastrointestinal, la absorción no estará condicionada, por posibles trastornos digestivos como la gastroenteritis (97).



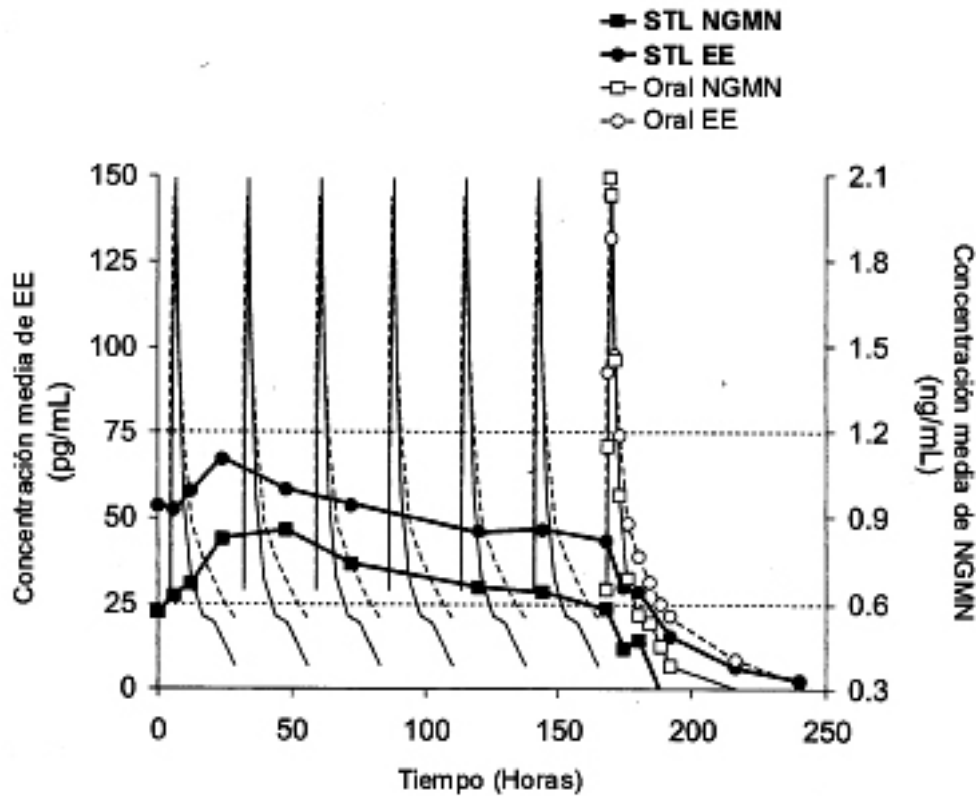


Figura 14. Diferencias entre administración oral vs. transdérmica de una combinación de NGMN/EE. Adaptado de Abrams y cols (2002) (6).

#### Absorción y distribución

El STL, administra dosis continuas de 150  $\mu\text{g}$  de NGMN cada 24 h., durante 7 días. Tras su aplicación, los niveles de NGMN alcanzan la meseta aproximadamente a las 48 h, lográndose niveles en estado estacionario tras una semana de uso de 0,8 ng/ml (6). La liberación transdérmica de etinilestradiol es sostenida y permite obtener niveles estables a lo largo del tiempo, una vez superadas las primeras 14 h (Figura 14).

Como se ha comentado anteriormente, la NGMN se une ampliamente a la albúmina, pero mínimamente a la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales; del inglés *sex hormone binding globulin*) (79), lo cual es relevante, ya que, no va a desplazar a la testosterona de su unión a la SHBG, por lo que, a priori, clínicamente no va a producir efectos androgénicos (61).

#### Metabolismo y eliminación

La NGMN es metabolizada en el hígado en pequeñas cantidades a norgestrel, que se une a la SHBG, y en distintos metabolitos conjugados e hidroxilados. No se han realizado estudios *in vivo*, para valorar el perfil de los metabolitos de la NGMN; sin embargo, aparte de cualquier otro producto menor que podría formarse directamente del NGM, como el 3-ceto-norgestimato, se espera, que el perfil farmacocinético de la NGMN sea superponible al del NGM, y que las características metabólicas no sean cualitativamente diferentes entre las vías transdérmica y oral (7,29).

### 2.5.1.3 Aspectos farmacodinámicos del NGM/NGNM

#### *Actividad antiovlutoria*

Tanto el NGM como la NGMN, han demostrado ampliamente su actividad antiovlutoria en animales de experimentación, donde ésta, se posiciona muy elevada y cercana a la obtenida con levonogestrel (LNG) (154,155) (Tabla II). En estudios en humanos se ha comprobado, que con dosis de NGM de 180 y 250 µg/día, se produce una significativa disminución del crecimiento folicular, y prácticamente, se anula la secreción de FSH y de LH. Así mismo, en la valoración del moco cervical se encontraron valores en el test de Insler de 6,3-5,8, lo que se traduce en un moco más denso y menos elástico, el cual dificulta el ascenso de espermatozoides hasta la cavidad uterina (54).

**Tabla II. Potencia relativa de inhibición de la ovulación. Adaptada de Phillips y cols (1987; 1990) (154,155)**

Especie		NGM	LNG
Rata		115*	1*
Ratón		1	1,2
Conejo	Oral	1	2,3
	SC	1	1,7

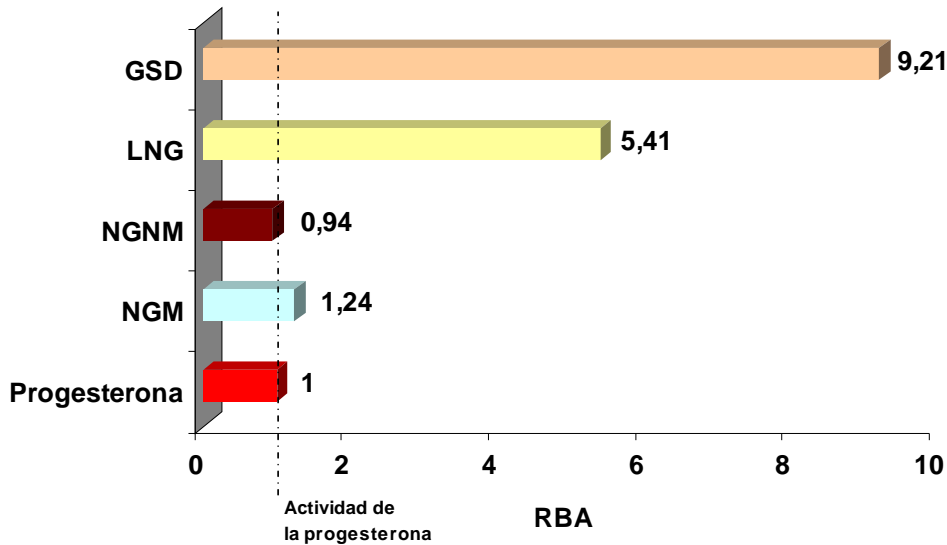
\* La diferencia es debida a la mala absorción de LNG en esta especie.  
NGN: Norgestimato; LNG: Levonogestrel  
SC: Subcutánea

Por otro lado, La Guardia y cols. (108), en un estudio con cinco regímenes de dosificación por vía oral de etinilestradiol (EE) y NGM, observaron que la eficacia contraceptiva, determinada como disminución del crecimiento folicular, actividad de la LH y anovulación, era similar en los 5 regímenes ensayados, resultando más eficaz la formulación trifásica de 180/215/250 de NGM.

En el mismo sentido, el grupo de Pierson y cols. (156), comparó varias pautas de dosificación oral de LNG, monofásico (100 µg) o trifásico (50/75/125 µg), frente a un régimen trifásico oral de NGM (180/215/250 µg), o STL que liberaba NGNM (150 µg), con contenidos equivalentes en EE. Estos autores evaluaron la eficacia para inhibir la ovulación, así como la disminución del tamaño folicular, que fue mayor en el grupo de usuarias del STL, durante los 5 ciclos que duró el ensayo, tanto en los ciclos en los que se cumplió la pauta establecida, como en ciclos donde se produjeron olvidos en el régimen posológico. Los resultados del estudio indican, que la reducción, tanto del tamaño folicular, como la ausencia de ovulación, son mayores en el grupo de las usuarias del STL, frente a las usuarias de las pautas orales, tanto en los ciclos de perfecto cumplimiento, como en aquellos en los que no se había seguido estrictamente la pauta posológica.

#### *Actividad progestagénica*

En la evaluación de la actividad progestagénica de este gestágeno, NGM y NGMN, se ha comprobado que existe una gran afinidad por los receptores de progesterona, siendo su potencia similar a la de la propia progesterona natural (Figura 9), hecho que se confirma mediante el test de mantenimiento de la gestación, en el que NGM, demostró ser más potente que la progesterona natural (154,155).



**Figura 15. Afinidad relativa de NGM/NGNM sobre los receptores de progesterona. GSD: Gestodeno; LNG: Levonogestrel; NGM: Norgestimato; NGNM: Norelgestromina. RBA: Afinidad relativa de unión a receptor (del inglés *Relative Binding Affinity*). Adaptado de Phillips y cols (1990)(154).**

Por otro lado, esta potente acción progestagénica, también se ha confirmado en estudios de maduración endometrial, los cuales, nos permiten evaluar la acción de estas moléculas sobre el endometrio, induciendo la formación de microvellosidades, y donde el NGM, presenta una actividad ligeramente mayor que la progesterona (154,155).

#### 2.5.1.4 Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva

##### *Eficacia anticonceptiva*

La eficacia anticonceptiva de los preparados que contienen como gestágeno NGM o NGMN, está ampliamente contrastada, tanto por vía oral, como por vía transdérmica, mediante ensayos clínicos y experiencia de uso, que incluye más de 250 millones de ciclos (12,84,156,186,219) (Tabla III).

Entre los numerosos ensayos clínicos con preparados por vía oral, destaca el de Runnebaum y cols. (177), quienes diseñaron en Alemania, un ensayo multicéntrico, abierto, no comparativo, realizado con una muestra poblacional de 59.701 usuarias, seguidas durante 12 meses (342.348 ciclos). Estos autores, evaluaron la eficacia y seguridad de un preparado monofásico de NGM (250 µg) / EE (35 µg), obteniendo un Índice de Pearl (IP) de 0,25. Un estudio similar realizado en Estados Unidos, en el que se incluyeron 1.473 mujeres seguidas durante 24 meses (19.718 ciclos), comparó el mismo preparado, frente a una combinación de norgestrel (0,3 mg) / EE (30 µg). Los resultados confirmaron una eficacia similar para ambos preparados (IP 0,39 vs. 0,24, respectivamente) (30).

**Tabla III. Estudios de eficacia con NGM y NGNM**

<b>Autor</b>	<b>Diseño</b>	<b>Preparado</b>	<b>Usuaris</b>	<b>Ciclos</b>	<b>Conclusiones</b>
<b>Vía oral</b>					
<b>Corson y cols. (1990) (30)</b>	Abierto, multicéntrico, controlado, 24 meses de duración	NGM (250 µg) /EE (35 µg) Norgestrel (0,3 mg) /EE (30 µg),	1.473	19.718	Eficacia comparable para ambos preparados (IP 0,39 vs. 0,24).
<b>Rosenbaum y cols. (1992) (177)</b>	Abierto, multicéntrico, 12 meses de duración	NGM (250 µg) /EE (35 µg)	59.701	342.348	IP=0,25
<b>Gauthier y cols. (1992) (70)</b>	Abierto, multicéntrico.	NGM (180/215/250 µg) / EE (35µg)	661	6.511	Excelente eficacia. IP= 0,55
<b>London y cols. (1992) (120)</b>	Abierto, multicéntrico, 12 meses de duración	NGM (180/215/250 µg) / EE (35µg) LNG (50/75/125 µg) / EE (30/40/30 µg)	4.234	22.312	Eficacia comparable para ambos preparados (IP 0,13 vs. 0,34)
<b>Vía Transdérmica (STL)</b>					
<b>Audet y cols. (2001) (12)</b>	Aleatorizado, abierto, controlado ,con grupos paralelos.	STL: NGMN(150 µg)/EE (20 µg) Oral: LNG (50/75/150 µg)/ EE(30/40/30 µg)	1.417	9.275	Eficacia comparable entre STL y AHO, con mejor cumplimiento en el grupo de STL (IP 0,99 vs. 1,25)
<b>Smallwood y cols. (2001) (186)</b>	Aleatorizado, multicéntrico, abierto.	STL: NGMN(150 µg)/EE (20 µg)	1667	--	IP 0,7 (IP teórico 0,4)
<b>Urdl y cols. (2005) (200).</b>	Aleatorizado, abierto, controlado, con grupos paralelos.	STL: NGMN(150 µg)/EE (20 µg) Oral: DSG (150 µg)/ EE(20 µg)	1.489	--	Eficacia comparable entre STL y AHO (0,28 vs. 0,66), con mejor cumplimiento en el grupo de STL.
NGM: Norgestimato; NGMN: Norelgestromina; EE: Etinilestradiol; LNG: Levonorgestrel; DSG: Desogestrel					

Los preparados trifásicos que contienen NGM, también han demostrado su eficacia anticonceptiva en estudios como el realizado por Gauthier y cols. (1992), quienes demostraron la excelente eficacia de una formulación trifásica de NGM (180/215/250 µg) / EE (35µg), en un estudio abierto, no comparativo, en el que se incluyeron 661 usuarias, con un seguimiento de 12 meses (6.511 ciclos), obteniendo un IP de 0,55 (IP teórico de 0,35) (70). Estos resultados se confirmaron en el estudio de London y cols (1992), quienes al evaluar la eficacia de esta misma formulación trifásica de NGM (180/215/250 µg)/ EE

(35µg), frente a otra formulación trifásica de LNG (50/75/125 µg) / EE (30/40/30 µg) en 4.234 mujeres, con un global para los dos preparados de 22.312 ciclos, obtuvieron un IP teórico de 0,12 para el grupo de NGM, y 0,34 en el grupo de LNG, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados (120).

La eficacia anticonceptiva de los STL de administración semanal, que liberan diariamente 150 µg NGMN, también está ampliamente demostrada. Uno de los estudios más importantes lo realizaron Audet y cols. (12) (2001). Se trata de un ensayo comparativo frente a distintos AHO, aleatorizado, con grupos paralelos, en el que se incluyeron 1.417 mujeres en edad reproductiva (18-45 años), con un seguimiento de hasta 13 ciclos. Los IP totales, fueron 1,24 y 2,18 respectivamente, resultando un IP en las pautas cumplidas de forma correcta de 0,99 y 1,25. Aunque las diferencias entre estos grupos no son estadísticamente significativas, los resultados apuntan a que la eficacia es similar, no obstante, si se incluye la variable de cumplimiento posológico, la protección frente al embarazo es más alta en el grupo del STL, como consecuencia de un mayor cumplimiento de la pauta establecida (IP 1,1 vs. 1,3). Estos datos se confirman en el estudio de Smallwood y cols. (186) (2001), en los que obtienen un IP de 0,7 (IP teórico de 0,4), para una muestra de 1.664 mujeres en edad fértil, con un seguimiento de 6-13 ciclos. El estudio más reciente con STL ha sido realizado por Urdl y cols. (2005). Se trata de un estudio aleatorizado, abierto, controlado, con grupos paralelos, en el que incluyeron 1.489 mujeres en edad fértil, divididas en dos grupos; el del STL (846) y el del anticonceptivo hormonal oral (643). Los resultados ratifican los obtenidos en los estudios previos, tanto en eficacia anticonceptiva, como en el mejor cumplimiento por parte de las usuarias del STL (200).

### *Control del ciclo*

Uno de los requerimientos para un anticonceptivo hormonal es la aceptabilidad del método, ya que, además de exigir eficacia anticonceptiva, las usuarias de anticonceptivos hormonales, demandan de los mismos una adecuada regulación del ciclo menstrual, así como, que no ocasione manchados ó sangrados intermenstruales. De hecho, estas alteraciones representan una de las principales causas de abandono del método anticonceptivo (171).

En los estudios clínicos llevados a cabo para determinar las propiedades anticonceptivas, tanto del NGM (oral) como de la NGMN (STL), se ha observado que la proporción de usuarias que presentaban amenorrea, definida como la ausencia de sangrado por privación durante más de dos ciclos consecutivos, era en ambos casos muy baja, o casi nula (12,39). La incidencia de sangrado irregular, también se recoge como una de las razones para abandonar la anticoncepción hormonal (171). En los estudios llevados a cabo con NGM y NGNM, se ha reportado una incidencia de sangrados irregulares, equivalente a la de los otros tipos de anticonceptivos hormonales, disminuyendo en el caso de los STL hasta desaparecer en el ciclo 13 (12,177). En el caso de los STL con NGMN, hay que considerar que el manchado intermenstrual, puede ser algo superior en los dos primeros ciclos, pero disminuye progresivamente en los ciclos sucesivos. En general, se observan proporciones globales de sangrado inferiores a partir del tercer ciclo (39).

### 2.5.1.5 Aspectos clínicos secundarios

#### *Efectos sobre el perfil metabólico y lipídico*

La mayor parte de los efectos metabólicos adversos, observados con ciertos progestágenos de síntesis, son debidos a su actividad androgénica, incidiendo especialmente en la modificación del perfil lipídico en sentido aterógeno, en la alteración de la tolerancia glucídica, en la ganancia ponderal y en el aumento de la presión arterial.

En este aspecto, tanto la NGMN como el NGM, presentan un perfil farmacológico favorable, habiéndose comprobado en estudios de afinidad a receptores androgénicos, una influencia similar a la de la progesterona natural (207). Por otro lado, tanto la NGMN como el NGM, se unen ampliamente a la albúmina y escasamente a la SHBG (79), facilitando la unión de la testosterona y sus derivados plasmáticos a la SHBG, y en consecuencia, minimizando los efectos androgénicos.

Los efectos sobre el perfil lipídico de NGM y NGMN, se traducen en un aumento del HDL-colesterol y una disminución del ratio LDL/HDL, con un mínimo impacto en los niveles de triglicéridos (TG) (32,209). Así mismo, no parecen ejercer un efecto negativo sobre el metabolismo glucídico, dado que, no inducen variaciones en los niveles basales de insulina, en la glucemia, en el test de tolerancia a la glucosa (29), y de forma más específica en los parámetros de hemoglobina glicosilada (Hbg) (14).

#### *Riesgo tromboembólico*

La relación entre enfermedad tromboembólica y anticoncepción hormonal es bien conocida; de tal modo, que la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) es aproximadamente de 1/10.000 mujeres y año, cifra que aumenta a 3/10.000 mujeres/año cuando se usan anticonceptivos hormonales (AH) (114). Los mecanismos por los que los AH aumentan el riesgo de TEV, no son del todo conocidos. Hay que destacar el hecho de que, la reducción de la dosis de EE en dichos preparados (de 50 a 30 µg), ha supuesto un claro descenso de las complicaciones tromboembólicas (116). Por otro lado, en la actualidad, el mayor riesgo de padecer accidentes tromboembólicos en las usuarias de AH, se atribuye en parte al gestágeno, y fundamentalmente a sus propiedades androgénicas. Se ha descrito, que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, aumenta con los preparados que contienen gestágenos de tercera generación (Figura 1), que es mayor durante el primer año de tratamiento, y que está aumentado en determinados grupos de mujeres (como es el caso, de las que los usan por primera vez, aquellas con antecedentes personales o familiares de TEV, defectos trombofílicos, o con factores de riesgo trombótico asociado como la obesidad severa)(211).

Diferentes estudios epidemiológicos han informado de un aumento del riesgo de padecer TEV, asociado a la utilización de AHO que contienen gestágenos de tercera generación (desogestrel o gestodeno), respecto al uso de los que contienen gestágenos de segunda generación como LNG (91). Con respecto al NGM/NGMN, aunque se trata de un gestágeno que está enmarcado en el grupo de tercera generación, su comportamiento en este sentido, está más próximo a los gestágenos de segunda generación, presentando un

riesgo relativo inferior a desogestrel y gestodeno, y similar a LNG (116). Recientemente, se ha evaluado el riesgo de TEV en usuarias de STL con NGMN frente a AHO, tanto monofásicos como trifásicos, con una formulación similar en contenido de EE, y que contenían como progestágeno NGM. La variable principal del estudio fue el Odds Ratio (OR), que comparaba el riesgo de TEV en las usuarias de ambos tipos de anticonceptivos, también se valoró el IRR (relación de tasas de incidencia). Los resultados reflejan un OR de 0,9 (IC 95%; 0,5-1,6). Además, los datos de incidencia global para las usuarias del parche, fueron de 52,8/100.000 usuarias/año, (CI 95%; 35,8-74,9), frente a un 41,8 / 100.000 usuarias/año (IC 95%; 29,4-57,6), lo que nos proporciona un IRR de 1,1 (CI 95%; 0,7-1,8). Con estos datos los autores concluyen, que el riesgo de TEV para ambas vías de administración es similar (93).

### *Efectos sobre el peso*

La ganancia ponderal observada durante la utilización de los AH, guarda relación directa con la retención hídrica, principalmente al iniciar el tratamiento, debido a la estimulación del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), imputable al componente estrogénico del preparado anticonceptivo. A largo plazo, hay que destacar el efecto anabólico de los gestágenos dotados de actividad androgénica. Se ha demostrado que NGM/NGMN, presentan una muy baja actividad androgénica, y en consecuencia, un mínimo efecto anabólico. Todo ello, se traduce clínicamente en una mínima casi nula variación ponderal, tanto en el caso de la administración oral (30,177) como transdérmica (182). Hay que tener en consideración, que en la mayoría de los estudios realizados con anticonceptivos hormonales combinados, se incluyen mujeres jóvenes que no han completado su crecimiento y desarrollo.

### *Efectos sobre el acné*

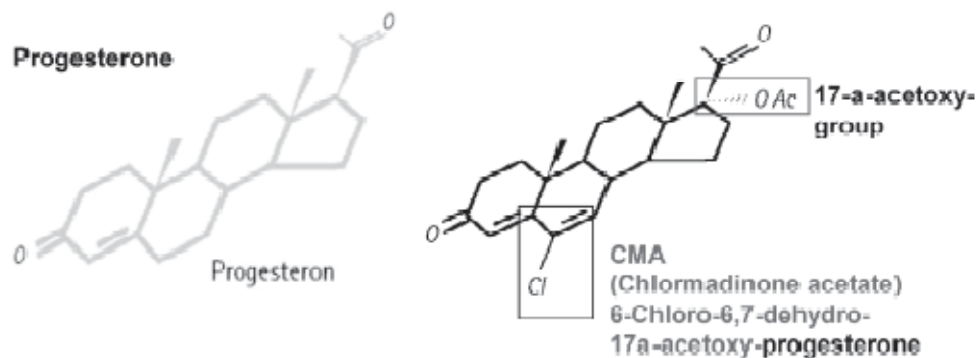
La baja actividad androgénica tanto del NGM como de la NGMN, junto con el incremento de la concentración plasmática la SHBG, debida a la inducción hepática provocada por el componente estrogénico, da lugar a una disminución de los andrógenos libres circulantes, todo ello, sumado a la inhibición de la 5- $\alpha$ -reductasa presente en el folículo pilosebáceo (159), se traduce clínicamente en una clara disminución, de los efectos negativos de los andrógenos sobre la piel, tales como acné y seborrea. Estos efectos beneficiosos, han sido demostrados en ensayos clínicos como el de Redmon y cols.(163) (1997), el de Lucky y cols.(124) (1997), o el de Olson y cols.(150) (1998), en los cuales, se demuestra la efectividad de este gestágeno en el tratamiento del acné leve-moderado, disminuyendo el número de lesiones inflamatorias de predominio facial, y alargando el intervalo en tiempo de recurrencia de las lesiones acnéicas. Esta eficacia también ha sido demostrada, con la disminución de pequeñas lesiones seboreicas (comedones y pápulas), mucho más frecuentes, y que representan un especial motivo de preocupación para la mujer, particularmente en las más jóvenes. Los autores de estos estudios concluyen, que los preparados combinados con EE – NGM/NGNM son eficaces en el tratamiento del acné moderado, en mujeres sin contraindicación a la AH.

Por otro lado, aunque la mayoría de los estudios realizados en este sentido, han utilizado la vía oral como vía de administración, recientemente, se ha realizado un estudio

con el STL de NGMN, y aunque su variable principal no era la eficacia en la reducción de las lesiones acnéicas, se evaluó este parámetro como efecto beneficioso no anticonceptivo. Los resultados confirmaron una reducción de cerca del 17 % de las lesiones acnéicas, en las usuarias que presentaban este problema dermatológico (81).

### 2.5.2 Acetato de clormadinona

El acetato de clormadinona (ACM) es un derivado de la 17-hidroxiprogesterona, con una posición clorada en 6 y un grupo  $\alpha$ -acetoxi en 17 (Figura 16)



**Figura 16. Estructura química del acetato de clormadinona, su analogía con la progesterona natural. Adaptado de Bouchard P. (21).**

El ACM, se sintetizó en el año 1961, como un eficaz progestágeno por vía oral (43), describiéndose posteriormente sus efectos antiandrogénicos por Kraft y cols (44). Este gestágeno presenta como hecho diferencial, una metabolización más lenta debido a la modificación química en el esqueleto esteroideo, de manera que, en el caso del uso oral muestra una fuerte acción gestagénica y antiestrogénica. Al igual que la progesterona, el acetato de clormadinona, no tiene ninguna acción androgénica parcial, pero se diferencia de los gestágenos naturales, por una leve acción glucocorticoide y una marcada acción antiandrogénica. No obstante, al contrario de la progesterona, el ACM no tiene ninguna acción como mineralocorticoide ni antimineralcorticoide. Asimismo, tampoco se ha podido demostrar en seres humanos, la acción de mantenimiento del embarazo del ACM. El ACM se diferencia de los derivados de nortestosterona, por el hecho de que, debido a la falta de actividad androgénica, apenas tiene efecto sobre la función hepática y perfil lipídico.

#### 2.5.2.1. Aspectos farmacocinéticos del ACM

##### *Absorción*

Tras la administración oral, el ACM se absorbe con rapidez y prácticamente no sufre metabolismo de primer paso hepático, aumentando su biodisponibilidad a cifras cercanas al 100%. En sangre cerca del 96 % del ACM se encuentra unido a albumina (21), sin unirse prácticamente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, del inglés *sex*



*hormone-binding globulin*), o a la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol binding globulin*) (104).

Como otros esteroides, el ACM se acumula en el tejido adiposo subcutáneo y se almacena en diferentes órganos diana (miometrio, cuello del útero, trompas), de manera que su liberación se produce lentamente (64). Este hecho es de suma importancia en mujeres con una elevada proporción de tejido adiposo, ya que, una vez suspendida la administración de ACM, puede retrasarse unos días la aparición de la hemorragia por privación.

Tras la toma única de 100 µg de etinilestradiol y 4 mg de ACM, se alcanza en aproximadamente 2 horas, una concentración plasmática máxima de ACM de 4 ng/ml (Tabla IV). La ingesta diaria produce un aumento de la concentración sérica de ACM, alcanzándose el estado de equilibrio al cabo de 7 días. La semivida es de 2,4 horas ( $t_{1/2\alpha}$ ) y 30 horas ( $t_{1/2\beta}$ ). La tasa de aclaramiento metabólico del ACM es de 126,6 l/día, incluyendo la de sus metabolitos, que es de sólo 42,6 l/día, lo cual indica una excreción retardada de algunos de ellos. Las elevadas concentraciones de ACM, halladas en los ensayos con los antiguos métodos radioinmunológicos, son probablemente debidas a reacciones cruzadas con algunos de los metabolitos del ACM (21).

**Tabla IV. Parámetros farmacocinéticos tras la administración de una dosis y dosis múltiples de un anticonceptivo con 2 mg de ACM por vía oral. Adaptado de Bouchard (2005)(21).**

ACM 2 mg	Dosis única	Múltiples dosis	
		Ciclo 1	Ciclo 6
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>	1.60 ± 0.46	2.21 ± 0.60	2.06 ± 0.47
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1.6 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.4 ± 0.4
<b>AUC (ng.h/ml)</b>	14.40 ± 4.39	19.36 ± 5.50	15.90 ± 3.34
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	25.3 ± 9.8	36.5 ± 8.5	38.1 ± 15.1

#### *Metabolismo y eliminación*

La metabolización se produce principalmente por reducción del grupo 3-ceto, reacciones de hidroxilación y desacetilación, en donde se conservan la mayoría de los dobles enlaces. Los metabolitos principales son el 3β-hidroxi-ACM, el 2α-hidroxi-ACM, el 3α-hidroxi-ACM, el 17α-acetoxi-5β-pregnan-3β-ol-20-ona, el 2α, 3β- y 2α, 3α-dihidroxi-ACM, así como el 2α, 3β, 15β y 2α, 3β, 17β-trihidroxi-ACM (18, 19). A nivel plasmático, los metabolitos circulan fundamentalmente en forma no conjugada (17).

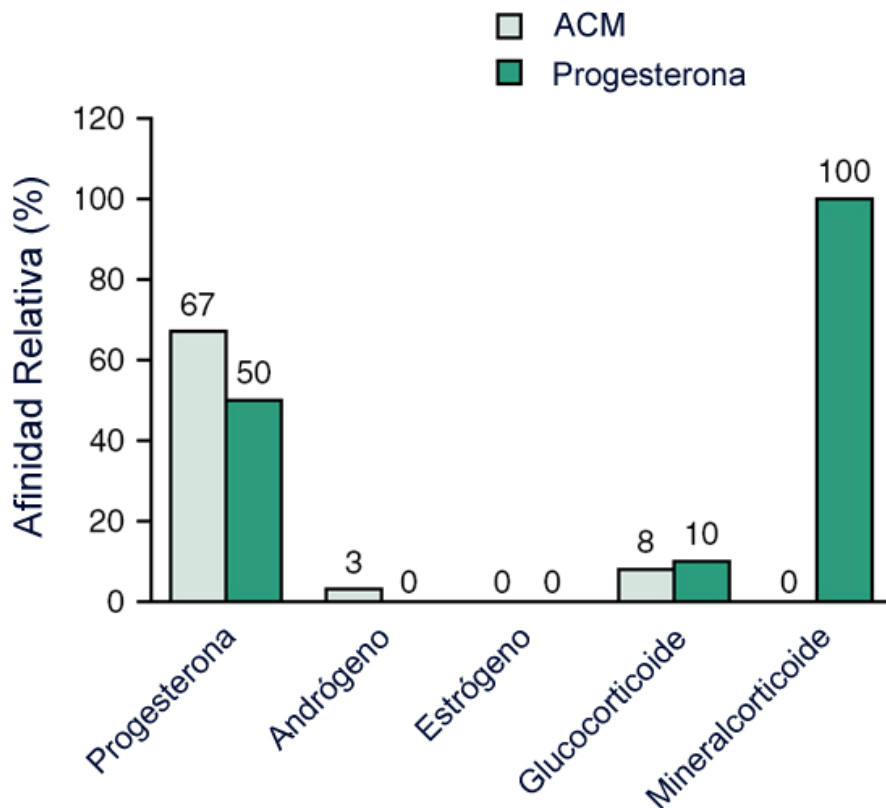
La excreción de los metabolitos se realiza principalmente en forma de glucurónidos, siendo predominante la eliminación renal. Entre ellos, el 2α-hidroxi-ACM representa la fracción principal (21). Durante los tres primeros días tras la administración, el 17,5% de la dosis total es excretada en la orina. Los conjugados eliminados por la vía biliar, se escinden y son reabsorbidos parcialmente en el colon, integrándose de esta manera en la circulación enterohepática. Todo ello sumado a la acción antiandrogénica del 3β-hidroxi-ACM, puede tener importancia clínica. Del resto de los metabolitos, en el momento actual, no se conoce ninguna acción hormonal, de manera que su reabsorción no debe tener

mucha importancia clínica. En definitiva, transcurridos siete días tras la ingesta, el 74% de la dosis de ACM administrada ha sido eliminada (21).

2.5.2.2. Aspectos farmacodinámicos

*Actividad progestagénica*

La potente acción gestagénica del ACM es debida a su elevada afinidad de unión al receptor de progesterona (RP), la cual, es un tercio superior a la de la progesterona natural (Tabla V). Por el contrario, tiene una pequeña afinidad relativa por el receptor de andrógenos, que corresponde aproximadamente al 10% del de la testosterona. A pesar de ello, el ACM no tiene efecto androgénico sino acción antiandrogénica (Figura 17). Debido a esta acción antiandrogénica, en altas dosis, en estudios con animales de experimentación muestra un efecto feminizante, al actuar sobre los fetos masculinos (33). Como la mayoría del resto de los gestágenos, no se une al receptor de estrógenos y tampoco posee una acción estrogénica (Tablas V-VI). A diferencia de la progesterona, gestodeno y levonorgestrel, el ACM no se une al receptor de aldosterona, y por consiguiente, no posee acción mineralcorticoide ni antimineralcorticoide.



**Figura 17. Afinidad por los distintos receptores estrogénicos del ACM y la Progesterona. Adaptado de Curran & Wagstaff (2004) (33).**

**Tabla V. Afinidades de unión relativas (AUR) a los receptores esteroideos y a las proteínas de unión séricas (21,33).**

Gestágeno	RP	RA	RE	RG	RCM	SHBG	CBG
Progesterona	50	0	0	10	100	0	36
Acetato de clormadinona	67	3	0	8	0	0	0
Acetato de ciproterona	90	6	0	6	8	0	0
Dienogest	5	10	0	1	0	0	0
3-Ceto-desogestrel	150	20	0	14	0	15	0
Norgestimato	15	0	0			0	
Gestodeno	90	100	0	27	350	40	0
Levonorgestrel	150	45	0	1	70	50	0
Noretisterona	75	15	0	0	0	16	0

RP = receptor de progesterona (Promegeston = 100); RA = receptor de andrógenos (Metribolon = 100); RE = receptor de estrógenos (estradiol = 100); RG = receptor de glucocorticoides (dexamatasona = 100); RCM = receptor de corticoides minerales (aldosterona = 100); SHBG = globulina transportadora de hormonas sexuales (dihidrotestosterona = 100); CBG = globulina transportadora de corticosteroides (cortisol = 100).

### *Efectos en la ovulación y en el desarrollo folicular*

La dosis inhibitoria de la ovulación del ACM (en ausencia de estrógeno), se sitúa entre 1,5 y 2 mg al día (105) (Tabla V). Por lo tanto, la ingesta continuada de 0,5 mg., provoca la inhibición de la ovulación, solamente en el 15 al 40% de las mujeres (105,110,178). En concreto el ACM inhibe el pico periovulatorio de LH (110,178). En este sentido, en un ensayo en Fase II con una combinación de EE/ACM de 0,03/2 mg diarios, se demostró una supresión del pico de LH periovulatorio en 22 mujeres (33). La reducción de los niveles de FSH (desde 6,4 UI/L basal a 4,8 UI/L en el ciclo 3) y LH (desde 9,4 a 7,7 UI/L), se produjeron durante la fase folicular, obteniéndose niveles de FSH  $\leq$  10 UI/L y LH  $\leq$  20 UI/L en la mayoría de las mujeres, una vez transcurridos tres ciclos.

Aunque el ACM inhibe in vitro la biosíntesis ovárica de esteroides, actuando a nivel del sistema de la 3 $\alpha$ -hidroxiesteroides hidrogenasa/  $\alpha$ -isomerasa (180), para que se produzca una reducción significativa del nivel de progesterona, se necesitan dosis diarias de 50 mg de AMC, cuando la ingesta se inicia después de la ovulación (94).

Se ha comprobado, que en el caso de pacientes con pubertad precoz idiopática, con dosis 6 a 12 mg diarios, se puede suprimir completamente la actividad ovárica sin que se modifique la función adrenal (17). En este sentido, únicamente con dosis elevadas, p.ej. las dosis utilizadas en hombres (30 mg de ACM /día), se puede observar una ligera supresión de la función adrenal (165).

Después de 6 meses de tratamiento continuado con 0,5 mg / día de ACM, se produce una reducción del nivel de hGH (13), en tanto que los medicamentos con 80  $\mu$ g de mestranol y 2 mg de ACM produjeron un aumento (176,191). Por el contrario, los niveles de TSH y de FT4 no se modifican, aún incluso, en el caso de que se produzca un aumento de la TBG y de T4 (175).

*Efectos en el endometrio*

Al igual que todos los gestágenos y debido a su acción gestagénica, el ACM depende de la actuación anterior de un estrógeno, el cual estimula la formación de receptores de progesterona y mediante la proliferación del endometrio, establece las bases para la acción de la progesterona. Por otro lado, el ACM inhibe la síntesis de los receptores de estrógenos y de los receptores de progesterona, antagonizando así la acción de los estrógenos y limitando su propia acción (36,103).

La comparación de la potencia de la acción del ACM con otros gestágenos, depende en gran medida del sistema de ensayo utilizado. La dosis de transformación (test de Kaufmann) del ACM es de 20 a 30 mg por ciclo (2 mg al día), equiparándose al acetato de ciproterona y al acetato de medroxiprogesterona. En este test, el ACM es tres veces más potente que el dienogest, pero considerablemente más débil que levonorgestrel (193) (Tabla VI). En el test de retraso de la menstruación se calculó una dosis diaria eficaz de 4 mg. En este test la acción del ACM es el doble de la del acetato de medroxiprogesterona, pero considerablemente más débil que la de levonorgestrel (7, 38, 39, 53). (8,15,52,72).

**Tabla VI. Potencia de acción de los gestágenos y su efecto inhibitor in vitro sobre la 5 $\alpha$ -reductasa hepática. Adaptado de Tauber (1995) (193).**

Gestágeno	DT (mg)	OH (mg)	AA (%)	Efecto inhibidor (30 ng/ml)	Efecto inhibidor (300 ng/ml)
Acetato de ciproterona	20	1,0	100		
Acetato de clormadinona	25	1,7	30	0,0 %	0,0 %
Dienogest	6	1,0	33	0,0 %	5,0 %
Norgestimato	7	,2		3,0 %	10,3 %
Levonorgestrel	4	0,06		2,8 %	18,5 %
Noretisterona	100	0,4		4,4 %	20,1 %
3-Ceto-desogestrel	2	0,06		5,7 %	34,9 %
Gestodeno	3	0,03		14,5 %	45,9 %

DT = Dosis de transformación por ciclo; OH= dosis inhibitoria de la ovulación por día (sin estrógeno); AA = eficacia relativa antiandrogénica

En el endometrio en proliferación, se pueden reconocer ya a las 24 horas después de la primera aplicación de 2 mg de ACM, modificaciones al microscopio electrónico (ME) (63). La transformación secretora, es visible aproximadamente al 4º día de la administración del gestágeno (33). Durante el tratamiento con 80  $\mu$ g de mestranol, la toma adicional de 2 mg de ACM durante 7 días, produce una transformación secretora incompleta del endometrio, equiparable a la fase lútea media de un ciclo ovulatorio (3,33,128). Sin embargo, para evitar la hiperplasia endometrial (HE) en una administración cíclica de gestágenos, es necesaria la ingesta de ACM durante 10 a 14 días. Incluso, en el caso del tratamiento cíclico a largo plazo con 50  $\mu$ g de etinilestradiol y 2 mg de ACM, no se produce hiperplasia endometrial (176).

Dependiendo de la duración de la acción del ACM, puede producirse en un alto porcentaje de mujeres una pseudodecidualización a nivel endometrial (144). Cuando se incrementa la dosis de ACM hasta 3 mg diarios, a pesar de que, las células del estroma

engrosan aún más convirtiéndose en células deciduales, no aumenta la transformación de las glándulas, sino que, más bien se atrofian (“secreción rígida”) (143). Si se administran dosis elevadas de estrógenos, son necesarias dosis de ACM aún más elevadas, para que se produzca la transformación completa del endometrio (143).

En los primeros meses de la utilización del preparado, que combina 80 µg de mestranol con 2 mg de ACM, la regresión glandular se produce en la segunda mitad del ciclo de toma, mientras que en el caso de un tratamiento más largo, aparece antes y de forma más marcada (140). Posiblemente, estos acontecimientos influyen de forma decisiva, en la incidencia de manchados y sangrados intercurrentes. Entre 2 a 5 días después de la suspensión del ACM, se produce la hemorragia por privación.

#### *Actividad a nivel de trompas de Falopio*

Con dosis de 0,5 mg de ACM al día se inhibe la motilidad tubárica, de forma similar a como sucede en la fase lútea de un ciclo normal (51). Con la administración de 2 mg de ACM, se producen una serie de modificaciones morfológicas marcadas del epitelio en el infundíbulo, en tanto que, a nivel de la ampolla no parece verse afectado (140)(10).

#### *Actividad sobre el cuello del útero y vagina*

El ACM disminuye de forma dosis dependiente, la cantidad, transparencia y flexibilidad del moco cervical, aumentando el contenido de glucógeno y la viscosidad de la secreción cervical, estos efectos se consiguen con dosis de 0,3 a 0,5 mg diarios (77,132). De esta forma se dificulta o impide, el ascenso de los espermatozoides hasta la cavidad uterina (26,64). Cuando se utiliza una combinación de 100 µg de mestranol y 3 mg de ACM, el efecto del componente estrogénico de dosis elevada, anatagoniza la acción del ACM a nivel cervical, de tal modo, que en la segunda semana de la administración es posible la penetración de espermatozoides. Posteriormente, predomina el efecto gestagénico y aumenta la viscosidad (100,140). En dosis muy altas, (p.ej., 20 mg de ACM en combinación con 20 µg de mestranol), se produce una hipersecreción, y en el caso de tratamientos prolongados pueden aparecer hiperplasia glandular, metaplasia del epitelio plano y edemas estromales en el cervix uterino (128).

La administración continuada de 0,5 mg de ACM, apenas tiene efecto alguno sobre el índice cariopictórico; produciéndose solamente, una aglomeración dependiente del gestágeno de las células superficiales (166). Sin embargo, con la dosis de 2 mg al día de ACM, se observa un marcado efecto antiestrogénico, reduciéndose significativamente el índice cariopictórico y acidófilo (143). De cualquier modo, la acción depende también, de la dosis del estrógeno administrado simultáneamente; en el caso de dosis elevadas, puede superar incluso, en primer lugar el efecto del mestranol, aunque posteriormente se produce una exfoliación precoz (128,140).

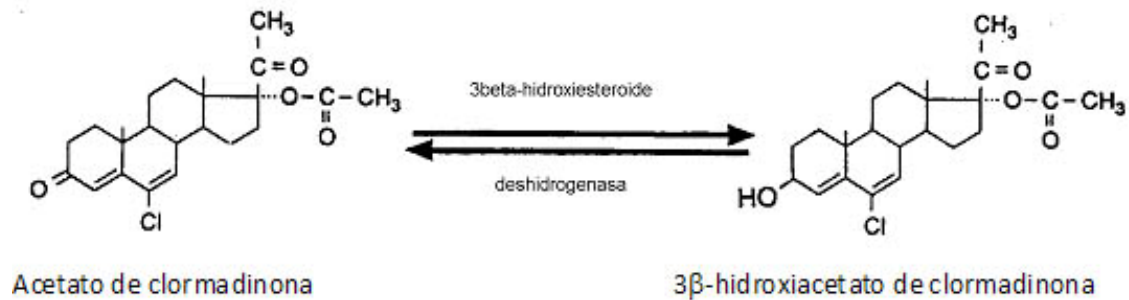
#### *Acción antiandrogénica del ACM*

Los medicamentos con acción antiandrogénica, se utilizan terapéuticamente, para reducir la acción excesiva de los andrógenos endógenos, por ejemplo, en los folículos

pilosebaceos. Existen sólo dos esteroides de andrógenos con una clara acción androgénica, concretamente, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT). Como la DHT es más del doble de potente que la testosterona, ésta representa, la verdadera hormona activa sobre la piel. Por lo tanto, la actividad de la  $5\alpha$ -reductasa, que transforma en el interior de la célula diana la testosterona en DHT, desempeña un papel crucial en la aparición de signos androgénicos. Además, existen diferentes precursores, como p.ej., androstendiona, androstendiol, androstandiol, androsterona y deshidroepiandrosterona (DHEA), que en el interior de las células diana, se pueden convertir en ambos andrógenos, y en cuyo proceso intervienen la  $3\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (21).

Los preparados con acción antiandrogénica, pueden actuar a través de diferentes mecanismos. Los andrógenos y sus precursores, se difunden desde la sangre hasta las células diana, donde según los conocimientos actuales, sólo pueden penetrar los esteroides libres, no unidos a proteínas séricas. Las formulaciones que inhiben la producción ovárica o adrenal, de andrógenos y sus precursores, o que reducen la fracción libre de estos esteroides, al aumentar la concentración sérica de SHBG, reducen la concentración intracelular de testosterona y DHT. Además, los diferentes esteroides sexuales, pueden inhibir competitivamente la transformación de los precursores en los andrógenos, y la de la testosterona en DHT, a través de la  $3\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa y la  $3\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, y lo que es aún más importante, por la  $5\alpha$ -reductasa, de manera que se reduce la formación intracelular de DHT. La clásica acción de los antiandrógenos se fundamenta en su unión a los receptores de andrógenos, que por cierto, es bastante más débil que la de los andrógenos. Sin embargo, debido a su elevada concentración los antiandrógenos pueden inhibir competitivamente, la unión de la testosterona y de la DHT, y así, reducir su acción biológica. El complejo formado después de la unión de un antiandrógeno al receptor de andrógenos, no posee la configuración estérica necesaria para desencadenar en el ADN, los procesos que culminaran produciendo el efecto androgénico. Dado que, el aumento de la síntesis de novo de receptores androgénicos, es uno de los principales efectos de la testosterona y de la DHT, la interacción de los antiandrógenos provoca una reducción numérica de este tipo de receptores.

El ACM posee una acción antiandrogénica que corresponde aproximadamente, a un tercio de la del acetato de ciproterona, y que es comparable a la de dienogest (Tabla 3; 52). En experimentos en animales, el metabolito  $3\alpha$ -hidroxi del ACM, presenta un efecto antiandrogénico (70% del ACM) (19), que presumiblemente tiene lugar tras la transformación del ACM (Figura 18). Para la unión al receptor de andrógenos, es esencial un grupo 3-ceto intacto. Asimismo, la circulación enterohepática de este metabolito, por escisión del conjugado del metabolito  $3\beta$ -hidroxi en el colon, y la posterior reabsorción, debe ser especialmente importante para la acción antiandrogénica y gestagénica.



**Figura 18. Transformación del acetato de clormadinona y del acetato del 3β-hidroxiacetato de clormadinona por la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.**

Se supone, que la acción antiandrogénica del ACM, es debida fundamentalmente a su unión al receptor de andrógenos, mediante la cual se inhibe competitivamente, la acción de la testosterona o de la dihidrotestosterona endógena. Otro posible mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la 5α-reductasa, de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y de la 3α-hidroxiesteroide deshidrogenasa, mecanismo que al menos en la piel, todavía no ha sido demostrado. Posiblemente, la acción antiandrogénica del metabolito 3α-hidroxi del ACM, tiene lugar mediante la inhibición competitiva de la 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Cuando se utilizan medicamentos con etinilestradiol y ACM, se refuerza la acción antiandrogénica del ACM, mediante el aumento inducido por estrógenos de SHBG, que reduce la fracción libre de testosterona circulante, principalmente en aquellas mujeres que al inicio de la administración, poseen un nivel bajo de SHBG. Sin embargo, el mecanismo más importante, es la inhibición de la producción ovárica y adrenal de andrógenos, la cual, produce una disminución en la concentración sérica de testosterona total y libre.

#### *Acción del ACM sobre las molestias menstruales y el sistema nervioso central*

En mujeres con síndrome climatérico, el cortejo sintomático mejora con la ingesta diaria de 15 a 30 mg de ACM, o mediante una única inyección intramuscular que contenga 100 mg (164). En un porcentaje no despreciable de pacientes que padecen migraña, el tratamiento continuado con 0,8 mg de ACM, consigue una clara mejoría clínica (189).

Con la misma dosis diaria de 0,5 mg de ACM, no se ha evidenciado efecto alguno sobre la temperatura basal. Cuando se utilizan dosis de 2 a 3 mg., se produce un aumento de alrededor 0,2 a 0,3°C, mientras que, con 4 mg de ACM la temperatura basal aumenta rápidamente alrededor de 0,5°C (143).

El ACM, al igual que la progesterona, parece tener un efecto sedante a nivel de S.N.C.; se ha puesto de manifiesto en niños con epilepsia el hecho de que, el tratamiento con 24 mg diarios de ACM, consigue una considerable mejoría en el EEG, no habiéndose producido prácticamente ningún episodio epiléptico (143,151).

### 2.5.2.3. Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva

#### *Eficacia anticonceptiva*

La eficacia anticonceptiva de la combinación EE/ACM, se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos. En este sentido, Zahradnik y cols (1998) realizaron un ensayo clínico de fase III, para evaluar la eficacia anticonceptiva de la combinación EE/ACM 0.03/2 mg/día. Como objetivos secundarios, los autores evaluaron el control de ciclo y la seguridad a largo plazo del uso del anticonceptivo, así como su influencia sobre el acné y el perfil lipídico. El preparado se le administró a 1655 mujeres durante 22.337 ciclos. En este ensayo se produjeron 12 embarazos, de los cuales, 7 fueron debidos a errores en la administración del fármaco. Interfirieron patologías que provocaban náuseas o vómitos, o se administraron otros medicamentos simultáneamente, que podían disminuir la eficacia anticonceptiva. Estos datos arrojan un índice de Pearl real de 0,698 [0,389; 1,183], y un índice de pearl teórico de 0,291 [0,115; 0,650] (216).

En un estudio con 29.262 ciclos en 2.620 mujeres, se registraron un total de 10 embarazos, durante un período de observación de 12 meses, lo que da como resultado un índice de Pearl no ajustado de 0,4. Sin embargo, el 90% de los embarazos no deseados, podrían explicarse por problemas de falta de cumplimiento. Otra revisión demostró, que solamente en un caso, el fracaso del método fue la posible causa. Esto dió un índice de Pearl ajustado de 0,04. El análisis global de la eficacia anticonceptiva de EE/ACM basada en 24.205 ciclos, ha reportado resultados comparables (21).

### 2.5.2.4 Aspectos clínicos secundarios a su actividad antiandrogénica

#### *Perfil lipídico*

Se ha comprobado en un estudio con 22 mujeres sanas, que la administración del ACO con EE/CMA (0,03 mg/ 2 mg) está asociado a un incremento de los niveles plasmáticos de TG, del colesterol HDL, del colesterol VLDL y de las apolipoproteínas AI y AII; así como con un descenso del colesterol LDL, del ratio LDL/ HDL y de la apolipoproteína E (21,33).

#### *Hemostasis*

En un ensayo clínico, aleatorizado, simple ciego, comparativo y multicéntrico, se comprobó en 45 mujeres en edad reproductiva, que la administración de un ACO con EE/ACM (0,03 mg/ 2 mg) o un ACO con EE/DSG (0,03 mg / 0,150 mg) tenían efectos similares sobre los parámetros hemostáticos, con un aumento de la actividad fibrinolítica y coagulante. La actividad procoagulante se refleja por un aumento, desde el inicio del tratamiento hasta el ciclo 6, de los niveles plasmáticos de fibrinógeno, factor VII, VIII y XIII, así como de los fragmentos de protrombina 1 y 2. Por otro lado, la actividad fibrinolítica se altera por un aumento de la proteína C activa, una disminución de la antitrombina S y un descenso en la concentración de antitrombina III. También se produce una activación del complejo plasmina-antiplasmina, una disminución del inhibidor del activador del plasminógeno y del activador del plasminógeno tisular. Estos cambios mantienen un



equilibrio pro y anticoagulante, encontrándose dentro de los rangos fisiológicos cuando se utilizan ACO de baja dosis, no ostentando relevancia clínica alguna (212).

### *Acné*

Dada su actividad antiandrogénica la combinación EE/ACM resulta una excelente alternativa para el tratamiento de las lesiones acnéicas.

Este hecho se ha demostrado en distintos ensayos clínicos como el de Worret y cols (2001) (estudio en Fase III), en el que comparaban la respuesta de distintos tratamientos hormonales frente al acné. El objetivo principal era evaluar el descenso del número de pústulas/pápulas por cada mitad de la cara tras 12 ciclos de tratamiento, con un ACO que contenía EE/ACM (0,03 mg/ 2 mg) vs un ACO a base de EE/LNG (0,03 mg/0,15 mg), incluyeron 199 mujeres con cuadro de acné. Los resultados reflejan una mayor actividad antiacnéica del combinado EE/ACM, con una reducción de las lesiones en 59,4 % vs a un 46,9 % del combinado EE/LNG ( $p=0,02$ ), incrementándose esta reducción a un 63,7 % en las usuarias que utilizaban por primera vez un método hormonal (214).

Por otro lado, en el estudio de Zahradnik y cols (1998), estudio en fase III de eficacia anticonceptiva, se evaluó como objetivo secundario la actividad antiandrogénica del combinado EE/ACM en un grupo de 326 mujeres, observándose una mejoría significativa en la remisión y recurrencia de las lesiones acnéicas, tanto en la cara como en la frente (216).

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de eficacia a largo plazo, 45 ciclos, dentro del cual se han evaluado los efectos beneficiosos sobre signos y síntomas andrógenicos del combinado EE/ACM (0,03 mg/ 2 mg). El estudio realizado es un ensayo clínico multicéntrico y no comparativo. Transcurridos 23,033 ciclos con el ACO, se evidenció una reducción del 13,5 % de la incidencia del acné en las usuarias de este preparado anticonceptivo (217).

### **2.5.3 Drospirenona**

Además, de los conocidos efectos no anticonceptivos de los AO, como una reducción del 50 % en la incidencia del cáncer de ovario y de endometrio, se han observado efectos beneficiosos específicos, con compuestos que combinan su actividad progestagénica con efectos antiminerlocorticoides y antiandrogénicos.

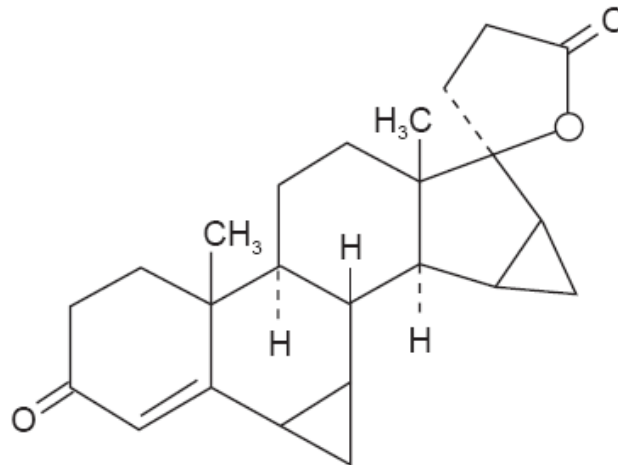
El objetivo más importante del desarrollo de nuevos AO, se centra en diseñar formulaciones con mejor tolerancia, sin que se produzca un deterioro de la eficacia anticonceptiva. Una forma de alcanzar ese fin, es buscar nuevos compuestos con características endocrinas y farmacológicas específicas. Las propiedades conocidas de los compuestos sintéticos utilizados clínicamente, y las actividades biológicas de las hormonas naturales, pueden considerarse como principios de orientación para la investigación. Drospirenona (DRSP) (Figura 19) combina la elevada actividad progestagénica esencial, con efectos antiandrogénicos similares a los del acetato de

ciproterona (ACP). De forma paralela suma efectos antiminerlocorticoides leves semejantes a los de la progesterona.

El perfil endocrino-farmacológico de DRSP se caracteriza por:

- potente actividad progestagénica y antigonadotrófica,
- propiedades antiandrogénicas (no androgénicas),
- efectos antiminerlocorticoides,
- ausencia de actividad estrogénica,
- ausencia de actividad glucocorticoide y antiglucocorticoide

Para la anticoncepción, DRSP debe combinarse con etinilestradiol (EE) con la finalidad de obtener el control del ciclo necesario. Las ventajas clínicas específicas de esta combinación vienen determinadas, por la ausencia completa de efectos androgénicos y una leve actividad antiminerlocorticoide, que reduce la influencia dependiente del EE sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).



**Figura 19. Estructura química de la DRSP.**

La suma de efectos antiandrogénicos y antialdosterónicos, debería dar lugar a una mejoría de los signos y síntomas androgenodependientes como el acné, el hirsutismo y la seborrea, además de una reducción de la retención de líquido dependiente de la aldosterona, que da lugar a un mínimo o nulo impacto en el peso corporal y la presión arterial. En general, el “síndrome premenstrual”, está causado en cierta medida, por alteraciones hormono-dependientes del metabolismo electrolítico y retención de agua, por lo que también podría tener efectos beneficiosos sobre este cortejo sintomático.

El preparado que combina 3 mg de DRSP y 0,03 mg de EE, debe ingerirse los días indicados para conseguir el efecto anticonceptivo máximo. Al período de administración de 21 días, le sigue una fase de 7 días sin tratamiento con la finalidad de mantener el ciclo habitual de 28 días de los AO.

### 2.5.3.1 Aspectos farmacocinéticos

#### *Absorción*

La absorción de drospirenona después de su administración oral, es rápida y casi completa. Las concentraciones séricas máximas, se alcanzan después de un intervalo de 1 a 2 horas, cuando se administran comprimidos de liberación inmediata, y de 4 a 7 horas, si los comprimidos son de recubrimiento entérico. Los estudios con isótopos administrados por vía oral o intravenosa, han demostrado que la absorción oral es prácticamente completa, de forma que, las cantidades de drospirenona recuperadas en heces a los 7 días tras la administración, fueron insignificantes (161).

La biodisponibilidad media absoluta de drospirenona oral es del  $76 \pm 13 \%$ . La farmacocinética de drospirenona puede describirse con un modelo bicompartimental, con una semivida media de  $1,6 \pm 0,7$  horas en la fase de distribución, y de  $27,0 \pm 7,5$  horas en la de eliminación (161).

Las concentraciones de SHBG y CBG, aumentaron durante el tratamiento con la combinación DRSP/EE, siendo imputables al efecto inductor de EE. Sin embargo, dado que, ni DRSP ni EE se unieron a estas proteínas, no se afectó la fracción libre de ambos fármacos ni se modificó su farmacocinética. DRSP no interfirió con el efecto inductor de EE en SHBG/CBG, como se demuestra mediante la comparación de los niveles en suero de dichas proteínas, al administrar  $0,03$  mg de EE en combinación con DRSP o levonorgestrel, compuesto conocido, por reducir la inducción de estas proteínas de unión mediada por EE (3).

#### *Metabolismo*

El metabolismo de drospirenona es muy extenso, de forma que, en orina y heces sólo aparecen indicios del fármaco original. Los principales metabolitos plasmáticos, son la forma ácida de drospirenona, generada por la abertura del anillo lactona, y el 4,5 dihidrodrospirenona 3 sulfato (161).

#### *Eliminación*

La DRSP se elimina por orina y heces, habiéndose encontrado trazas inalteradas de drospirenona en orina y materia fecal. Se han detectado al menos, 20 metabolitos diferentes. Menos del 10% de los metabolitos se eliminan sin conjugar, mientras que aproximadamente del 38% al 47%, son excretados como conjugados glucurónidos y sulfatos. En las heces, cerca de un tercio de los metabolitos se eliminan de forma libre, y aproximadamente del 17% al 20% son excretados como glucurónidos y sulfatos. Se considera que los metabolitos excretados por la orina, son farmacológicamente inactivos (161).

### *Interacción con otros fármacos*

Diversos grupos de fármacos pueden interactuar con los AO. Algunos ejemplos son las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina y rifampicina. También se sospecha esta interacción con oxcarbamazepina, topiramato, felbamato y griseofulvina. Asimismo, se han comunicado fracasos anticonceptivos con antibióticos, como las ampicilinas y tetraciclina, debidos a las interferencias en la circulación enterohepática. No existe ninguna razón para suponer que EE-DRSP, sea diferente al resto de AO a este respecto (161).

Puede aceptarse la existencia de interacciones de la DRSP, con fármacos metabolizados por las enzimas citocromo P450 (CYP) 2C9, 2C19 o 3A4, a partir de experimentos in vitro. Sin embargo, las concentraciones máximas de DRSP total en plasma, en estado de equilibrio, fueron en promedio de uno a dos órdenes de magnitud más bajas, que las necesarias para conseguir una inhibición del 50 % de las enzimas CYP in vitro. Considerando la fracción libre de DRSP (3-5 %) y las concentraciones de DRSP medias, en plasma en estado de equilibrio, la diferencia entre las concentraciones alcanzadas in vivo, y las necesarias para mostrar inhibición in vitro son aún mayores. Por consiguiente, no se prevé la aparición de efectos directos de DRSP sobre el metabolismo de fármacos, que sean sustratos de las enzimas CYP2C9, 2C19 o 3A4 en seres humanos (98). Además, no hay ninguna indicación de la existencia de una interacción entre ambos principios activos, a partir de los datos farmacocinéticos clínicos, aunque EE sea tanto un sustrato como un inhibidor de CYP3A4. In vitro, DRSP ha demostrado ser un sustrato menor del sistema citocromo P450, en tanto que, el metabolismo de EE fué catalizado de forma significativa por CYP3A4, junto a la sulfatación en la pared intestinal. La inhibición del CYP3A4 por otros fármacos, puede dar lugar a niveles más altos de los principios activos (98,161).

#### 2.5.3.2 Aspectos farmacodinámicos

##### *Actividad progestagénica*

Las afinidades de unión de drospirenona a distintos receptores de hormonas esteroideas, han sido comparadas con las de la progesterona (137,170). Asimismo, se han realizado estudios postactivación, con el objetivo de determinar los efectos sobre la acción genética, debidos a la unión de drospirenona y progesterona a determinados receptores, ello ha permitido determinar el potencial agonista y antagonista de ambos compuestos.

Los resultados de estos estudios (Tabla VII) demuestran, que tanto drospirenona como progesterona, poseen elevadas afinidades de unión a los receptores de progesterona y de mineralcorticoides, mostrando una baja afinidad por los receptores de andrógenos y estrógenos. Tanto la progesterona como drospirenona, son antiandrogénicas y carecen de efectos androgénicos, así como de actividades glucocorticoides o antiglucocorticoides. Ambas sustancias presentan una considerable actividad antimineralcorticoide. En concreto, drospirenona es el único progestágeno con una actividad antimineralcorticoide significativa, a las dosis adecuadas para la anticoncepción oral (2,3 mg), propiedad que permite diferenciar el perfil clínico de DRSP,

respecto a los restantes anticonceptivos orales de dosis bajas (Tabla VIII), y del que se derivan efectos clínicos potencialmente importantes (47,170).

#### *Actividad antiovulatoria*

Aunque exista un efecto sinérgico de DRSP y EE, en términos de supresión de la función ovárica, las dosis diarias de 0,03 mg de EE en combinación con 2 mg de DRSP, podrían ser demasiado bajas en algunas mujeres, debido a que la dosis de 2 mg de DRSP es la dosis umbral, en lo que se refiere a la inhibición de la ovulación. Por otro lado, una combinación de 4 mg de DRSP y 0,03 mg de EE, podría representar una sobredosis. La consecuencia lógica resultante, fué estudiar la combinación de 3 mg de DRSP y 0,03 mg de EE, en el régimen habitual de 21 días.

**Tabla VII. Perfiles farmacológicos de la progesterona, drospirenona y otros progestágenos de síntesis**

	Actividad progestágena	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad antimineral-corticoide	Actividad glucocorticoide
<b>Progesterona</b>	+	-	(+)	+	-
<b>Drospirenona</b>	+	-	+	+	-
<b>Acetato de ciproterona</b>	+	-	+	-	(+)
<b>Desogestrel</b>	+	(+)	-	-	-
<b>Dienogest</b>	+	-	+	-	-
<b>Gestodeno</b>	+	(+)	-	(+)	-
<b>Levonorgestrel</b>	+	(+)	-	-	-
<b>Norgestimato</b>	+	(+)	-	-	-

+ presenta efecto; (+), despreciable en dosis terapéuticas; -, ausencia de efecto.

En este sentido, en un ensayo abierto de búsqueda de dosis, que incluyó 46 casos evaluables, después de un ciclo basal, las mujeres recibieron uno de los siguientes preparados durante tres ciclos en el régimen habitual de 21 días:

- 2 mg de DRSP + 0,03 mg de EE,
- 3 mg de DRSP + 0,03 mg de EE.

Se observó una supresión clara de LH y FSH con ambas formulaciones. Además, los niveles de  $17\beta$  estradiol y de progesterona, disminuyeron notablemente durante el tratamiento, con la excepción de tres mujeres que recibieron la dosis más baja. En estos tres casos se produjeron ovulaciones. Aunque una ovulación fue errónea y otra podría haber ocurrido, debido a un uso inadecuado de la medicación del ensayo. Debe concluirse, que la dosis de 2 mg de DRSP en combinación con 0,03 mg de EE, no puede garantizar una eficacia anticonceptiva fiable en el uso generalizado (170). Los preparados no mostraron diferencias con respecto a la maduración folicular. Como máximo, en el 22 % de las mujeres, se observaron folículos de más de 10 mm de diámetro, mediante ecografía transvaginal, asociados a niveles de  $17\beta$  estradiol endógeno superiores a 50 pg/ml de plasma.

**Tabla VIII. Dosis inhibitoria de la ovulación, dosis de transformación y actividad antiminerlocorticoide de diversos progestágenos**

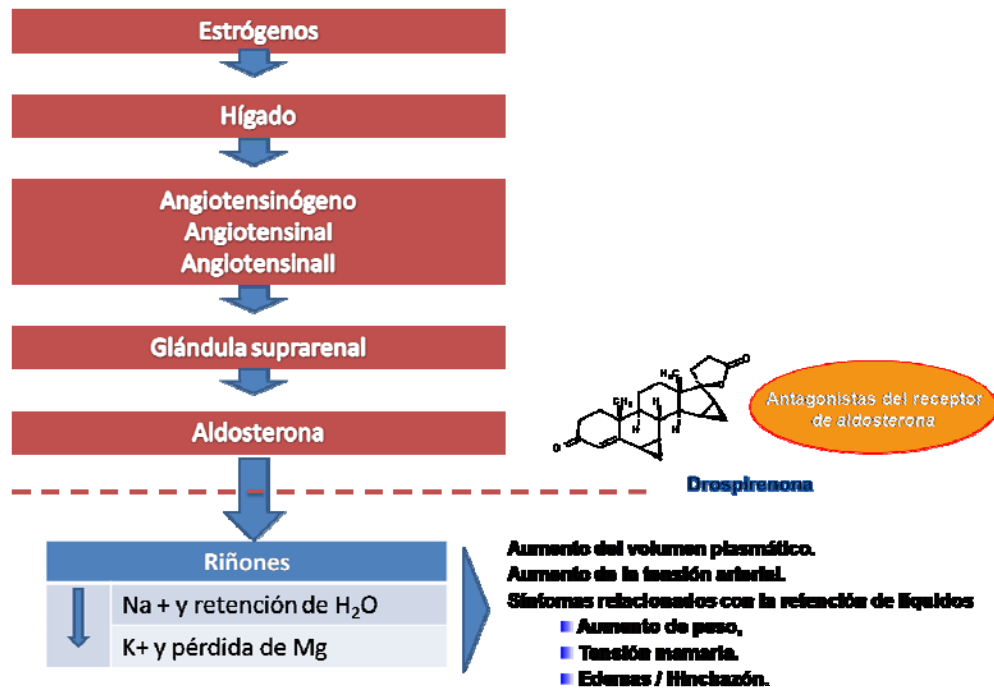
	Dosis inhibitoria de la ovulación (mg/día)	Dosis de transformación (mg/ciclo)	Actividad antiminerlocorticoide (mg/día)
<b>Progesterona</b>	300	200	≥ 5
<b>Levonorgestrel</b>	0.05	5-6	-
<b>Desogestrel</b>	0.06	2.5	-
<b>Gestodeno</b>	0.04	2-3	-
<b>Acetato de ciproterona</b>	≥ 1	20-30	-
<b>Drospirenona</b>	2	40-60	2-3

De acuerdo con las hormonas endógenas, la función cervical mostró una gran limitación, la formación de moco abundante y filamentosos (spinnbarkeit), y la capacidad de cristalización del moco cervical, disminuyeron notablemente con ambos preparados. De acuerdo con los estudios previos, puede aceptarse que ambas formulaciones ejercen efectos anticonceptivos periféricos, además de la inhibición de la ovulación.

En resumen, los resultados de dos estudios que investigaron el efecto inhibitor central, de combinaciones que contenían 2 mg, 3 mg y 4 mg de DRSP + 0,03 mg de EE, muestran claramente, que la dosis de 3 mg de DRSP fué la más adecuada para el desarrollo posterior.

#### *Efecto sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y electrolitos*

Los estrógenos como el EE, aumentan la producción hepática de angiotensinógeno, dando lugar a elevaciones de 2-5 veces de sus niveles plasmáticos (133). En consecuencia, la renina genera a partir del angiotensinógeno cantidades crecientes de angiotensina I, que posteriormente es transformada en angiotensina II, por acción del enzima convertidor de la angiotensina (ECA). La elevación de los niveles de angiotensina II, puede hacer que se duplique la aldosterona plasmática, la cual actúa a nivel del túbulo contorneado proximal de la nefrona. De esta forma se produce una retención de sodio y agua, que podría asociarse a un aumento del peso corporal y a elevaciones moderadas de la presión arterial. Generalmente, la activación del SRAA es compensada por una contrarregulación, en las mujeres sanas que toman AO con EE. Sin embargo, se han observado elevaciones moderadas de la presión arterial en mujeres que toman AO (58). Los progestágenos más utilizados actualmente para la anticoncepción oral, no poseen actividad antiminerlocorticoide clínicamente detectable. DRSP podría contrarrestar los efectos dependientes de la aldosterona, producidos indirectamente por EE (Figura 20).



**Figura 20. Representación esquemática de los efectos farmacológicos y los posibles efectos clínicos de los mineralcorticoides y actividad antimineralcorticoide.**

En estudios en orina: se ha observado un aumento en la tasa de excreción urinaria, de aldosterona y de sus metabolitos, aldosterona18-glucurónido y tetrahydroaldosterona, tras administrar la combinación de DRSP/EE. La ACTH, mantuvo un nivel de secreción bajo. La excreción de sodio aumentó en la primera mitad del primer ciclo, alcanzando un estado de equilibrio posteriormente. Así, el conjunto de sodio intercambiable se mantuvo bajo con DRSP, sin otras modificaciones. No se detectaron cambios significativos en la tasa de excreción de potasio, salvo una pequeña disminución (a 50 mmol/24 h) al principio del primer ciclo de tratamiento (147).

La repercusión clínica de estos efectos sobre el SRAA se ha evaluado en distintos ensayos clínicos (67,147,148), los cuales se comentarán en profundidad en el apartado 2.5.3.4.

### 2.5.3.3 Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva

#### *Eficacia anticonceptiva*

La fiabilidad anticonceptiva de la combinación EE/DRSP, ha sido evaluada en 7 estudios clínicos de fase II (9,12,13) y en dos estudios clínicos de fase III a gran escala (Tabla IX) (9,19). En conjunto, en estos estudios participaron 2.263 mujeres evaluables, obteniendo 29.735 ciclos de tratamiento. En 5 estudios, se comparó EE-DRSP con EE-DSG, incluyendo 926 casos valorables y un total de 14.956 ciclos. En estos estudios se administró el AO durante un tiempo de 6 a 26 ciclos de tratamiento.

**Tabla IX. Características clave de dos principales estudios clínicos comparativos sobre la fiabilidad anticonceptiva, el control del ciclo y la tolerabilidad de EE-DRSP frente a EE-DSG.**

Autor (año)	Diseño	Nº Mujeres			Nº Ciclos
		Total	DRSP/EE	LNG/EE	
<b>Huber y cols (2000) (86)</b>	Abierto, aleatorizado	2069	1657	412	13
<b>Foidart y cols (2000)(59)</b>	Abierto, aleatorizado	887	442	445	26

Los índices de Pearl ajustados obtenidos a partir de los datos acumulados, procedentes de los estudios de eficacia dan un valor de 0,09, posicionándose dentro de los límites establecidos para los demás anticonceptivos orales combinados de baja dosis (59,67,86). El índice de Pearl global de 0,57, calculado para EE-DRSP deriva de los 13 embarazos que se registraron durante el tratamiento; no obstante, sólo dos de ellos pudieron imputarse a fallo del método (en probable relación con ovulaciones de escape), de lo que resulta un índice de Pearl ajustado de 0,09. Todas las gestaciones restantes se debieron a interrupción precoz, omisión en la toma de comprimidos, diarrea, vómitos, o a diversas combinaciones entre estos factores. El cumplimiento fue bueno; la incidencia de omisión de uno o más comprimidos resultó ser del 1,8 % y 3,0 % de los ciclos, en los dos principales estudios de fase III (59,86).

#### *Control de ciclo*

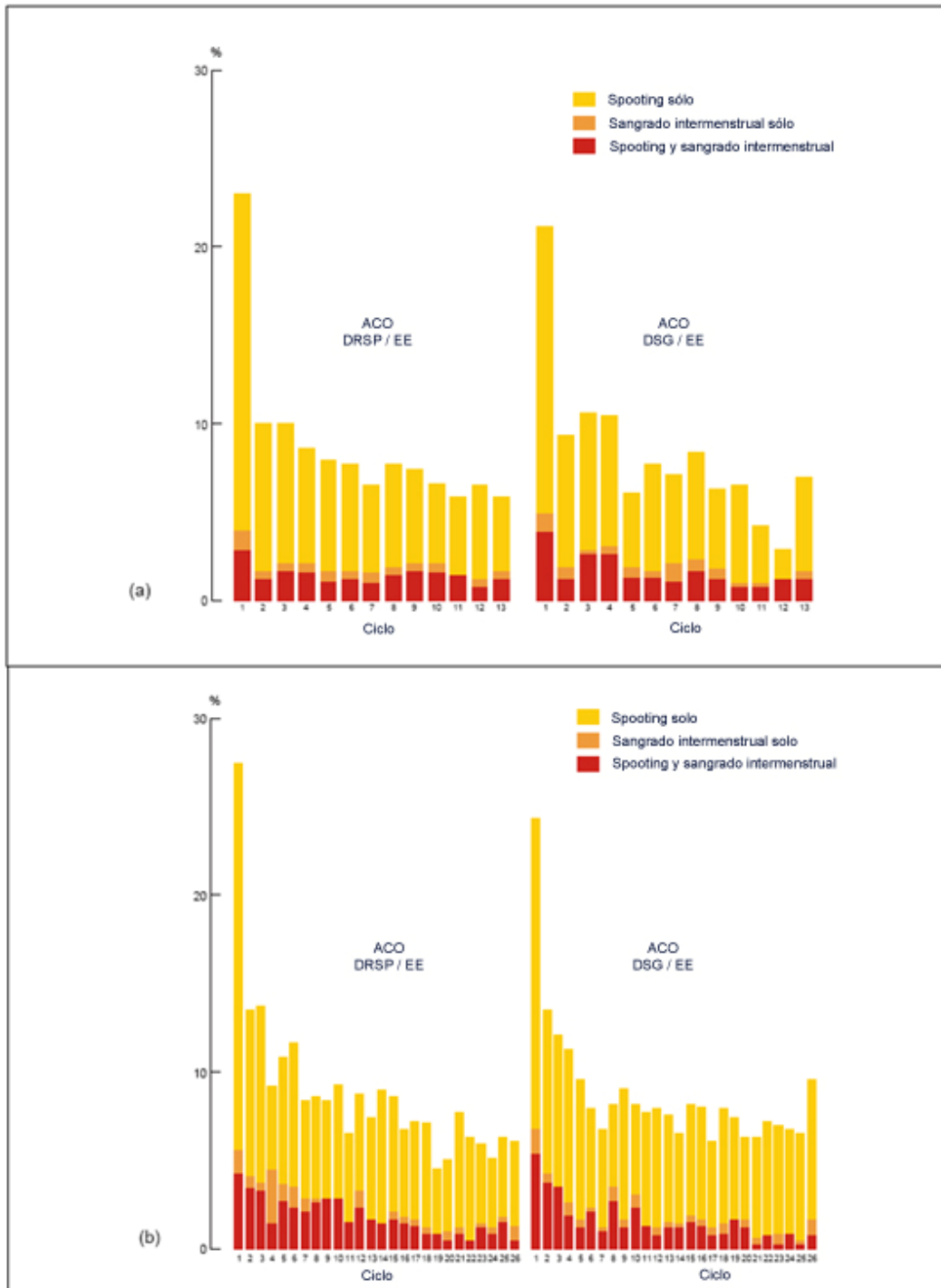
El control del ciclo con EE-DRSP, ha sido evaluado en diversos estudios de fase II y III, aunque la mayor parte de los datos, proceden, de los dos extensos estudios comparativos de eficacia, uno realizado a lo largo de 13 ciclos (86), y el otro, durante un total de 26 ciclos (59). En conjunto, incluyendo tanto los estudios de fase II, como los de fase III, el análisis del control del ciclo, se efectuó en 20.787 ciclos con EE-DRSP, y 11.726 con EE-DSG.

Como con otros anticonceptivos orales combinados, se observó, que EE-DRSP, ejercía un efecto positivo, sobre la hemorragia por privación, reduciendo tanto su duración, como su cantidad, en comparación con la menstruación normal. Los problemas de control del ciclo, como hemorragias intermenstruales y amenorrea, fueron raros, y en conjunto, el control del ciclo fue bueno, en la inmensa mayoría de las mujeres.

Durante el primer ciclo, de administración de los dos preparados, comparados en los estudios, del 75 % al 80 % de las mujeres, no experimentaron hemorragia intermenstrual, mientras que, en los dos ciclos siguientes, la proporción aumentó al 85 % -90 %, manteniéndose por encima del 90 %, a partir de ese momento. En conjunto, sólo en el 6 % al 7 % de los ciclos, se registró manchado, mientras que, solamente se produjo hemorragia por disrupción, en menos del 0,5 % de los ciclos. En la Figura 21A, se muestra la incidencia de mujeres que presentaron manchado, hemorragia por disrupción, o ambos, durante el tratamiento, con EE combinado con DRSP o DSG, en el estudio de 13 ciclos (86), mientras que en la Figura 21B, se recogen los datos relativos al estudio de 26 ciclos (59). En ambos estudios, la incidencia de hemorragia intermenstrual, fue mayor en el primer ciclo, y disminuyó rápidamente durante los ciclos posteriores. De estos datos se deduce, que la



incidencia de hemorragia intermenstrual es baja, y que no existen diferencias, en la calidad del control del ciclo, con DRSP o DSG. La ausencia de hemorragia por privación (amenorrea), fue rara en ambos grupos de estudio.



**Figura 21. Efecto sobre el control de ciclo de la combinación DRSP/EE vs DSG / EE.**

En cuanto a la hemorragia intermenstrual, no se observaron diferencias significativas, entre los dos productos. En el estudio de 13 ciclos (86), la incidencia fue del 0,9 % de los ciclos, con DRSP, y del 0,8 % con DSG, mientras que, en el estudio de 26 ciclos (59), las cifras correspondientes, fueron del 1,6 % con DRSP, y del 0,8 % con DSG.

#### 2.5.3.4 Aspectos clínicos secundarios a su actividad antimineralcorticoide

##### *Sistema Renina-Angiotensina*

Con el fin de investigar la relevancia clínica, de las características específicas de la DRSP, en combinación con EE, se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos, en mujeres jóvenes sanas.

Las propiedades antimineralocorticoides de la DRSP, en combinación con EE, se investigaron de manera específica, en un total de 178 mujeres (intervalo de dosis: 2-4 mg de DRSP). De ellas, 85 tomaron 0,03 mg de EE y 3 mg de DRSP, durante períodos de 13 ciclos (146-148).

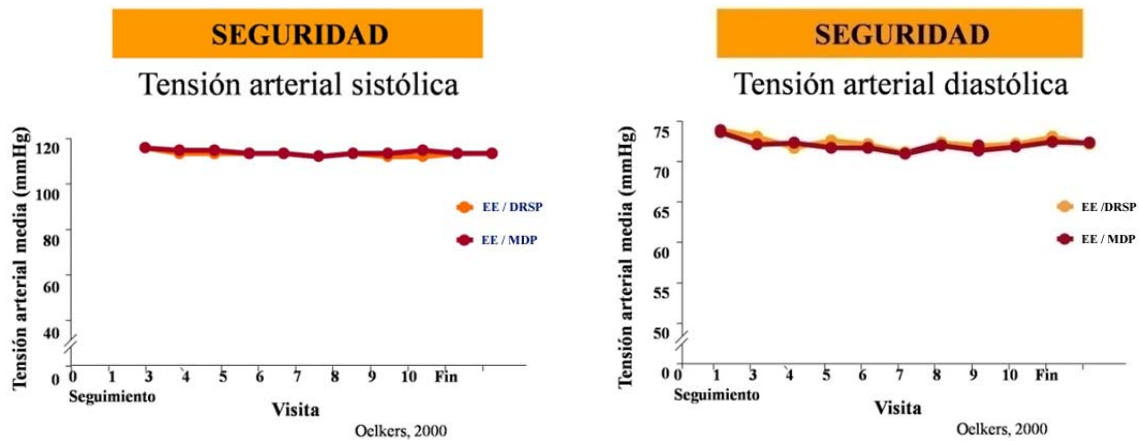
Estudios con dosis de DRSP de 2 mg, 3 mg y 4 mg, mostraron que la influencia sobre el SRAA, dependía en cierta medida de la dosis, en este intervalo posológico. Por ejemplo, el efecto contrarregulador, en términos de aumento de la aldosterona, fue mayor con una formulación de 4 mg de DRSP, que con una formulación de 2 mg (ambas con 0,03 mg de EE).

El aumento de angiotensinógeno puede imputarse al EE, que fue detectable en el estudio (146), con 3 mg de DRSP, en combinación con 0,015 mg, 0,02 mg y 0,03 mg de EE. Se observó, una destacada relación dosis efecto, en los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, renina y aldosterona. Los electrolitos plasmáticos no variaron, por lo que es improbable, que se produzca un efecto sobre el balance hídrico. Sin embargo, la reacción global del SRAA, se mantuvo en el mismo orden de magnitud, con independencia de las dosis de EE. Esta observación, indica que la dosis diaria de 3 mg de DRSP, puede combinarse con cualquiera de las tres dosis de EE.

##### *Efectos sobre tensión arterial y frecuencia cardiaca*

En los estudios del SRAA, no se observaron cambios estadísticamente significativos de la presión arterial, la variable objetivo secundaria. Sin embargo, en promedio, se observó una tendencia a una ligera disminución de las presiones arteriales sistólica y diastólica, con las formulaciones de DRSP (67,146-148) (Figura 22). No se detectaron tendencias hacia cambios no deseados. La frecuencia cardiaca no varió, o sólo disminuyó ligeramente, en comparación con los valores iniciales.

En todos los estudios clínicos, se determinó la presión arterial (PA) a intervalos regulares. Los datos procedentes de los extensos estudios de fase III, que compararon DRSP con DSG, fueron los más apropiados, para la valoración de la posible influencia de DRSP. Se documentó todo cambio de la PA, en 1.646 mujeres que recibieron DRSP en un estudio (86), y en 434 mujeres que participaron en otro estudio (59). También se valoraron los datos de PA de 408 y 435 mujeres tratadas con DSG.



**Figura 22. Efecto sobre la PAS y PAD de un ACO con EE/DRSP vs a una combinación EE / MDP. Adaptado de Oelkers y cols. (2000) (148).**

En todos los ciclos la presión arterial sistólica y diastólica, estuvo ligeramente por debajo del valor basal con ambos preparados. La comparación de los dos tratamientos, reveló que el número de mujeres que experimentaron una disminución de la PA sistólica, de hasta 10 mm Hg, fué mayor con DRSP que con DSG. Por otro lado, el número de mujeres que experimentaron un aumento de la PA sistólica, fué mayor con DSG que con DRSP.

Se observó, que algunas usuarias tuvieron una PA > 140/90 mmHg, al menos una vez. Prácticamente en todos los casos, estos cambios, no dieron lugar a una retirada prematura del tratamiento. Sin embargo, en un caso, fue necesario suspender el tratamiento con 3 mg de DRSP + 0,015 mg de EE, debido a una elevación de la PA (200/100 mm Hg).

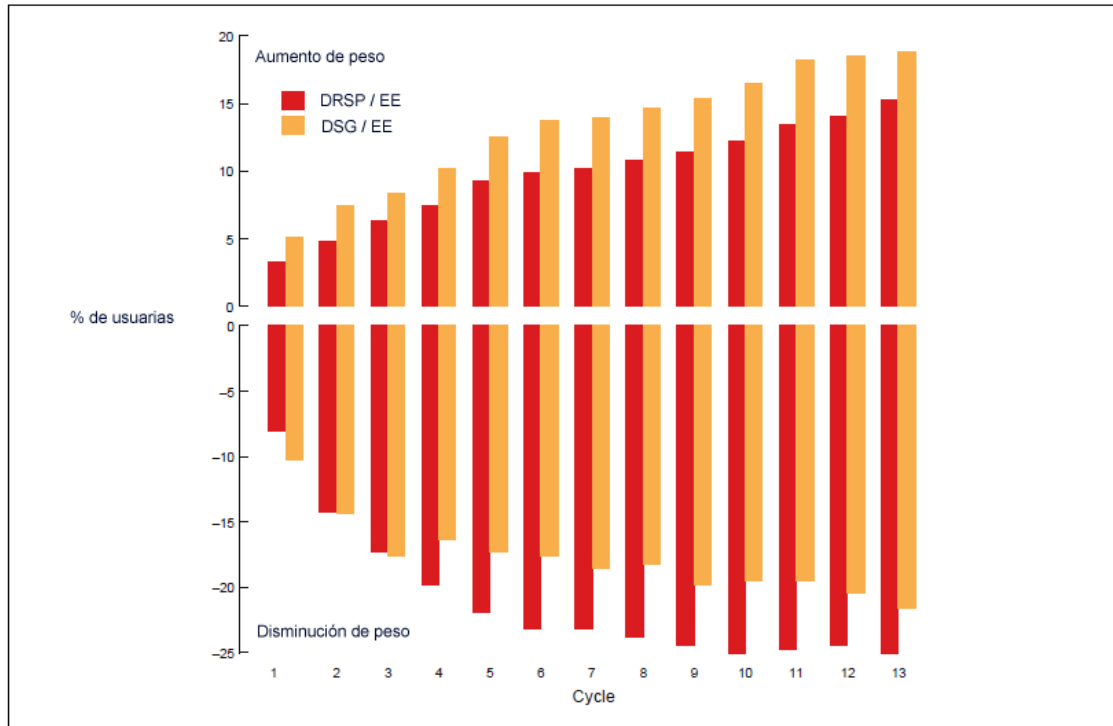
En general, no se observaron cambios desfavorables, ni una tendencia negativa en la PA sistólica y diastólica media, en ninguno de los estudios.

DRSP no tuvo una influencia adversa sobre la PA. No se observaron cambios de la PA clínicamente significativos, que pudieran atribuirse a la actividad antimineralocorticoide. Puede aceptarse, que los efectos antialdosterónicos de DRSP, podrían ser relevantes solamente en casos raros, en mujeres que presentan una sensibilidad especial al EE, con respecto a las elevaciones de la PA. Sin embargo, en los estudios realizados, no se identificó este tipo de casos (47,58,146,148).

Habitualmente, se produce un pequeño aumento de la PA media, en las mujeres que toman AO. Esta alteración no se observó, en los estudios realizados con DRSP.

#### *Efecto sobre el peso corporal*

Existen indicaciones de que la elevación inicial de la excreción urinaria de sodio, podría asociarse a cierta pérdida de peso (146). La combinación de EE-DRSP, pareció reducir o incluso suprimir, al menos, el aumento del peso medio debido a la retención de líquido asociada a los estrógenos. Los aumentos de más de 2 kg fueron menos frecuentes, y las reducciones de más de 2 kg, se produjeron con mayor frecuencia con este preparado, en comparación con desogestrel (DSG). Se observó, una tendencia al aumento del peso corporal, con los preparados que contienen levonorgestrel (LNG), y una tendencia a la pérdida de peso, con las otras formulaciones que contienen DRSP (47,98,148).



**Figura 23. Efecto sobre el peso del ACO combinado EE/DRSP.**

*Efecto antimineralocorticoide*

DRSP mostró un efecto antimineralocorticoide leve, en comparación con levonorgestrel y desogestrel, que mostraron un efecto débil o nulo. El grado de estimulación de las glándulas suprarrenales observado con DRSP, se mantuvo dentro del intervalo de la reacción natural del sistema SRAA en mujeres sanas. Tres días después de que se suspendiera la administración de DRSP, los valores medios de los parámetros del SRAA alterados, se encontraban de nuevo dentro del intervalo basal, lo cual, demuestra la reversibilidad rápida y completa de la reacción (47,98,148).

La cuestión de la relevancia clínica de las alteraciones del SRAA con DRSP, no puede responderse de manera concluyente, basándose en los estudios especiales que investigaron los parámetros bioquímicos. Los criterios de valoración clínicos, como el peso y la presión arterial, muy interesantes, fueron objeto de nuevos estudios en las fases II y III, en los que se incluyó a un número claramente mayor de voluntarias, durante el tratamiento prolongado.

*Síndrome premenstrual (SPM)*

Con el fin de investigar los efectos clínicos beneficiosos de EE-DRSP, en el tratamiento del SPM, se realizó un estudio exploratorio multicéntrico, doble ciego, durante tres ciclos en 57 mujeres. Se trató a un total de 28 mujeres con DRSP y a 29 con LNG; para la evaluación de la eficacia. En un ciclo previo al tratamiento, se estableció el diagnóstico de SPM de acuerdo con la definición de Mortola y cols. . La valoración de la eficacia del tratamiento sobre el SPM, se realizó mediante la puntuación de la fase lútea (PFL) de los síntomas del SPM. En la puntuación, debía incluirse al menos un síntoma de retención de

líquido. Además, se registró la puntuación de la fase folicular. Las pacientes registraron en un diario especial, los diversos síntomas que pueden atribuirse al SPM. Además, se pidió a las pacientes y a los investigadores, que valoraran de forma subjetiva la eficacia del tratamiento.

La PFL, disminuyó claramente en ambos grupos de tratamiento. Así, se observó un efecto beneficioso claro, con los dos preparados utilizados, pero no se detectaron diferencias entre las tasas de éxito de ambos grupos. La PFL total, disminuyó en el 45 % de las mujeres tratadas con DRSP, y en el 66 %, de las tratadas con LNG, lo cual indica un alivio del SPM. Cuatro mujeres comunicaron un empeoramiento del SPM, durante el tercer ciclo de DRSP. Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con respecto a la mejoría de los parámetros del SPM investigados (34,123).

Existen algunos datos, que indican que los AO son eficaces en el tratamiento del SPM. Todavía está por demostrar si existe alguna ventaja clínica, con respecto a la mejoría del SPM, debida a las propiedades antiminerlocorticoides de DRSP.

#### 2.5.3.5 Aspectos clínicos secundarios a su actividad antiandrogénica.

La investigación clínica y la extensa experiencia con el uso de AO de combinación, sugieren un vínculo entre los andrógenos endógenos, y la incidencia de acné y seborrea femeninos. Los estrógenos y los progestágenos, inhiben la secreción ovárica de andrógenos. Además, las combinaciones con predominio de estrógenos, es decir, la mayoría de los preparados de dosis baja modernos, aumentan el nivel sanguíneo de globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG). Dado que la SHBG es capaz de unirse a los andrógenos como la testosterona e inactivarlos, la acción antiandrogénica de los AO de combinación estándar es doble. Estos preparados, pueden actuar satisfactoriamente en la mayoría de los casos de acné leve, y en algunos cuadros de acné moderado. Un progestágeno sin propiedades androgénicas residuales, pero con propiedades antiandrogénicas, como ACP o DRSP, se supone que es superior, con respecto al tratamiento del acné y la seborrea en las mujeres. Estos compuestos antagonistas, son capaces de bloquear los andrógenos a nivel del receptor, impidiendo cualquier reacción androgénica, incluso, cuando los niveles de andrógenos están bajos, como consecuencia de estar administrando un AO (Figura 24).

## El efecto antiandrogénico de la drsp

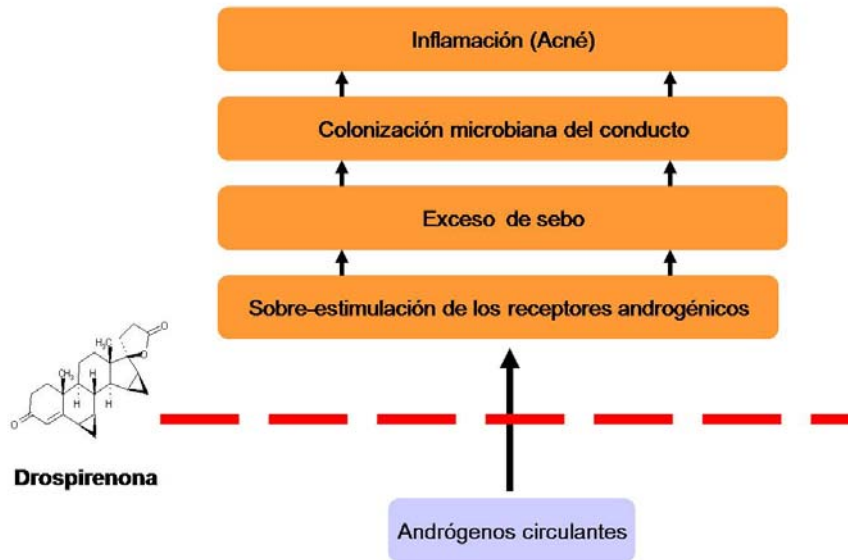


Figura 24. Efecto antiandrogénico de la DRSP.

### *Acné, seborrea e hirsutismo*

Con el fin de demostrar la relevancia clínica, de las características antiandrogénicas de DRSP, establecidas preclínicamente, se llevaron a cabo dos estudios en mujeres jóvenes que padecían acné y seborrea (86,202).

Un estudio (86) fue un ensayo explorador multicéntrico, aleatorio, simple ciego, con 3 grupos de 28 mujeres, que recibieron dos combinaciones diferentes con DRSP y el preparado de referencia que contenía DSG:

- 3 mg de DRSP + 0,02 mg de EE.
- 3 mg de DRSP + 0,03 mg de EE.
- 0,15 mg de desogestrel + 0,03 mg de EE.

Dos grupos recibieron las formulaciones con DRSP durante nueve ciclos, con un diseño ciego, mientras que el tercer grupo recibió DSG con un diseño abierto, durante el mismo período de tiempo. Los responsables del ensayo (ginecólogos y dermatólogos), desconocían los tres preparados. Se incluyó a mujeres jóvenes con acné y seborrea, de intensidad leve a moderada, después de un período de ciclo sin tratamiento, y en caso necesario, después de una fase de lavado dependiendo del tipo de medicaciones previas. Los criterios para valorar la eficacia del tratamiento, fueron el cambio porcentual del número de lesiones de acné facial (comedones, pápulas, pústulas y nódulos), y la disminución de la producción de sebo determinada mediante sebometría. Además, se determinaron los niveles séricos de andrógenos y SHBG, durante el periodo de tratamiento. Al final del estudio los investigadores y las mujeres incluidas, valoraron subjetivamente la eficacia basándose en categorías predefinidas.

Todos los preparados del estudio, fueron eficaces en el tratamiento del acné y la seborrea. Se produjeron mejorías considerables, principalmente en los dos primeros meses tras el inicio del tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos de tratamiento, con respecto a una reducción cuantitativa de las lesiones de acné. El tratamiento tuvo éxito en el 62 %, 65 % y 67 %, de los sujetos tratados con 0,02 mg de EE + 3 mg de DRSP y DSG respectivamente. Una mujer tratada con la formulación de 0,02 mg de EE + 3 mg de DRSP y dos mujeres tratadas con DSG, abandonaron el estudio debido a una exacerbación del cuadro de acné.

Sin embargo, en este estudio exploratorio, se comunicó una tendencia hacia una mayor eficacia cualitativa sobre las lesiones de acné, con las dos formulaciones de DRSP. En la visión subjetiva y retrospectiva, de los investigadores y usuarias, los efectos terapéuticos de las dos formulaciones de DRSP, fueron más convincentes en comparación con la de DSG. Con respecto a la mejoría de la seborrea, los preparados que contienen DRSP, también fueron superiores a DSG. Esta diferencia fué significativa en el primer ciclo de tratamiento.

En un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego (202), se comparó DRSP con ACP, realizado en mujeres con acné leve o moderado:

- 3 mg de DRSP + 0,03 mg de EE.
- 2 mg de acetato de ciproterona + 0,035 mg de EE.

Incluyó a 82 mujeres que recibieron DRSP y a 43 con ACP, durante un periodo de nueve ciclos. ACP, es un preparado claramente establecido para el tratamiento del acné femenino, aprobado en la mayoría de los países europeos. El número de lesiones de acné se redujo de manera estadísticamente significativa, con ambos tratamientos. Después de los nueve ciclos, se observaron mejorías en el 60-75 %, de las mujeres. En general, las lesiones inflamatorias se redujeron más que las lesiones no inflamatorias. Ambos preparados también disminuyeron la producción de sebo (DRSP: -24 % y ACP: -39 %), y el crecimiento de vello sobre el labio superior, no existiendo diferencias entre los tratamientos. No obstante, tres pacientes tratadas con DRSP (3,6 %) y dos tratadas con ACP (4,7 %), suspendieron la medicación de forma precoz, debido a una exacerbación del cuadro de acné.

Los niveles séricos de testosterona libre descendieron en ambos grupos de tratamiento, en un 56 % (DRSP) y un 66 % (ACP). Las concentraciones plasmáticas de DHEA-S y androstendiona, disminuyeron en un 20-30 % con ambos compuestos. Se observó una elevación de 3 veces, en los niveles de SHBG, la cual, fue evidentemente el principal motivo, de la considerable reducción de la testosterona plasmática libre.

Se puede llegar a la conclusión de que DRSP, es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento del acné leve y moderado, asociado a un aumento de la producción de sebo en mujeres jóvenes, que bien, aceptan o requieren protección anticonceptiva.

### *Metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono*

Se investigó la influencia de EE-DRSP, sobre el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, en un estudio monocéntrico y aleatorio, de diseño abierto, en comparación con desogestrel (DSG), incluyendo 54 mujeres jóvenes [52]. Después de un período de lavado, ambos preparados se utilizaron durante 13 ciclos. Los parámetros metabólicos relevantes, se determinaron al inicio del estudio y durante la administración de la medicación. Se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral, al inicio del estudio y en los ciclos 6 y 13.

Con respecto al metabolismo de los lípidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con DRSP y DSG. Se detectaron aumentos favorables en los niveles de HDL, HDL2 y HDL3, con ambos preparados, siendo más pronunciados en el grupo tratado con DRSP. Los niveles de LDL se mantuvieron próximos a los valores basales con DRSP, pero se elevaron ligeramente con DSG. Debido a una estimulación estrogénica los niveles de triglicéridos se elevaron, pero de manera más pronunciada con DRSP, probablemente debido a la falta de actividad androgénica de este gestágeno.

Los cambios de los parámetros lipídicos, estaban dentro de los intervalos de referencia salvo para las apolipoproteínas AI, B y los VLDL fosfolípidos, con DRSP, efecto que también depende de los estrógenos. Es improbable que este hecho tenga importancia clínica.

Los resultados confirman un estudio previo, que mostró sólo efectos mínimos de EE-DRSP sobre los lípidos, y una elevación de los niveles de HDL. No se observaron diferencias entre DRSP y DSG, con respecto a la influencia sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Los niveles de glucosa e insulina, solamente mostraron leves modificaciones en la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa, durante el tratamiento, en comparación con los valores basales.

Se concluyó, que DRSP y DSG tuvieron efectos mínimos sobre el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, los cuales carecían de significación clínica.

### *Hemostasia*

Se investigó el sistema hemostático en un estudio aleatorio, abierto, en 59 mujeres jóvenes tratadas con EE-DRSP y EE-DSG, durante un total de 13 ciclos. Este estudio, también incluyó parámetros del SRAA (146).

Se determinaron al inicio del estudio y durante el tratamiento, parámetros procoagulantes y anticoagulantes, fibrinolíticos y antifibrinolíticos, y parámetros del recambio de fibrina apropiados para describir las alteraciones en el equilibrio hemostático, de acuerdo con los conocimientos actuales.

Se observaron elevaciones muy similares de la actividad del factor VII y del fibrinógeno, con ambos preparados. La elevación de los complejos trombina- antitrombina



III, los cuales son indicativos de la formación de trombina, resultaron ser menores en el grupo al que se administro DRSP como componente gestagénico.

La antitrombina III descendió muy levemente, pero significativamente menos en el grupo de DRSP, que en el grupo de DSG. Sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo es cuestionable. Se observó un pequeño aumento de la proteína C, sin una diferencia importante entre ambos tratamientos. Se detectó una disminución de la proteína S, que fue más pronunciada en el grupo de DSG, con valores incluso inferiores al intervalo de referencia, en 7 de 29 casos. Estos valores bajos, solamente se registraron en una mujer tratada con DRSP. Sin embargo, los valores medios de proteína S no fueron estadísticamente diferentes, entre los grupos. El activador tisular del plasminógeno (tpA), descendió de forma similar en ambos grupos. La actividad y el antígeno del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI 1), descendieron durante el tratamiento, siendo esta disminución más pronunciada con DSG. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en este parámetro, entre los tratamientos en el ciclo 13. Se produjo un recambio más alto en el sistema hemostático, según los valores del producto de escisión de la fibrina (dímero D), en el grupo tratado con DRSP, resultando esta diferencia estadísticamente significativa en el ciclo 13.

Los hallazgos del estudio de coagulación, muestran que se produjo una activación muy similar de las partes coagulante y fibrinolítica del sistema hemostático, tanto con DRSP como con DSG. Por tanto, puede aceptarse que el equilibrio hemostático se mantiene con DRSP, aunque se produce un recambio más alto de factores de la coagulación en el sistema. La sensibilidad del sistema también quedó demostrada, por un aumento destacado de los factores fibrinolíticos, capaces de contrarrestar las tendencias coagulantes.

#### *Efecto sobre el endometrio*

Se investigó el efecto de EE-DRSP sobre el endometrio, en 40 mujeres jóvenes incluidas en un estudio multicéntrico, de diseño abierto, durante 13 ciclos (4). Todas las mujeres fueron distribuidas aleatoriamente en dos grupos, que se sometieron a biopsias endometriales intermedias en el ciclo 3 ó 6. Al inicio del estudio y en el ciclo 13, se obtuvieron biopsias de todas las mujeres (máximo de tres biopsias por paciente). Se determinaron parámetros histológicos endometriales, mediante examen morfológico y morfométrico.

El número de mujeres y la duración del tratamiento fueron apropiados, para la detección de un posible cambio endometrial, relacionado con el tratamiento prolongado de este ACHO.

Al inicio del estudio cuando se programaron las biopsias, la mayoría de las mujeres presentaban hallazgos histológicos (por ejemplo, endometrio secretor), correlacionados con la fase lútea. Con el tratamiento, el endometrio estaba entre moderadamente suprimido y atrófico. En el ciclo 13, la mayoría de las mujeres tenían un endometrio atrófico. Sin embargo, sólo se produjo la ausencia de hemorragia por deprivación, en el 1,6 % de los ciclos durante 26 ciclos, sin una tendencia al aumento de la frecuencia.

Los diámetros glandulares y la altura del epitelio glandular, se redujeron con el tratamiento. El número de células vacuoladas y de mitosis, en el epitelio glandular y el estroma, se suprimieron completamente. El valor medio del edema endometrial se redujo ligeramente. El grosor medio endometrial disminuyó de manera significativa, aproximadamente en un 50 %.

Los efectos de EE-DRSP sobre el endometrio se valoraron como seguros, en cuanto a una ausencia completa de proliferación y transformación hacia un estado atrófico, después de 13 ciclos de tratamiento. No se encontraron indicios de un dominio estrogénico desequilibrado. Estos efectos endometriales observados, resultaron similares a los producidos por otros AO de baja dosis.

## 2.5.4 Etonogestrel

### 2.5.4.1 Aspectos farmacocinéticos de la vía vaginal

Tras la inserción del anillo vaginal, las concentraciones séricas máximas ( $C_{máx}$ ) del ENG, se alcanzaron al cabo de una semana aproximadamente (Tabla IX); subsiguientemente, las concentraciones declinan gradualmente de forma lineal (Figura 11). Tal como se observó con respecto a las concentraciones de EE, esta declinación gradual de las concentraciones de ENG, continuó cuando el uso del anillo se prolongó durante dos semanas más (196); esto indica, que la farmacocinética no cambia sustancialmente, si el anillo se deja durante un período de hasta dos semanas, tras el uso normal de tres semanas. El tiempo que necesita el ENG para alcanzar su concentración sérica máxima ( $t_{máx}$ ), es mayor que con el EE (una semana frente a tres días), lo cual se debe, a que el ENG se une ampliamente a las proteínas séricas, predominantemente, a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (127,196,204). La concentración de SHBG se incrementó bajo la influencia del EE y alcanzó su máximo en el curso de una semana (196).

Durante la primera semana de uso del anillo la concentración media de ENG (1.578 pg/ml), fue similar a la concentración media ( $C_{ss}$ ) de ENG, con el uso oral de 30 EE/DSG (1.617 pg/ml). Durante la segunda y tercera semanas de uso del anillo, los niveles fueron menores (semana 2, 1.476 pg/ml; semana 3, 1.374 pg/ml) que la  $C_{ss}$  media (1.617 pg/ml), pero mayores que la  $C_{ss}$  mínima (1.004 pg/ml) de ENG con el uso del AOC. La  $C_m$  del ENG con el anillo vaginal, fue del 40% de la registrada con la administración oral de EE/DSG; en contraste con el AOC las concentraciones máximas aparecieron solamente una vez por ciclo.

La biodisponibilidad del ENG fue mayor cuando se administraba por vía vaginal, en comparación con la vía oral (102% frente a 79%; Tabla 3). Cuando se toma en consideración la diferencia en la dosis de ENG, entre ambas vías (120 pg con el anillo, frente a 150 pg con el AOC), la exposición sistémica al ENG es similar en las dos vías de administración (196).

El ENG se une ampliamente (95 a 99%) a las proteínas séricas, principalmente a la SHBG (Kuhnz et al. 1990; Hammond et al. 1994). El metabolismo tiene lugar en el hígado a

través del citocromo P450 (P450-3A4), y los conjugados de ENG se excretan por las vías renal y fecal. Tras la retirada del anillo la semivida de eliminación (-11/2r1) del ENG es de aproximadamente 30 h, valor que no difiere del registrado con el uso de 30 EE/DSG (Tabla X), o de la administración de ENG por inyección intravenosa en bolus. En definitiva, la semivida del ENG no depende de la vía de administración (196).

**Tabla X. Parámetros farmacocinéticos del ENG tras su administración vaginal. Adaptado de Timmer y Mulders (2000) (196)**

Parámetro	Anillo Vaginal	AOC EE / DSG
Tiempo hasta concentración máxima (t <sub>max</sub> ; h.)	200,3 ± 69,6	1,3 ± 0,8
Concentración máxima (C <sub>max</sub> ; pg/ml)	1.718 ± 445	4.273 ± 830
Concentración en estado de equilibrio	NP	1.617 ± 491
Concentración mínima en estado de equilibrio (C <sub>SSmin</sub> ; pg/ml) <sup>a</sup>	NP	1.004 ± 405
Semivida (t ½β)	29 3 1 8,1	30,2 1 5,2
Biodisponibilidad (%)	102,9 1 12,8	79,2 ± 7,7

NP = no procede

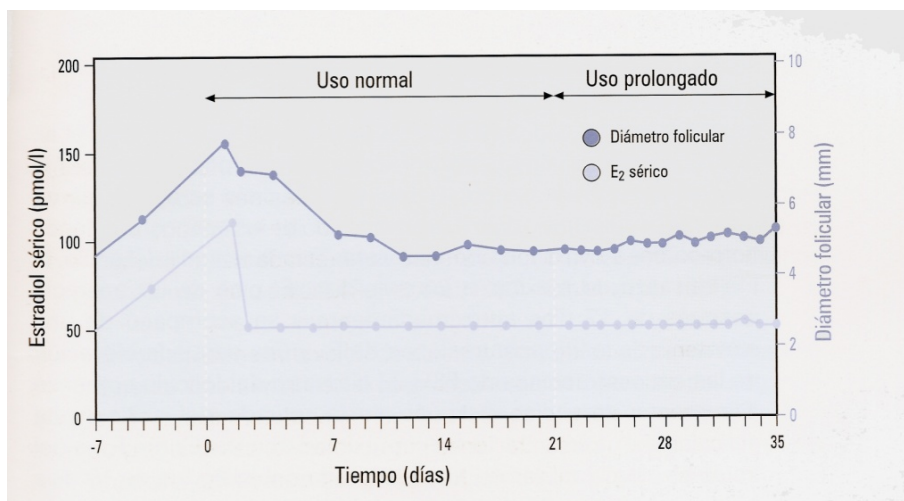
<sup>a</sup>C<sub>SS</sub> refleja la concentración sérica media calculada tras la toma oral diaria; no obstante, las concentraciones cambian constantemente (picos y valles) tras la toma oral diaria y nunca se llega a una verdadera situación de equilibrio.

<sup>b</sup>C<sub>SSmin</sub> refleja el cálculo de la media de la concentración sérica mínima del fármaco

#### 2.5.4.2 Aspectos farmacodinámicos

##### *Inhibición de la ovulación*

Los anticonceptivos que contienen progestágeno producen su efecto inhibitor de la ovulación a nivel hipotálamohipofisario, modificando la secreción de FSH y LH. Cuando estas hormonas quedan suprimidas a causa del uso de anticonceptivos hormonales, se inhibe el desarrollo folicular y la ovulación. La supresión del desarrollo folicular se suele evaluar midiendo el diámetro folicular, y las concentraciones de EE. La inhibición de la ovulación, se demuestra por ausencia de folículos dominantes mediante seguimiento ecográfico transvaginal, y por determinación de las concentraciones plasmáticas de progesterona (138,139).



**Figura 25. Concentración máxima de EE y diámetro folicular tras el uso normal y extendido del anillo vaginal. Adaptado de Mulder y cols (2001) (138)**

Se ha estudiado la supresión de la función ovárica durante el uso normal (tres semanas de uso del anillo, seguidos de un período de una semana sin anillo), y el uso prolongado del anillo con ENG, así como el retorno de la ovulación normal tras la retirada del mismo (138,139). La función ovárica durante el uso prolongado del ENG por vía vaginal, se examinó para determinar el mantenimiento de una inhibición suficiente, en el caso de que una mujer olvidase retirar el anillo, durante un período de hasta dos semanas tras el uso normal del mismo (según pauta posológica). Se determinaron el diámetro folicular y las concentraciones hormonales séricas, en dos grupos de mujeres que utilizaron ENG por vía vaginal, durante tres semanas seguidas de un período prolongado de uso de dos semanas. Las mujeres utilizaron también un AOC (30 pg de EE y 150 pg de DSG) a título comparativo durante un solo ciclo, sea antes (grupo 1) o después del anillo (grupo 2) (139). Durante todo el período de estudio ninguna de las mujeres ovuló, y las concentraciones de FSH y LH en general, se mantuvieron en niveles plasmáticos bajos (Tabla XI).

**Tabla XI. Concentraciones séricas máximas de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y progesterona durante el uso del anillo (grupo 1: AOC/anillo); grupo 2: (anillo/AOC). Adaptado de Mulders y Dieben (2001)(138).**

	Mediana de FSH en suero (U/L)		Mediana de LH en suero (U/L)		Mediana de en de	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
<b>Uso normal</b>						
Días 1 a 7	6,6	5,3	7,3	4,2	1,3	1,2
Días 8 a 14	2,9	4,2	3,7	2,8	1,2	1,5
Días 15 a 21	2,2	1,7	2,0	1,2	1,2	1,5
<b>Uso prolongado</b>						
Días 22 a 28	1,9	2,2	1,7	1,3	1,5	1,4
Días 29 a 35	2,6	4,3	2,2	2,9	1,5	1,4

Si bien, los folículos crecieron durante el intervalo sin píldora y antes de la inserción del anillo, posteriormente a dicha inserción los folículos se retrajeron, y siguieron con un tamaño reducido durante el período restante de uso normal, y el período de uso prolongado de dos semanas. En consonancia con la pauta de crecimiento folicular, las concentraciones séricas de EE alcanzaron un máximo, inmediatamente después de la semana sin anillo, y acto seguido declinaron hasta niveles bajos (en general por debajo del límite de detección, 49,9 pmo1 /1), tanto durante el resto del período de uso normal como en el tiempo de uso prolongado. El pico de LH no apareció en ninguna de las mujeres, durante los períodos normal y prolongado de uso (Tabla X). Por último, la ausencia de ovulación fue confirmada por las bajas concentraciones de progesterona; en el curso de ambos períodos. Las concentraciones permanecieron por debajo de 2,9 nmo1/1 en todas las mujeres (Tabla X), valor muy inferior a las concentraciones indicativas de ovulación (>10 nmo1/1). En los dos grupos la ovulación fue inhibida por completo, y la supresión ovárica después de tres semanas de uso del anillo era similar a la del día 21 de uso de un AOC (138).

*Acción en el endometrio*

La experiencia con anticonceptivos que contienen ENG, indica la posibilidad de que los anticonceptivos con este gestágeno, independientemente de la vía de administración produzcan algún efecto sobre el grosor del endometrio (160). No obstante, es probable que este efecto anticonceptivo sea de escasa significación, dado que la inhibición completa de la ovulación que produce ENG y su efecto sobre el moco cervical, son suficientes para conseguir una anticoncepción eficaz.

Durante el uso del anillo vaginal con ENG, se ha estudiado el grosor del endometrio mediante ecografía transvaginal. En el curso de tres semanas de uso, seguido de un período prolongado de dos semanas, el endometrio permaneció delgado, lo que demostraba la supresión del crecimiento endometrial durante todo este período (Tabla XII) (138). También se han realizado estudios del grosor endometrial tras la retirada del anillo. En esta situación, el grosor se redujo acompañándose de un sangrado por privación; posteriormente se produjo un aumento de 2 mm a 10 mm, coincidiendo con el pico de LH previo a la ovulación (aproximadamente a los 17 días tras la retirada del anillo) (139). Estos datos sustentan la observación, de que los ciclos naturales retornan rápidamente, tras la suspensión del uso de anticonceptivos con ENG.

**Tabla XII. Media del grosor del endometrio (mm). Grosor del endometrio durante el uso del anillo con ENG (grupo 1: AOC / anillo; grupo 2: anillo/ AOC) Adaptado de Mulders y Dieben (2001) (138)**

	Grupo 1	Grupo 2
<b>Uso normal</b>		
<b>Días 1 a 7</b>	3.5 (1.1)	2.8 (1.5)
<b>Días 8 a 14</b>	2.5 (1.2)	3.3 (1.0)
<b>Días 15 a 21</b>	2.0 (0.7)	2.9 (1.2)
<b>Uso prolongado</b>		
<b>Días 22 a 28</b>	4.0 (0.8)	3.3 (0.7)
<b>Días 29 a 35</b>	5.0 (0.9)	4.0 (1.6)

**2.5.4.3 Aspectos clínicos derivados de su actividad anticonceptiva***Eficacia anticonceptiva*

En un ensayo europeo, multicéntrico, durante el período de tratamiento de un año, un total de 1.145 mujeres utilizaron el anillo anticonceptivo con EE/ENG, sumando 12.109 ciclos, lo que equivale a 928 mujeres-año.

Cada mujer recibió hasta 13 ciclos de tratamiento, durante los cuales utilizaba el sistema anticonceptivo tres semanas, seguidas de un período sin anillo de una semana. En el curso del tratamiento se registraron seis embarazos, lo que representa un índice de Pearl global de 0,65 para todas las usuarias (población por intención de tratar, un intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,24 a 1,41) (174). Tres de estas seis mujeres, parecieron haber violado el cumplimiento de la pauta posológica. Por lo tanto, el Índice de Pearl para todas las mujeres, que cumplieron el protocolo (población por protocolo [PP])

es 0,40 (IC 95%: 0,08 a 1,16) (Tabla XIII). Estas cifras están en consonancia, con los índices de Pearl descritos en otros estudios europeos con AOC.

**Tabla XIII. Eficacia anticonceptiva del anillo con LNG. Adaptado de Roumen y cols. (2001) (174)**

	Mujeres que siguieron el protocolo (n=1.049)	Total (n= 1.145)
<b>Ciclos de tratamiento</b>	9.880	12.109
<b>Embarazos</b>	3	6
<b>Índice de Pearl (IC 95%)</b>	0,40 (0,08-1,16)	0,65 (0,24-1,41)

En el estudio norteamericano, se incluyeron 1.177 mujeres sumando 11.189 ciclos, lo que corresponde a 858 mujeres-año. Se notificaron 15 embarazos, ocho de los cuales se imputaron a graves violaciones del protocolo, incluyendo la falta de cumplimiento. Esto generó un Índice de Pearl global de 1,75 (IC 95%: 0,98 a 2,89) para todas las usuarias (población ITT), y un índice de Pearl de 1,27 (IC 95%: 0,51 a 2,62) para las mujeres que siguieron el protocolo (población PP). Estas cifras coinciden con la tasa de embarazos, que suele observarse en los estudios norteamericanos, de uno a dos embarazos por 100 mujeres-año. Cuando se combinaron los datos de los estudios europeo y norteamericano, el Índice de Pearl global con el anillo vaginal (población ITT) fue de 1,18 (IC 95%: 0,73 a 1,80), y el Índice de Pearl para la población PP fue de 0,77 (IC 95%: 0,37 a 1,41) (38).

#### *Control de ciclo*

La evaluación del control del ciclo durante el uso del anillo, fue llevado a cabo en varios ensayos clínicos (19,38,174). En el curso de estos estudios la pérdida vaginal de sangre, se clasificó como sangrado por deprivación o sangrado irregular (Figura 13):

- Sangrado por deprivación: es el sangrado previsible, que aparece durante la semana sin anillo.
- Sangrado irregular: conocido también como sangrado intermenstrual, aparece imprevisiblemente durante el período de uso del anillo, y comprende el sangrado y manchado por disrupción.

#### *Efectos sobre el sangrado por deprivación*

En general la mayoría de las usuarias de anticonceptivos, considera que el sangrado por deprivación mensual es una ventaja, ya que tranquiliza sobre la ausencia de embarazo. No obstante, se suele preferir un sangrado escaso, durante un período corto.

La aparición del sangrado por deprivación, se registró en los dos amplios estudios de eficacia con el anillo vaginal (38). En conjunto, 2.322 mujeres de EE.UU., Canadá y Europa iniciaron el tratamiento y fueron seguidas durante 23.298 ciclos, equivalente a 1.786 mujeres-año; cada mujer recibió hasta 13 ciclos de tratamiento. Los resultados, confirman la aparición de sangrado por deprivación en el 98,5% de los ciclos. La duración fluctuó entre 4,5 y 5,2 días (38).

En algunos casos, el sangrado por deprivación podría comenzar antes de la retirada del anillo ("sangrado por deprivación precoz"), o continuar tras la inserción del nuevo anillo ("sangrado por deprivación tardío"). Durante el uso del anillo con EE/ENG, apareció el sangrado por deprivación precoz, en sólo el 6,1 % de los ciclos, y la mayoría de estos episodios fueron clasificados como manchado (3,7% de los ciclos). Aunque el sangrado por deprivación tardío apareció en el 23,9% de todos los ciclos, en la mayoría de los casos (19,7% de todos los ciclos), quedó limitado a solo manchado (38). No se observaron diferencias, entre los grupos de los estudios norteamericano y europeo.

Para comparar el control del ciclo, conseguido con el anillo de EE/ENG y con un AOC que contenía 0,030 mg de EE y 1,5 mg de levonorgestrel (30 EE/150 LNG), se combinaron los datos de tres estudios sobre metabolismo, basados en un diseño similar, y se utilizaron para un análisis predefinido de control del ciclo. Se obtuvieron los datos para este análisis de 247 mujeres usuarias del anillo (n 121) o del AOC 30 EE/150 LNG (n = 126), durante un periodo de seis ciclos (18). La incidencia de sangrado por deprivación y sangrado por deprivación precoz, fue equiparable en las mujeres usuarias del anillo y el AOC. Con respecto a la incidencia de sangrado por deprivación tardío, se registró una diferencia significativa entre los grupos, dado que, fue más frecuente en el grupo de AOC (Tabla 7). Los patrones de sangrado con el anillo registrados durante este estudio comparativo, fueron similares a los observados durante los amplios ensayos de eficacia (38,174).

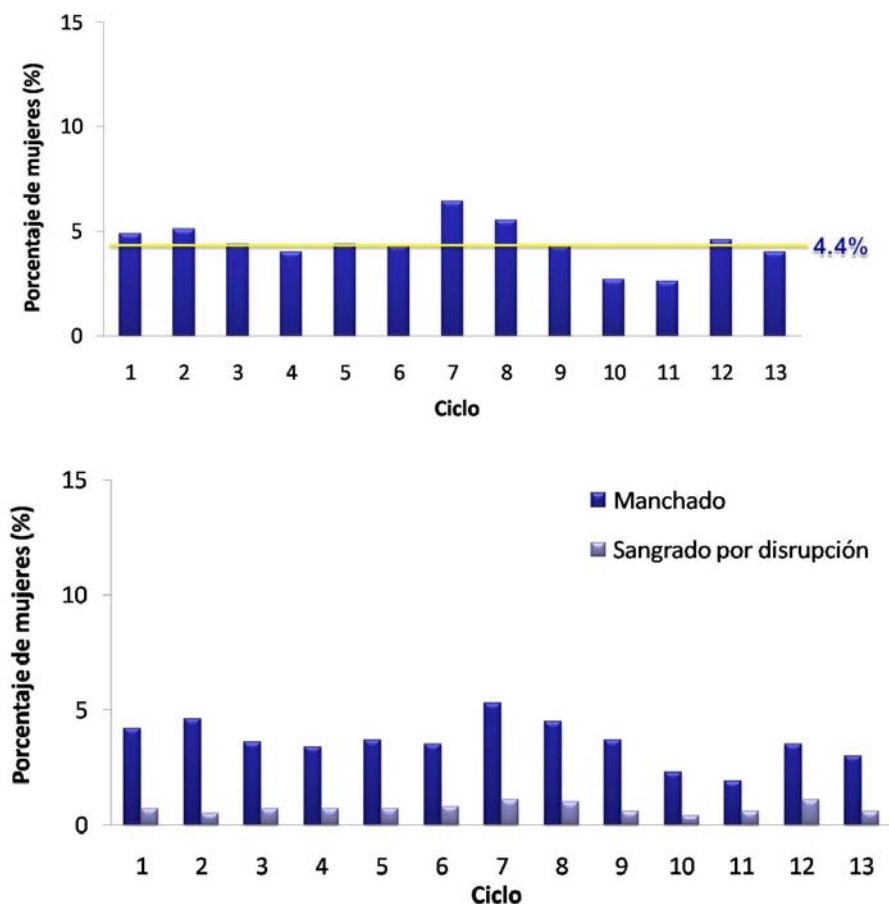


Figura 26. Patrón de sangrado irregular, manchado y sangrado por disrupción tras 13 ciclos de uso del anillo con ENG. Adaptado de Roumen y cols (2001) (174).

### Sangrado irregular

El sangrado irregular durante el uso de anticonceptivos hormonales, es considerado generalmente indeseable. Numerosos anticonceptivos combinados presentan una alta incidencia de sangrado irregular, especialmente durante los primeros ciclos tras el inicio del tratamiento; ello puede tener un impacto negativo respecto a la continuidad de uso del método. En los amplios estudios con el anillo de EE/ENG en 2.392 mujeres, el sangrado irregular durante el período de uso fue infrecuente, con una incidencia media del 5,5% por ciclo durante los ciclos 1 a 13. En la mayoría de los ciclos el sangrado irregular, quedó limitado solo a manchado. Aunque la incidencia de sangrado irregular (es decir, manchado y sangrado por interrupción), fue reducido durante los 13 ciclos de uso del anillo, declinó ligeramente durante el estudio (Fig. 9) (38). Si bien, la incidencia de sangrado irregular no difirió sustancialmente entre los grupos de los estudios europeos y norteamericano, fue algo menor en el grupo europeo, probablemente debido al mejor cumplimiento de la pauta que en el grupo norteamericano.

La incidencia de sangrado irregular con el anillo, fue también evaluada en el análisis combinado del control del ciclo, durante seis ciclos de uso del anillo o un AOC 30 EE/150 LNG: 121 mujeres utilizaron el anillo con EE/ENG y 126 el AOC (18). Los resultados con el anillo fueron comparables a los registrados en los amplios estudios de eficacia, demostrando una incidencia igualmente reducida de sangrado irregular. Los datos comparativos destacaron una mayor incidencia de sangrado irregular con el AOC, en relación al anillo, durante los seis ciclos. El AOC indujo un sangrado irregular significativamente mayor durante el primer ciclo de uso; no obstante, se trataba probablemente de una consecuencia, de las diferencias en los tiempos de inicio entre ambos métodos. La menor incidencia con el anillo es notable, si se tiene en cuenta que este dispositivo libera únicamente 15 microgramos de EE diarios, en comparación con los 30 del AOC. Es probable que el buen control de ciclo logrado con el anillo, sea el resultado de la liberación hormonal continua, evitando fluctuaciones diarias en las concentraciones séricas hormonales.

#### 2.5.4.3 Aspectos clínicos secundarios

##### *Metabolismo lipídico*

El efecto del ENG sobre el metabolismo de los lípidos, ha sido comparado con el de un AOC 30 EE/150 LNG, en 83 mujeres sanas durante seis meses; los principales resultados de este estudio se presentan en la Tabla XIV (198). Con ambos tratamientos, la concentración de colesterol total permaneció prácticamente inalterada. Por el contrario, con el anillo de EE/ENG el colesterol HDL no varió con respecto al nivel basal, aunque si se redujo con el uso del AOC 30 EE/150 LNG. A pesar de que, el AOC 30 EE/150 LNG contiene una mayor dosis de EE que la liberada por el anillo, es presumible que la elevación del colesterol HDL inducida por el EE, sea contrarrestada por la androgenicidad del LNG, con el resultado final de una reducción en las concentraciones. Además, mientras que la concentración del colesterol LDL no se modifica con el uso del anillo, experimenta un aumento con respecto al valor basal al administrar el ACO con 30 EE/150 LNG.



**Tabla XIV. Efectos del anillo con ENG sobre parámetros del metabolismo lipídico. Adaptado de Tuppurainen y cols. (2002) (198).**

Variable	Mediana de los cambios (%) basal vs ciclo 6.		p (entre grupos)
	Anillo EE/ENG	EE (30 µg) / LNG (150 µg)	
<b>Colesterol total</b>	1,8	3,1	NS
<b>Colesterol HDL</b>	1,5	-11,7	< 0,0001
<b>Colesterol LDL</b>	0,0	9,5	0,0072
<b>Lipoproteína A</b>	-12,4	-21,2	NS
<b>Triglicéridos</b>	23,8	8,6	NS

NS: No significativo

Las concentraciones de la lipoproteína A se redujeron con respecto al valor basal, tanto con el anillo como con el AOC 30 EE/150 LNG. En general, se considera que una reducción de este factor es beneficiosa, dado que, en la población general los niveles elevados se consideran un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (10). No obstante, se desconoce si la lipoproteína A constituye o no, un factor de riesgo en mujeres jóvenes y sanas.

Las concentraciones de triglicéridos aumentaron con respecto al valor basal, con ambos anticonceptivos; el incremento fue aproximadamente 2,5 veces mayor con el anillo. Mientras que el EE de los anticonceptivos aumenta las concentraciones de triglicéridos, este efecto es contrarrestado por la actividad androgénica del progestágeno. Es probable que las altas concentraciones de triglicéridos observadas con el anillo, estén causadas por los índices de selectividad diferentes de ENG y LNG. En resumen, estos datos demuestran que la combinación EE/ENG tiene un efecto mínimo sobre diversos parámetros lipídicos.

#### *Metabolismo de los hidratos de carbono*

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia acompañante, podrían ser factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Todos los AOC se asocian a cierto grado de resistencia a la insulina, siendo máximo el cambio observado con los AOC que contienen LNG, y mínimo con los que contienen DSG y las dosis más bajas de noretisterona (76). Estas diferencias, podrían guardar relación con el índice de selectividad del progestágeno y la duración del uso del AOC (74,75).

El efecto de la combinación EE/ENG sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, ha sido comparado con el de un AOC 30 EE/150 LNG en 85 mujeres, después de seis ciclos de tratamiento. En el estudio se utilizó la prueba de tolerancia a la glucosa, y se determinó la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como índice de control glucémico a largo plazo (45). El AUC de la glucosa tras la sobrecarga oral, no cambió con respecto al valor basal con ninguno de los tratamientos, ni se advirtieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. El AUC de la insulina tras la sobrecarga de glucosa, aumentó con respecto al valor basal en ambos grupos; el incremento fue mayor en el grupo de tratamiento con 30 EE/150 LNG, aunque sin alcanzar significación. Es posible, que el menor incremento de las concentraciones de insulina con el combinado EE/ENG, sea consecuencia de la menor dosis de EE liberada por el anillo y la menor androgenicidad del ENG. Los niveles de HbA1c no cambiaron significativamente con respecto al valor basal, en ninguno de los

grupos. En consecuencia, el metabolismo de la glucosa a largo plazo, no parece alterarse sustancialmente con el uso del anillo o el AOC 30 EE/150 LNG.

### *Presión arterial*

Se ha descrito que el uso a largo plazo de AOC con elevadas dosis de estrógenos, causaba incrementos mínimos y reversibles de la presión arterial (58). No obstante, no se ha descrito el mismo efecto sobre la presión arterial con AOC que contienen DSG (37,60,109). La medición de la presión arterial, en los estudios de eficacia con el anillo, ha demostrado la ausencia de cambios clínicamente relevantes con respecto al valor basal, tanto en los valores diastólicos como en los sistólicos (38,174).

### *Variables de la hemostasia*

Si bien, en algunos estudios epidemiológicos se han comunicado diferencias en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), entre mujeres usuarias de AOC de segunda y tercera generación (5,25,55-57,90,92). Cuando se reevaluaron los datos teniendo en consideración los factores causantes del sesgo, o cuando se realizan nuevos estudios epidemiológicos corrigiendo esos factores de distorsión, no se observaron diferencias en el riesgo de TEV entre los anticonceptivos orales, que contenían diferentes generaciones de progestágenos (20,99,115,192,205,206).

El efecto del anillo sobre las variables de la hemostasia se comparó con un AOC 30 EE/150 LNG, en un estudio abierto que incluía 90 mujeres; ambos anticonceptivos se administraron durante seis ciclos. Los resultados clave de este estudio se presentan en la Tabla 11 (19). En la mayoría de las variables procoagulativas no se registraron diferencias entre el anillo y el AOC 30 EE/150 LNG; no obstante, en comparación con el valor basal de la concentración del factor VII, se puso de manifiesto un incremento en el grupo del ENG y se redujo en el grupo del AOC 30 EE/150 LNG. Estos cambios, tienen una relevancia clínica limitada con vistas a la enfermedad venosa, dado que se ha demostrado, que el factor VII no guarda relación con el riesgo de tromboembolismo venoso (89,102).

La mayoría de las variables evaluadas muestra que la actividad anticoagulativa y fibrinolítica, resulta comparable en los grupos del anillo y AOC 30 EE/150 LNG. No obstante, la actividad antitrombina y la actividad proteína C, tendían a ser mayores con el anticonceptivo con ENG; por otra parte, aunque los niveles del activador tisular del plasminógeno se redujeron en ambos grupos, la disminución fue menor con el ENG. Estos efectos diferentes, podrían indicar una tendencia a favor de un perfil más anticoagulativo con el anillo. No se registraron diferencias significativas en el recambio de fibrina entre los grupos de tratamiento; el recambio de fibrina representa una combinación de coagulación y fibrinólisis. El incremento del nivel de los productos de degradación del fibrinógeno, con respecto al valor basal, fue mayor en el grupo AOC 30 EE/150 LNG que en el grupo del anillo, aunque sin llegar a alcanzar significación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

---

El presente proyecto se diseña como un estudio observacional, prospectivo, aleatorizado y concurrente en mujeres en edad fértil (18-45 años), bajo la práctica clínica habitual que acuden a la consulta de planificación familiar, demandando un anticonceptivo hormonal y que no incumpla ninguno de los criterios de exclusión del estudio, así como que no tenga contraindicado el uso de métodos anticonceptivos hormonales.

Este tipo de estudios poseen una característica fundamental, es la de iniciarse con la exposición de una supuesta causa, y luego seguir a través del tiempo a una población determinada, hasta determinar o no la aparición del efecto. Cuando se realiza un estudio prospectivo, una vez planteada la hipótesis, se define la población que participará en la observación, esta puede ser a partir de un grupo de edad, individuos que practican una profesión e inclusive a todo un sector o comunidad. Se dividen los grupos en función de su exposición o no a un supuesto factor causal, el cual puede ser individual, ambiental o ambos.

La población sujeta al estudio (expuesto y no expuesto), se observa a través del tiempo. El seguimiento, en este caso 6 meses, se realiza mediante la aplicación de cuestionarios, exámenes clínicos periódicos, seguimiento de registros especiales y rutinarios, entre otros, en nuestro estudio se hace a través de la cita programada en la consulta de ginecología.

Su mayor utilidad radica en la prueba de hipótesis sobre la etiología de enfermedades más o menos comunes. Este tipo de estudios, además de que permiten evaluar múltiples variables con la finalidad de estimar el riesgo que representa cada una de ellas en la génesis de la enfermedad, también evitan el sesgo de memoria y contribuyen a medir la incidencia y el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad.

Podemos distinguir dos tipos de estudios prospectivos:

- **Concurrentes.** Los grupos expuestos se obtienen tanto de la población general como de grupos selectos dentro de una determinada población, es decir, se incluyen grupos expuestos no solo de colectivos seleccionados dentro de una población, sino también de la población general.
- **No concurrentes.** En estos la cohorte de seguimiento es histórica. La evaluación se realiza hacia atrás. Se pueden realizar en poblaciones de censos tomados del pasado, así como de registros tanto oficiales como no oficiales. También se utilizan grupos selectos de poblaciones expuestos y no expuestos a un determinado factor.

## 2. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN

---

### 2.1 Cálculo del tamaño muestral

---

Previamente al inicio del estudio se calculó el tamaño muestral, y se realizó una aleatorización por bloques equilibrados, cuyo tamaño se modificó para asegurar la ocultación de la secuencia.

Para el cálculo del tamaño muestral se deben de tener en cuenta una serie de elementos:

- El error alfa, el cual indica la probabilidad de que los hallazgos de interés, pudieran ser justificados por variaciones explicables por el azar.
- El error beta, que determina la probabilidad de no detectar un hallazgo como importante y atribuirlo al azar.
- Diferencia clínicamente significativa. Para cualquier estadígrafo, al realizar una investigación, se deberá definir el valor que el clínico considere importante: diferencia, sea de proporciones o promedios, así como razón de ventaja o riesgo relativo comparados con la unidad, índice kappa o coeficiente de correlación comparados con cero, etc.
- Hipótesis uni o bilateral. En los estudios clínicos corresponde casi siempre plantear una hipótesis bilateral.
- Posible pérdida de casos dentro del estudio. Es importante tener presente la necesidad de evitar hasta donde sea posible la pérdida de casos, puesto que si esta alcanza una gran magnitud el estudio puede quedar invalidado.

Para el cálculo del tamaño muestral, se han asumido los siguientes supuestos:

- Población total: 55.814 mujeres en edad fértil, que residen en los distritos de Vicálvaro, Moratalaz, Valdebernardo y Las Rosas, a los cuales le corresponde como centro de referencia para planificación familiar el CMS de Vicálvaro.
- Nivel de confianza: 0,95
- Error alpha: 5 %
- Error beta: 20 %

Para ello se pretende incluir a 328 mujeres en edad fértil, que no tengan contraindicación para el uso de anticonceptivos hormonales combinados. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión

En la asignación del tratamiento, se ha dividido la población objetivo en 5 grupos (Tabla I)

**Tabla I. Grupos de tratamiento**

	<b>N</b>	<b>Gestágeno</b>	<b>Vía de Admón.</b>
<b>Grupo 1</b>	64	Norgestimato (NGNM)	Transdérmica
<b>Grupo 2</b>	61	Etonogestrel (ENG)	Vaginal
<b>Grupo 3</b>	67	Acetato de clormadinona (ACM)	Oral
<b>Grupo 4</b>	69	Drospirnona	Oral
<b>Grupo 5</b>	63	Control (no ACH)	--
<b>Total</b>	324		

La inclusión de las pacientes se lleva a cabo en la consulta de Ginecología del Centro Municipal de Salud (CMS) de Vicálvaro, Madrid, en condiciones reales de consulta. Cada mujer es asignada aleatoriamente a uno de los grupos del estudio.

## 2.2 Método de aleatorización

Se ha elegido un sistema de aleatorización por bloques, con tamaños muestrales iguales según la Tabla II.

**Tabla II. Tabla de aleatorización de pacientes**

<b>0001: ENG</b>	<b>0056: Control</b>	<b>0111: ACM</b>	<b>0166: DRSP</b>	<b>0221: ENG</b>	<b>0276: ACM</b>
<b>0002: ENG</b>	<b>0057: ENG</b>	<b>0112: ENG</b>	<b>0167: NGNM</b>	<b>0222: DRSP</b>	<b>0277: NGNM</b>
<b>0003: NGNM</b>	<b>0058: NGNM</b>	<b>0113: ENG</b>	<b>0168: DRSP</b>	<b>0223: DRSP</b>	<b>0278: Control</b>
<b>0004: ENG</b>	<b>0059: Control</b>	<b>0114: Control</b>	<b>0169: Control</b>	<b>0224: ACM</b>	<b>0279: ENG</b>
<b>0005: ACM</b>	<b>0060: NGNM</b>	<b>0115: ACM</b>	<b>0170: Control</b>	<b>0225: ACM</b>	<b>0280: DRSP</b>
<b>0006: Control</b>	<b>0061: ACM</b>	<b>0116: DRSP</b>	<b>0171: ACM</b>	<b>0226: NGNM</b>	<b>0281: NGNM</b>
<b>0007: Control</b>	<b>0062: NGNM</b>	<b>0117: NGNM</b>	<b>0172: ACM</b>	<b>0227: ENG</b>	<b>0282: ENG</b>
<b>0008: Control</b>	<b>0063: NGNM</b>	<b>0118: ACM</b>	<b>0173: ACM</b>	<b>0228: Control</b>	<b>0283: Control</b>
<b>0009: ACM</b>	<b>0064: Control</b>	<b>0119: ENG</b>	<b>0174: Control</b>	<b>0229: NGNM</b>	<b>0284: NGNM</b>
<b>0010: ACM</b>	<b>0065: ACM</b>	<b>0120: ENG</b>	<b>0175: ENG</b>	<b>0230: Control</b>	<b>0285: Control</b>
<b>0011: ENG</b>	<b>0066: NGNM</b>	<b>0121: ACM</b>	<b>0176: NGNM</b>	<b>0231: ENG</b>	<b>0286: DRSP</b>
<b>0012: NGNM</b>	<b>0067: ACM</b>	<b>0122: DRSP</b>	<b>0177: ENG</b>	<b>0232: DRSP</b>	<b>0287: ENG</b>
<b>0013: ENG</b>	<b>0068: ACM</b>	<b>0123: DRSP</b>	<b>0178: ACM</b>	<b>0233: ACM</b>	<b>0288: DRSP</b>
<b>0014: ENG</b>	<b>0069: Control</b>	<b>0124: DRSP</b>	<b>0179: DRSP</b>	<b>0234: ACM</b>	<b>0289: NGNM</b>
<b>0015: Control</b>	<b>0070: NGNM</b>	<b>0125: DRSP</b>	<b>0180: ENG</b>	<b>0235: ENG</b>	<b>0290: ENG</b>
<b>0016: NGNM</b>	<b>0071: ENG</b>	<b>0126: NGNM</b>	<b>0181: ACM</b>	<b>0236: Control</b>	<b>0291: Control</b>
<b>0017: ENG</b>	<b>0072: NGNM</b>	<b>0127: NGNM</b>	<b>0182: ACM</b>	<b>0237: Control</b>	<b>0292: ACM</b>
<b>0018: ENG</b>	<b>0073: ENG</b>	<b>0128: DRSP</b>	<b>0183: ENG</b>	<b>0238: Control</b>	<b>0293: ENG</b>
<b>0019: ACM</b>	<b>0074: NGNM</b>	<b>0129: NGNM</b>	<b>0184: NGNM</b>	<b>0239: NGNM</b>	<b>0294: Control</b>
<b>0020: NGNM</b>	<b>0075: DRSP</b>	<b>0130: NGNM</b>	<b>0185: DRSP</b>	<b>0240: DRSP</b>	<b>0295: ACM</b>
<b>0021: NGNM</b>	<b>0076: DRSP</b>	<b>0131: NGNM</b>	<b>0186: Control</b>	<b>0241: ENG</b>	<b>0296: NGNM</b>
<b>0022: DRSP</b>	<b>0077: DRSP</b>	<b>0132: DRSP</b>	<b>0187: ENG</b>	<b>0242: Control</b>	<b>0297: NGNM</b>
<b>0023: ACM</b>	<b>0078: NGNM</b>	<b>0133: NGNM</b>	<b>0188: ENG</b>	<b>0243: DRSP</b>	<b>0298: NGNM</b>
<b>0024: ENG</b>	<b>0079: Control</b>	<b>0134: Control</b>	<b>0189: ENG</b>	<b>0244: ACM</b>	<b>0299: Control</b>
<b>0025: NGNM</b>	<b>0080: Control</b>	<b>0135: ACM</b>	<b>0190: Control</b>	<b>0245: DRSP</b>	<b>0300: DRSP</b>
<b>0026: NGNM</b>	<b>0081: Control</b>	<b>0136: ENG</b>	<b>0191: ACM</b>	<b>0246: DRSP</b>	<b>0301: NGNM</b>
<b>0027: DRSP</b>	<b>0082: DRSP</b>	<b>0137: ENG</b>	<b>0192: ACM</b>	<b>0247: ENG</b>	<b>0302: ENG</b>
<b>0028: ACM</b>	<b>0083: ACM</b>	<b>0138: Control</b>	<b>0193: DRSP</b>	<b>0248: DRSP</b>	<b>0303: ENG</b>
<b>0029: NGNM</b>	<b>0084: DRSP</b>	<b>0139: ENG</b>	<b>0194: NGNM</b>	<b>0249: ACM</b>	<b>0304: DRSP</b>
<b>0030: ACM</b>	<b>0085: Control</b>	<b>0140: DRSP</b>	<b>0195: ENG</b>	<b>0250: ACM</b>	<b>0305: ACM</b>

**Tabla II. Tabla de aleatorización de pacientes**

<b>0031: DRSP</b>	<b>0086: NGNM</b>	<b>0141: NGNM</b>	<b>0196: DRSP</b>	<b>0251: Control</b>	<b>0306: Control</b>
<b>0032: NGNM</b>	<b>0087: ENG</b>	<b>0142: DRSP</b>	<b>0197: Control</b>	<b>0252: ENG</b>	<b>0307: Control</b>
<b>0033: ENG</b>	<b>0088: Control</b>	<b>0143: ENG</b>	<b>0198: DRSP</b>	<b>0253: DRSP</b>	<b>0308: ENG</b>
<b>0034: ENG</b>	<b>0089: ACM</b>	<b>0144: ACM</b>	<b>0199: DRSP</b>	<b>0254: NGNM</b>	<b>0309: DRSP</b>
<b>0035: DRSP</b>	<b>0090: Control</b>	<b>0145: Control</b>	<b>0200: DRSP</b>	<b>0255: ENG</b>	<b>0310: ACM</b>
<b>0036: ENG</b>	<b>0091: Control</b>	<b>0146: Control</b>	<b>0201: ENG</b>	<b>0256: Control</b>	<b>0311: Control</b>
<b>0037: NGNM</b>	<b>0092: ACM</b>	<b>0147: ENG</b>	<b>0202: Control</b>	<b>0257: DRSP</b>	<b>0312: ACM</b>
<b>0038: Control</b>	<b>0093: DRSP</b>	<b>0148: ACM</b>	<b>0203: ENG</b>	<b>0258: DRSP</b>	<b>0313: NGNM</b>
<b>0039: NGNM</b>	<b>0094: ENG</b>	<b>0149: DRSP</b>	<b>0204: NGNM</b>	<b>0259: ACM</b>	<b>0314: NGNM</b>
<b>0040: NGNM</b>	<b>0095: ACM</b>	<b>0150: DRSP</b>	<b>0205: Control</b>	<b>0260: Control</b>	<b>0315: NGNM</b>
<b>0041: ENG</b>	<b>0096: Control</b>	<b>0151: ACM</b>	<b>0206: ACM</b>	<b>0261: DRSP</b>	<b>0316: NGNM</b>
<b>0042: ENG</b>	<b>0097: Control</b>	<b>0152: NGNM</b>	<b>0207: DRSP</b>	<b>0262: ACM</b>	<b>0317: NGNM</b>
<b>0043: Control</b>	<b>0098: ACM</b>	<b>0153: ACM</b>	<b>0208: NGNM</b>	<b>0263: DRSP</b>	<b>0318: NGNM</b>
<b>0044: ACM</b>	<b>0099: Control</b>	<b>0154: DRSP</b>	<b>0209: ENG</b>	<b>0264: NGNM</b>	<b>0319: NGNM</b>
<b>0045: ENG</b>	<b>0100: DRSP</b>	<b>0155: NGNM</b>	<b>0210: ACM</b>	<b>0265: Control</b>	<b>0320: ENG</b>
<b>0046: NGNM</b>	<b>0101: Control</b>	<b>0156: Control</b>	<b>0211: DRSP</b>	<b>0266: ACM</b>	<b>0321: Control</b>
<b>0047: ACM</b>	<b>0102: NGNM</b>	<b>0157: ACM</b>	<b>0212: Control</b>	<b>0267: ENG</b>	<b>0322: ACM</b>
<b>0048: Control</b>	<b>0103: NGNM</b>	<b>0158: ENG</b>	<b>0213: DRSP</b>	<b>0268: DRSP</b>	<b>0323: DRSP</b>
<b>0049: Control</b>	<b>0104: ACM</b>	<b>0159: Control</b>	<b>0214: ACM</b>	<b>0269: NGNM</b>	<b>0324: Control</b>
<b>0050: ACM</b>	<b>0105: NGNM</b>	<b>0160: NGNM</b>	<b>0215: ACM</b>	<b>0270: NGNM</b>	<b>0325: Control</b>
<b>0051: Control</b>	<b>0106: ENG</b>	<b>0161: ACM</b>	<b>0216: DRSP</b>	<b>0271: ACM</b>	<b>0326: ENG</b>
<b>0052: ENG</b>	<b>0107: Control</b>	<b>0162: ACM</b>	<b>0217: ENG</b>	<b>0272: ACM</b>	<b>0327: DRSP</b>
<b>0053: Control</b>	<b>0108: ENG</b>	<b>0163: DRSP</b>	<b>0218: DRSP</b>	<b>0273: ENG</b>	<b>0328: DRSP</b>
<b>0054: ACM</b>	<b>0109: ENG</b>	<b>0164: DRSP</b>	<b>0219: ACM</b>	<b>0274: DRSP</b>	
<b>0055: DRSP</b>	<b>0110: Control</b>	<b>0165: ACM</b>	<b>0220: DRSP</b>	<b>0275: NGNM</b>	

## 2.3 Criterios de inclusión y exclusión

### 2.3.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Mujeres en edad fértil: 18-45 años.
- Que no tengan contraindicada la prescripción de un anticonceptivo hormonal.
- Que no tengan pensado quedarse embarazadas durante el tiempo que dura el estudio (6 meses).
- Que acudan a la consulta de ginecología demandando un método anticonceptivo hormonal.
- Mujeres en edad fértil que acuden a revisión y no utilizan ningún método anticonceptivo hormonal (grupo control).

### 2.3.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Contraindicación a la utilización de ACH.
- Edad inferior a 18 años ó superior a 45 años.

- Mujeres con posible deseo de embarazo en un periodo inferior a 8 meses.
- Usuaris que no acepten la realización de los controles clínicos y analíticos, en los plazos de tiempo preestablecidos en el diseño del estudio.
- Mujeres que refieran en su historia anticonceptiva un mal cumplimiento de la pauta posológica establecida.

### **3. PLANIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

---

El estudio se ha planificado con una duración de 6 meses, en la cual se realizarán 2 visitas: visita basal y final.

#### **3.1 Visita basal**

---

Se han protocolizado las siguientes intervenciones:

- Anamnesis.
- Toma de citología cervicovaginal.
- Realización de ecografía transvaginal.
- Verificación de normalidad analítica respecto a: perfil lipídico, bioquímica sanguínea, parámetros de coagulación y perfil hematológico.
- Medida de presión arterial.
- Determinación de talla y peso.
- Cálculo del índice de masa corporal (IMC).

#### **3.2 Visita final (6 meses)**

---

- Seguimiento del tratamiento.
- Anamnesis.
- Realización de ecografía transvaginal.
- Analítica: perfil lipídico, bioquímica sanguínea, parámetros de coagulación y perfil hematológico.
- Medida de presión arterial.
- Determinación de talla y peso.
- Cálculo del índice de masa corporal (IMC).
- Cumplimiento de pauta posológica.
- Eventos adversos.

### **4. PROTOCOLO DE CONSULTA**

---

La usuaria que es atendida en el Centro Municipal de Salud (CMS) de Vicálvaro demandando anticoncepción, o bien acude a revisión del método ya instaurado, incluye a mujeres que solicitan dichas prestaciones desde diversos orígenes:

- A petición propia por deseo de la usuaria adscrita al centro.

- Derivada desde los Centros de Salud del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), los cuales tienen convenio con el Ayuntamiento de Madrid, para asistir la demanda de planificación familiar.
- Cualquier mujer que por razones geográficas ó personales, demande dicha asistencia independientemente de su domicilio.
- Mujeres en situaciones especiales como son las inmigrantes residentes en centros de acogida de la Comunidad de Madrid, las cuales acuden a la consulta acompañadas del correspondiente tutor ó representante, evitando entre otros, el problema que en muchas ocasiones se deriva del idioma, interfiriendo ó dificultando seriamente la comunicación Médico- paciente.

Otro colectivo especial está constituido por las portadoras de déficit intelectual o retrasos psicomotores, en las cuales de forma particular la elección del método y el cumplimiento de la pauta, constituyen un significativo problema médico, dadas las consecuencias del fallo del método pautado, el cual en la mayoría de las ocasiones es debido al no cumplimiento de la pauta establecida. En estos casos de forma especial, adquiere un valor relevante la valoración médica, en el momento de prescribir un método anticonceptivo determinado.

#### **4.1 Mecanismos de acceso para recibir asistencia en el centro**

---

- Solicitando cita de forma personal en el propio centro.
- Mediante llamada telefónica directa a la recepción del CMS.
- A través del centro de atención telefónica o "*call center*", referente central de citación para todos los centros de planificación del Ayuntamiento de Madrid, el cual distribuye a las usuarias según zona geográfica y demanda en cada consulta, facilitando el contacto telefónico a dicho centro (call center), a través de folletos informativos que se dispensan gratuitamente en todos los CMS.

#### **4.2 Asistencia a tiempo real en el centro municipal de salud (CMS)**

---

A su llegada al CMS previa cita concertada, la usuaria es atendida por el personal de recepción quien le entrega un cuestionario de alimentación, el cual es cumplimentado en el acto y adjuntado a la historia clínica, depositada en sobre de papel. En el mismo acto se procede de forma sistemática a la comprobación de datos que incluyen:

- DNI (documento nacional de identidad) ó pasaporte.
- Domicilio actualizado de la mujer.
- Número de teléfono fijo/ móvil, con la finalidad entre otras, de poder contactar lo más rápidamente posible, en caso de que el resultado de alguna prueba, (las cuales son revisadas diariamente según son recibidas y depositadas en la historia clínica de papel), requiriera una atención médica a corto plazo.

Consulta para la que ha sido citada:

- Primera consulta.
- Control clínico tras prescripción y resultado de citología.



- Revisión ( semestral o anual).

#### **4.2.1 Asistencia de primera consulta**

##### 4.2.1.1 Atención por Diplomado Universitario en Enfermería (D.U.E).

Durante la misma ratifica los datos cumplimentados por la usuaria en el cuestionario de alimentación, datos de filiación (nº de historia clínica, DNI etc.), procediendo de forma sistemática a la determinación de:

- Peso corporal.
- Altura (talla).
- Cálculo de índice de masa corporal (IMC).
- Cumplimentación del cuestionario de salud general de GOLDBERG.
- Método anticonceptivo habitual.
- Hábito tabáquico cuantificado, si procede.
- Consumo de otras sustancias y medicamentos.
- Reacciones alérgicas medicamentosas.

A la paciente se le proporciona información básica sobre los métodos anticonceptivos más utilizados, facilitando esta información mediante folletos divulgativos, con la finalidad de que tras ser leídos de forma detenida, le puedan ser aclaradas dudas en las sucesivas consultas de forma concisa.

Todos estos datos quedan informatizados en el sistema OMI, al cual de forma directa tienen acceso el resto de profesionales que van a prestar atención a la usuaria, desde cualquiera de los CMS del Ayuntamiento de Madrid.

##### 4.2.1.2 Atención en la consulta de MAP (médico de atención primaria)

El mismo día de haber sido recibida la mujer en la consulta de Enfermería, pasa a la consulta del Médico de Atención Primaria, en nuestro caso se trata de médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria con gran experiencia en el campo de la anticoncepción, quienes partiendo de los datos registrados en OMI en la consulta de Enfermería, realizan las siguientes actividades:

- Historia clínica común.
- Anamnesis y exploración física reglada por aparatos y sistemas.
- Historia Obstétrico-Ginecológica: incidiendo especialmente en los antecedentes de cáncer de mama y tracto genital, a su vez incluyen otros datos como: menarquía, tipo menstrual, embarazos, partos, cesáreas, abortos, cirugías previas, etc.
- Método anticonceptivo utilizado en la actualidad y grado de satisfacción con el mismo.
- Petición de analítica sanguínea y pruebas de diagnóstico por imagen (mamografía y ecografía de mama), cuando las consideren indicadas (las cuales son realizadas en el CMS de Montesa, en donde están ubicados el laboratorio de

análisis clínicos y el Servicio de diagnóstico por imagen, dependientes del Ayuntamiento de Madrid).

- Asesoramiento y aclaración de dudas respecto a la utilización de métodos anticonceptivos.

Todos estos datos obtenidos en la consulta de Atención Primaria, quedan registrados en el sistema informático, estando disponibles de forma inmediata en la consulta de Ginecología, en nuestro caso en particular le podemos atribuir el distintivo de Planificación Familiar.

#### 4.2.2.3 Atención en la consulta de ginecología

Coincidente con el intervalo estimado de control de la usuaria, ó cuando los resultados de pruebas solicitadas por MAP ó Ginecólogo, ya han sido recibidos, revisados y depositados en la historia clínica, las mujeres son atendidas en la consulta de Ginecología, la cual dentro de nuestra institución, tiene dos objetivos claramente definidos:

- Planificación familiar.
- Atención a la mujer menopáusica.

En nuestro caso y concretamente en el distrito de Vicálvaro, en Madrid, dadas las características poblacionales, es predominante la demanda de planificación familiar.

Las actividades que se desarrollan durante la consulta de Ginecología en nuestro centro son:

- Revisión y cumplimentación si fuera necesario de la historia clínica gineco-obstétrica, incidiendo de forma especial en los antecedentes neoplásicos del tracto genital y mama, así como de otros procesos hormono-dependientes que pudieran condicionar de forma significativa, el futuro anticonceptivo hormonal de la mujer, sirva de ejemplo la otoesclerosis.
- Durante el mismo acto se procede a una minuciosa investigación, en lo que se refiere a antecedentes personales o familiares de problemas cardiovasculares, y de forma muy especial, a todo lo relacionado con la coagulación: flebitis, tromboflebitis, trombosis y trombosis venosa profunda.
- Centramos especial atención también, en los antecedentes de ictericia, hipertensión arterial, nefropatías y litiasis biliares, tanto en relación como sin relación con gestaciones anteriores.
- Comprobación de datos antropométricos, hábitos de vida, cifras de presión arterial etc., registrados en el sistema informático (OMI), los cuales resultan de crucial ayuda en el asesoramiento para la elección del método. Sirva de ejemplo el sobrepeso, se ha constatado que cuando el IMC supera la cifra de 30, posiblemente en relación con el metabolismo de hormonas esteroideas a nivel del panículo adiposo, el porcentaje de fallos del método con el parche está aumentado. Si el IMC es aún más elevado que en el ejemplo anterior, debido a la patología concomitante que suelen presentar estas mujeres, esta situación puede llegar a ser una clara contraindicación para la prescripción de anticoncepción hormonal.

- Explicación a la usuaria de los resultados analíticos, hematológicos y bioquímicos, a la vez que se descarta la existencia de contraindicación por alteración en parámetros analíticos, para la prescripción de un anticonceptivo hormonal.
- Entrega de informes y explicación de los mismos, de las pruebas de diagnóstico por imagen cuando estos hayan sido practicados. En el momento actual las imágenes mamográficas nos son remitidas en formato de disco CD, el cual junto con la copia del informe le es entregado a la mujer.
- Toma de muestra de citología cervico vaginal STH (según técnica habitual).
- Exploración física de: genitales externos, vagina, cervix uterino, útero y anejos mediante palpación abdominal combinada con tacto vaginal (bimanual).
- Exploración física de mama, si es clínicamente procedente, dado que en muchas ocasiones son mujeres jóvenes sin antecedentes familiares de cáncer de mama, que no refieren ningún signo ni síntoma a dicho nivel cuando son interrogadas.
- Realización de ecografía transvaginal visualizando útero y anejos, con la finalidad de descartar patología. Durante esta prueba se determina el espesor endometrial, teniendo en consideración el día del ciclo, quedando constancia de todas estas determinaciones ecográficas, en impresión fotográfica que es depositada en la historia clínica, y registrada informáticamente en el sistema OMI, designando con el calificativo de normal ó patológico cada una de las estructuras analizadas ultrasonográficamente, describiendo específicamente el presumible y concreto diagnóstico en el caso de encontrar hallazgos patológicos, en otro apartado del sistema informático.
- Durante estas actividades en la consulta de ginecología, si alguno de los hallazgos clínicos a la exploración física, ecografía transvaginal (la cual puede ser complementada aplicando la sonda abdominal), y analítica, revelasen de forma evidente patología funcional u orgánica, que requieran un tratamiento médico ó quirúrgico específico, previa elaboración del correspondiente informe médico en el momento, la paciente es derivada al Servicio Madrileño de Salud en donde recibirá el tratamiento adecuado.
- Una vez descartada la contraindicación para la prescripción de un anticonceptivo hormonal, se le plantea a la futura usuaria si existe especial preferencia por alguno de los métodos disponibles, considerando toda la información oral y escrita que ha recibido en las consultas previas (DUE Y MAP). Cuando la mujer se decanta claramente por alguno de los métodos, le preguntamos las razones o motivos que determinan dicha elección, así como por las fuentes de información extraclínicas y la experiencia de uso con el método elegido.
- En el caso de que la mujer no exprese ninguna preferencia anticonceptiva, se procede de forma individualizada a realizar un asesoramiento dirigido, teniendo en consideración todos los datos existentes en la historia anticonceptiva de la demandante del método, y de forma consensuada tras explicar ventajas e inconvenientes se procede a la elección, con la finalidad de aumentar el grado de satisfacción y potenciar la adherencia al cumplimiento de la pauta posológica del método asignado.
- Dispensación de la receta médica con la fórmula elegida. En el mismo acto se comunican instrucciones de uso y advertencias de posibles efectos secundarios menores, en un intento de minimizar la tasa de abandonos ocasionada por la infrecuente aparición de dichos efectos. Así por ejemplo, en un pequeño porcentaje

de usuarias que inician anticoncepción hormonal con el parche (STL, sistema transdérmico de liberación), durante los dos primeros meses de uso pueden aparecer mastodinia y/o spotting (manchado intermenstrual), que en la mayoría de los casos remiten espontáneamente durante el tercer mes de uso del STL.

- Orientación sobre la fecha aproximada de la siguiente cita, ofreciéndole a su vez la posibilidad de acudir con antelación, si hubiera que resolverle alguna duda, o apareciera algún efecto secundario o adverso imputable al método utilizado.

Todos los aspectos comentados y datos referidos que se utilizan de forma habitual en la consulta de Planificación Familiar, quedan fiel y exhaustivamente reflejados en el sistema informático (OMI), el cual ha sido adaptado de forma especial, con la finalidad de dar cabida a los argumentos anteriormente referidos, facilitando su uso en aras de la investigación y valoración de la actividad realizada en los centros.

#### **4.2.2. Consulta de control clínico (3 meses)**

Hecha la excepción de que la usuaria demande asistencia antes del periodo de tiempo predeterminado, generalmente debido a efecto secundario ó adverso con el método pautado, en el plazo de 90 a 100 días tras haber instaurado la administración del preparado, la usuaria acude a la consulta a realizar el primer control clínico, existiendo dos posibilidades:

##### 4.2.2.1 Usuaria que utiliza el método por primera vez (iniciadora).

Durante este encuentro se realizan varias actividades clínicas.

- Anamnesis indagando sobre posibles efectos secundarios ó reacciones adversas imputables al método.
- Explicación en caso de efectos secundarios no relevantes clínicamente (leve mastodinia ó spotting), reforzando la adherencia al cumplimiento de la pauta establecida de la forma más estricta posible, dado que en la mayoría de los casos, estos efectos desaparecen con el uso continuado del preparado anticonceptivo.
- Dejar constancia en la historia clínica del grado de satisfacción, y de si ha habido dificultades en el cumplimiento de la pauta posológica.
- Determinación de IMC y presión arterial, especialmente cuando al principio de la instauración del preparado, se preveían variaciones que pudieran ser significativas en estos parámetros.
- Comunicar resultado de citología cervicovaginal practicada en la primera consulta, y facilitarle copia en papel si la mujer lo demanda.
- Realización de ecografía transvaginal si la usuaria refiriera un patrón de sangrado francamente atípico.
- Programación de próxima consulta, en torno a los seis meses de haber iniciado la utilización del método. A su vez se le facilita volante de analítica de hematología y coagulación, con la finalidad de que la extracción sea realizada previamente a la consulta, encontrándose ya los resultados en la misma en el momento en el que la usuaria acuda a la cita programada.

#### 4.2.2.2 Usuaría con experiencia de uso en el tiempo (continuadoras).

- Anamnesis, enfatizando en el grado de satisfacción (patrón de sangrado, peso corporal etc.) y dificultades en el cumplimiento de la pauta establecida.
- Incidir en posibles cambios de hábitos, por ejemplo consumo de tabaco y su relación con la edad, asociado al uso de un anticonceptivo hormonal combinado.
- Comunicar resultado de estudio anatomopatológico de citología cervicovaginal, cuya toma fue realizada en la primera consulta, ofreciéndole copia en papel si la usuaria lo demanda.
- Programación de próximo control de forma individualizada, según las características de la usuaria y anticonceptivo utilizado.
- Facilitar volante de analítica, cuando sea pertinente, para que cuando la usuaria sea citada en la consulta, se encuentren ya los resultados de la misma.

A diferencia de los protocolos de otros centros de Planificación Familiar, como por ejemplo algunos de los utilizados en el Reino Unido, en los cuales con la anamnesis, exploración física y medida de presión arterial, es suficiente para iniciar la administración de un anticonceptivo hormonal, en nuestros centros es mandatoria la realización de una analítica que incluya: hematología, bioquímica, perfil lipídico y estudio de coagulación. Recientemente se ha incorporado a esta batería de pruebas analíticas, la determinación de la resistencia a la proteína C activada (RPCA), también conocida como Factor V de Leyden. Esta última determinación no ha sido incluida en nuestro estudio, debido a que su introducción fue posterior al comienzo del proyecto.

#### **4.2.3 Consulta de revisión semestral y anual.**

##### 4.2.3.1. Consulta de revisión semestral.

Esta consulta está especialmente dirigida a las usuarias que han iniciado el método seis meses antes aproximadamente. Quedando restringida para las mujeres que han utilizado durante más tiempo el anticonceptivo, y no han presentado efectos secundarios ó adversos. No obstante, hay un pequeño porcentaje de usuarias de largos periodos de tiempo, que demandan asistencia principalmente por alteraciones en el patrón de sangrado.

En esta consulta de control a los seis meses de haber realizado la revisión completa, según nuestro protocolo de uso del anticonceptivo hormonal, es el momento en el que las usuarias incluidas en el estudio han sido valoradas según los siguientes parámetros:

- Continuidad de uso del método.
- Olvidos de cumplimiento según pauta posológica y tipo de anticonceptivo utilizado.
- Motivo de abandono del método.
- Reacciones adversas registradas durante este periodo.
- Cálculo de IMC, tras cuantificar peso corporal y altura (talla).
- Medida de presión arterial sistólica y diastólica.
- Registro de control analítico que incluye: hematología, bioquímica, perfil lipídico y estudio de coagulación.

Estos datos fueron adjuntados a la planilla diseñada para tal fin, al reverso de donde estaban registrados los correspondientes al inicio del estudio, con la finalidad de facilitar el análisis estadístico.

#### 4.2.3.2. Consulta de revisión anual

A tenor de lo dispuesto en el protocolo estandarizado en nuestros centros, se cumple de forma sistemática todo lo anteriormente expuesto, siendo valorada la usuaria en las tres consultas polarizadas en anticoncepción: DUE, MAP y Ginecología.

## **5. PRUEBAS ANALÍTICAS**

---

Se realizó la determinación de los siguientes parámetros analíticos:

- Concentración de hemoglobina (g/dL)
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL) (CHCM)
- Hemoglobina corpuscular media (pg) (HCM)
- Volumen corpuscular medio (VCM)
- Hematocrito (%)
- Recuento de hematíes
- Índice de dispersión eritrocitario (%)
- Recuento de Leucocitos
- Recuento de plaquetas
- Índice de Distribución de plaquetas
- Eosinofilos (%)
- Basofilos (%)
- Linfocitos (%)
- Velocidad de sedimentación globular media 1h
- Concentración de glucosa (g/dL)
- Colesterol total (g/dL)
- Colesterol HDL (g/dL)
- Colesterol LDL (g/dL)
- Triglicéridos (g/dL)
- Índice de Aterogenicidad
- Tiempo protrombina (s)
- TTPa
- Control TTPa
- INR
- Fibrinogeno (g/dL)
- GPT (mU/mL)
- GOT (mU/mL)
- Creatinina (g/dL)

## 5.1 Procedimiento

---

Las muestras sanguíneas se obtuvieron por venopunción. Se extrajeron aproximadamente 12 ml de sangre, la cual se distribuyó de la siguiente forma; 3 ml de sangre en un tubo de vidrio con 0,05 ml de EDTA al 8% para el estudio Hematológico; 4 ml en un tubo de vidrio sin anticoagulante para el estudio bioquímico. Para el estudio hematimétrico se empleó un autoanalizador Coulter, y un autoanalizador ADVIA® 1650 Chemistry System de Siemens para las pruebas bioquímicas (Figura 1)



**Figura 1. Autoanalizador ADVIA® 1650.**

## 6. Análisis de datos

---

El principio de «intención de tratar» es una forma de analizar los resultados que considera a todos los individuos incluidos en el estudio, de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente, aunque no hayan cumplido con el protocolo. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la randomización: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos disminuyendo la probabilidad de sesgar los resultados.

Este tipo de análisis se ve dificultado cuando no todos los incluidos en el estudio se adhieren al tratamiento asignado, o cuando el ECR no logra un seguimiento del 100% de sus pacientes.

Algunos investigadores resuelven este problema excluyendo del análisis a los pacientes que no se adhirieron al protocolo. Ese tipo de análisis, llamado "análisis por protocolo" (per-protocol-analysis), consiste en incluir en el análisis sólo a aquellos pacientes que recibieron la intervención asignada en la randomización. Si bien, esto parece razonable, pues a los clínicos nos interesa conocer los efectos de una intervención en aquellos pacientes que realmente la recibieron, sabemos que en la realidad la adherencia a las intervenciones nunca es 100% y, lo que es peor, este tipo de análisis tiende a sesgar los resultados. Se ha demostrado que los pacientes menos adherentes a las terapias, aunque

ésta sea un placebo, tienden a tener peor pronóstico que los que sí se adhieren a ella, y el motivo del abandono en muchas ocasiones puede estar relacionado con el pronóstico del paciente. Al excluirlos, se está analizando a los pacientes de mejor pronóstico. Este efecto se magnifica si es que, dado que ese grupo de pacientes no recibió la intervención (asemejándose al grupo control), se los incluye dentro del grupo control. Con este tipo de análisis perdemos el efecto logrado con la randomización, que es obtener dos o más grupos en que las variables que influyen en el pronóstico se distribuyan de manera equilibrada entre ellos, disminuyendo así la probabilidad de sesgo.

Esta situación es más clara en estudios que comparan intervenciones médicas con intervenciones quirúrgicas. Puede ocurrir que algunos pacientes randomizados a recibir la intervención quirúrgica no sean sometidos a ella, por estar en malas condiciones o porque presentaron la variable de interés antes de ser sometidos al procedimiento. En casos como éste, si analizamos dentro del grupo de tratamiento médico a los pacientes de la rama quirúrgica que no fueron operados, vamos a sobreestimar el efecto de la cirugía, ya que habremos eliminado del grupo de cirugía a los pacientes más graves y con peores pronósticos para la variable de interés, o bien le quitaremos la cantidad de outcomes adversos que ocurrieron antes de que pudieran operarse, también magnificando el efecto de la cirugía.

#### Seguimiento completo: abandonos y pérdidas.

Otro elemento de sesgo íntimamente relacionado con el principio de «intención de tratar», pero que éste no se puede vencer, es el seguimiento incompleto de pacientes. Los ECRs tienen una tasa variable de pérdida de seguimiento de pacientes, que será mayor en aquellos con mayor tiempo de seguimiento.

Durante el desarrollo de un ECR los individuos randomizados pueden seguir variados cursos:

1. Completar el protocolo de estudio sin tener la variable de interés.
2. Tener la variable de interés en algún momento durante el curso del estudio, habiendo sido adherente al protocolo.
3. Abandonar el protocolo de estudio por cualquier motivo, pero consentir en ser evaluados respecto de la ocurrencia la variable de interés (abandonos).
4. Perderse completamente del estudio, por lo que el investigador desconoce si presentaron o no la variable de interés, y si fueron adherentes o no (pérdidas).

Si los investigadores deciden analizar por intención de tratar, incluirán a los pacientes perdidos en el denominador de la tasa de eventos del grupo al que pertenecían, dando la falsa sensación de que se siguieron todos los pacientes; sin embargo, ninguno de los pacientes perdidos será incluido en el numerador de la tasa de eventos, ya que se desconoce lo que ocurrió con ellos. Esta situación altera la tasa real de eventos, ya que asume que ninguno de los pacientes que se perdió presentó la variable de interés. Otros autores deciden excluir del análisis estadístico a los pacientes que se perdieron en el seguimiento, realizando en consecuencia un análisis por protocolo. No existe una forma ideal de corregir los resultados de un estudio, si tenemos en consideración la tasa de



pacientes perdidos. Así, cuantos menos pacientes se pierdan, menos sesgo habrá en los resultados. Una manera de estimar la magnitud en que pueden estar sesgados los resultados, es asignarles el peor valor de la variable de interés a los pacientes perdidos en el grupo intervenido, y valor de la variable de interés al grupo control (análisis del peor escenario). Si la diferencia entre el grupo terapia y el control se mantiene, a pesar de ese ajuste, probablemente la pérdida de pacientes no fue tan importante en el estudio. En cambio, si el efecto de la terapia desaparece o se revierte, probablemente la pérdida de pacientes fue de una magnitud suficiente, como para sesgar considerablemente los resultados.

Si aceptamos que la mayoría de los ECRs tendrán un porcentaje de pérdida de seguimiento de los pacientes randomizados, entonces ¿cuál es la magnitud de pérdida aceptable para considerar que un ECR es válido?. Algunos autores aceptan el 20%, otros menos del 10%. Esta variabilidad de opciones, es debida a que el porcentaje de pérdida aceptable varía con relación a la tasa la variable de interés, que ocurrió en el estudio. Por ejemplo: en un estudio con 2% de mortalidad en el grupo intervenido, y 4% de mortalidad en el grupo control, una pérdida de tan solo 2% de los individuos randomizados, puede alterar significativamente los resultados al hacer un análisis de peor escenario.

Finalmente, es recomendable verificar con los datos entregados en el artículo si efectivamente se utilizó el principio de Intención de Tratar, cuál fue la tasa de pérdida de pacientes en cada grupo, y las razones de la pérdida o abandono. Con frecuencia los autores mencionan el análisis por Intención de Tratar en los métodos del estudio, pero muchas veces se aplica de manera inadecuada.

El análisis de los datos de este estudio se ha realizado mediante el principio de intención de tratar, empleándose como herramienta de interpretación de valores perdidos, el método de arrastre del último dato obtenido (*Last Observation Carried Forward*, LOCF), incluyéndose todos los pacientes con la valoración basal y, al menos, otra evaluación, aunque no hubieran finalizado el periodo del estudio.

## **6.1 Análisis estadístico**

---

### **6.1.1 Estadística descriptiva**

El análisis estadístico incluye datos descriptivos. Los datos cuantitativos se presentan mediante la media y la desviación estándar. Por su parte, las variables absolutas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas

### **6.1.2 Estadística Inferencial**

Pruebas para validez: estimación de parámetros:

- 1.- Análisis de los pretest: Se realiza para ver la homogeneidad. Se hace con un ANOVA de un factor por 3 series.
- 2.- Análisis PRE-POS del grupo control (se realiza mediante una T student para muestras relacionadas).

### 6.1.3 Pruebas para el contraste de hipótesis

1.- Estudio del PRE-POST de los grupos de tratamiento (Drospirenona, Etonogestrel, Norelgestromina, Acetato de Clormadinona). Se realiza con una T de student, para muestras relacionadas.

3.- Prueba de los POSTEST. Se realiza con un ANOVA por 3 series

#### 6.1.3.1 Prueba de Anova de un factor para ver homogeneidad de medias

El análisis de la varianza permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de K poblaciones ( $K > 2$ ) son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que por lo menos una de las poblaciones difiere de las demás en cuanto a su valor esperado. Este contraste es fundamental en el análisis de resultados experimentales, en los que interesa comparar los resultados de K 'tratamientos' o 'factores' con respecto a la variable dependiente o de interés:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_K = \mu$$

$$H_1: \exists \mu_j \neq \mu \quad j = 1, 2, \dots, K$$

El Anova requiere el cumplimiento los siguientes supuestos:

- Las poblaciones (distribuciones de probabilidad de la variable dependiente correspondiente a cada factor) son normales.
- Las K muestras sobre las que se aplican los tratamientos son independientes.
- Las poblaciones tienen todas igual varianza (homoscedasticidad).

El ANOVA se basa en la descomposición de la variación total de los datos con respecto a la media global (SCT), que bajo el supuesto de que  $H_0$  es cierta es una estimación de  $\sigma^2$  obtenida a partir de toda la información muestral, en dos partes:

- Variación dentro de las muestras (SCD) o Intra-grupos, cuantifica la dispersión de los valores de cada muestra con respecto a sus correspondientes medias.
- Variación entre muestras (SCE) o Inter-grupos, cuantifica la dispersión de las medias de las muestras con respecto a la media global.

Las expresiones para el cálculo de los elementos que intervienen en el Anova son las siguientes:

Media Global: 
$$\bar{X} = \frac{\sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} x_{ij}}{n}$$

Variación Total: 
$$SCT = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{X})^2$$

Variación Intra-grupos 
$$SCD = \sum_{j=1}^K \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{X}_j)^2$$

Variación Inter-grupos: 
$$SCE = \sum_{j=1}^K (\bar{X}_j - \bar{X})^2 n_j$$

Siendo  $x_{ij}$  el i-ésimo valor de la muestra j-ésima;  $n_j$  el tamaño de dicha muestra y  $\bar{X}_j$  su media

Cuando la hipótesis nula es cierta,  $SCE/K-1$  y  $SCD/n-K$  son dos estimadores insesgados de la varianza poblacional y el cociente entre ambos se distribuye según una  $F$  de Snedecor, con  $K-1$  grados de libertad en el numerador y  $N-K$  grados de libertad en el denominador. Por lo tanto, si  $H_0$  es cierta, es de esperar que el cociente entre ambas estimaciones será aproximadamente igual a 1, de forma que se rechazará  $H_0$  si dicho cociente difiere significativamente de 1.

#### 6.1.3.2 Pruebas aplicables cuando existen diferencias entre las medias

Una vez que se ha determinado que existen diferencias entre las medias, las pruebas de rango post hoc y las comparaciones múltiples por parejas, permiten determinar qué medias difieren.

Las comparaciones se realizan sobre valores sin corregir. Estas pruebas sólo se utilizan para los factores inter-sujetos. Las pruebas de comparaciones múltiples post hoc se realizan por separado para cada variable dependiente.

En las pruebas de Bonferroni y de la diferencia honestamente significativa de Tukey, se utilizan normalmente pruebas de comparaciones múltiples. La prueba de Bonferroni, basada en el estadístico  $t$  de Student, corrige el nivel crítico por el hecho de que se realizan comparaciones múltiples. La prueba  $t$  de Sidak ajusta también el nivel de significación y ofrece límites más rígidos que la prueba de Bonferroni. La prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey utiliza el estadístico de rango estudentizado, para hacer todas las comparaciones por parejas entre los grupos y calcula el porcentaje de error del experimento, en relación con el porcentaje de error de todas las comparaciones por parejas. Cuando se contrasta un gran número de parejas de medias, la prueba de la diferencia honestamente significativa de Tukey es más potente que la prueba de Bonferroni. Para un número reducido de pares, Bonferroni es más potente.

Para nuestro estudio se ha escogido la prueba de Bonferroni para evaluar si las medias son distintas, una vez que la ANOVA nos lo indicara.

Cuando las varianzas no son iguales, se utiliza la prueba  $T_2$  de Tamhane (prueba conservadora de comparaciones por parejas basada en una prueba  $t$ ),  $T_3$  de Dunnett (prueba de comparaciones por parejas basada en el módulo máximo estudentizado), prueba de comparaciones por parejas de Games-Howell (a veces liberal) o  $C$  de Dunnett (prueba de comparaciones por parejas basada en el rango estudentizado).

Habida cuenta del diseño del estudio y de las características de las variables, en nuestro estudio se ha escogido la  $T_2$  de Tamhane.

#### 6.1.3.3 T de student para muestras relacionadas

La prueba estadística  $t$  de Student para muestras dependientes es una extensión de la utilizada para muestras independientes. De esta manera, los requisitos que deben satisfacerse son los mismos, excepto la independencia de las muestras; es decir, en esta prueba estadística se exige dependencia entre ambas, en las que hay dos momentos uno antes y otro después. Con ello se da a entender que en el primer período, las observaciones

servirán de control o testigo, para conocer los cambios que se susciten después de aplicar una variable experimental. Con la prueba t se comparan las medias y las desviaciones estándar de grupo de datos y se determina si, entre esos parámetros las diferencias son estadísticamente significativas o si sólo son diferencias aleatorias.

## RESULTADOS

---

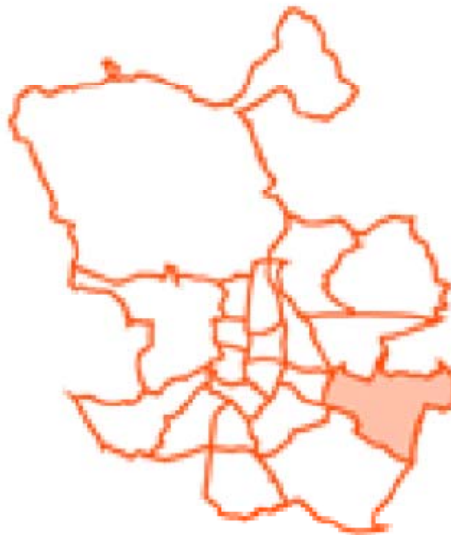
### 1. PERFIL DEMOGRÁFICO

---

#### 1.1. Población de referencia

---

Situado al sureste de la capital, cuenta con un casco histórico muy importante, ya que se mantuvo como población independiente hasta que en el año 1951 se anexionó a Madrid. La mayor parte de la población que sigue viviendo en esta zona son personas mayores, mientras que las grandes transformaciones del distrito derivan de la construcción de nuevos barrios como Valdebernardo, donde se han establecido numerosas parejas y familias jóvenes.



**Figura 1. Distrito municipal de Vicalvaro.**

Independiente desde hace varios años de su vecino distrito de Moratalaz, Vicálvaro es el distrito más joven de la capital, ostentando la tasa más elevada de natalidad. Esta fuerte presencia infantil se explica, en parte, por los nuevos barrios construidos alrededor de su núcleo histórico: **Valdebernardo y Valderribas**, a los cuales se sumaran los previstos de, Los Berrocales, Los Ahijones, El Cañaveral y Los Cerros, de modo que las dotaciones escolares, deportivas y de ocio para los jóvenes, son las más demandadas por los vecinos. El precio asequible de sus viviendas (2.528 euros/m<sup>2</sup>), en comparación con otras zonas de Madrid, convirtió al distrito en un foco de atracción asequible para familias trabajadoras, pauta que se ha mantenido hasta hoy.

Tiene 66.439 vecinos en el que la mitad de sus habitantes, 33.935 son menores de 29 años. El 16 por ciento de la población es extranjera (11.029), lo que representa un dos por ciento del total de Madrid.

En los últimos años se ha percibido un incremento de la población de origen

inmigrante, que supone en la actualidad el 16,24% del total de habitantes, porcentaje inferior a la media del municipio (15,01%). Son principalmente familias trabajadoras de origen ecuatoriano (24,2%), peruano (19,58%), colombiano (4,89%) y de algunos países del Este como Rumanía (7,06%), cuyos hijos e hijas asisten a los colegios de la zona, a la vez que se incorporan a las actividades y dinámicas del barrio. La población extranjera menor de 16 años supone el 9,6 % del total de esta población (a 1 de enero de 2004), representando el 14,67 % del alumnado en colegios públicos (curso 2003- 2004). La mayoría de estas familias se concentran en zonas de viviendas pequeñas, antiguas y más accesibles económicamente.

Se están empezando a originar algunos problemas derivados del hacinamiento, ya que en situaciones cada día más frecuentes, varias familias tienen que compartir una misma vivienda para poder afrontar los gastos. Este fenómeno se hace más visible durante la época estival, pues el excesivo calor existente en el interior de los domicilios, promueve que sus habitantes persistan más tiempo del habitual en la vía urbana, desarrollando actividades que en algunas ocasiones desencadenan problemas de convivencia en el entorno. Es en el casco histórico en concreto, en donde se concentran más este tipo de conflictos vecinales, debidos a las características y deficiencias de sus infraestructuras.

En lo que se refiere al impulso de la convivencia, destacan algunas de las actuaciones llevadas a cabo, en zonas donde se habían detectado conflictos a raíz del asentamiento de familias inmigrantes realojadas, dichas actuaciones han promovido un acercamiento e implicación de toda la población. Los resultados han sido positivos y consecuentemente ha mejorado la convivencia distrital.

En Vicálvaro existen varias asociaciones y entidades promoviendo la mejora de la convivencia. La coordinación y el trabajo conjunto entre ellas, se pone de manifiesto en los avances de integración social conseguidos.

La labor de acercamiento e interrelación llevada a cabo por algunos de sus vecinos, debería ser intensificada y extendida a todo el distrito. Este proceso se refleja claramente en el hecho de que en estas asociaciones se han incorporado personas de origen extranjero, lo cual puede ser el inicio de una línea de acción y colaboración, para lograr una convivencia saludable entre todos los vecinos del distrito.

## **1.2 Población asistencial**

---

El Centro Municipal de Salud (CMS) de Vicalvaro pertenece a la red de centros asistenciales de Madrid Salud, organismo autónomo del Ayuntamiento de Madrid, que tiene por finalidad la gestión de las políticas municipales en materias de Salud Pública, Drogodependencias y otros trastornos adictivos, dentro del término municipal de Madrid.

Por motivo de distribución asistencial del Servicio Municipal de Salud del Ayuntamiento de Madrid, el Centro Municipal de Salud de Vicalvaro atiende en estos momentos a una población total: 55.814 mujeres en edad fértil (15-45 años), que residen en los distritos de Vicálvaro, Morataláz, Valdebernardo y Las Rosas, a los cuales le corresponde como centro de referencia para planificación familiar, el CMS de Vicálvaro

(Tabla I).

**Tabla I. Datos de mujeres en edad fértil atendidas en el CMS de Vicalvaro.**

Barrio / Distrito	Población atendida	% Inmigración
Vicalvaro	16597	14,1 %
Moratalaz	22170	9,5%
San Blas	17047	12,1 %
<b>Total</b>	<b>55814</b>	<b>11,9</b>

### 1.3 Perfil socio-cultural

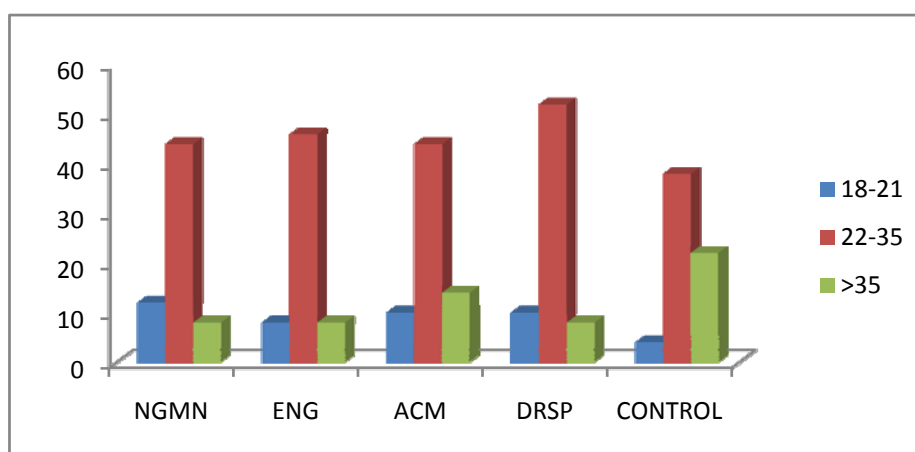
En el estudio se han incluido finalmente 328 mujeres en edad fértil (18-45 años) con una edad media de 29,7 ( $\pm$  6,7) años (Tabla II).

**Tabla II. Perfil demográfico de las participantes en el estudio**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
<b>Edad (años)</b>	328	18	44	29,73	6,70
<b>Menarquia (años)</b>	328	9	17	12,54	1,41
<b>Hijos (nº)</b>	328	0	5	0,63	0,90
<b>Abortos (nº)</b>	328	0	3	0,27	0,58

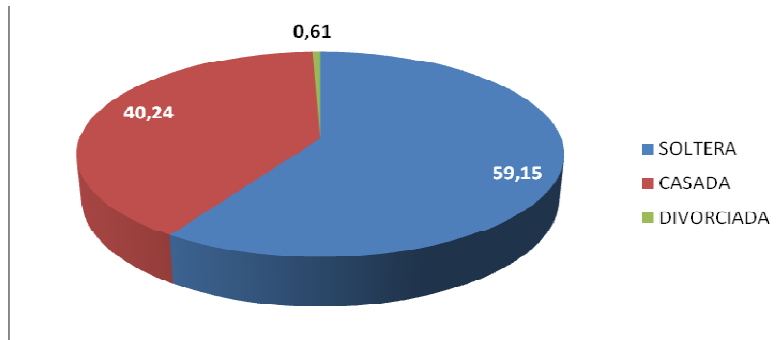
La distribución de edades por grupo de tratamiento se refleja en la Figura 2.

Es de destacar el hecho de que en todos los grupos (tratados y control) es predominante, el porcentaje de usuarias con edad comprendida entre 25 y 35 años. Por otro lado, el porcentaje de mujeres con edad superior a 35 años es superior en el grupo control, respecto a los grupos que están recibiendo el anticonceptivo.



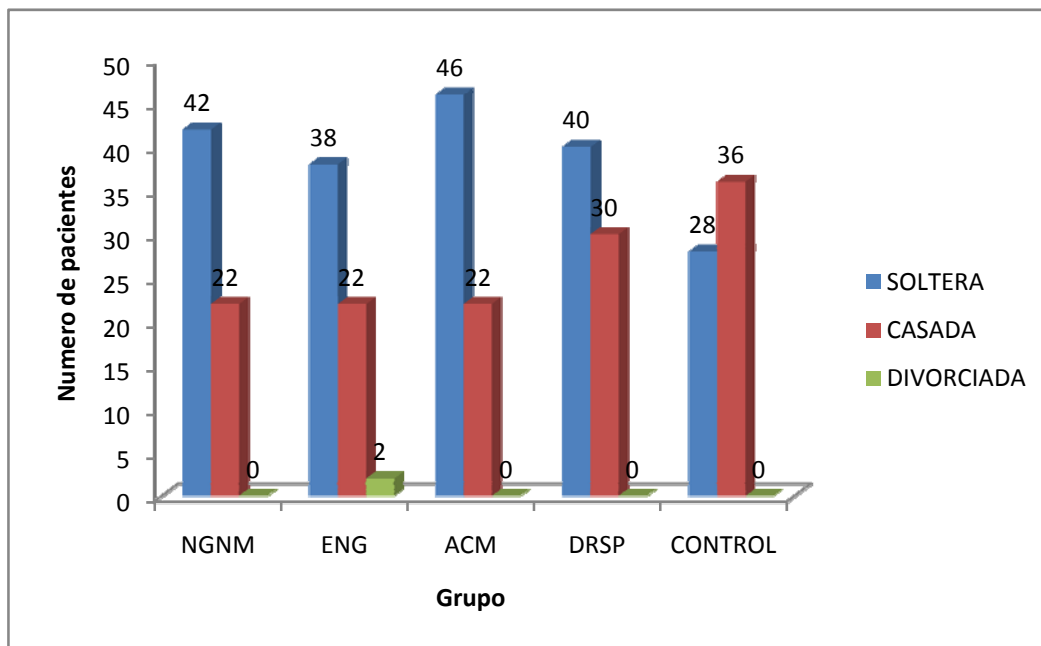
**Figura 2. Rango de edad de los distintos grupos de tratamiento.**

Con respecto al estado civil, la mayoría eran mujeres solteras (Figura 3), no habiéndose encontrado diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.



**Figura 3. Estado civil (%) de las mujeres incluidas en el estudio.**

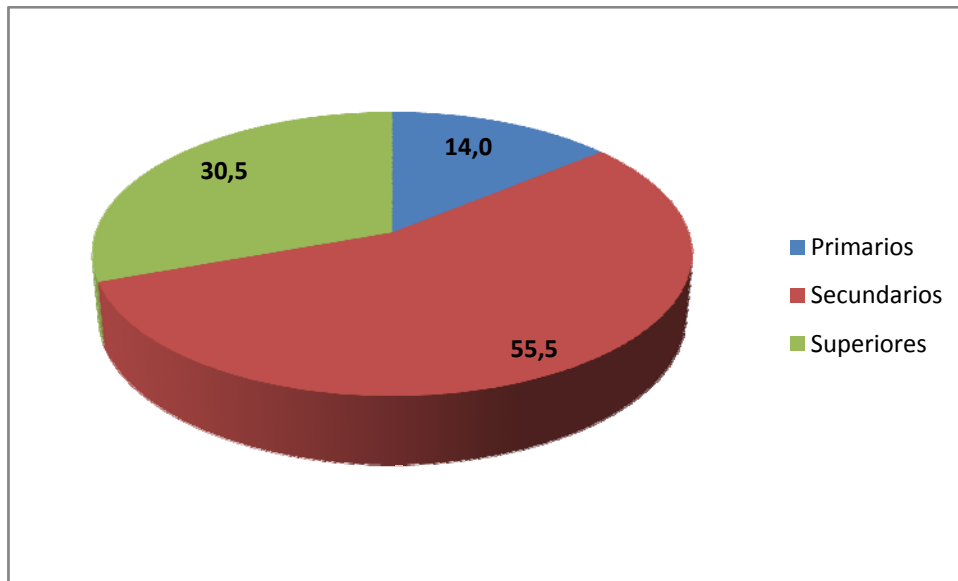
La cifra mayor de mujeres casadas se encuentra dentro del grupo de control (no ACH), en tanto que el número de divorciadas es mayor en el grupo que utiliza el anillo vaginal (Figura 4).



**Figura 4. Distribución de las usuarias por estado civil y grupo de tratamiento.**

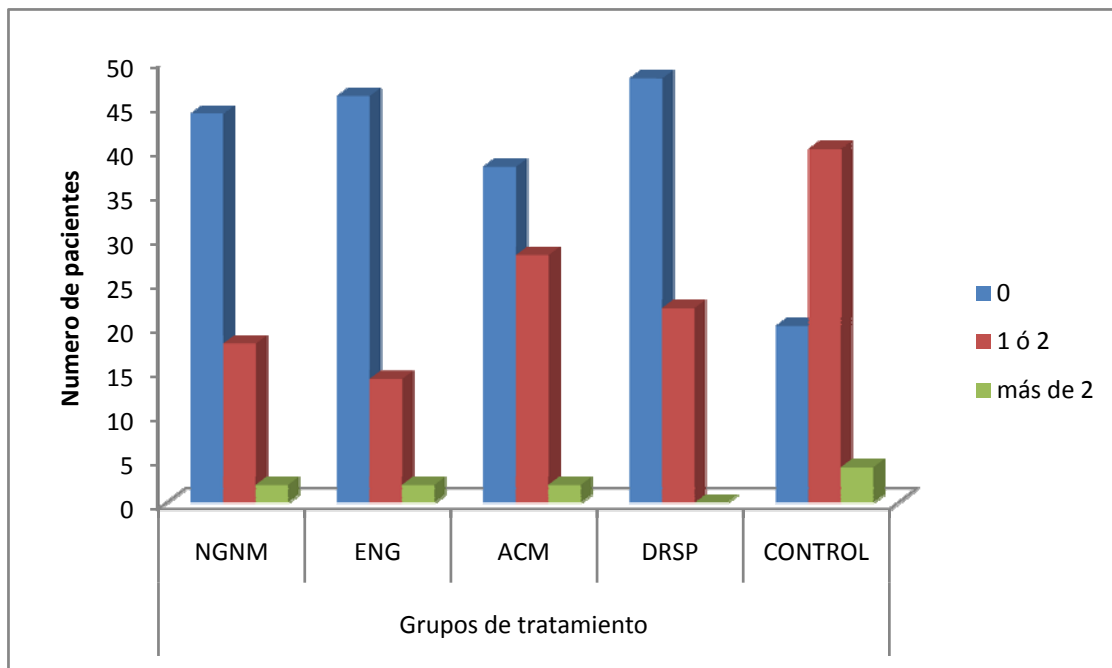
Con respecto al nivel de estudios alcanzados, más del 50 % de las participantes incluidas en el estudio tenían completados estudios medios, y solamente un 14,02% poseían estudios primarios (Figura 5).





**Figura 5. Nivel de estudios realizados (%) por las participantes.**

En el apartado del número de hijos y abortos, los resultados reflejan que la mayoría de las usuarias de AHC no han tenido hijos, al contrario de lo que ocurre en el grupo control donde la mayoría ha tenido 1 o más hijos (Figura 6).



**Figura 6. Distribución de las usuarias según el número de hijos y el grupo de tratamiento.**

En cuanto al número de abortos, la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio no habían practicado ninguna interrupción voluntaria del embarazo (IVE) (Figura 7), destacando únicamente que el 29 % de las usuarias de la combinación ACM/EE había realizado una IVE.

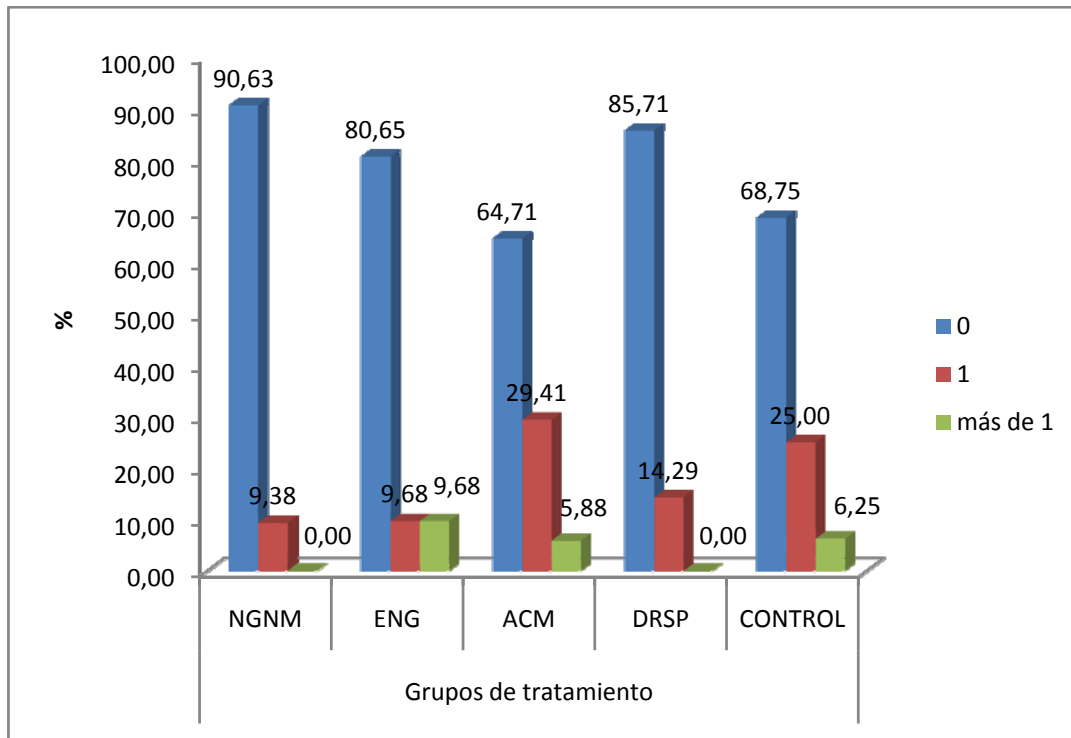


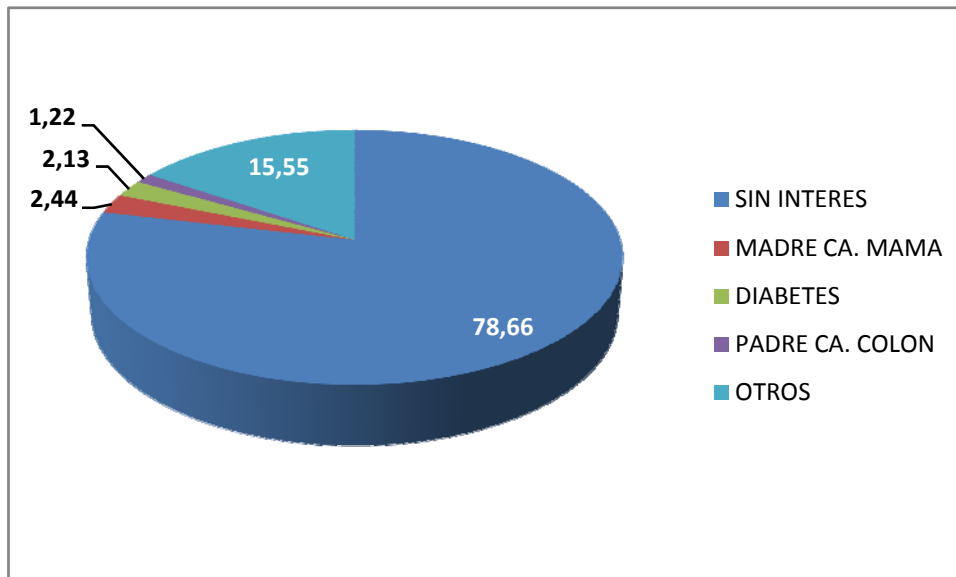
Figura 7. Distribución del número de IVE en las participantes (%) en el estudio.

Con respecto a los antecedentes médicos, en la Tabla III y en la Figura 8 se resumen los datos obtenidos, cabe destacar que se trata de población sana y los antecedentes mas frecuentes son: madre cáncer de mama, diabetes mellitus y cancer de colon.

Tabla III. Distribución de los problemas de salud de las participantes en el estudio

	N	%
Sin interés	258	78,66
Madre Cáncer de Mama	8	2,44
Diabetes	7	2,13
Padre Cáncer de Colon	4	1,22
Abuela materna Cáncer de Colon	2	0,61
Abuela paterna diabetes tipo I	2	0,61
Acné	2	0,61
Alzheimer abuela materna	2	0,61
Celiaca	2	0,61
Factor 7 del 47	2	0,61
Hermano epidermolisis bullosa	2	0,61
Hipercolesterolemia	2	0,61
Hipercolesterolemia familiar	2	0,61
Hipertensión en tratamiento activo	2	0,61
Lupus eritematoso	2	0,61
Lupus eritematoso sistémico / stress laboral	2	0,61
Madre Cáncer de Pulmón	2	0,61
Madre Cáncer de Recto	2	0,61

<b>Madre Cirrosis Hepática</b>	2	0,61
<b>Madre melanoma</b>	2	0,61
<b>Melanoma</b>	2	0,61
<b>Obesidad</b>	2	0,61
<b>Padre Cáncer Gástrico</b>	2	0,61
<b>Padre dermatofibrosarcoma</b>	2	0,61
<b>Padre pólipos colon</b>	2	0,61
<b>Padre y tres hermanos diabetes i</b>	2	0,61
<b>Posible talasemia</b>	2	0,61
<b>Tiroiditis de hasimoto</b>	2	0,61
<b>Tuberculosis</b>	2	0,61
<b>Padre Diabetes tipo II,</b>	1	0,30

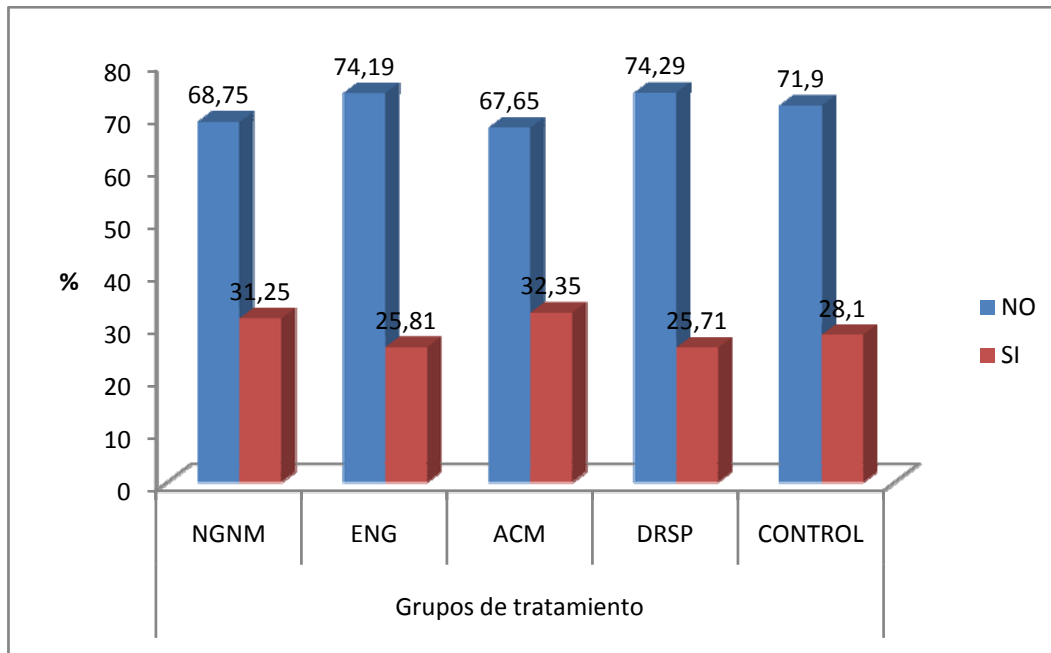


**Figura 8. Distribución en % de los problemas de salud comunicados por las pacientes.**

Por otro lado con respecto al hábito de fumar, la mayoría de las usuarias eran no fumadoras (Tabla IV), no habiéndose encontrado diferencias entre los grupos de tratamiento (Figura 9). Dentro de las fumadoras, éstas reportaron fumar una media de 2,64 cigarrillos diarios.

**Tabla IV. Frecuencia y % de fumadoras incluidas en el estudio.**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>NO</b>	234	71,34
<b>SI</b>	94	28,66



**Figura 9. Distribución del hábito tabáquico en función del grupo de tratamiento.**

En el análisis de los parámetros antropométricos, como son el peso, la altura y el índice de masa corporal, los resultados indican que no hay diferencias entre los distintos grupos. Las pacientes presentaron una altura media de 161, 63 cm ( $\pm 6,42$ ) y un peso medio de 61,72 kg ( $\pm 11,78$ ), lo que se traduce en un IMC de 23,25 ( $\pm 3,53$ ).

### 1.3 Cumplimiento terapéutico

Durante el estudio únicamente se han producido 4 abandonos de usuarias que tenían deseo expreso de quedarse embarazadas durante el estudio, 2 en el grupo NGNM/EE y 2 en el grupo de DRSP/EE.

En el análisis de los datos del cumplimiento terapéutico, cabe destacar que el 60 % de las usuarias ha seguido correctamente el tratamiento, incumpliendo la pauta establecida en cada uno de los grupos el 40 % de media.

Por grupos de tratamiento (Figura 10 y Tabla V), las mejores cumplidoras fueron las usuarias del anticonceptivo vaginal (EE/ENG), 81 % y las peores las del grupo del ACO EE/DRSP, 37 %.

**Tabla V. Cumplimiento terapéutico**

Nº	Grupos de tratamiento							
	STL EE/NGMN		SLV EE/ENG		ACO EE/ACM		ACO EE/DRSP	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Olvidos	Usuarias	%	Usuarias	%	Usuarias	%	Usuarias	%
0	42	66	50	81	32	47	26	37
1	12	19	8	13	10	15	14	20
2	10	16	2	3	20	29	26	37
3	0	0	2	3	4	6	2	3
4	0	0	0	0	2	3	2	3

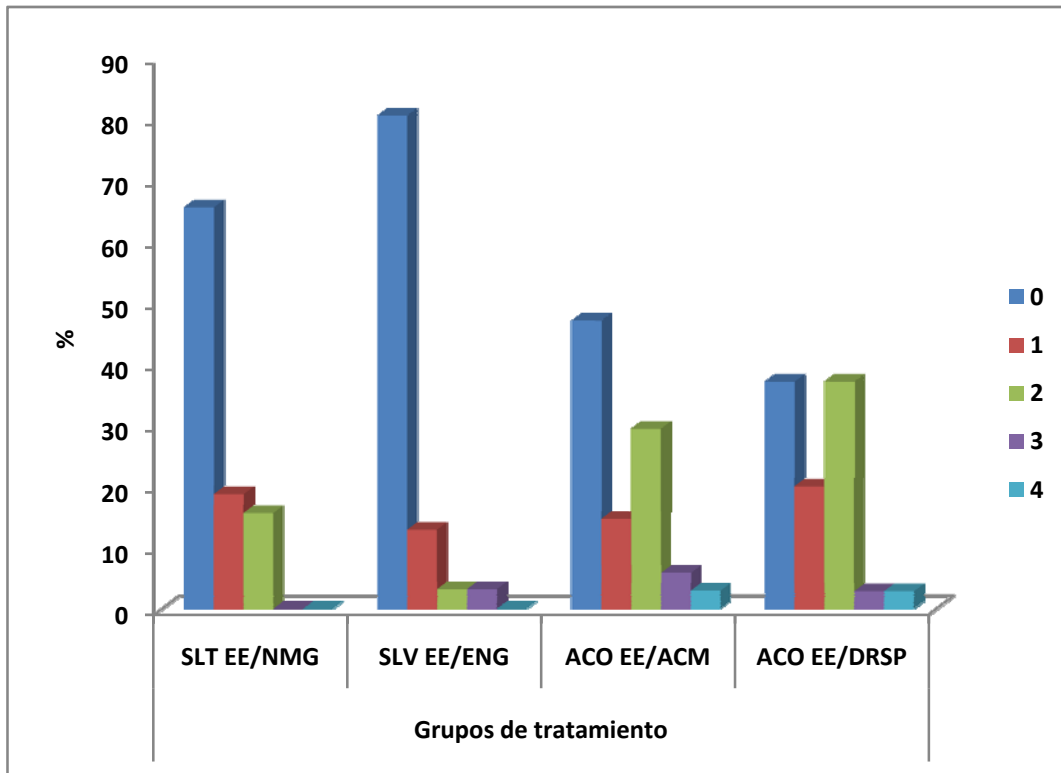


Figura 10. Distribución de las usuarias (%) según el número de olvidos y grupo de tratamiento.

## 2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS.

En los siguientes apartados se resumen los datos de las pruebas de homogeneidad de varianzas. Para comprobar entre qué grupos se encuentran diferencias se realiza la prueba de comparaciones múltiples T2 de Tamhane, que no asume varianzas iguales. Los resultados muestran que existen diferencias significativas entre el grupo Control y los grupos de tratamiento para las siguientes medidas:

- Edad.
- Nº de hijos.
- Abortos.
- Presión Arterial Sistólica (PAS).
- Hemoglobina corpuscular media (Hb-III).
- Hematocrito.
- Índice de dispersión eritrocitario (%) (ADE).
- Leucocitos.
- Índice de Distribución de plaquetas (IDP).
- Colesterol LDL.
- Actividad de protrombina (AP).
- INR.
- Tiempo de Tromboplastina activada TTPa.
- Concentración de Fibrinógeno.

## 2.1 Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Edad

**Tabla VI. Estadísticos descriptivos para la variable EDAD**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	28,00	6,146	,768	26,46	29,54	18	41
ENG	62	28,77	6,572	,835	27,11	30,44	18	44
ACM	68	29,79	7,235	,877	28,04	31,55	18	44
DRSP	70	28,51	6,201	,741	27,04	29,99	18	41
Control	64	33,66	5,859	,732	32,19	35,12	18	44
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>29,73</b>	<b>6,699</b>	<b>,370</b>	<b>29,00</b>	<b>30,46</b>	<b>18</b>	<b>44</b>

En la valoración de la edad mediante la prueba ANOVA (Tabla VII) se evidencia una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos ( $p=0,0001$ ).

**Tabla VII. Prueba ANOVA para la variable Edad**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Intergrupos</b>	1338,511	4	334,628	8,104	0,00001
<b>Intragrupos</b>	13337,880	323	41,294		
<b>Total</b>	14676,390	327			

Tras la aplicación de la prueba de Tamhane se observa una diferencia estadísticamente significativa en la valoración de la variable edad, en el grupo control respecto al resto de los grupos de tratamiento (Tabla VIII).

**Tabla VIII - Comparaciones múltiples - Variable dependiente: edad**

Prueba	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
Bonferroni	NGNM	ENG	-0,774	1,145	1,000	-4,01	2,46
		ACM	-1,794	1,119	1,000	-4,96	1,37
		DRSP	-0,514	1,111	1,000	-3,66	2,63
		CONTROL	-5,656(*)	1,136	,000	-8,87	-2,45
	ENG	NGNM	0,774	1,145	1,000	-2,46	4,01
		ACM	-1,020	1,128	1,000	-4,21	2,17
		DRSP	0,260	1,121	1,000	-2,91	3,43
		CONTROL	-4,882(*)	1,145	,000	-8,12	-1,65
	ACM	NGNM	1,794	1,119	1,000	-1,37	4,96
		ENG	1,020	1,128	1,000	-2,17	4,21
		DRSP	1,280	1,094	1,000	-1,81	4,37
		CONTROL	-3,862(*)	1,119	,006	-7,03	-0,70
DRSP	NGNM	0,514	1,111	1,000	-2,63	3,66	
	ENG	-0,260	1,121	1,000	-3,43	2,91	
	ACM	-1,280	1,094	1,000	-4,37	1,81	

		CONTROL	-5,142(*)	1,111	,000	-8,28	-2,00
	CONTROL	NGNM	5,656(*)	1,136	,000	2,45	8,87
		ENG	4,882(*)	1,145	,000	1,65	8,12
		ACM	3,862(*)	1,119	,006	0,70	7,03
		DRSP	5,142(*)	1,111	,000	2,00	8,28
<b>Tamhane</b>		NGNM	ENG	-0,774	1,134	,999	-4,01
		ACM	-1,794	1,166	,741	-5,12	1,53
		DRSP	-0,514	1,068	1,000	-3,55	2,53
		CONTROL	-5,656(*)	1,061	,000	-8,68	-2,63
	ENG	NGNM	0,774	1,134	,999	-2,46	4,01
		ACM	-1,020	1,211	,994	-4,47	2,43
		DRSP	0,260	1,116	1,000	-2,92	3,44
		CONTROL	-4,882(*)	1,110	,000	-8,05	-1,72
	ACM	NGNM	1,794	1,166	,741	-1,53	5,12
		ENG	1,020	1,211	,994	-2,43	4,47
		DRSP	1,280	1,149	,955	-1,99	4,55
		CONTROL	-3,862(*)	1,143	,010	-7,12	-0,61
	DRSP	NGNM	0,514	1,068	1,000	-2,53	3,55
		ENG	-0,260	1,116	1,000	-3,44	2,92
		ACM	-1,280	1,149	,955	-4,55	1,99
		CONTROL	-5,142(*)	1,042	,000	-8,11	-2,18
	CONTROL	NGNM	5,656(*)	1,061	,000	2,63	8,68
		ENG	4,882(*)	1,110	,000	1,72	8,05
		ACM	3,862(*)	1,143	,010	0,61	7,12
		DRSP	5,142(*)	1,042	,000	2,18	8,11

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

## 2.2. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Número de hijos

El análisis de los datos del número de hijos arroja un valor medio de 0,63, destacando un número máximo de tres dentro del grupo control (Tabla IX).

Tabla IX. Estadísticos descriptivos para la variable número de hijos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%			
					Lim Inf	Lim Sup	Mínimo	Máximo
<b>NGNM</b>	640	,50	0,836	0,104	0,29	0,71	0	3
<b>ENG</b>	62	0,42	0,801	0,102	0,22	0,62	0	3
<b>ACM</b>	68	0,65	1,004	0,122	0,40	0,89	0	5
<b>DRSP</b>	70	0,46	0,736	0,088	0,28	0,63	0	2
<b>CONTROL</b>	64	1,13	0,934	0,117	0,89	1,36	0	3
<b>Total</b>	328	0,63	0,900	0,050	0,53	0,73	0	5

Aplicando la prueba de ANOVA se pone de manifiesto que existen diferencias entre los diferentes grupos ( $p=0,00001$ ).

**Tabla X. Prueba de Homogeneidad de varianzas (ANOVA) para la variable número de hijos**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	21,624	4	5,406	7,186	0,00001
<b>Intra-grupos</b>	242,998	323	,752		
<b>Total</b>	264,622	327			

Tras aplicar la prueba de Tamhane y Bonferroni se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el resto de los grupos de tratamiento, excepto en el grupo de la ACM.

**Tabla XI - Comparaciones múltiples - Variable dependiente: número de hijos**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	NGNM	ENG	0,081	,155	1,000	-0,36	0,52
		ACM	-0,147	,151	1,000	-0,57	0,28
		DRSP	0,043	,150	1,000	-0,38	0,47
		CONTROL	-0,625(*)	,153	,001	-1,06	-0,19
	ENG	NGNM	-0,081	,155	1,000	-0,52	0,36
		ACM	-0,228	,152	1,000	-0,66	0,20
		DRSP	-0,038	,151	1,000	-0,47	0,39
		CONTROL	-0,706(*)	,155	0,000	-1,14	-0,27
	ACM	NGNM	0,147	,151	1,000	-0,28	0,57
		ENG	0,228	,152	1,000	-0,20	0,66
		DRSP	0,190	,148	1,000	-0,23	0,61
		CONTROL	-0,478(*)	,151	0,017	-0,90	-0,05
	DRSP	NGNM	-0,043	,150	1,000	-0,47	0,38
		ENG	0,038	,151	1,000	-0,39	0,47
		ACM	-0,190	,148	1,000	-0,61	0,23
		CONTROL	-0,668(*)	,150	0,000	-1,09	-0,24
	CONTROL	NGNM	0,625(*)	,153	0,001	0,19	1,06
		ENG	0,706(*)	,155	0,000	0,27	1,14
		ACM	0,478(*)	,151	0,017	0,05	0,90
		DRSP	0,668(*)	,150	0,000	0,24	1,09
<b>Tamhane</b>	NGNM	ENG	0,081	,146	1,000	-0,33	0,50
		ACM	-0,147	,160	0,989	-0,60	0,31
		DRSP	0,043	,137	1,000	-0,35	0,43
		CONTROL	-0,625(*)	,157	0,001	-1,07	-0,18
	ENG	NGNM	-0,081	,146	1,000	-0,50	0,33
		ACM	-0,228	,159	0,811	-0,68	0,22
		DRSP	-0,038	,134	1,000	-0,42	0,35
		CONTROL	-0,706(*)	,155	0,000	-1,15	-0,26
	ACM	NGNM	0,147	,160	0,989	-0,31	0,60
		ENG	0,228	,159	0,811	-0,22	0,68
		DRSP	0,190	,150	0,903	-0,24	0,62
		CONTROL	-0,478	,169	0,052	-0,96	0,00
	DRSP	NGNM	-0,043	,137	1,000	-0,43	0,35



CONTROL	ENG	0,038	,134	1,000	-0,35	0,42
	ACM	-0,190	,150	0,903	-0,62	0,24
	CONTROL	-0,668(*)	,146	0,000	-1,08	-0,25
	NGNM	0,625(*)	,157	0,001	0,18	1,07
	ENG	0,706(*)	,155	0,000	0,26	1,15
	ACM	0,478	,169	0,052	0,00	0,96
	DRSP	0,668(*)	,146	,000	0,25	1,08

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

### 2.3. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Número de abortos

En relación al número de abortos, aunque en porcentajes muy pequeños, destacan el grupo tratado con acetato de clormadinona y el grupo control, con una cifra común para ambos de 0,41 abortos / usuaria.

**Tabla XII. Estadísticos descriptivos para la variable: Numero de abortos**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	0,09	0,294	0,037	0,02	0,17	0	1
<b>ENG</b>	62	0,32	0,742	0,094	0,13	0,51	0	3
<b>ACM</b>	68	0,41	0,604	0,073	0,27	0,56	0	2
<b>DRSP</b>	70	0,14	0,352	0,042	0,06	0,23	0	1
<b>CONTROL</b>	64	0,41	0,706	0,088	0,23	0,58	0	3
<b>Total</b>	328	0,27	0,578	0,032	0,21	0,34	0	3

Al aplicar la prueba de la homogeneidad de varianzas a la variable abortos, encontramos una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) entre los distintos grupos de pacientes (Tabla XIII).

**Tabla XIII. Prueba de Homogeneidad de varianzas (ANOVA) para la variable número de abortos**

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	5,839	4	1,460	4,557	0,001
<b>Intra-grupos</b>	103,465	323	,320		
<b>Total</b>	109,305	327			

El resultado de la aplicación de la prueba de Tamhane (Tabla XIII) manifiesta diferencias significativas, destacando las existentes entre el grupo control y los grupos de acetato de clormadinona y norelgestromina.

**Tabla XIII - Comparaciones múltiples - Variable dependiente: número de abortos**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	NGNM	ENG	-,229	,101	,239	-,51	,06
		ACM	-,318(*)	,099	,014	-,60	-,04
		DRSP	-,049	,098	1,000	-,33	,23
		CONTROL	-,313(*)	,100	,019	-,60	-,03
	ENG	NGNM	,229	,101	,239	-,06	,51
		ACM	-,089	,099	1,000	-,37	,19
		DRSP	,180	,099	,696	-,10	,46
		CONTROL	-,084	,101	1,000	-,37	,20
	ACM	NGNM	,318(*)	,099	,014	,04	,60
		ENG	,089	,099	1,000	-,19	,37
		DRSP	,269	,096	,056	,00	,54
		CONTROL	,006	,099	1,000	-,27	,28
	DRSP	NGNM	,049	,098	1,000	-,23	,33
		ENG	-,180	,099	,696	-,46	,10
		ACM	-,269	,096	,056	-,54	,00
		CONTROL	-,263	,098	,075	-,54	,01
	CONTROL	NGNM	,313(*)	,100	,019	,03	,60
		ENG	,084	,101	1,000	-,20	,37
		ACM	-,006	,099	1,000	-,28	,27
		DRSP	,263	,098	,075	-,01	,54
<b>Tamhane</b>	NGNM	ENG	-,229	,101	,234	-,52	,06
		ACM	-,318(*)	,082	,002	-,55	-,08
		DRSP	-,049	,056	,992	-,21	,11
		CONTROL	-,313(*)	,096	,016	-,59	-,04
	ENG	NGNM	,229	,101	,234	-,06	,52
		ACM	-,089	,119	,998	-,43	,25
		DRSP	,180	,103	,589	-,12	,48
		CONTROL	-,084	,129	,999	-,45	,28
	ACM	NGNM	,318(*)	,082	,002	,08	,55
		ENG	,089	,119	,998	-,25	,43
		DRSP	,269(*)	,085	,019	,03	,51
		CONTROL	,006	,115	1,000	-,32	,33
	DRSP	NGNM	,049	,056	,992	-,11	,21
		ENG	-,180	,103	,589	-,48	,12
		ACM	-,269(*)	,085	,019	-,51	-,03
		CONTROL	-,263	,098	,081	-,54	,02
	CONTROL	NGNM	,313(*)	,096	,016	,04	,59
		ENG	,084	,129	,999	-,28	,45
		ACM	-,006	,115	1,000	-,33	,32
		DRSP	,263	,098	,081	-,02	,54

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05

## 2.4 Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Menarquia

En cuanto a la edad de aparición de la primera menstruación (menarquia) el valor medio total se sitúa en 12,5, años con un valor máximo de 17 y un mínimo de 9 años (Tabla XVI).

**Tabla XIV. Estadísticos descriptivos para la variable Menarquia**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	12,34	1,300	,162	12,02	12,67	9	15
<b>ENG</b>	62	12,77	1,634	,207	12,36	13,19	10	17
<b>ACM</b>	68	12,26	1,551	,188	11,89	12,64	9	14
<b>DRSP</b>	70	12,66	1,020	,122	12,41	12,90	11	15
<b>CONTROL</b>	64	12,66	1,439	,180	12,30	13,02	9	15
<b>Total</b>	328	12,54	1,405	,078	12,38	12,69	9	17

Al aplicar la prueba de la homogeneidad de varianzas (ANOVA) a la edad de aparición de la primera menstruación, se pone de manifiesto que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos del estudio ( $p=0,164$ ) (Tabla XV y XVI).

**Tabla XV. Prueba de Homogeneidad de varianzas (ANOVA) para la variable Menarquia.**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	12,841	4	3,210	1,639	,164
<b>Intra-grupos</b>	632,720	323	1,959		
<b>Total</b>	645,561	327			

**Tabla XVI - Comparaciones múltiples - Bonferroni - Variable dependiente: edad**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	-0,43	0,249	0,853	-1,14	0,27
	ACM	0,08	0,244	1,000	-0,61	0,77
	DRSP	-0,31	0,242	1,000	-1,00	0,37
	CONTROL	-0,31	0,247	1,000	-1,01	0,39
<b>ENG</b>	NGNM	0,43	0,249	,853	-0,27	1,14
	ACM	0,51	0,246	,390	-0,19	1,20
	DRSP	0,12	0,244	1,000	-0,57	0,81
	CONTROL	0,12	0,249	1,000	-0,59	0,82
<b>ACM</b>	NGNM	-0,08	0,244	1,000	-0,77	0,61
	ENG	-0,51	0,246	,390	-1,20	0,19
	DRSP	-0,39	0,238	1,000	-1,07	0,28

<b>DRSP</b>	CONTROL	-0,39	0,244	1,000	-1,08	0,30
	NGNM	0,31	0,242	1,000	-0,37	1,00
	ENG	-0,12	0,244	1,000	-0,81	0,57
	ACM	0,39	0,238	1,000	-0,28	1,07
<b>CONTROL</b>	CONTROL	0,00	0,242	1,000	-0,68	0,69
	NGNM	0,31	0,247	1,000	-0,39	1,01
	ENG	-0,12	0,249	1,000	-0,82	0,59
	ACM	0,39	0,244	1,000	-0,30	1,08
	DRSP	0,00	0,242	1,000	-0,69	0,68

## 2.5 Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Peso

Cuando consideramos el peso corporal, encontramos como resultado un valor medio del total de mujeres incluidas en el estudio de 61,72 kg., habiendo encontrado un peso mínimo de 42,5 y uno máximo de 100, ambos dentro del grupo de control (Tabla XVII).

**Tabla XVII. Estadísticos descriptivos para la variable peso**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	62,38	13,17	1,64	59,09	65,67	45,00	95,00
<b>ENG</b>	62	60,13	11,93	1,51	57,10	63,16	43,00	86,00
<b>ACM</b>	68	60,80	8,53	1,03	58,74	62,87	47,00	83,00
<b>DRSP</b>	70	61,35	8,26	0,98	59,38	63,32	47,00	84,00
<b>CONTROL</b>	64	64,00	11,78	1,47	61,05	66,94	42,50	100,00
<b>Total</b>	328	61,72	10,85	0,59	60,54	62,90	42,50	100,00

Al estudiar la variable del peso mediante la prueba de ANOVA, se pone de manifiesto la no existencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,295$ ), ni entre los diferentes grupos de estudio ni dentro de cada uno de ellos (Tabla XVIII y XIX).

**Tabla XVIII. Prueba de homogeneidad de varianzas (ANOVA) para la variable Peso**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	581,99	4	145,49	1,23	0,29
<b>Intra-grupos</b>	37966,50	323	117,54		
<b>Total</b>	38548,50	327			

**Tabla XIX. Comparaciones múltiples - Bonferroni - Variable dependiente: Peso**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	2,2458	1,93196	1,000	-3,2148	7,7064
	ACM	1,5724	1,88817	1,000	-3,7644	6,9092

ENG	DRSP	1,0241	1,87505	1,000	-4,2756	6,3238
	CONTROL	-1,6187	1,91657	1,000	-7,0358	3,7983
	NGNM	-2,2458	1,93196	1,000	-7,7064	3,2148
	ACM	-,6733	1,90380	1,000	-6,0543	4,7076
ACM	DRSP	-1,2217	1,89078	1,000	-6,5659	4,1225
	CONTROL	-3,8645	1,93196	,463	-9,3251	1,5961
	NGNM	-1,5724	1,88817	1,000	-6,9092	3,7644
	ENG	,6733	1,90380	1,000	-4,7076	6,0543
DRSP	DRSP	-,5483	1,84601	1,000	-5,7660	4,6693
	CONTROL	-3,1912	1,88817	,920	-8,5280	2,1456
	NGNM	-1,0241	1,87505	1,000	-6,3238	4,2756
	ENG	1,2217	1,89078	1,000	-4,1225	6,5659
CONTROL	ACM	,5483	1,84601	1,000	-4,6693	5,7660
	CONTROL	-2,6429	1,87505	1,000	-7,9426	2,6569
	NGNM	1,6187	1,91657	1,000	-3,7983	7,0358
	ENG	3,8645	1,93196	,463	-1,5961	9,3251
	ACM	3,1912	1,88817	,920	-2,1456	8,5280
	DRSP	2,6429	1,87505	1,000	-2,6569	7,9426

## 2.6. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: altura

En el análisis de la talla hemos obtenido como valor medio del total 161,63 cm., con un valor máximo de 181 y uno mínimo de 146 cm.

Tabla XX. Estadísticos descriptivos para la variable Altura

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	161,65	8,14	1,01	159,62	163,69	148,00	181,00
ENG	62	161,12	4,83	,614	159,90	162,35	153,00	170,00
ACM	68	161,44	6,63	,805	159,83	163,04	146,00	177,00
DRSP	70	162,25	6,04	,721	160,81	163,69	150,00	177,00
CONTROL	64	161,62	6,16	,770	160,08	163,16	149,00	178,00
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>161,63</b>	<b>6,42</b>	<b>,354</b>	<b>160,93</b>	<b>162,33</b>	<b>146,00</b>	<b>181,00</b>

Tras aplicar la prueba de homogeneidad de varianzas (Tabla XXI y XXII) a la variable altura no aparecen diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,895$ ), ni entre los diferentes grupos ni dentro de cada uno de ellos.

Tabla XI. Prueba de homogeneidad de varianzas (ANOVA) para la variable altura

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	45,556	4	11,389	,273	,895
Intra-grupos	13466,541	323	41,692		
<b>Total</b>	<b>13512,098</b>	<b>327</b>			

**Tabla XXII. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: edad**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	,5272	1,15060	1,000	-2,7249	3,7793
	ACM	,2151	1,12453	1,000	-2,9633	3,3935
	DRSP	-,6009	1,11671	1,000	-3,7572	2,5554
	CONTROL	,0313	1,14144	1,000	-3,1950	3,2575
ENG	NGNM	-,5272	1,15060	1,000	-3,7793	2,7249
	ACM	-,3121	1,13383	1,000	-3,5169	2,8926
	DRSP	-,1281	1,12608	1,000	-4,3109	2,0547
	CONTROL	-,4960	1,15060	1,000	-3,7481	2,7562
ACM	NGNM	-,2151	1,12453	1,000	-3,3935	2,9633
	ENG	,3121	1,13383	1,000	-2,8926	3,5169
	DRSP	-,8160	1,09942	1,000	-3,9234	2,2915
	CONTROL	-,1838	1,12453	1,000	-3,3622	2,9946
DRSP	NGNM	,6009	1,11671	1,000	-2,5554	3,7572
	ENG	1,1281	1,12608	1,000	-2,0547	4,3109
	ACM	,8160	1,09942	1,000	-2,2915	3,9234
	CONTROL	,6321	1,11671	1,000	-2,5242	3,7885
CONTROL	NGNM	-,0313	1,14144	1,000	-3,2575	3,1950
	ENG	,4960	1,15060	1,000	-2,7562	3,7481
	ACM	,1838	1,12453	1,000	-2,9946	3,3622
	DRSP	-,6321	1,11671	1,000	-3,7885	2,5242

**2.7. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Índice de Masa Corporal (IMC)**

El análisis estadístico del IMC obtiene como resultado un valor medio del total de 23,25, poniendo de manifiesto un valor mínimo de 17 dentro del grupo del acetato de clormadinona, y un valor máximo de 33 incluido dentro del grupo control (Tabla XXIII).

**Tabla XXIII. Estadísticos descriptivos para la variable IMC**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	23,3125	3,78332	,47291	22,3675	24,2575	18,00	31,00
ENG	62	22,6774	3,92041	,49789	21,6818	23,6730	18,00	32,00
ACM	68	23,0294	2,71519	,32927	22,3722	23,6866	17,00	30,00
DRSP	70	23,1429	3,16816	,37867	22,3874	23,8983	18,00	32,00
CONTROL	64	24,1250	3,95811	,49476	23,1363	25,1137	18,00	33,00
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>23,2561</b>	<b>3,53510</b>	<b>,19519</b>	<b>22,8721</b>	<b>23,6401</b>	<b>17,00</b>	<b>33,00</b>

Al aplicar la prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) al IMC, no se encuentran diferencias significativas ( $p=0,207$ ), ni dentro de cada grupo ni entre los diferentes grupos (Tablas XXIV y XXV).

**Tabla XXIV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable IMC**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	73,677	4	18,419	1,483	,207
<b>Intra-grupos</b>	4012,811	323	12,424		
<b>Total</b>	4086,488	327			

**Tabla XXV. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: IMC**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	,6351	,62809	1,000	-1,1402	2,4103
	ACM	,2831	,61385	1,000	-1,4519	2,0181
	DRSP	,1696	,60959	1,000	-1,5533	1,8926
	CONTROL	-,8125	,62309	1,000	-2,5736	,9486
<b>ENG</b>	NGNM	-,6351	,62809	1,000	-2,4103	1,1402
	ACM	-,3520	,61893	1,000	-2,1014	1,3974
	DRSP	-,4654	,61470	1,000	-2,2029	1,2720
	CONTROL	-1,4476	,62809	,218	-3,2228	,3277
<b>ACM</b>	NGNM	-,2831	,61385	1,000	-2,0181	1,4519
	ENG	,3520	,61893	1,000	-1,3974	2,1014
	DRSP	-,1134	,60015	1,000	-1,8097	1,5828
	CONTROL	-1,0956	,61385	,752	-2,8306	,6394
<b>DRSP</b>	NGNM	-,1696	,60959	1,000	-1,8926	1,5533
	ENG	,4654	,61470	1,000	-1,2720	2,2029
	ACM	,1134	,60015	1,000	-1,5828	1,8097
	CONTROL	-,9821	,60959	1,000	-2,7051	,7408
<b>CONTROL</b>	NGNM	,8125	,62309	1,000	-,9486	2,5736
	ENG	1,4476	,62809	,218	-,3277	3,2228
	ACM	1,0956	,61385	,752	-,6394	2,8306
	DRSP	,9821	,60959	1,000	-,7408	2,7051

## 2.8. Prueba de Homogeneidad de Varianzas para la variable: Presión Arterial Sistólica (PAS)

En la determinación de la presión arterial sistólica al inicio del estudio hemos encontrado un valor medio total de 106,09 mm de Hg, con un valor máximo de 135 dentro del grupo control, y un valor mínimo de 90 común a todos los grupos incluidos en el estudio (Tabla XXVI).

**Tabla XXVI. Estadísticos descriptivos para la variable PAS**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	104,218	10,16603	1,27075	101,6794	106,7581	90,00	130,00
<b>ENG</b>	62	105,483	9,43961	1,19883	103,0867	107,8811	90,00	125,00
<b>ACM</b>	68	107,205	10,45182	1,26747	104,6760	109,7358	90,00	130,00
<b>DRSP</b>	70	104,714	7,51258	,89793	102,9230	106,5056	90,00	120,00
<b>CONTROL</b>	64	108,906	11,73344	1,46668	105,9753	111,8372	90,00	135,00
<b>Total</b>	328	106,097	10,01602	,55304	105,0096	107,1855	90,00	135,00

Tras la aplicación de la prueba ANOVA a los valores de la presión arterial sistólica, no se evidencian diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,45$ ) entre los diferentes grupos ni dentro de cada grupo (Tabla XXVII).

**Tabla XXVII. Prueba de Igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable PAS**

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	971,616	4	242,904	2,465	,045
<b>Intra-grupos</b>	31833,262	323	98,555		
<b>Total</b>	32804,878	327			

Aplicada la prueba de Tamhane a las cifras de la presión arterial sistólica determinada en los grupos de estudio, no aparecen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla XXVIII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: PAS**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-1,26512	1,76904	1,000	-6,2652	3,7350
		ACM	-2,98713	1,72895	,850	-7,8739	1,8997
		DRSP	-,49554	1,71693	1,000	-5,3484	4,3573
		CONTROL	-4,68750	1,75495	,079	-9,6478	,2728
	<b>ENG</b>	NGNM	1,26512	1,76904	1,000	-3,7350	6,2652
		ACM	-1,72201	1,74325	1,000	-6,6492	3,2052
		DRSP	,76959	1,73134	1,000	-4,1239	5,6631
		CONTROL	-3,42238	1,76904	,539	-8,4225	1,5777
	<b>ACM</b>	NGNM	2,98713	1,72895	,850	-1,8997	7,8739
		ENG	1,72201	1,74325	1,000	-3,2052	6,6492
		DRSP	2,49160	1,69035	1,000	-2,2861	7,2693
		CONTROL	-1,70037	1,72895	1,000	-6,5872	3,1864
<b>DRSP</b>	NGNM	,49554	1,71693	1,000	-4,3573	5,3484	
	ENG	-,76959	1,73134	1,000	-5,6631	4,1239	
	ACM	-2,49160	1,69035	1,000	-7,2693	2,2861	
	CONTROL	-4,19196	1,71693	,152	-9,0448	,6609	
<b>CONTROL</b>	NGNM	4,68750	1,75495	,079	-,2728	9,6478	



		ENG	3,42238	1,76904	,539	-1,5777	8,4225
		ACM	1,70037	1,72895	1,000	-3,1864	6,5872
		DRSP	4,19196	1,71693	,152	-,6609	9,0448
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-1,26512	1,74700	,998	-6,2448	3,7146
		ACM	-2,98713	1,79480	,645	-8,0988	2,1245
		DRSP	-,49554	1,55598	1,000	-4,9366	3,9456
		CONTROL	-4,68750	1,94061	,159	-10,2193	,8443
	<b>ENG</b>	NGNM	1,26512	1,74700	,998	-3,7146	6,2448
		ACM	-1,72201	1,74461	,981	-6,6920	3,2479
		DRSP	,76959	1,49782	1,000	-3,5049	5,0440
		CONTROL	-3,42238	1,89429	,533	-8,8250	1,9803
	<b>ACM</b>	NGNM	2,98713	1,79480	,645	-2,1245	8,0988
		ENG	1,72201	1,74461	,981	-3,2479	6,6920
		DRSP	2,49160	1,55330	,693	-1,9376	6,9207
		CONTROL	-1,70037	1,93846	,992	-7,2240	3,8233
	<b>DRSP</b>	NGNM	,49554	1,55598	1,000	-3,9456	4,9366
		ENG	-,76959	1,49782	1,000	-5,0440	3,5049
		ACM	-2,49160	1,55330	,693	-6,9207	1,9376
		CONTROL	-4,19196	1,71972	,153	-9,1093	,7254
<b>CONTROL</b>	NGNM	4,68750	1,94061	,159	-,8443*	10,2193	
	ENG	3,42238	1,89429	,533	-1,9803	8,8250	
	ACM	1,70037	1,93846	,992	-3,8233	7,2240	
	DRSP	4,19196	1,71972	,153	-,7254	9,1093	

## 2.9. Prueba de Homogeneidad para la variable: Presión Arterial Diastólica (PAD)

El resultado de la determinación de la presión arterial diastólica a todas las mujeres incluidas en el estudio, obtuvo un valor medio total de 65,82 mm de Hg, poniendo de manifiesto un valor máximo de 90 y uno mínimo de 50 mm de Hg (Tabla XXIX).

Tabla XXIX. Estadísticos descriptivos para la variable PAD

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	66,41	9,448	1,181	64,05	68,77	50	90
<b>ENG</b>	62	65,00	7,355	,934	63,13	66,87	50	80
<b>ACM</b>	68	67,06	8,206	,995	65,07	69,05	55	85
<b>DRSP</b>	70	64,00	6,115	,731	62,54	65,46	50	80
<b>CONTROL</b>	64	66,72	8,784	1,098	64,52	68,91	60	90
<b>Total</b>	328	65,82	8,076	,446	64,95	66,70	50	90

Aplicando la prueba de igualdad de varianzas a las cifras de presión arterial diastólica al ser las mujeres incluidas en el estudio, no se obtuvo absolutamente ninguna diferencia estadísticamente significativa (Tabla XXX y XXXI).

**Tabla XXX. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable PAD**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	451,604	4	112,901	1,747	,139
<b>Intra-grupos</b>	20876,140	323	64,632		
<b>Total</b>	21327,744	327			

**Tabla XXXI. Comparaciones múltiples - Bonferroni - Variable dependiente: PAD**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	1,41	1,433	1,000	-2,64	5,46
	ACM	-,65	1,400	1,000	-4,61	3,30
	DRSP	2,41	1,390	,845	-1,52	6,34
	CONTROL	-,31	1,421	1,000	-4,33	3,70
ENG	NGNM	-1,41	1,433	1,000	-5,46	2,64
	ACM	-2,06	1,412	1,000	-6,05	1,93
	DRSP	1,00	1,402	1,000	-2,96	4,96
	CONTROL	-1,72	1,433	1,000	-5,77	2,33
ACM	NGNM	,65	1,400	1,000	-3,30	4,61
	ENG	2,06	1,412	1,000	-1,93	6,05
	DRSP	3,06	1,369	,261	-,81	6,93
	CONTROL	,34	1,400	1,000	-3,62	4,30
DRSP	NGNM	-2,41	1,390	,845	-6,34	1,52
	ENG	-1,00	1,402	1,000	-4,96	2,96
	ACM	-3,06	1,369	,261	-6,93	0,81
	CONTROL	-2,72	1,390	,514	-6,65	1,21
CONTROL	NGNM	,31	1,421	1,000	-3,70	4,33
	ENG	1,72	1,433	1,000	-2,33	5,77
	ACM	-,34	1,400	1,000	-4,30	3,62
	DRSP	2,72	1,390	,514	-1,21	6,65

## 2.10. Prueba de Homogeneidad de para la variable : Concentración de hemoglobina (g/dL) (Hb)

La determinación analítica de hemoglobina al inicio del estudio obtuvo un valor medio total de 13,28, obteniendo un valor mínimo de 11,40 incluido dentro del grupo control (Tabla XXXII).

**Tabla XXXII. Estadísticos descriptivos de la variable Hb**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	13,3781	,77120	,09640	13,1855	13,5708	11,90	15,10
<b>ENG</b>	62	13,3226	,82252	,10446	13,1137	13,5315	11,60	15,30
<b>ACM</b>	68	13,4206	,94024	,11402	13,1930	13,6482	11,50	14,90
<b>DRSP</b>	70	13,1771	,75684	,09046	12,9967	13,3576	11,60	14,80
<b>CONTROL</b>	64	13,1156	,87799	,10975	12,8963	13,3349	11,40	15,00
<b>Total</b>	328	13,2823	,83976	,04637	13,1911	13,3735	11,40	15,30

Al aplicar la prueba de ANOVA se pone de manifiesto que no existe ninguna diferencia significativa en las cifras de hemoglobina ( $p=0,168$ ) (Tablas XXXIII y XXXIV).

**Tabla XXXIII. Prueba de igualdad varianzas (ANOVA) para la variable Hb**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	4,541	4	1,135	1,622	,168
<b>Intra-grupos</b>	226,057	323	,700		
<b>Total</b>	230,597	327			

**Tabla XXXIV. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: Hb**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	,0555	,14908	1,000	-,3658	,4769
	ACM	-,0425	,14570	1,000	-,4543	,3693
	DRSP	,2010	,14468	1,000	-,2080	,6099
	CONTROL	,2625	,14789	,768	-,1555	,6805
<b>ENG</b>	NGNM	-,0555	,14908	1,000	-,4769	,3658
	ACM	-,0980	,14690	1,000	-,5132	,3172
	DRSP	,1454	,14590	1,000	-,2669	,5578
	CONTROL	,2070	,14908	1,000	-,2144	,6283
<b>ACM</b>	NGNM	,0425	,14570	1,000	-,3693	,4543
	ENG	,0980	,14690	1,000	-,3172	,5132
	DRSP	,2434	,14244	,884	-,1592	,6461
	CONTROL	,3050	,14570	,371	-,1068	,7168
<b>DRSP</b>	NGNM	-,2010	,14468	1,000	-,6099	,2080
	ENG	-,1454	,14590	1,000	-,5578	,2669
	ACM	-,2434	,14244	,884	-,6461	,1592
	CONTROL	,0615	,14468	1,000	-,3474	,4705
<b>CONTROL</b>	NGNM	-,2625	,14789	,768	-,6805	,1555
	ENG	-,2070	,14908	1,000	-,6283	,2144
	ACM	-,3050	,14570	,371	-,7168	,1068
	DRSP	-,0615	,14468	1,000	-,4705	,3474

### 2.11. Prueba de Homogeneidad para la variable: Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL) (Hb-II)

La cifra de hemoglobina corpuscular media total se situó en una cifra de 32,8, con un valor mínimo de 22 adscrito al grupo de etonogestrel (anillo vaginal) y un valor máximo de 36,20 ubicado en el grupo de la norelgestromina (parche transdérmico).

**Tabla XXXV. Estadísticos descriptivos para la variable Hb-II**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	33,9844	1,16622	,14578	33,6931	34,2757	30,30	36,20
<b>ENG</b>	62	33,6903	2,29702	,29172	33,1070	34,2737	22,00	35,40
<b>ACM</b>	68	33,7559	1,48850	,18051	33,3956	34,1162	27,50	35,50
<b>DRSP</b>	70	33,9457	,61259	,07322	33,7996	34,0918	32,60	36,00
<b>CONTROL</b>	64	33,9531	1,38610	,17326	33,6069	34,2994	28,50	35,40
<b>Total</b>	32,8	33,8671	1,47090	,08122	33,7073	34,0268	22,00	36,20

Al aplicar la prueba de ANOVA no se refleja ninguna diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los grupos ( $p=0,718$ ), tanto en conjunto como considerados de forma individual (Tablas XXXVI y XXXVII).

**Tabla XXXVI Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Hb-II**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	4,565	4	1,141	,524	,718
<b>Intra-grupos</b>	702,919	323	2,176		
<b>Total</b>	707,485	327			

**Tabla XXXVIII. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: Hb-II**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	,2941	,26288	1,000	-,4490	1,0371
	ACM	,2285	,25692	1,000	-,4977	,9547
	DRSP	,0387	,25513	1,000	-,6825	,7598
	CONTROL	,0313	,26078	1,000	-,7058	,7683
<b>ENG</b>	NGNM	-,2941	,26288	1,000	-1,0371	,4490
	ACM	-,0656	,25904	1,000	-,7977	,6666
	DRSP	-,2554	,25727	1,000	-,9826	,4718
	CONTROL	-,2628	,26288	1,000	-1,0058	,4802
<b>ACM</b>	NGNM	-,2285	,25692	1,000	-,9547	,4977
	ENG	,0656	,25904	1,000	-,6666	,7977
	DRSP	-,1898	,25118	1,000	-,8998	,5201

<b>DRSP</b>	CONTROL	-,1972	,25692	1,000	-,9234	,5289
	NGNM	-,0387	,25513	1,000	-,7598	,6825
	ENG	,2554	,25727	1,000	-,4718	,9826
	ACM	,1898	,25118	1,000	-,5201	,8998
<b>CONTROL</b>	CONTROL	-,0074	,25513	1,000	-,7285	,7137
	NGNM	-,0313	,26078	1,000	-,7683	,7058
	ENG	,2628	,26288	1,000	-,4802	1,0058
	ACM	,1972	,25692	1,000	-,5289	,9234
	DRSP	,0074	,25513	1,000	-,7137	,7285

## 2.12. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Hemoglobina corpuscular media (pg.) (Hb-III)

Al considerar la hemoglobina corpuscular media en picogramos, el valor medio global es de 30,36 (Tabla XL).

**Tabla XL. Estadísticos descriptivos para la variable Hb-III**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	30,3656	2,62958	,32870	29,7088	31,0225	22,00	39,30
<b>ENG</b>	62	31,0871	1,36195	,17297	30,7412	31,4330	28,10	35,10
<b>ACM</b>	68	30,5712	1,85350	,22477	30,1225	31,0198	26,40	35,30
<b>DRSP</b>	70	29,8229	1,34425	,16067	29,5023	30,1434	27,10	32,90
<b>CONTROL</b>	64	30,0437	2,54932	,31866	29,4069	30,6805	23,50	35,60
<b>Total</b>	328	30,3660	2,05093	,11324	30,1432	30,5888	22,00	39,30

Se evidencia una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ), entre los diferentes grupos incluidos en el estudio, al aplicar la prueba de igualdad de varianzas a la variable hemoglobina corpuscular media determinada en picogramos (Tabla XLI).

**Tabla XLI. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Hb-III**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	62,398	4	15,599	3,837	,005
<b>Intra-grupos</b>	1313,071	323	4,065		
<b>Total</b>	1375,469	327			

Tras aplicar la prueba de Tamhane, se pone de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo tratado con etonogestrel (Tabla XLII).

**Tabla XLII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: Hb-III**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-,72147	,35929	,455	-1,7370	,2940
		ACM	-,20555	,35114	1,000	-1,1980	,7869
		DRSP	,54277	,34870	1,000	-,4428	1,5284
		CONTROL	,32188	,35642	1,000	-,6855	1,3293
	<b>ENG</b>	NGNM	,72147	,35929	,455	-,2940	1,7370
		ACM	,51592	,35405	1,000	-,4848	1,5166
		DRSP	1,264(*)	,35163	,004	,2704	2,2581
		CONTROL	1,043(*)	,35929	,039	,0278	2,0589
	<b>ACM</b>	NGNM	,20555	,35114	1,000	-,7869	1,1980
		ENG	-,51592	,35405	1,000	-1,516	,4848
		DRSP	,74832	,34330	,300	-,2220	1,7187
		CONTROL	,52743	,35114	1,000	-,4651	1,5199
	<b>DRSP</b>	NGNM	-,54277	,34870	1,000	-1,528	,4428
		ENG	-1,264(*)	,35163	,004	-2,258	-,2704
		ACM	-,74832	,34330	,300	-1,718	,2220
		CONTROL	-,22089	,34870	1,000	-1,206	,7647
	<b>CONTROL</b>	NGNM	-,32188	,35642	1,000	-1,329	,6855
		ENG	-1,0433(*)	,35929	,039	-2,058	-,0278
		ACM	-,52743	,35114	1,000	-1,519	,4651
		DRSP	,22089	,34870	1,000	-,7647	1,2065
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-,72147	,37143	,432	-1,786	,3431
		ACM	-,20555	,39820	1,000	-1,342	,9315
		DRSP	,54277	,36586	,782	-,5067	1,5922
		CONTROL	,32188	,45781	,999	-,9827	1,6264
	<b>ENG</b>	NGNM	,72147	,37143	,432	-,3431	1,7860
		ACM	,51592	,28362	,523	-,2927	1,3245
		DRSP	1,26424(*)	,23608	,000	,5917	1,9368
		CONTROL	1,04335(*)	,36258	,048	,0046	2,0821
	<b>ACM</b>	NGNM	,20555	,39820	1,000	-,9315	1,3427
		ENG	-,51592	,28362	,523	-1,324	,2927
		DRSP	,74832	,27629	,075	-,0394	1,5361
		CONTROL	,52743	,38996	,861	-,5857	1,6406
	<b>DRSP</b>	NGNM	-,54277	,36586	,782	-1,592	,5067
		ENG	-1,2642(*)	,23608	,000	-1,936	-,5917
		ACM	-,74832	,27629	,075	-1,536	,0394
		CONTROL	-,22089	,35688	1,000	-1,244	,8023
	<b>CONTROL</b>	NGNM	-,32188	,45781	,999	-1,626	,9827
		ENG	-1,0433(*)	,36258	,048	-2,082	-,0046
		ACM	-,52743	,38996	,861	-1,640	,5857
		DRSP	,22089	,35688	1,000	-,8023	1,2441

\*La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

### 2.13. Prueba de Homogeneidad para la variable: Volumen corpuscular medio (VCM)

El valor medio total del volumen corpuscular medio se situó en 88,27, con un valor mínimo de 67,80 localizado en el grupo de la norelgestromina y un valor máximo de 98,60 encontrado en el grupo del acetato de clormadinona (Tabla XLIII).

**XLIII. Estadísticos descriptivos para la variable VCM**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	87,7969	4,99946	,62493	86,5480	89,0457	67,80	93,20
<b>ENG</b>	62	89,6839	4,87322	,61890	88,4463	90,9214	69,50	98,60
<b>ACM</b>	68	88,8029	4,22667	,51256	87,7799	89,8260	79,60	98,60
<b>DRSP</b>	70	87,8629	3,70007	,44224	86,9806	88,7451	80,00	96,60
<b>CONTROL</b>	64	87,2906	5,56784	,69598	85,8998	88,6814	71,90	96,50
<b>Total</b>	328	88,2774	4,74051	,26175	87,7625	88,7924	67,80	98,60

Tras aplicar la prueba de homogeneidad de varianzas (ANOVA) se encuentran diferencias significativas (p=035) en los valores del VCM (Tabla XLIV).

**Tabla XLIV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable VCM**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	230,553	4	57,638	2,616	,035
<b>Intra-grupos</b>	7117,940	323	22,037		
<b>Total</b>	7348,493	327			

Tras realizar la prueba de Tamhane a los distintos grupos se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el grupo del etonogestrel y el control, aunque éstas no se confirman con la prueba de Tamhane (Tabla XLV).

**Tabla XLV. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: VCM**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-1,88700	,83652	,248	-4,251	,4774
		ACM	-1,00607	,81756	1,000	-3,316	1,3047
		DRSP	-,06598	,81188	1,000	-2,360	2,2287
		CONTROL	,50625	,82985	1,000	-1,839	2,8518
	<b>ENG</b>	NGNM	1,88700	,83652	,248	-,4774	4,2514
		ACM	,88093	,82432	1,000	-1,449	3,2108
		DRSP	1,82102	,81869	,268	-,4930	4,1350
		CONTROL	2,39325(*)	,83652	,045	,0289	4,7576
	<b>ACM</b>	NGNM	1,00607	,81756	1,000	-1,304	3,3169
		ENG	-,88093	,82432	1,000	-3,210	1,4490
		DRSP	,94009	,79930	1,000	-1,319	3,1993

		CONTROL	1,51232	,81756	,653	-,7985	3,8231
<b>DRSP</b>		NGNM	,06598	,81188	1,000	-,2228	2,3607
		ENG	-1,82102	,81869	,268	-,4135	,4930
		ACM	-,94009	,79930	1,000	-,3199	1,3191
		CONTROL	,57223	,81188	1,000	-,1722	2,8670
<b>CONTROL</b>		NGNM	-,50625	,82985	1,000	-,2851	1,8393
		ENG	-2,3932(*)	,83652	,045	-,4757	-,0289
		ACM	-1,51232	,81756	,653	-,3823	,7985
		DRSP	-,57223	,81188	1,000	-,2867	1,7225
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-1,88700	,87953	,291	-,4394	,6200
		ACM	-1,00607	,80824	,912	-,3310	1,2978
		DRSP	-,06598	,76558	1,000	-,2251	2,1191
		CONTROL	,50625	,93538	1,000	-,2159	3,1722
	<b>ENG</b>	NGNM	1,88700	,87953	,291	-,6200	4,3940
		ACM	,88093	,80359	,960	-,1410	3,1723
		DRSP	1,82102	,76067	,169	-,3509	3,9930
		CONTROL	2,39325	,93136	,108	-,2619	5,0484
	<b>ACM</b>	NGNM	1,00607	,80824	,912	-,1297	3,3100
		ENG	-,88093	,80359	,960	-,3172	1,4105
		DRSP	,94009	,67698	,840	-,9873	2,8674
		CONTROL	1,51232	,86435	,579	-,9539	3,9785
	<b>DRSP</b>	NGNM	,06598	,76558	1,000	-,2119	2,2511
		ENG	-1,82102	,76067	,169	-,3993	,3509
		ACM	-,94009	,67698	,840	-,2867	,9873
		CONTROL	,57223	,82460	,999	-,1784	2,9289
<b>CONTROL</b>	NGNM	-,50625	,93538	1,000	-,3172	2,1597	
	ENG	-2,39325	,93136	,108	-,5048	,2619	
	ACM	-1,51232	,86435	,579	-,3978	,9539	
	DRSP	-,57223	,82460	,999	-,2928	1,7845	

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05

## 2.14. Prueba de homogeneidad para la variable: Hematocrito

El valor medio global del hematocrito resulto ser de 38,75, calculado con el conjunto de grupos incluidos en el estudio (Tabla XLVI).

Tabla XLVI. Estadísticos descriptivos para la variable Hematocrito

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	39,1875	2,22679	,27835	38,6313	39,7437	35,20	44,40
<b>ENG</b>	62	38,9742	2,26881	,28814	38,3980	39,5504	36,00	44,00
<b>ACM</b>	68	39,1706	2,35334	,28538	38,6010	39,7402	34,00	43,70
<b>DRSP</b>	70	38,4600	2,13599	,25530	37,9507	38,9693	34,30	42,00
<b>CONTROL</b>	64	37,9781	2,73632	,34204	37,2946	38,6616	29,80	44,00
<b>Total</b>	328	38,7524	2,38200	,13152	38,4937	39,0112	29,80	44,40

Mediante la aplicación de la prueba de ANOVA se pone de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de estudio, en lo que al valor del



hematocrito se refiere (Tabla XLVII).

**Tabla XLVII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Hematocrito**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	71,411	4	17,853	3,232	,013
<b>Intra-grupos</b>	1783,967	323	5,523		
<b>Total</b>	1855,378	327			

Realizada la prueba de Bonferroni se encuentran diferencias entre el grupo de NGNM, ACM y el control, que no se confirman con la prueba de Tamhane en la variable hematocrito, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla XLVIII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: Hematocrito**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	,21331	,41879	1,000	-,9704	1,3970
		ACM	,01691	,40929	1,000	-1,139	1,1738
		DRSP	,72750	,40645	,744	-,4213	1,8763
		CONTROL	1,20938(*)	,41545	,039	,0351	2,3836
	<b>ENG</b>	NGNM	-,21331	,41879	1,000	-1,397	,9704
		ACM	-,19639	,41268	1,000	-1,362	,9700
		DRSP	,51419	,40986	1,000	-,6443	1,6726
		CONTROL	,99607	,41879	,180	-,1876	2,1797
	<b>ACM</b>	NGNM	-,01691	,40929	1,000	-1,173	1,1399
		ENG	,19639	,41268	1,000	-,9700	1,3628
		DRSP	,71059	,40015	,767	-,4204	1,8416
		CONTROL	1,19246(*)	,40929	,038	,0356	2,3493
	<b>DRSP</b>	NGNM	-,72750	,40645	,744	-1,876	,4213
		ENG	-,51419	,40986	1,000	-1,672	,6443
		ACM	-,71059	,40015	,767	-1,841	,4204
		CONTROL	,48187	,40645	1,000	-,6669	1,6307
	<b>CONTROL</b>	NGNM	-1,2093(*)	,41545	,039	-2,383	-,0351
		ENG	-,99607	,41879	,180	-2,179	,1876
		ACM	-1,1924(*)	,40929	,038	-2,349	-,0356
		DRSP	-,48187	,40645	1,000	-1,630	,6669
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	,21331	,40063	1,000	-,9287	1,3553
		ACM	,01691	,39865	1,000	-1,118	1,1523
		DRSP	,72750	,37770	,440	-,3482	1,8032
		CONTROL	1,20938	,44099	,068	-,0482	2,4669
	<b>ENG</b>	NGNM	-,21331	,40063	1,000	-1,355	,9287
		ACM	-,19639	,40555	1,000	-1,351	,9590
		DRSP	,51419	,38497	,869	-,5828	1,6112
		CONTROL	,99607	,44723	,246	-,2792	2,2714
	<b>ACM</b>	NGNM	-,01691	,39865	1,000	-1,152	1,1184
		ENG	,19639	,40555	1,000	-,9590	1,3518
		DRSP	,71059	,38291	,493	-,3794	1,8006

**Tabla XLVIII. Comparaciones múltiples – Variable dependiente: Hematocrito**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
DRSP	CONTROL	1,19246	,44546	,081	-,0772	2,4621
	NGNM	-,72750	,37770	,440	-1,803	,3482
	ENG	-,51419	,38497	,869	-1,611	,5828
	ACM	-,71059	,38291	,493	-1,800	,3794
CONTROL	CONTROL	,48187	,42681	,952	-,7356	1,6994
	NGNM	-1,20938	,44099	,068	-2,466	,0482
	ENG	-,99607	,44723	,246	-2,271	,2792
	ACM	-1,19246	,44546	,081	-2,462	,0772
	DRSP	-,48187	,42681	,952	-1,699	,7356

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

**2.15. Prueba de Homogeneidad para la variable: Recuento de hematíes (GR)**

El valor medio de glóbulos rojos incluyendo todos los grupos resultó ser de 4,41, con un valor máximo de 5,55 localizado en el grupo de la norelgestromina (Tabla XLIX).

**Tabla XLIX. Estadísticos descriptivos para la variable GR**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	4,4800	,33918	,04240	4,3953	4,5647	3,95	5,55
ENG	62	4,3635	,26986	,03427	4,2950	4,4321	3,95	5,30
ACM	68	4,4226	,29657	,03596	4,3509	4,4944	3,97	5,24
DRSP	70	4,3889	,30278	,03619	4,3167	4,4611	3,72	5,09
CONTROL	64	4,3972	,28157	,03520	4,3269	4,4675	3,91	5,08
<b>Total</b>	328	4,4105	,29986	,01656	4,3779	4,4431	3,72	5,55

Aplicando la prueba de ANOVA al número de glóbulos rojos no se encuentra ninguna diferencia significativa entre los grupos de estudio (p=0,235) (Tabla L y LI).

**Tabla L. Prueba de igualdad de varianza (ANOVA) para la variable GR**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	,500	4	,125	1,397	,235
Intra-grupos	28,903	323	,089		
<b>Total</b>	29,403	327			

**Tabla LI. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: GR**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	,1165	,05331	,296	-,0342	,2671
	ACM	,0574	,05210	1,000	-,0899	,2046
	DRSP	,0911	,05174	,791	-,0551	,2374
	CONTROL	,0828	,05288	1,000	-,0667	,2323
ENG	NGNM	-,1165	,05331	,296	-,2671	,0342
	ACM	-,0591	,05253	1,000	-,2076	,0894
	DRSP	-,0253	,05217	1,000	-,1728	,1221
	CONTROL	-,0336	,05331	1,000	-,1843	,1170
ACM	NGNM	-,0574	,05210	1,000	-,2046	,0899
	ENG	,0591	,05253	1,000	-,0894	,2076
	DRSP	,0338	,05093	1,000	-,1102	,1778
	CONTROL	,0255	,05210	1,000	-,1218	,1727
DRSP	NGNM	-,0911	,05174	,791	-,2374	,0551
	ENG	,0253	,05217	1,000	-,1221	,1728
	ACM	-,0338	,05093	1,000	-,1778	,1102
	CONTROL	-,0083	,05174	1,000	-,1546	,1379
CONTROL	NGNM	-,0828	,05288	1,000	-,2323	,0667
	ENG	,0336	,05331	1,000	-,1170	,1843
	ACM	-,0255	,05210	1,000	-,1727	,1218
	DRSP	,0083	,05174	1,000	-,1379	,1546

**2.16. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Índice de dispersión eritrocitario (%) (ADE)**

La media global del índice de dispersión eritrocitario fué de 12,57 % habiendo encontrado un valor máximo de 20,4 % dentro del grupo control (Tabla LII).

**Tabla LII. Estadísticos descriptivos para la variable ADE**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	12,6656	1,36919	,17115	12,3236	13,0076	11,30	16,80
ENG	62	12,3355	1,02030	,12958	12,0764	12,5946	11,00	17,00
ACM	68	12,5618	1,38586	,16806	12,2263	12,8972	11,00	17,00
DRSP	70	12,2400	,76715	,09169	12,0571	12,4229	11,00	14,20
CONTROL	64	13,0844	1,95052	,24381	12,5972	13,5716	11,60	20,40
<b>Total</b>	328	12,5726	1,37600	,07598	12,4231	12,7220	11,00	20,40

Realizando la prueba de igualdad de varianzas al ADE se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ) entre los diferentes grupos de estudio.

**Tabla LIII. Prueba de igualdad de varianzas para la variable ADE**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	28,554	4	7,138	3,904	,004
<b>Intra-grupos</b>	590,579	323	1,828		
<b>Total</b>	619,133	327			

Aplicando la prueba de Tamhane se comprueba una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo de la drospirenona (Tabla LIV).

**Tabla LIV. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: ADE**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	,33014	,24096	1,000	-,3509	1,0112
		ACM	,10386	,23549	1,000	-,5618	,7695
		DRSP	,42562	,23386	,697	-,2354	1,0866
		CONTROL	-,41875	,23904	,808	-1,094	,2569
	<b>ENG</b>	NGNM	-,33014	,24096	1,000	-1,011	,3509
		ACM	-,22628	,23744	1,000	-,8974	,4448
		DRSP	,09548	,23582	1,000	-,5710	,7620
		CONTROL	-,7488(*)	,24096	,021	-1,429	-,0678
	<b>ACM</b>	NGNM	-,10386	,23549	1,000	-,7695	,5618
		ENG	,22628	,23744	1,000	-,4448	,8974
		DRSP	,32176	,23024	1,000	-,3290	,9725
		CONTROL	-,52261	,23549	,272	-1,188	,1430
	<b>DRSP</b>	NGNM	-,42562	,23386	,697	-1,086	,2354
		ENG	-,09548	,23582	1,000	-,7620	,5710
		ACM	-,32176	,23024	1,000	-,9725	,3290
		CONTROL	-,8443(*)	,23386	,004	-1,505	-,1834
	<b>CONTROL</b>	NGNM	,41875	,23904	,808	-,2569	1,0944
		ENG	,74889(*)	,24096	,021	,0678	1,4299
		ACM	,52261	,23549	,272	-,1430	1,1882
		DRSP	,84437(*)	,23386	,004	,1834	1,5054
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	,33014	,21467	,742	-,2825	,9427
		ACM	,10386	,23987	1,000	-,5793	,7870
		DRSP	,42562	,19416	,268	-,1306	,9818
		CONTROL	-,41875	,29789	,830	-1,269	,4318
	<b>ENG</b>	NGNM	-,33014	,21467	,742	-,9427	,2825
		ACM	-,22628	,21221	,967	-,8313	,3787
		DRSP	,09548	,15874	1,000	-,3578	,5488
		CONTROL	-,74889	,27611	,076	-1,540	,0423
	<b>ACM</b>	NGNM	-,10386	,23987	1,000	-,7870	,5793
		ENG	,22628	,21221	,967	-,3787	,8313
		DRSP	,32176	,19145	,635	-,2258	,8694
		CONTROL	-,52261	,29612	,567	-1,368	,3229
	<b>DRSP</b>	NGNM	-,42562	,19416	,268	-,9818	,1306
		ENG	-,09548	,15874	1,000	-,5488	,3578
		ACM	-,32176	,19145	,635	-,8694	,2258

**Tabla LIV. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: ADE**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
CONTROL	CONTROL	-,8443(*)	,26049	,017	-1,594	-,0946
	NGNM	,41875	,29789	,830	-,4318	1,2693
	ENG	,74889	,27611	,076	-,0423	1,5401
	ACM	,52261	,29612	,567	-,3229	1,3681
	DRSP	,84437(*)	,26049	,017	,0946	1,5941

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

### 2.17. Recuento de Leucocitos

En el análisis de los leucocitos se encontró un valor medio total de 6,71 y un valor máximo de 14,80 (Tabla LVI).

**Tabla LVI. Estadísticos descriptivos para la variable Leucocitos**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	6,8844	1,47812	,18476	6,5152	7,2536	4,90	10,30
ENG	62	6,4845	1,78892	,22719	6,0302	6,9388	4,70	11,50
ACM	68	6,2515	1,29430	,15696	5,9382	6,5648	4,00	9,30
DRSP	70	6,9543	1,61485	,19301	6,5692	7,3393	3,60	11,50
CONTROL	64	7,0097	1,94498	,24312	6,5238	7,4955	4,50	14,80
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>6,7170</b>	<b>1,65223</b>	<b>,09123</b>	<b>6,5375</b>	<b>6,8964</b>	<b>3,60</b>	<b>14,80</b>

Al aplicar la prueba de ANOVA al número de leucocitos se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de estudio.

**Tabla LVII. Prueba de igualdad de varianza (ANOVA) para la variable leucocitos**

	Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	29,305	4	7,326	2,741	,029
Intra-grupos	863,357	323	2,673		
<b>Total</b>	<b>892,661</b>	<b>327</b>			

La prueba de Tamhane pone de manifiesto que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de leucocitos.

**Tabla LVIII. Correlaciones múltiples - Variable dependiente: leucocitos**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf

<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	,39986	,29134	1,000	-,4236	1,2233
		ACM	,63290	,28473	,269	-,1719	1,4377
		DRSP	-,06991	,28275	1,000	-,8691	,7293
		CONTROL	-,12531	,28901	1,000	-,9422	,6916
	<b>ENG</b>	NGNM	-,39986	,29134	1,000	-,1223	,4236
		ACM	,23305	,28709	1,000	-,5784	1,0445
		DRSP	-,46977	,28513	1,000	-,1275	,3361
		CONTROL	-,52517	,29134	,724	-,1348	,2983
	<b>ACM</b>	NGNM	-,63290	,28473	,269	-,1437	,1719
		ENG	-,23305	,28709	1,000	-,1044	,5784
		DRSP	-,70282	,27837	,121	-,1489	,0840
		CONTROL	-,75822	,28473	,081	-,1563	,0466
	<b>DRSP</b>	NGNM	,06991	,28275	1,000	-,7293	,8691
		ENG	,46977	,28513	1,000	-,3361	1,2757
		ACM	,70282	,27837	,121	-,0840	1,4896
		CONTROL	-,05540	,28275	1,000	-,8546	,7438
	<b>CONTROL</b>	NGNM	,12531	,28901	1,000	-,6916	,9422
		ENG	,52517	,29134	,724	-,2983	1,3486
		ACM	,75822	,28473	,081	-,0466	1,5630
		DRSP	,05540	,28275	1,000	-,7438	,8546
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	,39986	,29284	,853	-,4356	1,2353
		ACM	,63290	,24243	,097	-,0580	1,3238
		DRSP	-,06991	,26719	1,000	-,8307	,6908
		CONTROL	-,12531	,30536	1,000	-,9966	,7459
	<b>ENG</b>	NGNM	-,39986	,29284	,853	-,1235	,4356
		ACM	,23305	,27614	,994	-,5558	1,0219
		DRSP	-,46977	,29811	,714	-,1319	,3800
		CONTROL	-,52517	,33275	,712	-,1473	,4233
	<b>ACM</b>	NGNM	-,63290	,24243	,097	-,1323	,0580
		ENG	-,23305	,27614	,994	-,1021	,5558
		DRSP	-,70282	,24877	,053	-,1411	,0056
		CONTROL	-,75822	,28939	,096	-,1585	,0687
	<b>DRSP</b>	NGNM	,06991	,26719	1,000	-,6908	,8307
		ENG	,46977	,29811	,714	-,3800	1,3195
		ACM	,70282	,24877	,053	-,0056	1,4112
		CONTROL	-,05540	,31042	1,000	-,9404	,8296
	<b>CONTROL</b>	NGNM	,12531	,30536	1,000	-,7459	,9966
		ENG	,52517	,33275	,712	-,4233	1,4737
		ACM	,75822	,28939	,096	-,0687	1,5852
		DRSP	,05540	,31042	1,000	-,8296	,9404

## 2.18. Prueba de Homogeneidad para la variable: Recuento de plaquetas

La cifra media global del número de plaquetas fue de 262,43 con un valor máximo de 417 incluido dentro del grupo control (Tabla LIX).

Tabla LIX. Estadísticos descriptivos para la variable Plaquetas

N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%	Mínimo	Máximo
---	-------	-------------------	--------------	-------------------------	--------	--------

					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	253,868	69,01573	8,62697	236,6291	271,1084	280,00	373,00
<b>ENG</b>	62	252,225	50,29924	6,38801	239,4522	264,9994	182,00	410,00
<b>ACM</b>	68	257,529	59,07407	7,16378	243,2304	271,8284	124,00	415,00
<b>DRSP</b>	70	271,314	62,75223	7,50033	256,3515	286,2770	129,00	416,00
<b>CONTROL</b>	64	276,375	66,38835	8,29854	259,7917	292,9583	170,00	417,00
<b>Total</b>	328	262,431	62,27963	3,43882	255,6667	269,1967	280,00	417,00

En relación al número de plaquetas aplicando la prueba de ANOVA, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,093$ ) entre los grupos de estudio (Tabla LX y LXI).

**Tabla LX. Prueba de igualdad de varianza (ANOVA) para la variable Plaquetas**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	30750,507	4	7687,627	2,006	,093
<b>Intra-grupos</b>	1237601,643	323	3831,584		
<b>Total</b>	1268352,150	327			

**Tabla LXI. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: Plaquetas**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	1,6429	11,03033	1,000	-29,5337	32,8196
	ACM	-3,6607	10,78032	1,000	-34,1307	26,8094
	DRSP	-17,4455	10,70539	1,000	-47,7038	12,8127
	CONTROL	-22,5063	10,94244	,405	-53,4345	8,4220
<b>ENG</b>	NGNM	-1,6429	11,03033	1,000	-32,8196	29,5337
	ACM	-5,3036	10,86952	1,000	-36,0258	25,4186
	DRSP	-19,0885	10,79521	,780	-49,6006	11,4236
	CONTROL	-24,1492	11,03033	,293	-55,3259	7,0275
<b>ACM</b>	NGNM	3,6607	10,78032	1,000	-26,8094	34,1307
	ENG	5,3036	10,86952	1,000	-25,4186	36,0258
	DRSP	-13,7849	10,53963	1,000	-43,5746	16,0048
	CONTROL	-18,8456	10,78032	,814	-49,3156	11,6244
<b>DRSP</b>	NGNM	17,4455	10,70539	1,000	-12,8127	47,7038
	ENG	19,0885	10,79521	,780	-11,4236	49,6006
	ACM	13,7849	10,53963	1,000	-16,0048	43,5746
	CONTROL	-5,0607	10,70539	1,000	-35,3190	25,1975
<b>CONTROL</b>	NGNM	22,5063	10,94244	,405	-8,4220	53,4345
	ENG	24,1492	11,03033	,293	-7,0275	55,3259
	ACM	18,8456	10,78032	,814	-11,6244	49,3156
	DRSP	5,0607	10,70539	1,000	-25,1975	35,3190

## 2.19. Prueba de homogeneidad para la variable: Índice de Distribución de plaquetas

La cifra media total del IDP resultó: 16,22 con un valor mínimo de 4,30 incluido en el grupo de la clormadinona (Tabla XLII).

**Tabla XLII. Estadísticos descriptivos para la variable IDP**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	16,3109	,67960	,08495	16,1412	16,4807	14,20	17,50
<b>ENG</b>	62	16,3452	,47345	,06013	16,2249	16,4654	15,50	17,40
<b>ACM</b>	68	15,8500	2,08151	,25242	15,3462	16,3538	4,30	17,00
<b>DRSP</b>	70	16,2943	,51524	,06158	16,1714	16,4171	15,00	17,50
<b>CONTROL</b>	64	16,3375	,53378	,06672	16,2042	16,4708	15,00	17,70
<b>Total</b>	328	16,2235	1,07999	,05963	16,1062	16,3408	4,30	17,70

Al realizar la prueba de ANOVA en el índice de distribución plaquetario se encuentra una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,035$ ) entre los diferentes grupos de estudio.

**Tabla LXIII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable IDP**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	12,076	4	3,019	2,640	,034
<b>Intra-grupos</b>	369,329	323	1,143		
<b>Total</b>	381,404	327			

Pese ello, aplicando la prueba de Bonferroni y Tamhane al IDP no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos.

**Tabla LXIV. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: IDP\_Inicio**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	NGNM	ENG	-,03422	,19055	1,000	-,5728	,5044
		ACM	,46094	,18623	,138	-,0654	,9873
		DRSP	,01665	,18493	1,000	-,5061	,5394
		CONTROL	-,02656	,18903	1,000	-,5608	,5077
	ENG	NGNM	,03422	,19055	1,000	-,5044	,5728
		ACM	,49516	,18777	,088	-,0356	1,0259
		DRSP	,05088	,18649	1,000	-,4762	,5780
		CONTROL	,00766	,19055	1,000	-,5309	,5462
	ACM	NGNM	-,46094	,18623	,138	-,9873	,0654
		ENG	-,49516	,18777	,088	-1,025	,0356
		DRSP	-,44429	,18207	,152	-,9589	,0703
		CONTROL	-,48750	,18623	,093	-1,013	,0389



	DRSP	NGNM	-,01665	,18493	1,000	-,5394	,5061
		ENG	-,05088	,18649	1,000	-,5780	,4762
		ACM	,44429	,18207	,152	-,0703	,9589
		CONTROL	-,04321	,18493	1,000	-,5659	,4795
	CONTROL	NGNM	,02656	,18903	1,000	-,5077	,5608
		ENG	-,00766	,19055	1,000	-,5462	,5309
		ACM	,48750	,18623	,093	-,0389	1,0139
		DRSP	,04321	,18493	1,000	-,4795	,5659
<b>Tamhane</b>	NGNM	ENG	-,03422	,10408	1,000	-,3314	,2630
		ACM	,46094	,26633	,599	-,3053	1,2272
		DRSP	,01665	,10492	1,000	-,2827	,3160
		CONTROL	-,02656	,10802	1,000	-,3347	,2816
	ENG	NGNM	,03422	,10408	1,000	-,2630	,3314
		ACM	,49516	,25948	,463	-,2534	1,2438
		DRSP	,05088	,08607	1,000	-,1943	,2960
		CONTROL	,00766	,08982	1,000	-,2484	,2637
	ACM	NGNM	-,46094	,26633	,599	-,1227	,3053
		ENG	-,49516	,25948	,463	-,1243	,2534
		DRSP	-,44429	,25982	,617	-,1193	,3052
		CONTROL	-,48750	,26109	,493	-,1240	,2652
	DRSP	NGNM	-,01665	,10492	1,000	-,3160	,2827
		ENG	-,05088	,08607	1,000	-,2960	,1943
		ACM	,44429	,25982	,617	-,3052	1,1937
		CONTROL	-,04321	,09080	1,000	-,3018	,2154
	CONTROL	NGNM	,02656	,10802	1,000	-,2816	,3347
		ENG	-,00766	,08982	1,000	-,2637	,2484
		ACM	,48750	,26109	,493	-,2652	1,2402
		DRSP	,04321	,09080	1,000	-,2154	,3018

## 2.20. Prueba de homogeneidad para la variable: Eosinófilos (%).

El valor del porcentaje del número de eosinófilos fue de 3,12.

Tabla LXV. Estadísticos descriptivos para la variable EOS

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	2,5344	1,86285	,23286	2,0690	2,9997	,00	8,30
<b>ENG</b>	62	3,1613	2,82619	,35893	2,4436	3,8790	,60	15,20
<b>ACM</b>	68	3,2059	2,04428	,24791	2,7111	3,7007	,10	9,70
<b>DRSP</b>	70	3,0514	2,56389	,30644	2,4401	3,6628	,60	14,00
<b>CONTROL</b>	64	3,6594	5,32129	,66516	2,3302	4,9886	,70	32,00
<b>Total</b>	328	3,1220	3,15978	,17447	2,7787	3,4652	,00	32,00

Realizando la prueba de igualdad de medias sobre las cifras de los porcentajes de eosinófilos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla LXVI) y LXVII).

**Tabla. XLVI Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable EOS**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	41,504	4	10,376	1,040	,387
<b>Intra-grupos</b>	3223,338	323	9,979		
<b>Total</b>	3264,842	327			

**Tabla XLVII. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: EOS**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	-,6269	,56293	1,000	-2,2180	,9642
	ACM	-,6715	,55017	1,000	-2,2265	,8835
	DRSP	-,5171	,54634	1,000	-2,0613	1,0272
	CONTROL	-1,1250	,55844	,448	-2,7034	,4534
ENG	NGNM	,6269	,56293	1,000	-,9642	2,2180
	ACM	-,0446	,55472	1,000	-1,6125	1,5233
	DRSP	,1099	,55093	1,000	-1,4473	1,6670
	CONTROL	-,4981	,56293	1,000	-2,0892	1,0930
ACM	NGNM	,6715	,55017	1,000	-,8835	2,2265
	ENG	,0446	,55472	1,000	-1,5233	1,6125
	DRSP	,1545	,53788	1,000	-1,3658	1,6748
	CONTROL	-,4535	,55017	1,000	-2,0085	1,1015
DRSP	NGNM	,5171	,54634	1,000	-1,0272	2,0613
	ENG	-,1099	,55093	1,000	-1,6670	1,4473
	ACM	-,1545	,53788	1,000	-1,6748	1,3658
	CONTROL	-,6079	,54634	1,000	-2,1522	,9363
CONTROL	NGNM	1,1250	,55844	,448	-,4534	2,7034
	ENG	,4981	,56293	1,000	-1,0930	2,0892

**2.21. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Basófilos (%) (BAS)**

En cuanto al porcentaje de basófilos el valor medio total obtenido fue de 0,58.

**Tabla LXVIII. Estadísticos descriptivos para la variable BAS**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	,5000	,31773	,03972	,4206	,5794	,00	1,30
<b>ENG</b>	62	,5774	,35270	,04479	,4878	,6670	,00	1,50
<b>ACM</b>	68	,5735	,38657	,04688	,4800	,6671	,00	1,60
<b>DRSP</b>	70	,6200	,35696	,04266	,5349	,7051	,10	1,40
<b>CONTROL</b>	64	,6656	,38348	,04793	,5698	,7614	,00	1,90
<b>Total</b>	328	,5878	,36259	,02002	,5484	,6272	,00	1,90

Realizada la prueba de ANOVA en la variable basófilos, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,115$ ).

**Tabla LXIX. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable BAS**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	,974	4	,244	1,872	,115
<b>Intra-grupos</b>	42,017	323	,130		
<b>Total</b>	42,991	327			

**Tabla LXX. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: BAS**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	-,0774	,06427	1,000	-,2591	,1042
	ACM	-,0735	,06281	1,000	-,2511	,1040
	DRSP	-,1200	,06238	,553	-,2963	,0563
	CONTROL	-,1656	,06376	,098	-,3458	,0146
ENG	NGNM	,0774	,06427	1,000	-,1042	,2591
	ACM	,0039	,06333	1,000	-,1751	,1829
	DRSP	-,0426	,06290	1,000	-,2204	,1352
	CONTROL	-,0882	,06427	1,000	-,2699	,0935
ACM	NGNM	,0735	,06281	1,000	-,1040	,2511
	ENG	-,0039	,06333	1,000	-,1829	,1751
	DRSP	-,0465	,06141	1,000	-,2200	,1271
	CONTROL	-,0921	,06281	1,000	-,2696	,0854
DRSP	NGNM	,1200	,06238	,553	-,0563	,2963
	ENG	,0426	,06290	1,000	-,1352	,2204
	ACM	,0465	,06141	1,000	-,1271	,2200
	CONTROL	-,0456	,06238	1,000	-,2219	,1307
CONTROL	NGNM	,1656	,06376	,098	-,0146	,3458
	ENG	,0882	,06427	1,000	-,0935	,2699
	ACM	,0921	,06281	1,000	-,0854	,2696
	DRSP	,0456	,06238	1,000	-,1307	,2219

**2.2.2. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Linfocitos (%) (LINF)**

La cifra media total obtenida en los porcentajes de linfocitos es de 33,11, con un valor máximo de 57,40 incluido en el grupo control (Tabla LXXI).

**Tabla LXXI. Estadísticos descriptivos para la variable LINF**

N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Lim Inf	Lim Sup		

<b>NGNM</b>	64	34,6781	5,62476	,70310	33,2731	36,0831	21,70	43,00
<b>ENG</b>	62	34,4484	7,33614	,93169	32,5854	36,3114	23,60	54,20
<b>ACM</b>	68	32,6765	6,70531	,81314	31,0534	34,2995	16,90	45,50
<b>DRSP</b>	70	33,1114	9,07236	1,08435	30,9482	35,2747	2,00	49,90
<b>CONTROL</b>	64	30,7469	10,90362	1,36295	28,0232	33,4705	1,80	57,40
<b>Total</b>	328	33,1183	8,22028	,45389	32,2254	34,0112	1,80	57,40

Realizando la prueba de ANOVA en la variable LINF no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos incluidos en el estudio (Tabla LXXII y LXXIII).

**Tabla LXXII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable LINF**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	638,593	4	159,648	2,403	,050
<b>Intra-grupos</b>	21457,778	323	66,433		
<b>Total</b>	22096,371	327			

**Tabla LXXII. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: LINF**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	,2297	1,45241	1,000	-3,8754	4,3349
	ACM	2,0017	1,41949	1,000	-2,0105	6,0138
	DRSP	1,5667	1,40963	1,000	-2,4175	5,5509
	CONTROL	3,9312	1,44084	,067	-,1412	8,0037
<b>ENG</b>	NGNM	-,2297	1,45241	1,000	-4,3349	3,8754
	ACM	1,7719	1,43124	1,000	-2,2734	5,8172
	DRSP	1,3370	1,42146	1,000	-2,6807	5,3546
	CONTROL	3,7015	1,45241	,113	-,4037	7,8067
<b>ACM</b>	NGNM	-2,0017	1,41949	1,000	-6,0138	2,0105
	ENG	-1,7719	1,43124	1,000	-5,8172	2,2734
	DRSP	-,4350	1,38780	1,000	-4,3575	3,4876
	CONTROL	1,9296	1,41949	1,000	-2,0825	5,9417
<b>DRSP</b>	NGNM	-1,5667	1,40963	1,000	-5,5509	2,4175
	ENG	-1,3370	1,42146	1,000	-5,3546	2,6807
	ACM	,4350	1,38780	1,000	-3,4876	4,3575
	CONTROL	2,3646	1,40963	,944	-1,6197	6,3488
<b>CONTROL</b>	NGNM	-3,9312	1,44084	,067	-8,0037	,1412
	ENG	-3,7015	1,45241	,113	-7,8067	,4037
	ACM	-1,9296	1,41949	1,000	-5,9417	2,0825
	DRSP	-2,3646	1,40963	,944	-6,3488	1,6197

### 2.23. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Velocidad de sedimentación globular media 1h (VSG)

El valor medio total de la VSG (1h) fue de 13,49, con un máximo de 41 incluido en el grupo control y un mínimo de 1 perteneciente al grupo de la norelgestromina (Tabla LXXIV).

**Tabla LXXIV. Estadísticos descriptivos para la variable VSG**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	13,0938	7,95367	,99421	11,1070	15,0805	1,00	36,00
<b>ENG</b>	62	13,9032	5,24392	,66598	12,5715	15,2349	5,00	26,00
<b>ACM</b>	68	13,8529	6,23965	,75667	12,3426	15,3633	5,00	30,00
<b>DRSP</b>	70	13,2857	6,38191	,76278	11,7640	14,8074	5,00	36,00
<b>CONTROL</b>	64	13,3438	7,14303	,89288	11,5595	15,1280	5,00	41,00
<b>Total</b>	328	13,4939	6,61986	,36552	12,7748	14,2130	1,00	41,00

Tras realizar la prueba de ANOVA en la variable VSG no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,943$ ) (Tabla LXXV).

**Tabla LXXV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable VSG**

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	33,878	4	8,470	,191	,943
<b>Intra-grupos</b>	14296,109	323	44,260		
<b>Total</b>	14329,988	327			

**Tabla LXXVI. Correlaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: VSG**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	-,8095	1,18552	1,000	-4,1603	2,5413
	ACM	-,7592	1,15864	1,000	-4,0340	2,5157
	DRSP	-,1920	1,15059	1,000	-3,4441	3,0601
	CONTROL	-,2500	1,17607	1,000	-3,5741	3,0741
<b>ENG</b>	NGNM	,8095	1,18552	1,000	-2,5413	4,1603
	ACM	,0503	1,16823	1,000	-3,2517	3,3522
	DRSP	,6175	1,16025	1,000	-2,6619	3,8969
	CONTROL	,5595	1,18552	1,000	-2,7913	3,9103
<b>ACM</b>	NGNM	,7592	1,15864	1,000	-2,5157	4,0340
	ENG	-,0503	1,16823	1,000	-3,3522	3,2517
	DRSP	,5672	1,13278	1,000	-2,6345	3,7690
	CONTROL	,5092	1,15864	1,000	-2,7657	3,7840

<b>DRSP</b>	NGNM	,1920	1,15059	1,000	-3,0601	3,4441
	ENG	-,6175	1,16025	1,000	-3,8969	2,6619
	ACM	-,5672	1,13278	1,000	-3,7690	2,6345
	CONTROL	-,0580	1,15059	1,000	-3,3101	3,1941
<b>CONTROL</b>	NGNM	,2500	1,17607	1,000	-3,0741	3,5741
	ENG	-,5595	1,18552	1,000	-3,9103	2,7913
	ACM	-,5092	1,15864	1,000	-3,7840	2,7657
	DRSP	,0580	1,15059	1,000	-3,1941	3,3101

## 2.24. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Concentración de glucosa (Glu)

En cuanto a las cifras de glucemia el valor medio total fue de 88,87, estando los valores máximo y mínimo dentro del rango de la normalidad.

**Tabla LXXVII. Estadísticos descriptivo para la variable GLU**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	89,9375	6,03133	,75392	88,4309	91,4441	79,00	107,00
<b>ENG</b>	62	88,6774	6,41917	,81524	87,0473	90,3076	76,00	102,00
<b>ACM</b>	68	88,9706	5,33916	,64747	87,6782	90,2629	78,00	99,00
<b>DRSP</b>	70	87,1714	6,76515	,80859	85,5583	88,7845	70,00	104,00
<b>CONTROL</b>	64	89,7500	7,03732	,87966	87,9921	91,5079	74,00	103,00
<b>Total</b>	328	88,8720	6,38246	,35241	88,1787	89,5652	70,00	107,00

Realizando la prueba de igualdad de varianzas en las cifras de glucemia no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,089$ ) (Tabla LXXVIII y LXXIX).

**Tabla LXXVIII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Glu**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	327,440	4	81,860	2,035	,089
<b>Intra-grupos</b>	12993,182	323	40,227		
<b>Total</b>	13320,622	327			

**Tabla LXXIX. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: Glu**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	1,2601	1,13020	1,000	-1,9344	4,4545
	ACM	,9669	1,10458	1,000	-2,1551	4,0890
	DRSP	2,7661	1,09691	,122	-,3343	5,8664

<b>ENG</b>	CONTROL	,1875	1,12120	1,000	-2,9815	3,3565
	NGNM	-1,2601	1,13020	1,000	-4,4545	1,9344
	ACM	-,2932	1,11372	1,000	-3,4411	2,8547
	DRSP	1,5060	1,10611	1,000	-1,6204	4,6324
<b>ACM</b>	CONTROL	-1,0726	1,13020	1,000	-4,2670	2,1219
	NGNM	-,9669	1,10458	1,000	-4,0890	2,1551
	ENG	,2932	1,11372	1,000	-2,8547	3,4411
	DRSP	1,7992	1,07992	,967	-1,2532	4,8515
<b>DRSP</b>	CONTROL	-,7794	1,10458	1,000	-3,9015	2,3426
	NGNM	-2,7661	1,09691	,122	-5,8664	,3343
	ENG	-1,5060	1,10611	1,000	-4,6324	1,6204
	ACM	-1,7992	1,07992	,967	-4,8515	1,2532
<b>CONTROL</b>	CONTROL	-2,5786	1,09691	,193	-5,6789	,5218
	NGNM	-,1875	1,12120	1,000	-3,3565	2,9815
	ENG	1,0726	1,13020	1,000	-2,1219	4,2670
	ACM	,7794	1,10458	1,000	-2,3426	3,9015
	DRSP	2,5786	1,09691	,193	-,5218	5,6789

## 2.25. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Colesterol Total (Col-Tot)

En la determinación del colesterol se obtuvo un valor medio total de 179, con un máximo de 265 incluido en el grupo de la clormadinona y un mínimo de 99 perteneciente al grupo de la norelgestromina (Tabla LXXX).

LXXX. Estadísticos descriptivos para la variable Col-Tot

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	182,5312	39,56910	4,9461	172,6472	192,4153	99,00	250,00
<b>ENG</b>	62	179,9677	32,04555	4,0697	171,8297	188,1058	116,00	252,00
<b>ACM</b>	68	177,7941	32,33757	3,9215	169,9668	185,6215	131,00	265,00
<b>DRSP</b>	70	174,9714	33,49020	4,0028	166,9860	182,9569	106,00	238,00
<b>CONTROL</b>	64	182,7813	24,12893	3,0161	176,7540	188,8085	138,00	228,00
<b>Total</b>	328	179,5000	32,63823	1,8021	175,9547	183,0453	99,00	265,00

Aplicando la prueba de ANOVA a las cifras de colesterol no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio ( $p=0,604$ ) (Tablas LXXXI y LXXXII).

Tabla LXXXI. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Col-Tot

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	2924,129	4	731,032	,684	,604
<b>Intra-grupos</b>	345413,871	323	1069,393		
<b>Total</b>	348338,000	327			

**Tabla LXXXII. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: Col-Tot**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	2,5635	5,82731	1,000	-13,9071	19,0341
	ACM	4,7371	5,69523	1,000	-11,3601	20,8344
	DRSP	7,5598	5,65564	1,000	-8,4256	23,5452
	CONTROL	-,2500	5,78088	1,000	-16,5894	16,0894
ENG	NGNM	-2,5635	5,82731	1,000	-19,0341	13,9071
	ACM	2,1736	5,74235	1,000	-14,0568	18,4041
	DRSP	4,9963	5,70310	1,000	-11,1232	21,1158
	CONTROL	-2,8135	5,82731	1,000	-19,2841	13,6571
ACM	NGNM	-4,7371	5,69523	1,000	-20,8344	11,3601
	ENG	-2,1736	5,74235	1,000	-18,4041	14,0568
	DRSP	2,8227	5,56807	1,000	-12,9152	18,5606
	CONTROL	-4,9871	5,69523	1,000	-21,0844	11,1101
DRSP	NGNM	-7,5598	5,65564	1,000	-23,5452	8,4256
	ENG	-4,9963	5,70310	1,000	-21,1158	11,1232
	ACM	-2,8227	5,56807	1,000	-18,5606	12,9152
	CONTROL	-7,8098	5,65564	1,000	-23,7952	8,1756
CONTROL	NGNM	,2500	5,78088	1,000	-16,0894	16,5894
	ENG	2,8135	5,82731	1,000	-13,6571	19,2841
	ACM	4,9871	5,69523	1,000	-11,1101	21,0844
	DRSP	7,8098	5,65564	1,000	-8,1756	23,7952

**2.26. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Colesterol HDL (HDL)**

En la determinación del colesterol HDL se obtuvo un valor medio total de 61,67 y una cifra máxima de 105 incluida en el grupo de etonogestrel (Tabla LXXXIII).

**Tabla LXXXIII. Estadísticos descriptivos para la variable HDL**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	59,6250	9,93551	1,24194	57,1432	62,1068	40,00	81,00
ENG	62	62,8387	13,37994	1,69925	59,4408	66,2366	42,00	105,00
ACM	68	62,0882	11,18999	1,35699	59,3797	64,7968	42,00	91,00
DRSP	70	63,6571	19,06958	2,27925	59,1102	68,2041	34,00	101,00
CONTROL	64	59,9688	9,74756	1,21844	57,5339	62,4036	36,00	79,00
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>61,6707</b>	<b>13,25271</b>	<b>,73176</b>	<b>60,2312</b>	<b>63,1103</b>	<b>34,00</b>	<b>105,00</b>

Mediante la prueba de igualdad de varianzas en las cifras de colesterol HDL, no se encontraron diferencias significativas (Tablas LXXXIV y LXXXV).



**Tabla LXXXIV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable HDL**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	825,872	4	206,468	1,178	,320
<b>Intra-grupos</b>	56606,567	323	175,253		
<b>Total</b>	57432,439	327			

**Tabla LXXXV. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: HDL**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	-3,2137	2,35902	1,000	-9,8814	3,4539
	ACM	-2,4632	2,30555	1,000	-8,9798	4,0533
	DRSP	-4,0321	2,28953	,792	-10,5034	2,4391
	CONTROL	-,3438	2,34022	1,000	-6,9583	6,2708
<b>ENG</b>	NGNM	3,2137	2,35902	1,000	-3,4539	9,8814
	ACM	,7505	2,32463	1,000	-5,8200	7,3209
	DRSP	-,8184	2,30874	1,000	-7,3440	5,7071
	CONTROL	2,8700	2,35902	1,000	-3,7977	9,5376
<b>ACM</b>	NGNM	2,4632	2,30555	1,000	-4,0533	8,9798
	ENG	-,7505	2,32463	1,000	-7,3209	5,8200
	DRSP	-1,5689	2,25407	1,000	-7,9399	4,8021
	CONTROL	2,1195	2,30555	1,000	-4,3970	8,6360
<b>DRSP</b>	NGNM	4,0321	2,28953	,792	-2,4391	10,5034
	ENG	,8184	2,30874	1,000	-5,7071	7,3440
	ACM	1,5689	2,25407	1,000	-4,8021	7,9399
	CONTROL	3,6884	2,28953	1,000	-2,7828	10,1596
<b>CONTROL</b>	NGNM	,3438	2,34022	1,000	-6,2708	6,9583
	ENG	-2,8700	2,35902	1,000	-9,5376	3,7977
	ACM	-2,1195	2,30555	1,000	-8,6360	4,3970
	DRSP	-3,6884	2,28953	1,000	-10,1596	2,7828

## 2.27. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Colesterol LDL (LDL)

En la determinación analítica de colesterol LDL se obtuvo una media total de 105,43, con un valor máximo de 200 incluido en el grupo de la norelgestromina (Tabla LXXXVI).

**Tabla LXXXVI. Estadísticos descriptivos para la variable LDL**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	111,4063	35,21892	4,4023	102,6088	120,2037	37,00	200,00
<b>ENG</b>	62	104,7742	24,26724	3,0819	98,6115	110,9369	55,00	174,00
<b>ACM</b>	68	103,3235	28,50998	3,4573	96,4226	110,2244	59,00	158,00
<b>DRSP</b>	70	98,4000	22,42049	2,6797	93,0540	103,7460	56,00	143,00

<b>CONTROL</b>	64	110,0313	22,36563	2,7957	104,4445	115,6180	71,00	165,00
<b>Total</b>	328	105,4329	27,21264	1,5025	102,4770	108,3888	37,00	200,00

Mediante la prueba de igualdad de varianzas se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,039$ ) entre los grupos respecto a las cifras de colesterol LDL (Tabla LXXXVI).

**Tabla LXXXVI. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable LDL**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	7428,62	4	1857,157	2,556	,039
<b>Intra-grupos</b>	234723,86	323	726,699		
<b>Total</b>	242152,52	327			

La prueba de Tamhane confirma la diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de la drospironona respecto a las cifras de LDL colesterol (Tabla LXXXVII).

**Tabla LXXXVII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: LDL**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	6,63206	4,80371	1,000	-6,9454	20,2095
		ACM	8,08272	4,69483	,861	-5,1870	21,3524
		DRSP	13,00625	4,66220	,056	-,1712	26,1837
		CONTROL	1,37500	4,76543	1,000	-12,094	14,8443
	<b>ENG</b>	NGNM	-6,63206	4,80371	1,000	-20,209	6,9454
		ACM	1,45066	4,73368	1,000	-11,928	14,8302
		DRSP	6,37419	4,70132	1,000	-6,9138	19,6622
		CONTROL	-5,25706	4,80371	1,000	-18,834	8,3204
	<b>ACM</b>	NGNM	-8,08272	4,69483	,861	-21,352	5,1870
		ENG	-1,45066	4,73368	1,000	-14,830	11,9288
		DRSP	4,92353	4,59001	1,000	-8,0499	17,8970
		CONTROL	-6,70772	4,69483	1,000	-19,977	6,5620
	<b>DRSP</b>	NGNM	-13,00625	4,66220	,056	-26,183	,1712
		ENG	-6,37419	4,70132	1,000	-19,662	6,9138
		ACM	-4,92353	4,59001	1,000	-17,897	8,0499
		CONTROL	-11,63125	4,66220	,131	-24,808	1,5462
	<b>CONTROL</b>	NGNM	-1,37500	4,76543	1,000	-14,844	12,0943
		ENG	5,25706	4,80371	1,000	-8,3204	18,8345
		ACM	6,70772	4,69483	1,000	-6,5620	19,9774
		DRSP	11,63125	4,66220	,131	-1,5462	24,8087
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	6,63206	5,37394	,916	-8,7150	21,9792
		ACM	8,08272	5,59768	,806	-7,8791	24,0445
		DRSP	13,00625	5,15383	,124	-1,7317	27,7442
		CONTROL	1,37500	5,21505	1,000	-13,533	16,2834
	<b>ENG</b>	NGNM	-6,63206	5,37394	,916	-21,979	8,7150
		ACM	1,45066	4,63159	1,000	-11,744	14,6459
		DRSP	6,37419	4,08405	,725	-5,2652	18,0135

	CONTROL	-5,25706	4,16105	,904	-17,120	6,6061
ACM	NGNM	-8,08272	5,59768	,806	-24,044	7,8791
	ENG	-1,45066	4,63159	1,000	-14,645	11,7446
	DRSP	4,92353	4,37428	,952	-7,5391	17,3862
DRSP	CONTROL	-6,70772	4,44625	,762	-19,377	5,9620
	NGNM	-13,00625	5,15383	,124	-27,744	1,7317
	ENG	-6,37419	4,08405	,725	-18,013	5,2652
	ACM	-4,92353	4,37428	,952	-17,386	7,5391
CONTROL	CONTROL	-11,6312(*)	3,87261	,032	-22,658	-,6036
	NGNM	-1,3750	5,21505	1,000	-16,283	13,5334
	ENG	5,25706	4,16105	,904	-6,6061	17,1202
	ACM	6,70772	4,44625	,762	-5,9620	19,3775
	DRSP	11,63125(*)	3,87261	,032	,6036	22,6589

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05

## 2.28. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Triglicéridos (TG)

La cifra media total de triglicéridos al inicio del estudio es de 79,76, con un valor máximo de 206 incluida en el grupo de la drospirenona (Tabla LXXXVIII).

Tabla LXXXVIII. Estadísticos descriptivos para la variable TG

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	81,8750	32,01860	4,00232	73,8770	89,8730	25,00	159,00
ENG	62	77,9032	31,56607	4,00889	69,8869	85,9195	38,00	170,00
ACM	68	78,0588	34,06047	4,13044	69,8144	86,3032	40,00	200,00
DRSP	70	77,5429	35,64506	4,26040	69,0436	86,0421	29,00	206,00
CONTROL	64	83,7188	35,23998	4,40500	74,9161	92,5214	40,00	183,00
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>79,7683</b>	<b>33,68529</b>	<b>1,85996</b>	<b>76,1093</b>	<b>83,4273</b>	<b>25,00</b>	<b>206,00</b>

Mediante la prueba de ANOVA se comprueba que no existen diferencias entre los grupos de estudio en lo que a la cifra de triglicéridos se refiere ( $p=0,744$ ) (Tabla LXXXIX).

Tabla LXXXIX. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable TG

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2043,897	4	510,974	,447	,774
Intra-grupos	369002,493	323	1142,423		
<b>Total</b>	<b>371046,390</b>	<b>327</b>			

Tabla XC. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: TG

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	IC al 95%
---------------------------	---------------------------	----------------------	--------------	------	-----------

		(I-J)			Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	3,9718	6,02300	1,000	-13,0519	20,9955
	ACM	3,8162	5,88648	1,000	-12,8217	20,4540
	DRSP	4,3321	5,84557	1,000	-12,1901	20,8543
	CONTROL	-1,8438	5,97501	1,000	-18,7318	15,0443
<b>ENG</b>	NGNM	-3,9718	6,02300	1,000	-20,9955	13,0519
	ACM	,1556	5,93519	1,000	-16,9311	16,6199
	DRSP	,3604	5,89462	1,000	-16,3005	17,0212
	CONTROL	-5,8155	6,02300	1,000	-22,8392	11,2082
<b>ACM</b>	NGNM	-3,8162	5,88648	1,000	-20,4540	12,8217
	ENG	,1556	5,93519	1,000	-16,6199	16,9311
	DRSP	,5160	5,75505	1,000	-15,7504	16,7823
	CONTROL	-5,6599	5,88648	1,000	-22,2978	10,9779
<b>DRSP</b>	NGNM	-4,3321	5,84557	1,000	-20,8543	12,1901
	ENG	-,3604	5,89462	1,000	-17,0212	16,3005
	ACM	-,5160	5,75505	1,000	-16,7823	15,7504
	CONTROL	-6,1759	5,84557	1,000	-22,6981	10,3463
<b>CONTROL</b>	NGNM	1,8438	5,97501	1,000	-15,0443	18,7318
	ENG	5,8155	6,02300	1,000	-11,2082	22,8392
	ACM	5,6599	5,88648	1,000	-10,9779	22,2978
	DRSP	6,1759	5,84557	1,000	-10,3463	22,6981

### 2.29. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Índice de Aterogenicidad (IA)

En el análisis de los datos del índice de aterogenicidad (IA) se observa un valor medio de 2,94 (Tabla XCI).

**Tabla XCI. Estadísticos descriptivos para la variable - IA**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGMN</b>	64	2,98	0,57	0,07	2,84	3,12	1,70	4,10
<b>ENG</b>	62	2,93	0,53	0,07	2,79	3,06	2,10	4,50
<b>ACM</b>	68	2,92	0,67	0,08	2,76	3,08	2,10	4,40
<b>DRSP</b>	70	2,79	0,59	0,07	2,65	2,93	2,10	4,20
<b>Control</b>	64	3,09	0,62	0,08	2,93	3,24	2,20	4,50
<b>Total</b>	328	2,94	0,60	0,03	2,87	3,00	1,70	4,50

Utilizando la prueba de ANOVA no se encuentran diferencias significativas entre los grupos (p=0,068) (Tabla XCII y XCIII).

**Tabla XCIII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable IA**

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	3,150	4	0,788	2,250	,068
<b>Intra-grupos</b>	115,416	323	0,357		
<b>Total</b>	118,566	327			

Tabla XCIII. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: IA

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	1,0398	,45472	,229	-,2454	2,3251
	ACM	1,0480	,44441	,190	-,2081	2,3041
	DRSP	1,1771	,44133	,080	-,0703	2,4244
	CONTROL	,8781	,45110	,524	-,3969	2,1531
ENG	NGNM	-1,0398	,45472	,229	-2,3251	,2454
	ACM	,0082	,44809	1,000	-1,2583	1,2747
	DRSP	,1372	,44503	1,000	-1,1206	1,3951
	CONTROL	-,1617	,45472	1,000	-1,4469	1,1236
ACM	NGNM	-1,0480	,44441	,190	-2,3041	,2081
	ENG	-,0082	,44809	1,000	-1,2747	1,2583
	DRSP	,1291	,43449	1,000	-1,0990	1,3571
	CONTROL	-,1699	,44441	1,000	-1,4260	1,0863
DRSP	NGNM	-1,1771	,44133	,080	-2,4244	,0703
	ENG	-,1372	,44503	1,000	-1,3951	1,1206
	ACM	-,1291	,43449	1,000	-1,3571	1,0990
	CONTROL	-,2989	,44133	1,000	-1,5463	,9485
CONTROL	NGNM	-,8781	,45110	,524	-2,1531	,3969
	ENG	,1617	,45472	1,000	-1,1236	1,4469
	ACM	,1699	,44441	1,000	-1,0863	1,4260
	DRSP	,2989	,44133	1,000	-,9485	1,5463

### 2.30. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Actividad de protrombina (AP)

El valor medio total de la actividad de protrombina se situó dentro del rango de la normalidad (Tabla XCIV).

Tabla XCIV. Estadísticos descriptivos para la variable AP

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	97,3750	9,95466	1,24433	94,8884	99,8616	81,00	120,00
ENG	62	94,8068	20,68258	2,62669	89,5544	100,0592	72,00	118,00
ACM	68	95,2647	11,70357	1,41927	92,4318	98,0976	60,00	120,00
DRSP	70	101,3143	6,83881	,81739	99,6836	102,9449	85,00	119,00
CONTROL	64	99,3125	8,76659	1,09582	97,1227	101,5023	83,00	120,00
<b>Total</b>	<b>328</b>	<b>97,6708</b>	<b>12,56087</b>	<b>,69356</b>	<b>96,3064</b>	<b>99,0352</b>	<b>72,00</b>	<b>120,00</b>

Tras la aplicación de la prueba de homogeneidad de varianzas (ANOVA) se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0,012$ ) (Tabla XCV).

**Tabla XCV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable AP**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	2009,576	4	502,394	3,273	,012
<b>Intra-grupos</b>	49582,996	323	153,508		
<b>Total</b>	51592,572	327			

Las diferencias en esta variable se encuentran entre el grupo de ACM y DRSP (Tabla XCVI).

**Tabla XCVI. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: AP**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	2,56823	2,20782	1,000	-3,6721	8,8085
		ACM	2,11029	2,15778	1,000	-3,9886	8,2092
		DRSP	-3,93929	2,14278	,669	-9,9958	2,1172
		CONTROL	-1,93750	2,19023	1,000	-8,1281	4,2531
	<b>ENG</b>	NGNM	-2,56823	2,20782	1,000	-8,8085	3,6721
		ACM	-,45793	2,17564	1,000	-6,6073	5,6914
		DRSP	-6,5075(*)	2,16076	,028	-12,614	-,4002
		CONTROL	-4,50573	2,20782	,421	-10,746	1,7346
	<b>ACM</b>	NGNM	-2,11029	2,15778	1,000	-8,2092	3,9886
		ENG	,45793	2,17564	1,000	-5,6914	6,6073
		DRSP	-6,0495(*)	2,10961	,044	-12,012	-,0869
		CONTROL	-4,04779	2,15778	,616	-10,146	2,0511
	<b>DRSP</b>	NGNM	3,93929	2,14278	,669	-2,1172	9,9958
		ENG	6,50751(*)	2,16076	,028	,4002	12,6148
		ACM	6,04958(*)	2,10961	,044	,0869	12,0123
		CONTROL	2,00179	2,14278	1,000	-4,0547	8,0583
	<b>CONTROL</b>	NGNM	1,93750	2,19023	1,000	-4,2531	8,1281
		ENG	4,50573	2,20782	,421	-1,7346	10,7460
		ACM	4,04779	2,15778	,616	-2,0511	10,1467
		DRSP	-2,00179	2,14278	1,000	-8,0583	4,0547
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	2,56823	2,90652	,992	-5,7801	10,9165
		ACM	2,11029	1,88751	,954	-3,2662	7,4868
		DRSP	-3,93929	1,48879	,090	-8,1924	,3138
		CONTROL	-1,93750	1,65807	,940	-6,6636	2,7886
	<b>ENG</b>	NGNM	-2,56823	2,90652	,992	-10,916	5,7801
		ACM	-,45793	2,98560	1,000	-9,0163	8,1004
		DRSP	-6,50751	2,75093	,188	-14,449	1,4346
		CONTROL	-4,50573	2,84611	,713	-12,694	3,6834
	<b>ACM</b>	NGNM	-2,11029	1,88751	,954	-7,4868	3,2662
		ENG	,45793	2,98560	1,000	-8,1004	9,0163
		DRSP	-6,0495(*)	1,63782	,003	-10,731	-1,3681
		CONTROL	-4,04779	1,79308	,229	-9,1588	1,0632
	<b>DRSP</b>	NGNM	3,93929	1,48879	,090	-,3138	8,1924
		ENG	6,50751	2,75093	,188	-1,4346	14,4496
		ACM	6,0495(*)	1,63782	,003	1,3681	10,7311

	CONTROL	2,00179	1,36710	,793	-1,8979	5,9015
CONTROL	NGNM	1,93750	1,65807	,940	-2,7886	6,6636
	ENG	4,50573	2,84611	,713	-3,6834	12,6948
	ACM	4,04779	1,79308	,229	-1,0632	9,1588
	DRSP	-2,00179	1,36710	,793	-5,9015	1,8979

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05

### 2.31. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: TTPa

El valor medio total obtenido de TTPa se posicionó en 30,62, habiéndose registrado un valor máximo al inicio del estudio de 42,60 incluido en el grupo de la clormadinona (Tabla XCVII).

Tabla XCVII. Estadísticos descriptivos para la variable TTPa

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
NGNM	64	30,5344	2,42443	,30305	29,9288	31,1400	25,20	35,20
ENG	62	30,0323	2,70887	,34403	29,3443	30,7202	24,00	35,50
ACM	68	31,4412	3,32625	,40337	30,6361	32,2463	25,00	42,60
DRSP	70	30,6600	3,16266	,37801	29,9059	31,4141	24,90	42,40
CONTROL	64	30,3625	2,63911	,32989	29,7033	31,0217	23,60	37,80
<b>Total</b>	328	30,6207	2,90537	,16042	30,3051	30,9363	23,60	42,60

Mediante la prueba ANOVA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estudio (Tablas XCVIII y XCVIX).

Tabla XCVIII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable TTPa

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	72,096	4	18,024	2,166	,073
Intra-grupos	2688,162	323	8,322		
<b>Total</b>	2760,259	327			

Tabla XCIX. Tablas Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: TTPa

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	,5021	,51407	1,000	-,9509	1,9551
	ACM	-,9068	,50242	,720	-2,3269	,5133
	DRSP	-,1256	,49893	1,000	-1,5358	1,2846
	CONTROL	,1719	,50998	1,000	-1,2696	1,6133
ENG	NGNM	-,5021	,51407	1,000	-1,9551	,9509
	ACM	-1,4089	,50658	,057	-2,8407	,0229

<b>ACM</b>	DRSP	-,6277	,50312	1,000	-2,0498	,7943
	CONTROL	-,3302	,51407	1,000	-1,7832	1,1228
	NGNM	,9068	,50242	,720	-,5133	2,3269
	ENG	1,4089	,50658	,057	-,0229	2,8407
<b>DRSP</b>	DRSP	,7812	,49120	1,000	-,6072	2,1695
	CONTROL	1,0787	,50242	,325	-,3414	2,4987
	NGNM	,1256	,49893	1,000	-1,2846	1,5358
	ENG	,6277	,50312	1,000	-,7943	2,0498
<b>CONTROL</b>	ACM	-,7812	,49120	1,000	-2,1695	,6072
	CONTROL	,2975	,49893	1,000	-1,1127	1,7077
	NGNM	-,1719	,50998	1,000	-1,6133	1,2696
	ENG	,3302	,51407	1,000	-1,1228	1,7832
	ACM	-1,0787	,50242	,325	-2,4987	,3414
	DRSP	-,2975	,49893	1,000	-1,7077	1,1127

### 2.32. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Control TTPa

El valor medio total obtenido del control de la TTPa es de 30,44.

**Tabla C. Estadísticos descriptivos para la variable Control - TTPa**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	30,2969	,68752	,08594	30,1251	30,4686	29,40	32,30
<b>ENG</b>	62	30,1903	,89748	,11398	29,9624	30,4182	26,70	32,00
<b>ACM</b>	68	30,5618	,93106	,11291	30,3364	30,7871	29,20	32,30
<b>DRSP</b>	70	30,5657	1,09754	,13118	30,3040	30,8274	29,20	33,70
<b>CONTROL</b>	64	30,5813	,96788	,12098	30,3395	30,8230	29,80	33,70
<b>Total</b>	328	30,4445	,93797	,05179	30,3426	30,5464	26,70	33,70

Tras aplicar la prueba de ANOVA y de comparaciones múltiples para ver la homogeneidad de los grupos, no se han encontrado diferencias entre los distintos grupos del estudio (Tabla CI y CII).

**Tabla CI. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Control-TTPa**

	Suma de cuadrados	de gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	8,561	4	2,140	2,477	,044
<b>Intra-grupos</b>	279,129	323	,864		
<b>Total</b>	287,690	327			

**Tabla CII. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: Control TTPa**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	NGMN	ENG	0,107	0,166	1,000	-0,362	0,575



	ACM	-0,265	0,162	1,000	-0,722	0,193	
	DRSP	-0,269	0,161	0,955	-0,723	0,186	
	CONTROL	-0,284	0,164	0,845	-0,749	0,180	
<b>ENG</b>	NGMN	-0,107	0,166	1,000	-0,575	0,362	
	ACM	-0,371	0,163	0,235	-0,833	0,090	
	DRSP	-0,375	0,162	0,212	-0,834	0,083	
	CONTROL	-0,391	0,166	0,189	-0,859	0,077	
<b>ACM</b>	NGMN	0,265	0,162	1,000	-0,193	0,722	
	ENG	0,371	0,163	0,235	-0,090	0,833	
	DRSP	-0,004	0,158	1,000	-0,451	0,443	
	CONTROL	-0,019	0,162	1,000	-0,477	0,438	
<b>DRSP</b>	NGMN	0,269	0,161	0,955	-0,186	0,723	
	ENG	0,375	0,162	0,212	-0,083	0,834	
	ACM	0,004	0,158	1,000	-0,443	0,451	
	CONTROL	-0,016	0,161	1,000	-0,470	0,439	
<b>CONTROL</b>	NGMN	0,284	0,164	0,845	-0,180	0,749	
	DRSP	0,391	0,166	0,189	-0,077	0,859	
	ACM	0,019	0,162	1,000	-0,438	0,477	
	DRSP	0,016	0,161	1,000	-0,439	0,470	
<b>Tamhane</b>	<b>NGMN</b>	ENG	0,107	0,143	0,998	-0,301	0,514
		ACM	-0,265	0,142	0,486	-0,669	0,140
		DRSP	-0,269	0,157	0,607	-0,716	0,179
		CONTROL	-0,284	0,148	0,449	-0,708	0,139
	<b>ENG</b>	NGMN	-0,107	0,143	0,998	-0,514	0,301
		ACM	-0,371	0,160	0,201	-0,829	0,086
		DRSP	-0,375	0,174	0,282	-0,870	0,120
		CONTROL	-0,391	0,166	0,185	-0,865	0,083
	<b>ACM</b>	NGMN	0,265	0,142	0,486	-0,140	0,669
		ENG	0,371	0,160	0,201	-0,086	0,829
		DRSP	-0,004	0,173	1,000	-0,497	0,489
		CONTROL	-0,019	0,165	1,000	-0,491	0,452
<b>DRSP</b>	NGMN	0,269	0,157	0,607	-0,179	0,716	
	ENG	0,375	0,174	0,282	-0,120	0,870	
	ACM	0,004	0,173	1,000	-0,489	0,497	
	CONTROL	-0,016	0,178	1,000	-0,524	0,493	
<b>CONTROL</b>	NGMN	0,284	0,148	0,449	-0,139	0,708	
	DRSP	0,391	0,166	0,185	-0,083	0,865	
	ACM	0,019	0,165	1,000	-0,452	0,491	
	DRSP	0,016	0,178	1,000	-0,493	0,524	

### 2.33. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: INR

El valor medio total obtenido es de 1,00, habiéndose detectado un valor de 1.40 incluido en el grupo de la clormadinona (Tabla CIII).

Tabla CIII. Estadísticos descriptivos para la variable INR

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	1,0072	,07913	,00989	,9874	1,0270	,84	1,15
<b>ENG</b>	62	1,0116	,08945	,01136	,9889	1,0343	,84	1,26

<b>ACM</b>	68	1,0224	,10618	,01288	,9967	1,0481	,80	1,40
<b>DRSP</b>	70	,9706	,06806	,00813	,9543	,9868	,80	1,10
<b>CONTROL</b>	64	,9925	,06182	,00773	,9771	1,0079	,86	1,14
<b>Total</b>	328	1,0005	,08401	,00464	,9914	1,0096	,80	1,40

Al realizar la prueba de ANOVA se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en lo que respecta al INR (Tabla CIV).

**Tabla CIV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable INR**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	,110	4	,027	4,033	,003
<b>Intra-grupos</b>	2,198	323	,007		
<b>Total</b>	2,308	327			

Mediante la prueba de Tamhane se confirma la diferencia estadísticamente significativa que existe entre el grupo de drospironona con los grupos de etonogestrel y clormadinona.

**Tabla CV. Comparaciones múltiples - Variable dependiente: INR**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-,00443	,01470	1,000	-,0460	,0371
		ACM	-,01517	,01437	1,000	-,0558	,0254
		DRSP	,03662	,01427	,107	-,0037	,0769
		CONTROL	,01469	,01458	1,000	-,0265	,0559
	<b>ENG</b>	NGNM	,00443	,01470	1,000	-,0371	,0460
		ACM	-,01074	,01449	1,000	-,0517	,0302
		DRSP	,04104(*)	,01439	,046	,0004	,0817
		CONTROL	,01911	,01470	1,000	-,0224	,0607
	<b>ACM</b>	NGNM	,01517	,01437	1,000	-,0254	,0558
		ENG	,01074	,01449	1,000	-,0302	,0517
		DRSP	,05178(*)	,01405	,003	,0121	,0915
		CONTROL	,02985	,01437	,385	-,0108	,0705
	<b>DRSP</b>	NGNM	-,03662	,01427	,107	-,0769	,0037
		ENG	-,0410(*)	,01439	,046	-,0817	-,0004
		ACM	-,05178(*)	,01405	,003	-,0915	-,0121
		CONTROL	-,02193	,01427	1,000	-,0623	,0184
	<b>CONTROL</b>	NGNM	-,01469	,01458	1,000	-,0559	,0265
		ENG	-,01911	,01470	1,000	-,0607	,0224
		ACM	-,02985	,01437	,385	-,0705	,0108
		DRSP	,02193	,01427	1,000	-,0184	,0623
<b>Tamhane</b>	<b>NGNM</b>	ENG	-,00443	,01506	1,000	-,0474	,0385
		ACM	-,01517	,01624	,987	-,0614	,0311
		DRSP	,03662(*)	,01281	,049	,0001	,0731
		CONTROL	,01469	,01255	,939	-,0211	,0505
	<b>ENG</b>	NGNM	,00443	,01506	1,000	-,0385	,0474

	ACM	-,01074	,01717	1,000	-,0597	,0382
	DRSP	,04104(*)	,01397	,039	,0011	,0809
	CONTROL	,01911	,01374	,839	-,0202	,0584
<b>ACM</b>	NGNM	,01517	,01624	,987	-,0311	,0614
	ENG	,01074	,01717	1,000	-,0382	,0597
	DRSP	,05178(*)	,01523	,009	,0083	,0953
	CONTROL	,02985	,01502	,397	-,0131	,0728
<b>DRSP</b>	NGNM	-,03662(*)	,01281	,049	-,0731	-,0001
	ENG	-,04104(*)	,01397	,039	-,0809	-,0011
	ACM	-,05178(*)	,01523	,009	-,0953	-,0083
	CONTROL	-,02193	,01122	,418	-,0539	,0100
<b>CONTROL</b>	NGNM	-,01469	,01255	,939	-,0505	,0211
	ENG	-,01911	,01374	,839	-,0584	,0202
	ACM	-,02985	,01502	,397	-,0728	,0131
	DRSP	,02193	,01122	,418	-,0100	,0539

\* La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

### 2.34. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Fibrinógeno

Se ha encontrado una media en la concentración de fibrinógeno de 356 mg/dL con un máximo de 551 mg/dL en el grupo de la NGMN (Tabla CVI).

**Tabla CVI. Estadísticos descriptivos para la variable Fibrinógeno**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Min	Max
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGMN</b>	64	361,281	102,210	12,776	335,750	386,813	194,900	551,300
<b>ENG</b>	62	340,103	58,068	7,375	325,357	354,850	240,000	450,000
<b>ACM</b>	68	358,765	54,375	6,594	345,603	371,926	273,400	485,700
<b>DRSP</b>	70	375,417	71,614	8,559	358,342	392,493	251,000	550,000
<b>CONTROL</b>	64	345,756	66,038	8,255	329,260	362,252	194,000	500,000
<b>Total</b>	328	356,744	72,976	4,029	348,817	364,671	194,000	551,300

Tras aplicar la prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p=0,048).

**Tabla CVII. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable Fibrinógeno**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	50.898,751	4	12.724,688	2,431	0,048
<b>Intra-grupos</b>	1.690.543,217	323	5.233,880		
<b>Total</b>	1.741.441,968	327			

Los resultados de la prueba de comparaciones múltiples indican que existen diferencias entre los grupos DRSP vs ENG (Tabla CVIII).

**Tabla CVIII - Comparaciones múltiples - Variable dependiente: Fibrinógeno**

	(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
						Lim Sup	Lim Inf
<b>Bonferroni</b>	<b>NGMN</b>	ENG	21,178	12,892	1,000	-15,260	57,616
		ACM	2,517	12,600	1,000	-33,095	38,128
		DRSP	-14,136	12,512	1,000	-49,500	21,229
		CONTROL	15,525	12,789	1,000	-20,622	51,672
	<b>ENG</b>	NGMN	-21,178	12,892	1,000	-57,616	15,260
		ACM	-18,661	12,704	1,000	-54,568	17,245
		DRSP	-35,314	12,617	0,054	-70,975	0,347
		CONTROL	-5,653	12,892	1,000	-42,091	30,785
	<b>ACM</b>	NGMN	-2,517	12,600	1,000	-38,128	33,095
		ENG	18,661	12,704	1,000	-17,245	54,568
		DRSP	-16,652	12,318	1,000	-51,469	18,164
		CONTROL	13,008	12,600	1,000	-22,603	48,620
	<b>DRSP</b>	NGMN	14,136	12,512	1,000	-21,229	49,500
		ENG	35,314	12,617	0,054	-0,347	70,975
		ACM	16,652	12,318	1,000	-18,164	51,469
		CONTROL	29,661	12,512	0,183	-5,704	65,025
	<b>CONTROL</b>	NGMN	-15,525	12,789	1,000	-51,672	20,622
		ENG	5,653	12,892	1,000	-30,785	42,091
		ACM	-13,008	12,600	1,000	-48,620	22,603
		DRSP	-29,661	12,512	0,183	-65,025	5,704
<b>Tamhane</b>	<b>NGMN</b>	ENG	21,178	14,752	0,813	-21,049	63,405
		ACM	2,517	14,378	1,000	-38,695	43,728
		DRSP	-14,136	15,378	0,988	-58,057	29,786
		CONTROL	15,525	15,211	0,975	-27,950	59,000
	<b>ENG</b>	NGMN	-21,178	14,752	0,813	-63,405	21,049
		ACM	-18,661	9,893	0,470	-46,855	9,532
		DRSP	-35,31391(*)	11,298	0,022	-67,495	-3,133
		CONTROL	-5,653	11,069	1,000	-37,209	25,903
	<b>ACM</b>	NGMN	-2,517	14,378	1,000	-43,728	38,695
		ENG	18,661	9,893	0,470	-9,532	46,855
		DRSP	-16,652	10,805	0,739	-47,430	14,125
		CONTROL	13,008	10,565	0,917	-17,113	43,130
	<b>DRSP</b>	NGMN	14,136	15,378	0,988	-29,786	58,057
		ENG	35,31391(*)	11,298	0,022	3,133	67,495
		ACM	16,652	10,805	0,739	-14,125	47,430
		CONTROL	29,661	11,891	0,130	-4,197	63,518
	<b>CONTROL</b>	NGMN	-15,525	15,211	0,975	-59,000	27,950
		ENG	5,653	11,069	1,000	-25,903	37,209
		ACM	-13,008	10,565	0,917	-43,130	17,113
		DRSP	-29,661	11,891	0,130	-63,518	4,197

\*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

### 2.35. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: GPT

El valor medio total para todos los grupos del estudio de la GPT es de 19,34 U/L.

**Tabla CIX. Estadísticos descriptivos para la variable GPT**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	20,13	8,753	1,094	17,94	22,31	10	62
<b>ENG</b>	62	18,26	7,505	,953	16,35	20,16	10	51
<b>ACM</b>	68	17,91	4,560	,553	16,81	19,02	12	34
<b>DRSP</b>	70	19,60	3,491	,417	18,77	20,43	14	28
<b>CONTROL</b>	64	20,84	8,783	1,098	18,65	23,04	11	56
<b>Total</b>	328	19,34	6,942	,383	18,59	20,10	10	62

Realizando la prueba de ANOVA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de estudio (Tabla CIXI y CXII).

**Tabla CIXI. Tabla Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable GPT**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	400,177	4	100,044	2,104	,080
<b>Intra-grupos</b>	15357,579	323	47,547		
<b>Total</b>	15757,756	327			

**Tabla CIXII. Correlaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: GPT**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	1,87	1,229	1,000	-1,61	5,34
	ACM	2,21	1,201	,662	-1,18	5,61
	DRSP	,52	1,193	1,000	-2,85	3,90
	CONTROL	-,72	1,219	1,000	-4,16	2,73
<b>ENG</b>	NGNM	-1,87	1,229	1,000	-5,34	1,61
	ACM	,35	1,211	1,000	-3,08	3,77
	DRSP	-1,34	1,203	1,000	-4,74	2,06
	CONTROL	-2,59	1,229	,361	-6,06	,89
<b>ACM</b>	NGNM	-2,21	1,201	,662	-5,61	1,18
	ENG	-,35	1,211	1,000	-3,77	3,08
	DRSP	-1,69	1,174	1,000	-5,01	1,63
	CONTROL	-2,93	1,201	,152	-6,33	,46
<b>DRSP</b>	NGNM	-,52	1,193	1,000	-3,90	2,85
	ENG	1,34	1,203	1,000	-2,06	4,74
	ACM	1,69	1,174	1,000	-1,63	5,01
	CONTROL	-1,24	1,193	1,000	-4,61	2,13

<b>CONTROL</b>	NGNM	,72	1,219	1,000	-2,73	4,16
	ENG	2,59	1,229	,361	-,89	6,06
	ACM	2,93	1,201	,152	-,46	6,33
	DRSP	1,24	1,193	1,000	-2,13	4,61

### 2.36. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: GOT

El resultado analítico medio total en la determinación de GOT es de 22,5 U/L (Tabla CXIII).

**Tabla CXIII. Estadísticos descriptivos para la variable GOT**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Lim Inf	Lim Sup		
<b>NGNM</b>	64	21,81	5,540	,693	20,43	23,20	1	36
<b>ENG</b>	62	21,77	4,782	,607	20,56	22,99	14	36
<b>ACM</b>	68	23,09	4,613	,559	21,97	24,20	13	34
<b>DRSP</b>	70	21,51	3,492	,417	20,68	22,35	10	28
<b>CONTROL</b>	64	22,06	5,503	,688	20,69	23,44	13	43
<b>Total</b>	328	22,05	4,823	,266	21,53	22,58	1	43

Tras la aplicación de la prueba de igualdad de varianzas se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos respecto a las cifras de GOT ( $p=0,359$ ) (Tablas CXV y CXVII).

**Tabla CXIV. Prueba de igualdad de varianzas (ANOVA) para la variable GOT**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	101,717	4	25,429	1,095	,359
<b>Intra-grupos</b>	7503,295	323	23,230		
<b>Total</b>	7605,012	327			

**Tabla CXVI. Comparaciones múltiples (Bonferroni) – Variable dependiente: GOT**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
NGNM	ENG	,04	,859	1,000	-2,39	2,47
	ACM	-1,28	,839	1,000	-3,65	1,10
	DRSP	,30	,834	1,000	-2,06	2,65
	CONTROL	-,25	,852	1,000	-2,66	2,16
ENG	NGNM	-,04	,859	1,000	-2,47	2,39
	ACM	-1,31	,846	1,000	-3,71	1,08
	DRSP	,26	,841	1,000	-2,12	2,64
	CONTROL	-,29	,859	1,000	-2,72	2,14
ACM	NGNM	1,28	,839	1,000	-1,10	3,65
	ENG	1,31	,846	1,000	-1,08	3,71
	DRSP	1,57	,821	,560	-,75	3,89
	CONTROL	1,03	,839	1,000	-1,35	3,40
DRSP	NGNM	-,30	,834	1,000	-2,65	2,06
	ENG	-,26	,841	1,000	-2,64	2,12
	ACM	-1,57	,821	,560	-3,89	,75
	CONTROL	-,55	,834	1,000	-2,90	1,81
CONTROL	NGNM	,25	,852	1,000	-2,16	2,66
	ENG	,29	,859	1,000	-2,14	2,72
	ACM	-1,03	,839	1,000	-3,40	1,35
	DRSP	,55	,834	1,000	-1,81	2,90

**2.37. Pruebas de Homogeneidad de varianzas para la variable: Creatinina (Creat)**

En la determinación de creatinina los valores obtenidos se encuentran dentro de la normalidad (Tabla CVII).

**Tabla CVII. Estadísticos descriptivos para la variable Creatinina**

	N	Media	Desviación típica	Error típico	IC para la media al 95%			
					Lim Inf	Lim Sup	Min	Max
NGMN	64	0,938	0,079	0,010	0,918	0,958	0,800	1,100
ENG	62	0,939	0,105	0,013	0,912	0,965	0,700	1,100
ACM	68	0,941	0,078	0,009	0,922	0,960	0,800	1,100
DRSP	70	0,957	0,121	0,014	0,928	0,986	0,500	1,200
CONTROL	64	0,912	0,065	0,008	0,896	0,929	0,800	1,100
<b>Total</b>	328	0,938	0,093	0,005	0,928	0,948	0,500	1,200

Mediante la prueba de igualdad de varianzas aplicada a los valores obtenidos de creatinina, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos.

**Tabla CVIII. Prueba de igualdad de varianzas para la variable Creat**

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
<b>Inter-grupos</b>	323,614	4	80,903	2,104	,080
<b>Intra-grupos</b>	12420,613	323	38,454		
<b>Total</b>	12744,227	327			

**Tabla CIX. Comparaciones múltiples (Bonferroni) - Variable dependiente: Creat**

(I) Grupos de tratamiento	(J) Grupos de tratamiento	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Lim Sup	Lim Inf
<b>NGNM</b>	ENG	2,5054	1,10502	,240	-,6179	5,6286
	ACM	2,5029	1,07997	,211	-,5496	5,5554
	DRSP	2,4869	1,07247	,210	-,5444	5,5182
	CONTROL	2,5316	1,09621	,216	-,5668	5,6300
<b>ENG</b>	NGNM	-2,5054	1,10502	,240	-5,6286	,6179
	ACM	-,0025	1,08891	1,000	-3,0802	3,0753
	DRSP	-,0184	1,08146	1,000	-3,0751	3,0383
	CONTROL	,0262	1,10502	1,000	-3,0971	3,1495
<b>ACM</b>	NGNM	-2,5029	1,07997	,211	-5,5554	,5496
	ENG	,0025	1,08891	1,000	-3,0753	3,0802
	DRSP	-,0160	1,05586	1,000	-3,0003	2,9684
	CONTROL	,0287	1,07997	1,000	-3,0238	3,0812
<b>DRSP</b>	NGNM	-2,4869	1,07247	,210	-5,5182	,5444
	ENG	,0184	1,08146	1,000	-3,0383	3,0751
	ACM	,0160	1,05586	1,000	-2,9684	3,0003
	CONTROL	,0446	1,07247	1,000	-2,9866	3,0759
<b>CONTROL</b>	NGNM	-2,5316	1,09621	,216	-5,6300	,5668
	ENG	-,0262	1,10502	1,000	-3,1495	3,0971
	ACM	-,0287	1,07997	1,000	-3,0812	3,0238
	DRSP	-,0446	1,07247	1,000	-3,0759	2,9866



### 3. GRUPO DE NORELGESTROMINA/EE – ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos, bioquímicos, hematológicos y de coagulación incluidos en el estudio de las usuarias incluidas en el grupo de tratamiento anticonceptivo de administración transdérmica que contiene EE/NGMN. En la siguiente Tabla se resumen los datos de la prueba T, para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

**Tabla CX. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 meses**

Variables	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia				
				Superior	Inferior			
Peso	-0,287	2,457	0,312	-0,911	0,337	-0,920	61	0,361
Altura	0,032	0,404	0,051	-0,070	0,135	0,629	61	0,531
IMC	-0,032	0,868	0,110	-0,253	0,188	-0,293	61	0,771
PAS	-6,129	8,656	1,099	-8,327	-3,931	-5,575	61	0,000001*
PAD	-3,839	8,482	1,077	-5,993	-1,685	-3,564	61	0,001*
Hb-I	0,229	0,531	0,067	0,094	0,364	3,395	61	0,001*
Hb-II	0,255	1,728	0,219	-0,184	0,694	1,161	61	0,25
Hb-III	0,171	1,581	0,201	-0,231	0,573	0,851	61	0,398
Hematocrito	0,726	1,814	0,230	0,265	1,186	3,151	61	0,003*
VCM	0,190	1,816	0,231	-0,271	0,652	0,825	61	0,413
GR	0,066	0,198	0,025	0,016	0,116	2,631	61	0,011*
ADE	0,077	1,910	0,243	-0,408	0,562	0,319	61	0,751
Leucocitos	0,441	1,396	0,177	0,086	0,795	2,486	61	0,016*
Plaquetas	-12,484	40,117	5,095	-22,672	-2,296	-2,450	61	0,017*
IDP	0,131	0,506	0,064	0,002	0,259	2,032	61	0,046*
% EOS	0,226	1,484	0,189	-0,151	0,603	1,198	61	0,236
% BAS	0,139	0,321	0,041	0,057	0,220	3,407	61	0,001*
% Linfocitos	1,732	10,693	1,358	-0,983	4,448	1,276	61	0,207
VSG	-1,129	5,872	0,746	-2,620	0,362	-1,514	61	0,135
Glu	2,387	7,634	0,969	0,448	4,326	2,462	61	0,017*
Col-Tot	-11,548	24,930	3,166	-17,879	-5,217	-3,648	61	0,0005*
Col-HDL	-7,742	10,046	1,276	-10,293	-5,191	-6,068	61	0,0000001*
Col-LDL	-0,387	21,018	2,669	-5,725	4,950	-0,145	61	0,885
TG	-17,323	34,695	4,406	-26,134	-8,512	-3,931	61	0,00022*
IA	1,087	5,746	0,730	-0,372	2,546	1,490	61	0,141
AP	-3,516	9,436	1,198	-5,912	-1,120	-2,934	61	0,005*
TTPa	0,932	1,808	0,230	0,473	1,391	4,060	61	0,00014*
Control-TTPa	0,216	0,678	0,086	0,044	0,388	2,510	61	0,015*
INR	0,026	0,059	0,007	0,011	0,041	3,448	61	0,001*
Fibrinógeno	-28,506	76,527	9,719	-47,941	-9,072	-2,933	61	0,005*
GPT	0,903	11,473	1,457	-2,010	3,817	0,620	61	0,538
GOT	3,000	7,382	0,937	1,125	4,875	3,200	61	0,002*
Creatinina	-0,058	0,080	0,010	-0,078	-0,037	-5,661	61	0,0000004*

\* La diferencia de significativa al nivel .05.

### 3.1. Efectos de la combinación NGNM/EE en los parámetros clínicos y antropométricos

#### 3.1.1 Efectos sobre el peso

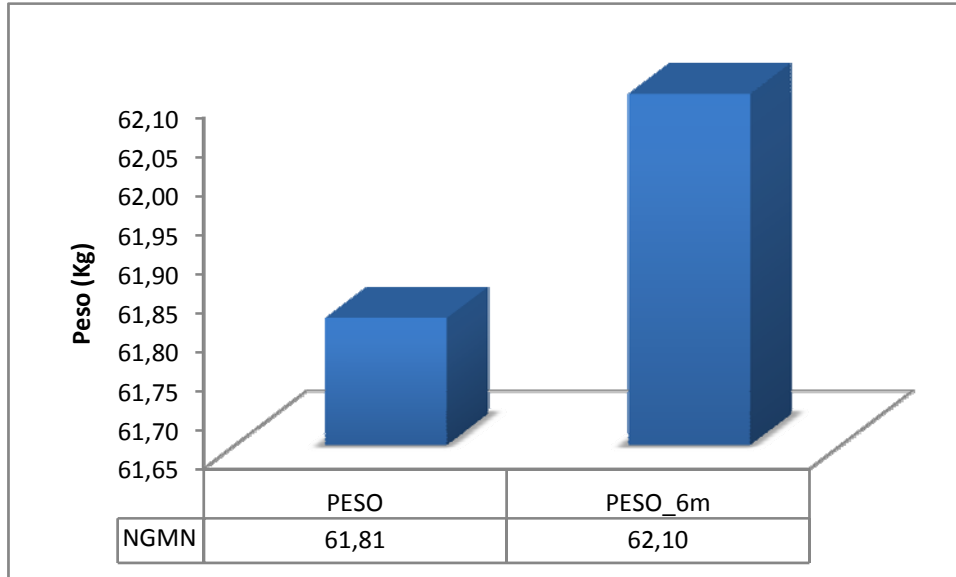


Figura 11. Efectos sobre el peso corporal de la combinación EE/NGMN.

En la Figura 11, se observa un aumento de peso de 287 gramos que no es estadísticamente significativo ( $p=0,361$ ), careciendo de repercusión clínica.

#### 3.1.2. Efectos sobre el IMC

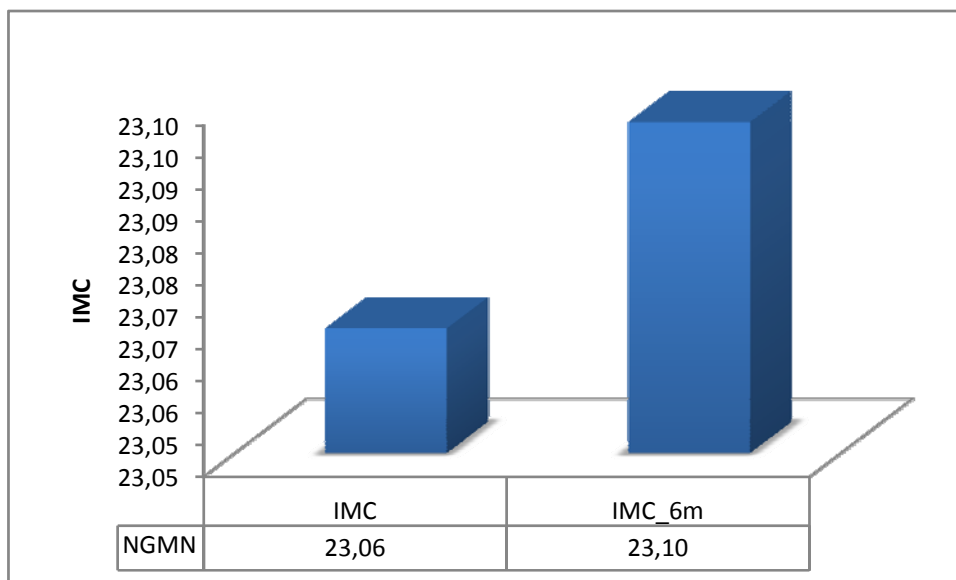
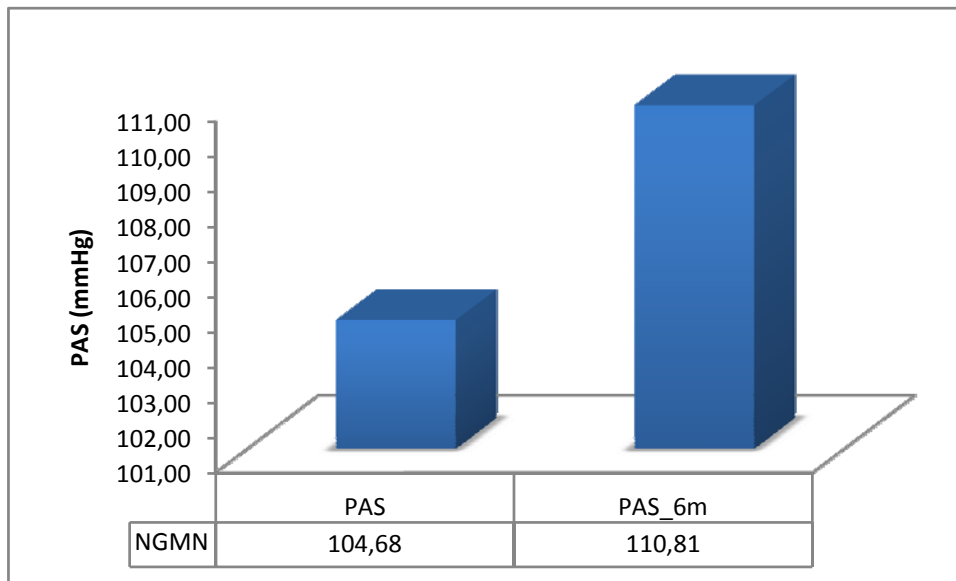


Figura 12. Efectos de la combinación EE/NGMN sobre el IMC.

En la Figura 12 se observa un aumento del 0,04 sin significación estadística ( $p=0,771$ ), ni clínica.

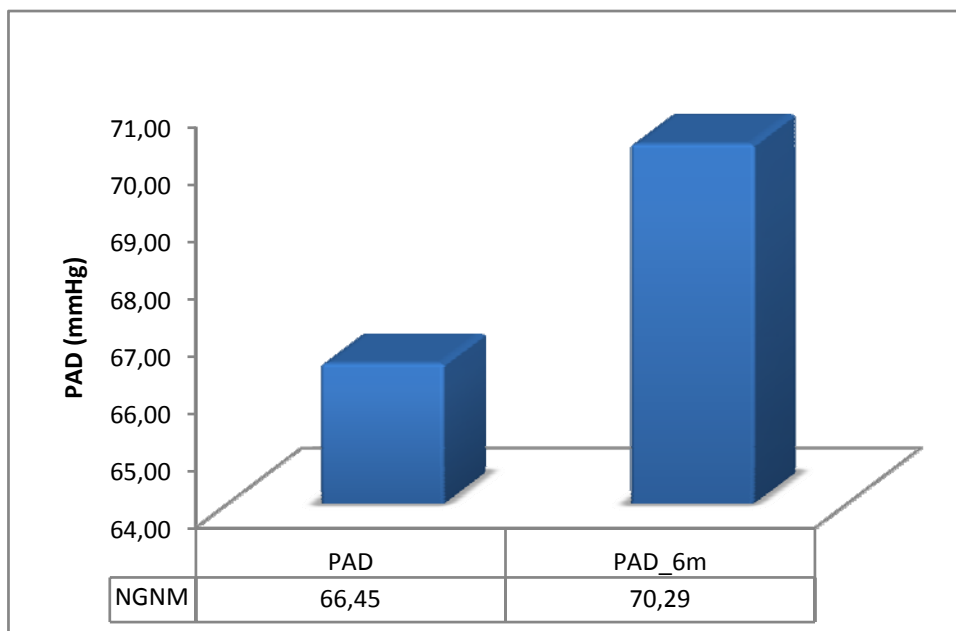
### 3.1.3. Efectos sobre la PAS



**Figura 13. Efectos de la combinación EE/NGMN sobre la PAS.**

Se observa un aumento de cerca de 6,12 mmHg de la PAS, estadísticamente significativo ( $p=0,00000001$ ), coincidente con los estudios realizados con anticonceptivos hormonales combinados en la evaluación de este parámetro.

### 3.1.4 Efectos sobre la PAD



**Figura 14. Efectos de la combinación EE/NGMN sobre la PAD.**

Se observa un aumento de cerca de 3,83 mmHg en la PAD, que resultando estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ) es clínicamente intrascendente (Figura 14).

### 3.2 Efecto de la combinación NGNM/EE sobre parámetros hematológicos

#### 3.2.1 Efectos del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina

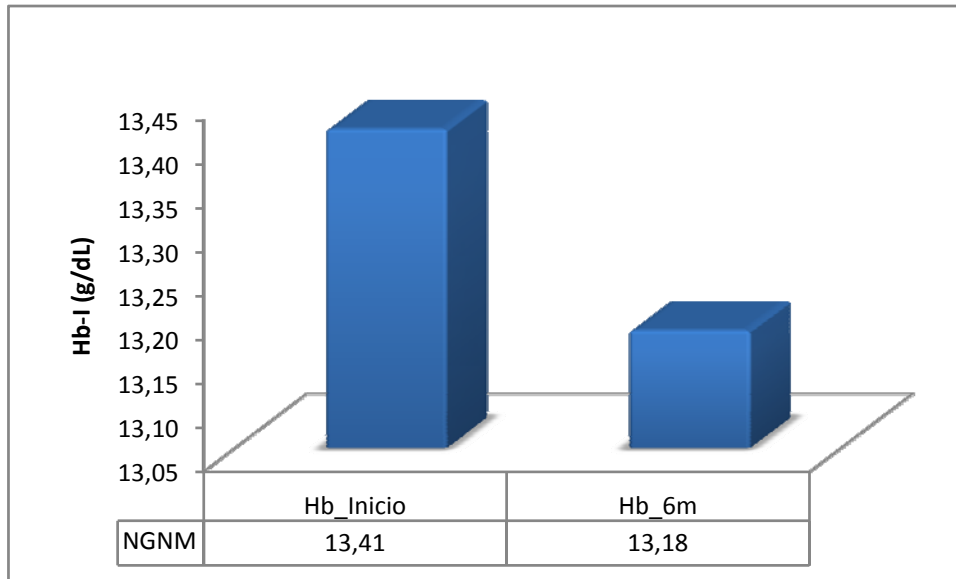


Figura 15. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de Hb (g/dL)

En la Figura 15 se evidencia una disminución de la concentración de Hb en 0,3 g/dL estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ), aunque clínicamente no es relevante.

#### 3.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II)

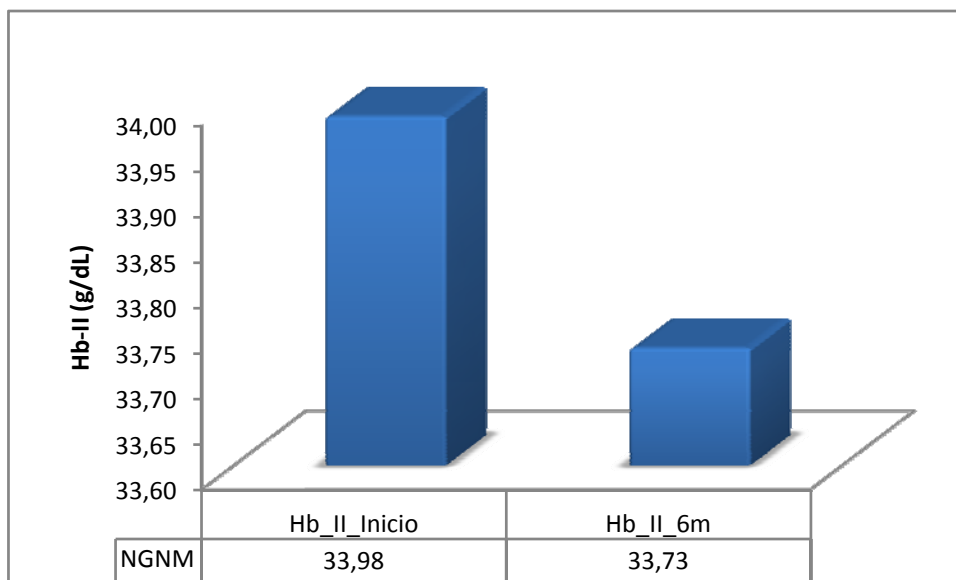


Figura 16. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la CHCM (g/dL).

Se observa una disminución de la CHCM de 0,25 g/dL estadísticamente no significativa ( $p=0,25$ ) y sin repercusión clínica alguna.

### 3.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM;Hb-III)

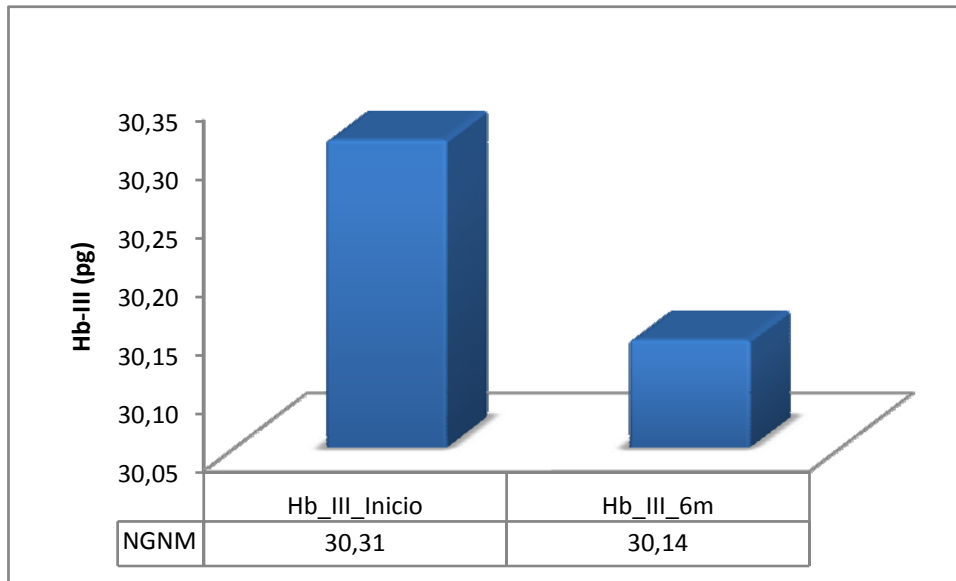


Figura 17. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la HCM (pg)

Se observa una disminución de 0,17 pg en la cifra de HCM ( $p=0,398$ ), clínicamente y estadísticamente irrelevante.

### 3.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM;Hb-III)

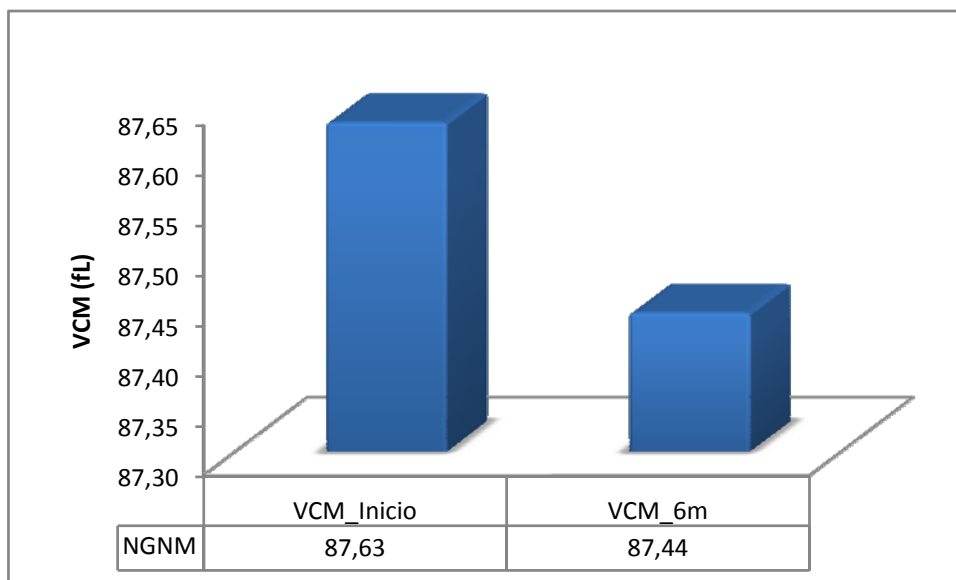


Figura 18. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el VCM (fL).

Como se puede apreciar en la Figura 18, se demuestra una pequeña disminución del VCM, sin significación estadística ( $p=0,413$ ) ni clínica.

### 3.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito

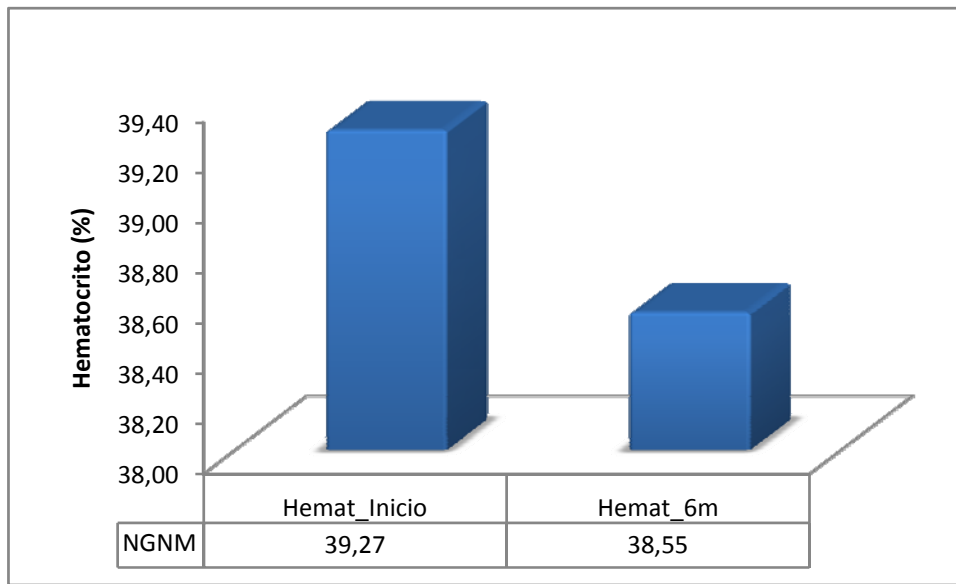


Figura 19. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el hematocrito (%).

Se pone de manifiesto una disminución del hematocrito de 0,72 % estadísticamente significativo ( $p=0,03$ ), pero sin efecto clínico alguno (Figura 19).

### 3.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos

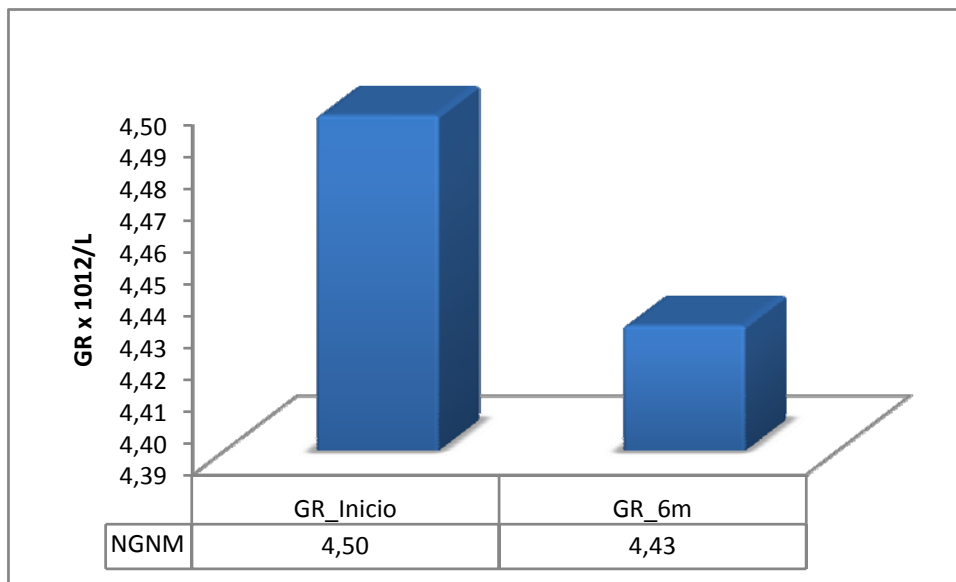
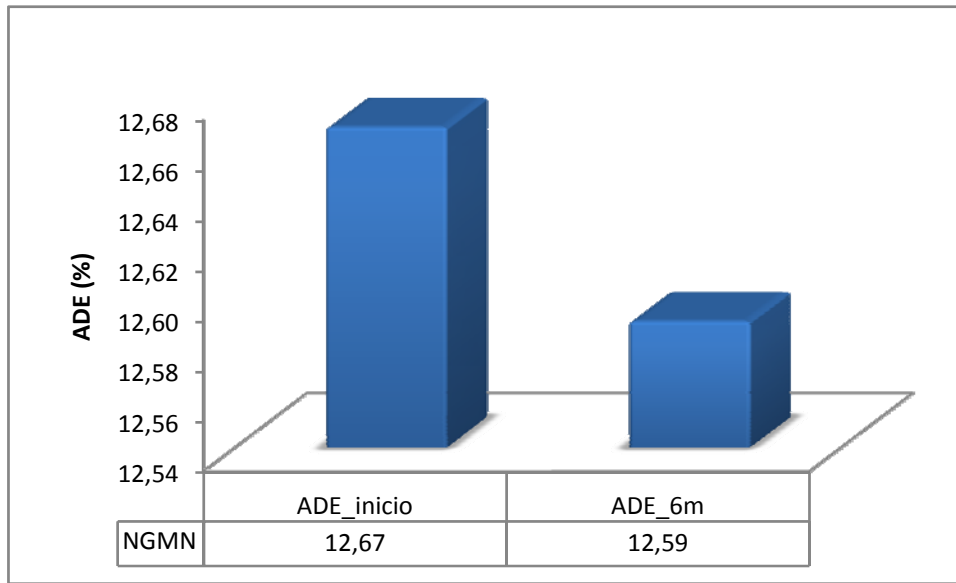


Figura 20. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el recuento de glóbulos rojos.

Se demuestra una leve disminución del número de glóbulos rojos (Figura 20), estadísticamente significativa ( $p=0,011$ ) sin producir efecto clínico alguno.

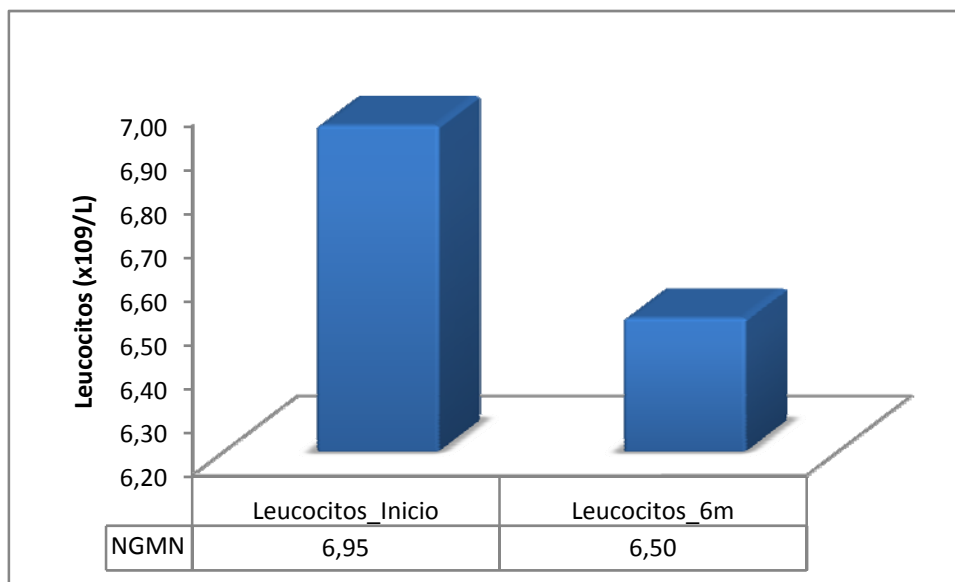
### 3.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitaria o Área de Dispersión Eritrocitaria (ADE)



**Figura 21. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el ADE (%).**

Como se puede observar en la Figura 21. Se pone de manifiesto una ligera disminución del ADE del 0,07 % ( $p=0,751$ ), clinicamente irrelevante.

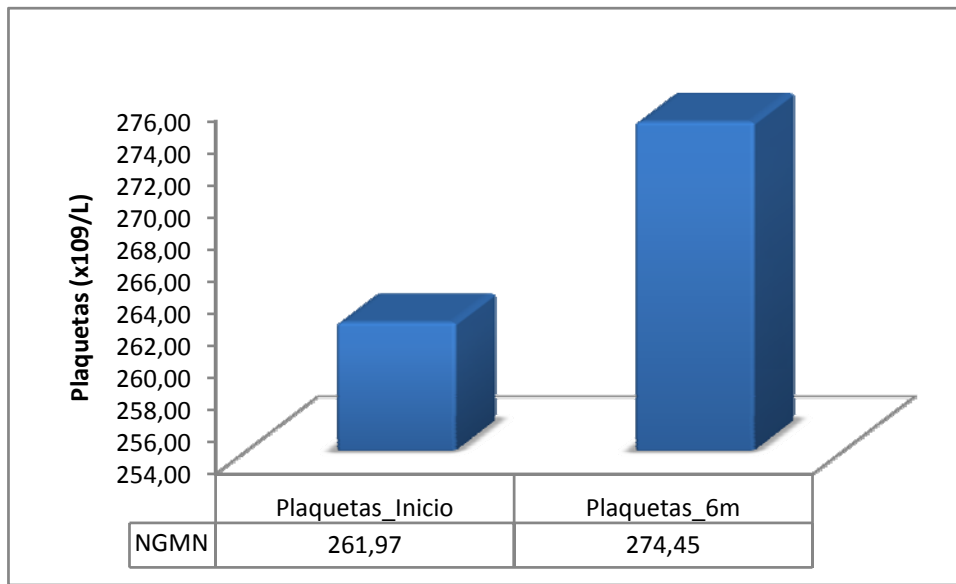
### 3.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos



**Figura 22. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el recuento de leucocitos.**

Se evidencia una pequeña disminución en el número de leucocitos, estadísticamente significativa ( $p=0,016$ ), pero sin repercusión clínica alguna (Figura 22).

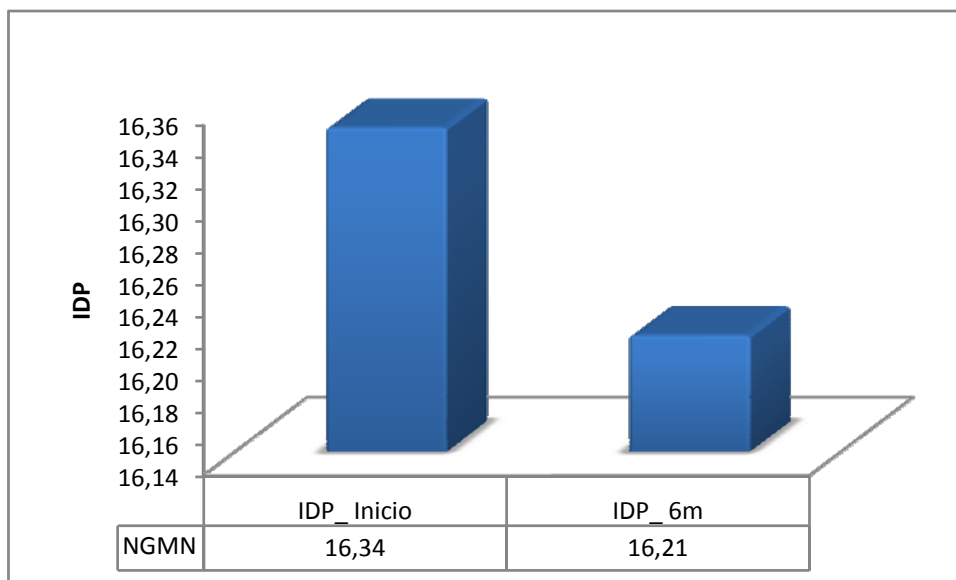
### 3.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas



**Figura 23. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el recuento de plaquetas.**

Se observa un aumento leve del número de plaquetas, que siendo estadísticamente significativo ( $p=0,017$ ), carece de efectos clínicos, estando las cifras dentro del rango de la normalidad (Figura 23).

### 3.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP



**Figura 24. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el IDP.**

En la Figura 24 se observa un descenso del IDP estadísticamente significativo ( $p=0,046$ ), pero sin traducción clínica.



### 3.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos

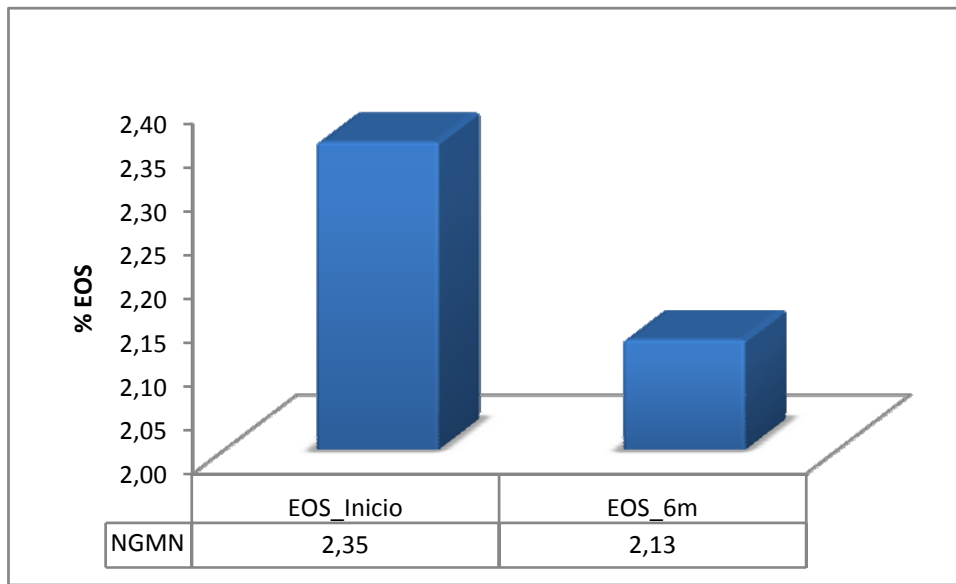


Figura 25. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el % de eosinófilos.

Aunque se observa un descenso del % de eosinófilos (Figura 25), este no es estadísticamente significativo ( $p=0,236$ ) ni clínicamente relevante.

### 3.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos

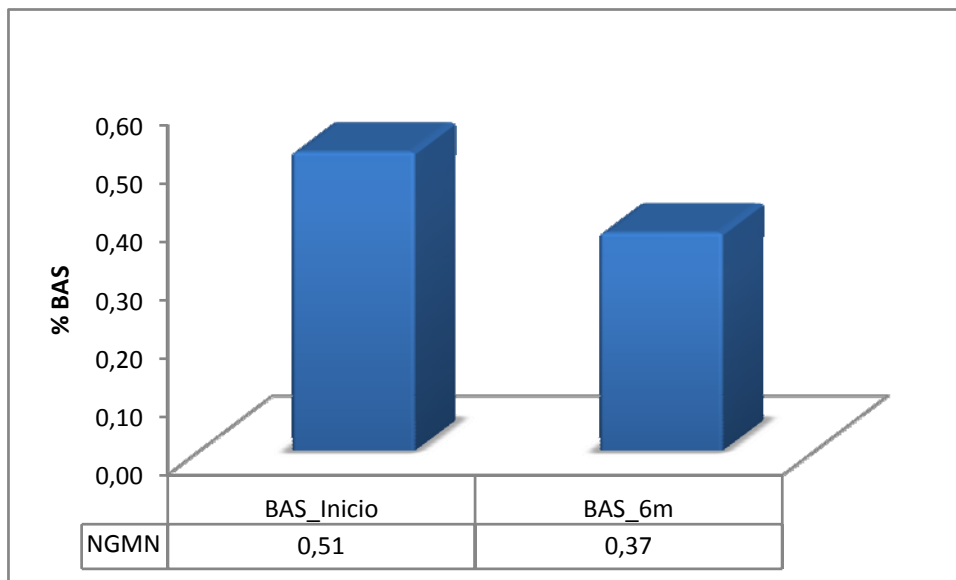


Figura 26. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el % de basófilos

A pesar de observar un leve descenso del % de basófilos y resultar estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ), no se ha encontrado relevancia clínica en el mismo (Figura 26).

### 3.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos

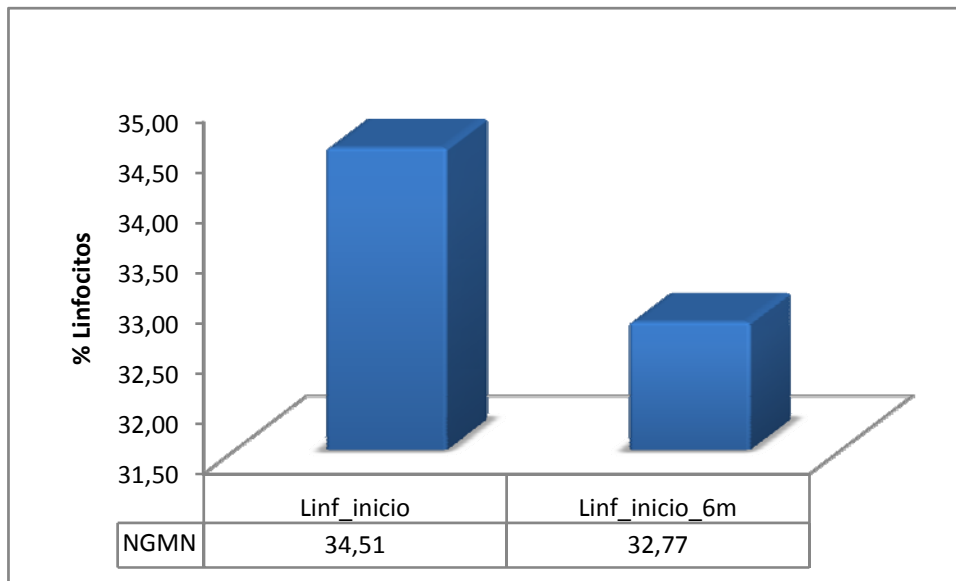


Figura 27. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el % de linfocitos.

A pesar de observar un leve descenso del % de basófilos y resultar estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ), no se ha encontrado relevancia clínica en el mismo (Figura 27).

### 3.2.14 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG)

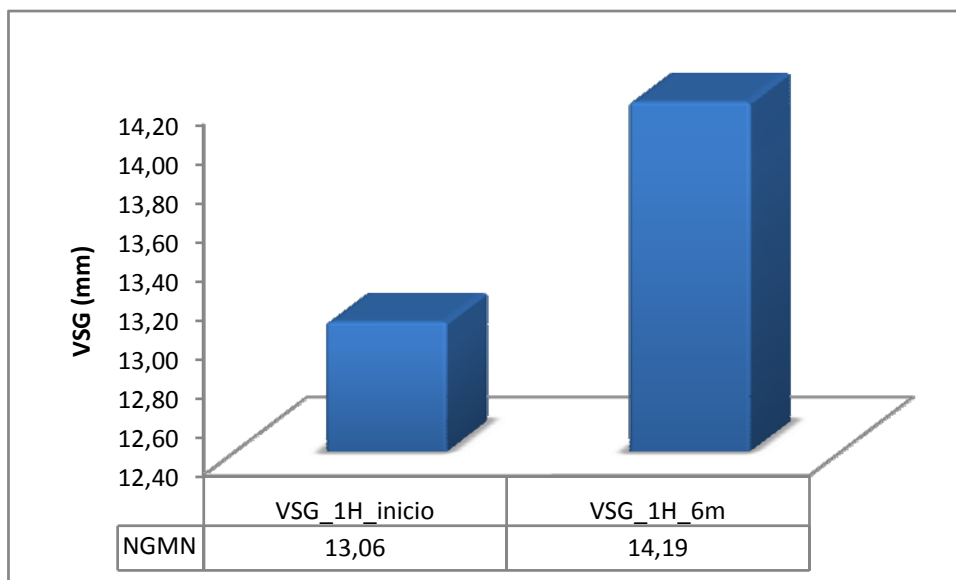


Figura 28. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el VSG (mm).

Se pone de manifiesto un aumento de la VSG (0,66), que no es estadísticamente significativo ( $p=0,07$ ) ni clínicamente relevante (Figura 28).

### 3.3 Efectos de la combinación NGMN/EE en los parámetros bioquímicos

#### 3.3.1 Concentración de glucosa

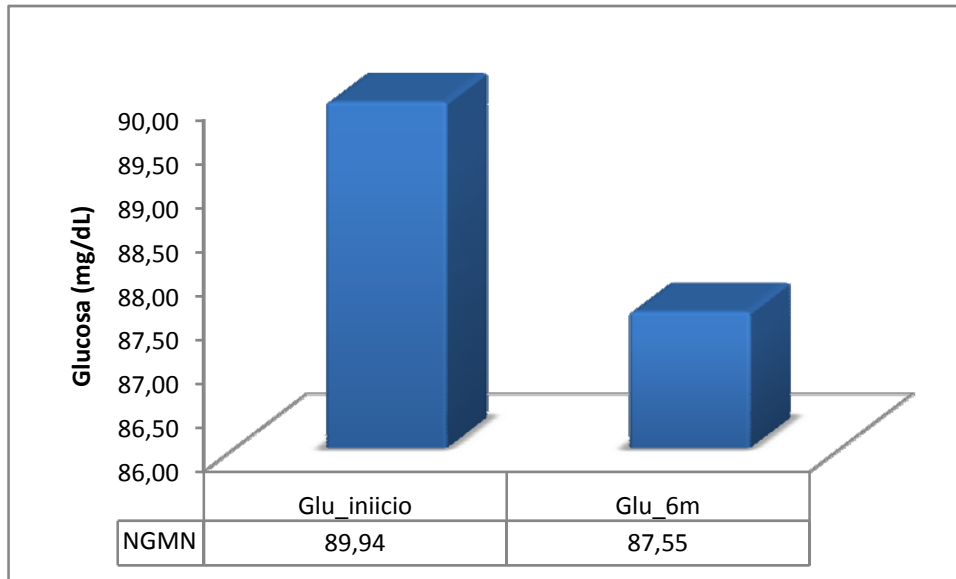


Figura 29. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de glucosa (mg/dL).

Aunque se observa una disminución de la glucosa estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ), no tiene repercusiones clínicas, estando las cifras dentro del rango de la normalidad (Figura 29).

#### 3.3.2 Colesterol Total

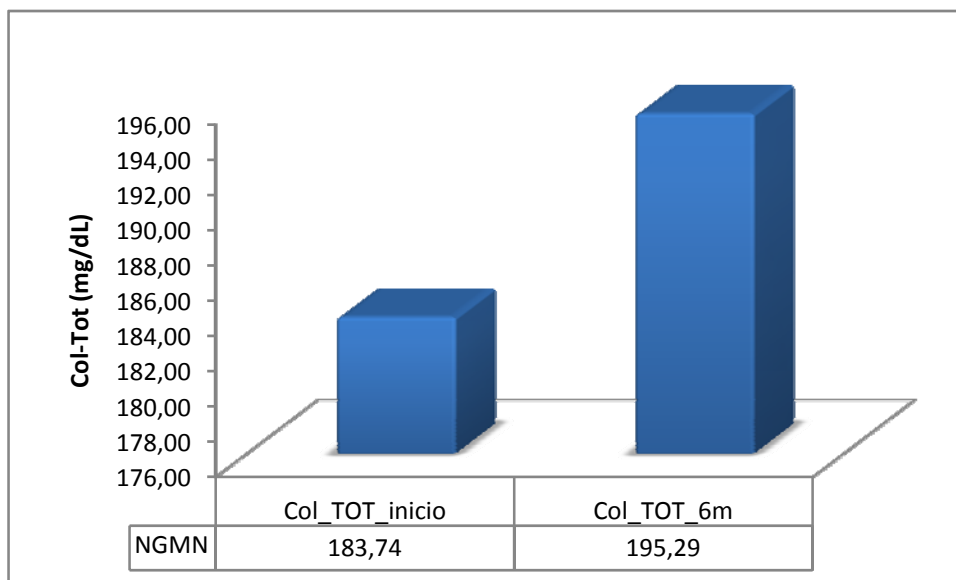
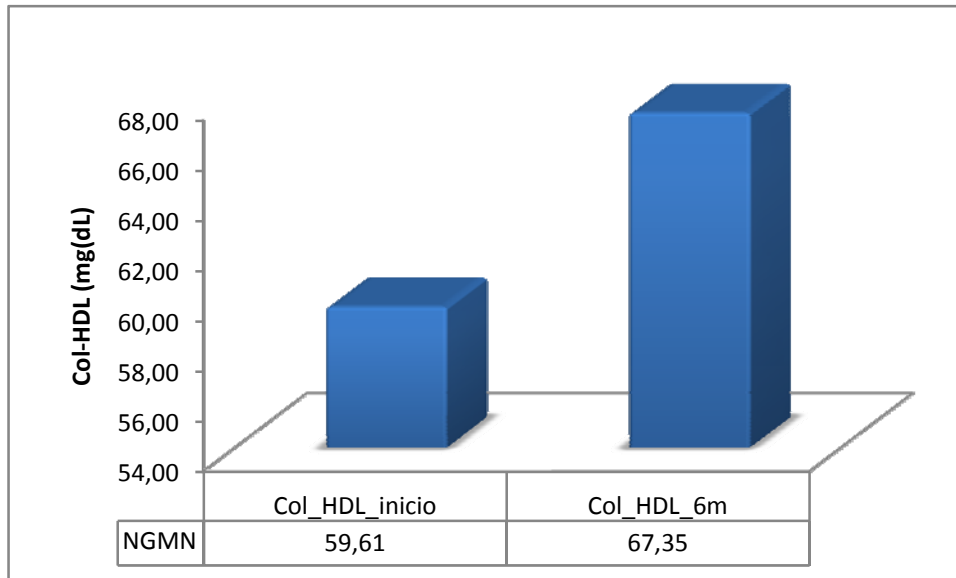


Figura 30. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de colesterol total (mg/dL).

En la Figura 30 se observa un aumento del Colesterol total en sangre de 11,54 mg/dL, que a pesar de ser estadísticamente significativo ( $p=0,0005$ ), carece de relevancia clínica apreciable.

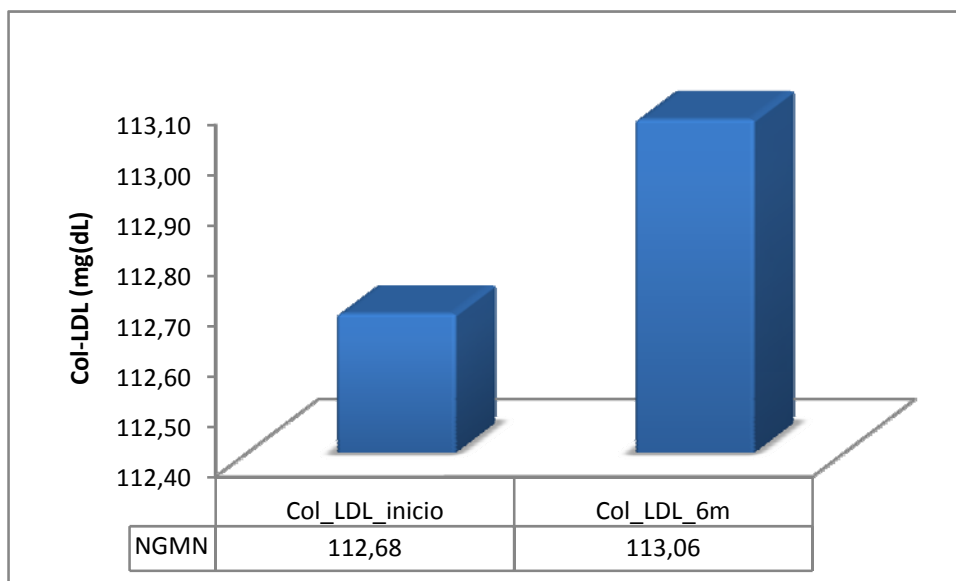
### 3.3.3 Colesterol HDL



**Figura 31. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de colesterol HDL.**

Se demuestra un aumento del colesterol HDL estadísticamente significativo ( $p=0,000001$ ) pero clínicamente irrelevante (Figura 31).

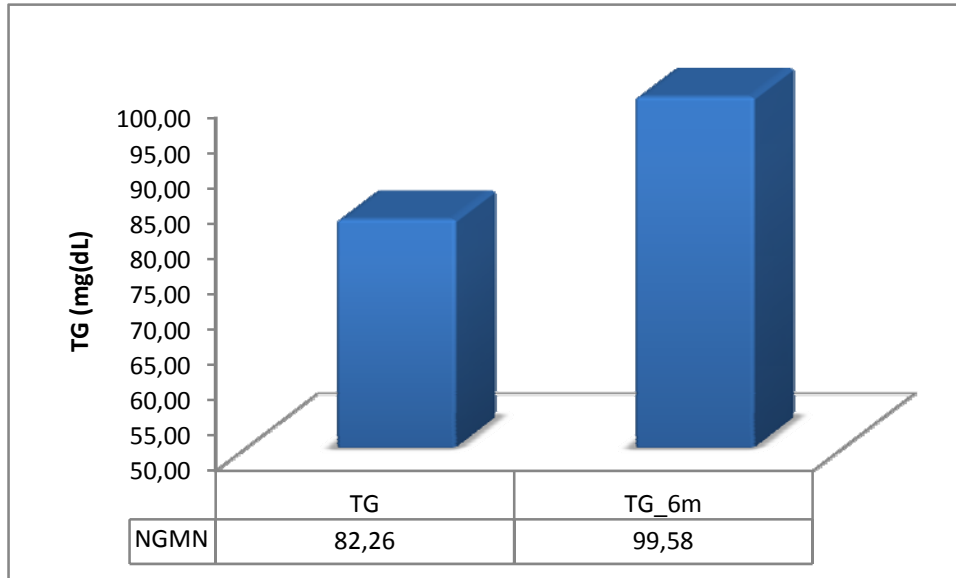
### 3.3.4 Colesterol LDL



**Figura 32. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de colesterol LDL.**

Se observa un ligero ascenso del colesterol LDL sin significación estadística ( $p=0,885$ ) y sin repercusión clínica (Figura 32).

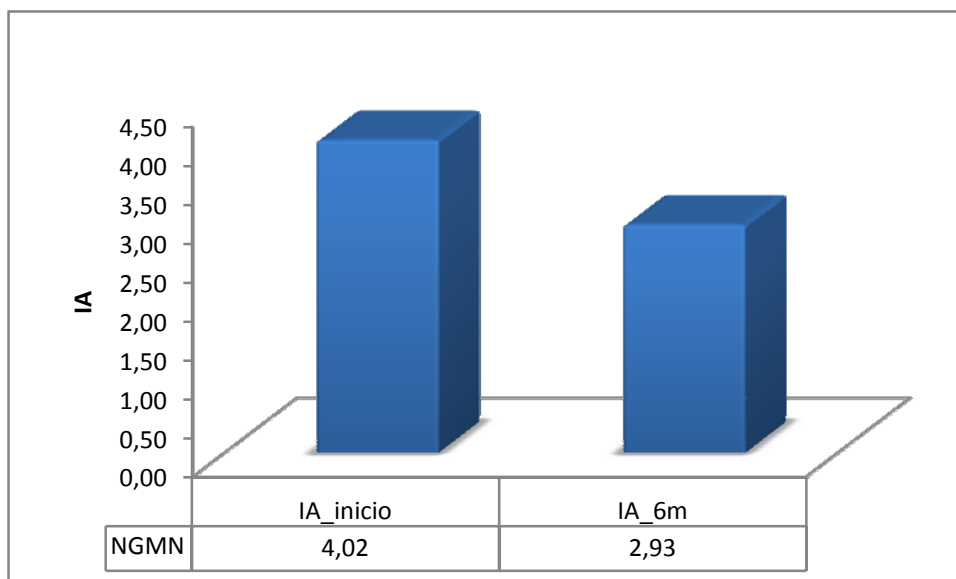
### 3.3.5 Triglicéridos



**Figura 33. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de triglicéridos (mg/dL).**

Se observa un aumento de los triglicéridos, el cual pese a ser estadísticamente significativo ( $p=0,003$ ), carece de efectos clínicos y es coincidente con los resultados de otros trabajos que han determinado este parámetro (Figura 33).

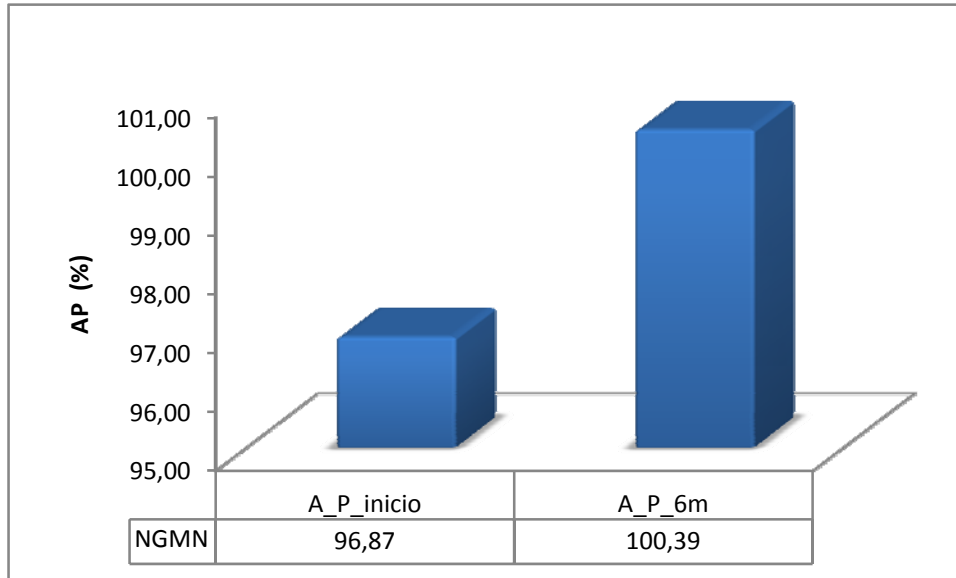
### 3.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA)



**Figura 34. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el índice de aterogenicidad.**

Se observa una disminución del IA sin significación estadística ( $p=0,12$ ), ni relevancia clínica (Figura 34).

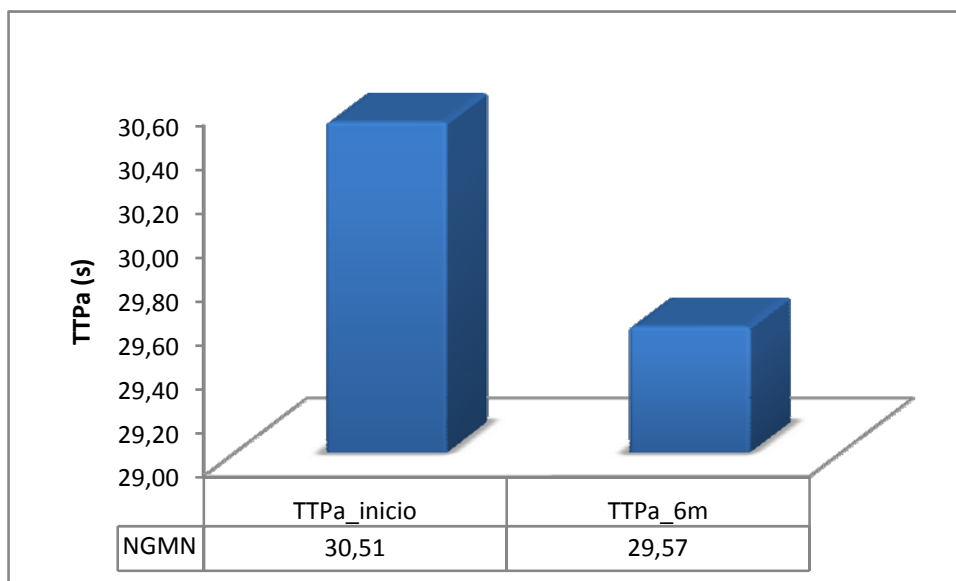
### 3.3.7 Actividad de protrombina (AP)



**Figura 35. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la actividad de protrombina (%).**

Se demuestra un aumento de la actividad de protrombina del 3 % estadísticamente significativo ( $p=0,005$ ), que no tiene clínicamente repercusión en el sistema hemostático (Figura 35).

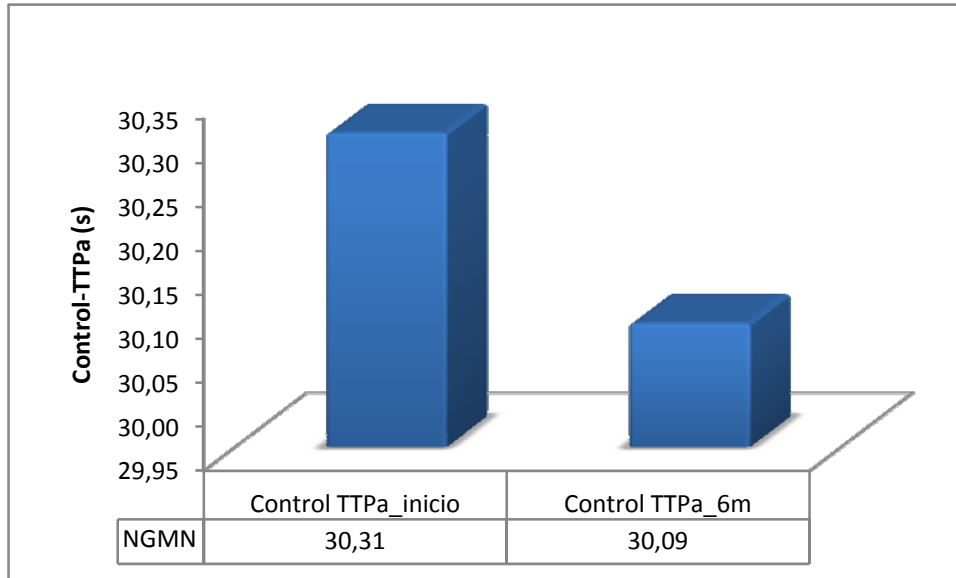
### 3.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa)



**Figura 36. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la TTPa (s).**

Se observa una disminución estadísticamente significativa de la TTPa en cerca de 1s ( $p=0,00014$ ), que no muestra efecto clínico relevante (Figura 36).

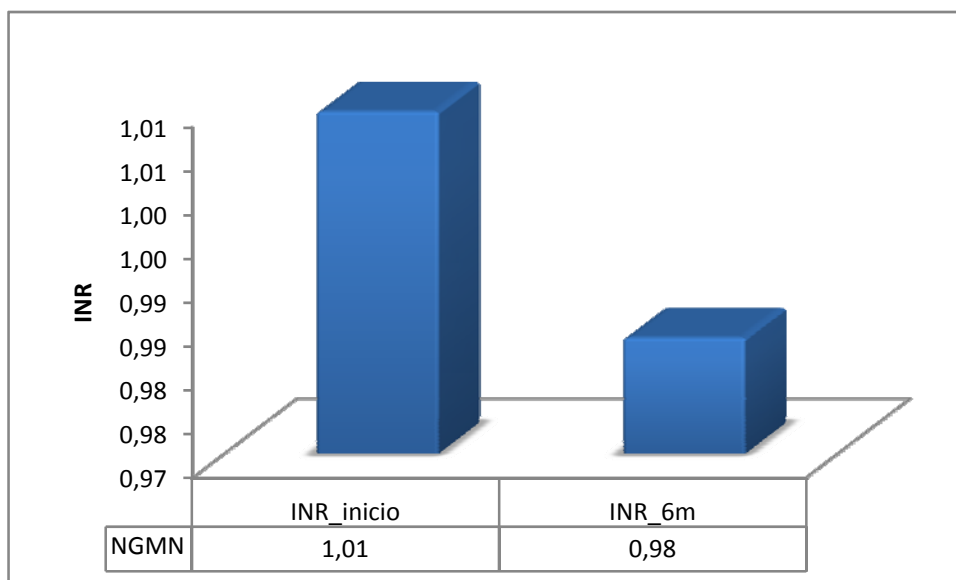
### 3.3.9 Control TTPa



**Figura 37. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el control de TTPa (s).**

Se demuestra una disminución estadísticamente significativa del control de TTPa en cerca de 0,2s (Figura 37).

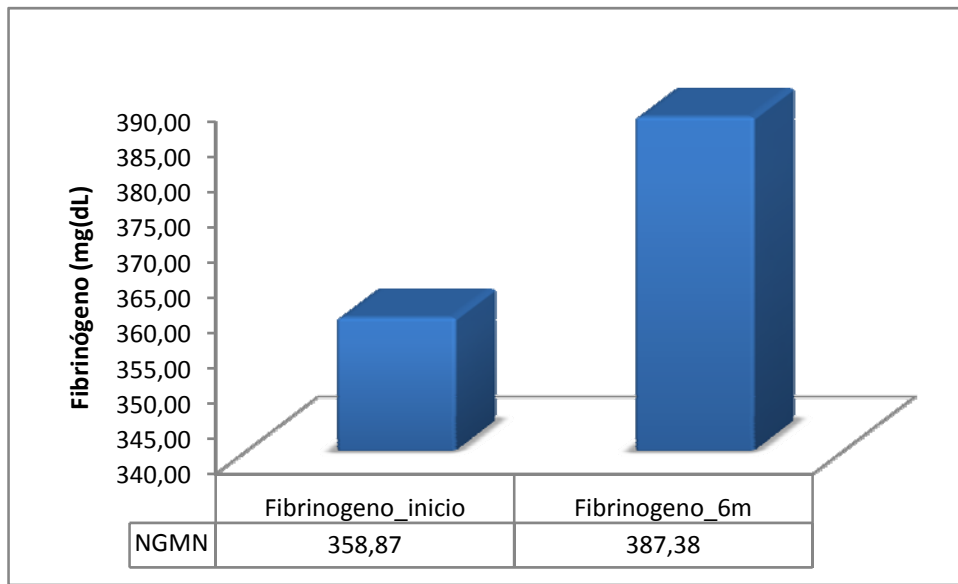
### 3.3.10 INR



**Figura 38. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre el INR.**

Se objetiva un descenso de 0,03 en el INR que resulta estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ), pero sin, a priori, relevancia clínica (Figura 38).

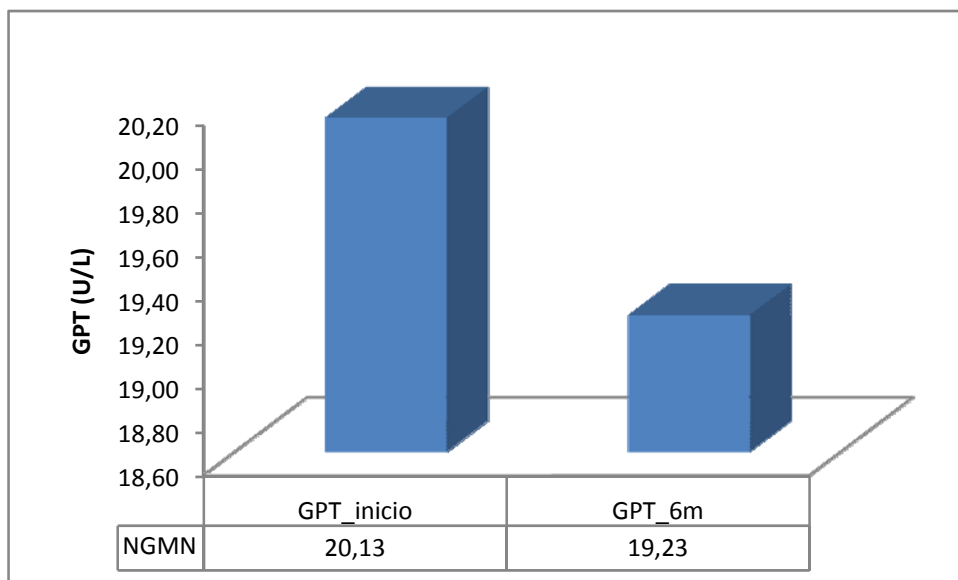
### 3.3.11 Fibrinogeno



**Figura 39. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de fibrinogeno.**

En la Figura 39 se observa un aumento de 25 mg/dL del fibrinogeno ( $p=0,005$ ) que siendo estadísticamente significativo, se mantiene en cifras que están dentro del rango de la normalidad, y que resultan coincidentes con otros estudios realizados a este respecto.

### 3.3.12 GPT

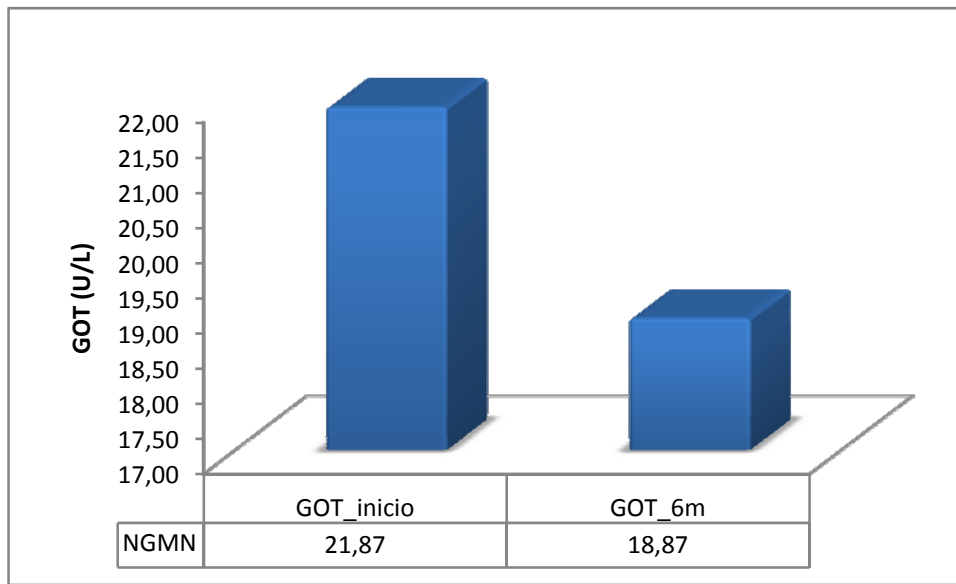


**Figura 40 Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de GPT (U/L).**

Se evidencia una disminución de 0,9 U/L ( $p=0,538$ ), que carece de significación estadística y repercusión clínica (Figura 40).



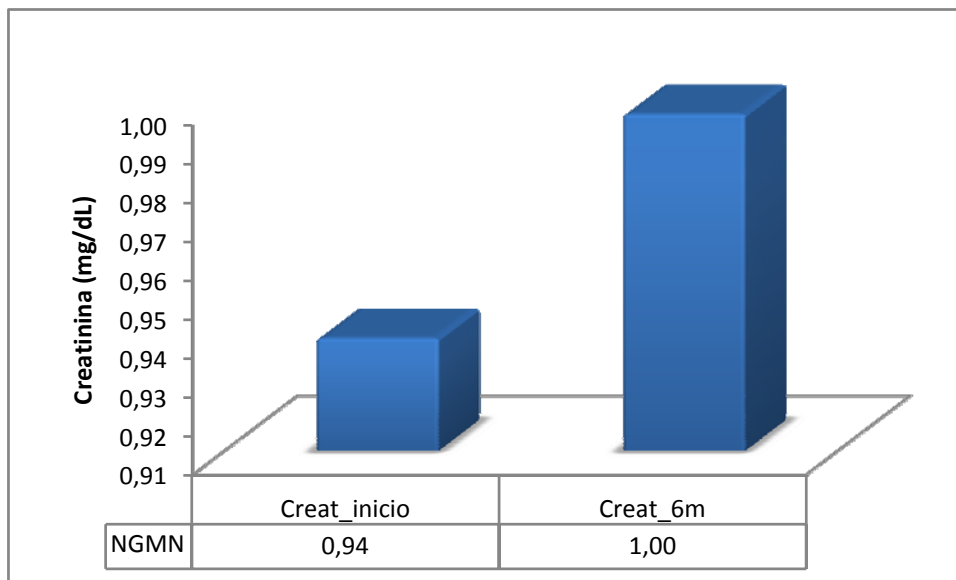
### 3.3.13 GOT



**Figura 41. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de GOT.**

Se manifiesta una disminución de 3 U/L, que siendo estadísticamente significativa ( $p=0,002$ ), no posee importancia clínica (Figura 41).

### 3.3.14 Creatinina



**Figura 42. Efectos de la combinación NGMN/EE sobre la concentración de creatinina.**

Se observa un leve aumento de 0,06 mg/dL en los niveles de creatinina, que resulta ser estadísticamente significativo ( $p=0,0000000004$ ) (Figura 42).

#### 4. GRUPO DE ETONOGESTREL / ETINILESTRADIOL – ADMINISTRACIÓN VAGINAL

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos, bioquímicos, hematológicos y de coagulación incluidos en el estudio. En la Tabla CXI se resumen los datos de la prueba T para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

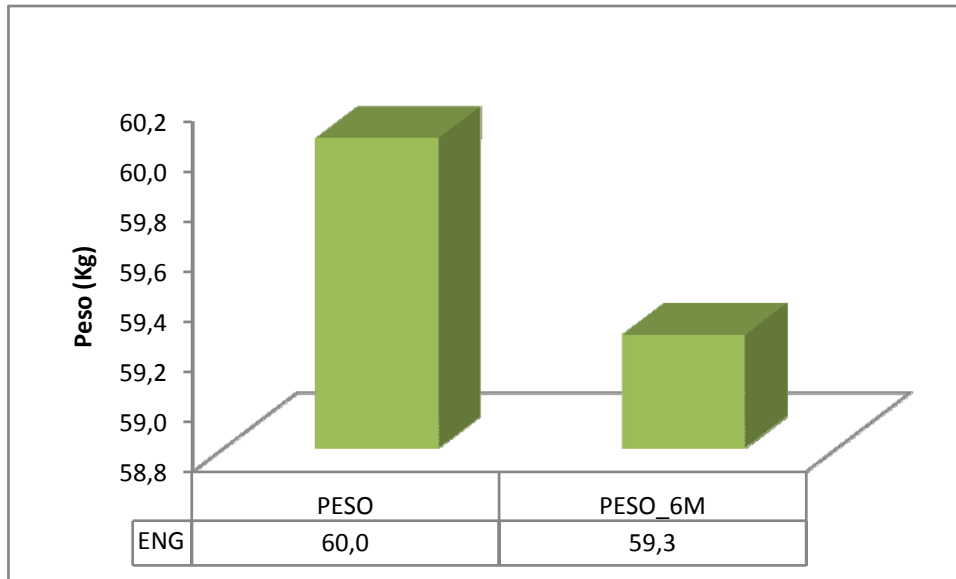
**Tabla CXI. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 meses**

	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
				Sup	Inf			
<b>Peso</b>	0,79	3,20	0,41	-0,04	1,61	1,90	59,00	0,062
<b>Altura</b>	5,13	29,26	3,72	-2,30	12,56	1,38	61,00	0,172
<b>IMC</b>	1,19	4,24	0,54	0,12	2,27	2,22	61,00	0,030*
<b>PAS</b>	-4,52	23,09	2,93	-10,38	1,35	-1,54	61,00	0,129
<b>PAD</b>	-5,65	16,73	2,12	-9,89	-1,40	-2,66	61,00	0,010*
<b>Hb-I</b>	0,62	2,23	0,28	0,05	1,18	2,18	61,00	0,033*
<b>Hb-II</b>	0,71	6,40	0,81	-0,91	2,34	0,88	61,00	0,385
<b>Hb-III</b>	1,32	5,54	0,70	-0,09	2,73	1,88	61,00	0,065
<b>VCM</b>	3,22	15,61	1,98	-0,75	7,18	1,62	61,00	0,110
<b>Hematocrito</b>	1,73	6,69	0,85	0,03	3,43	2,04	61,00	0,046*
<b>GR</b>	0,19	0,76	0,10	0,00	0,38	1,96	61,00	0,055
<b>ADE</b>	0,55	2,49	0,32	-0,08	1,18	1,73	61,00	0,088
<b>Leucocitos</b>	0,67	2,06	0,26	0,15	1,19	2,56	61,00	0,013*
<b>Plaquetas</b>	10,23	49,15	6,24	-2,26	22,71	1,64	61,00	0,107
<b>IDP</b>	0,52	2,94	0,37	-0,22	1,27	1,40	61,00	0,167
<b>% EOS</b>	0,03	1,32	0,17	-0,30	0,37	0,19	61,00	0,849
<b>% BAS</b>	0,08	0,35	0,04	0,00	0,17	1,91	61,00	0,061
<b>% LINF</b>	-0,26	12,81	1,63	-3,51	2,99	-0,16	61,00	0,873
<b>VSG</b>	-2,32	18,79	2,39	-7,09	2,45	-0,97	61,00	0,334
<b>GLU</b>	5,13	16,32	2,07	0,98	9,27	2,47	61,00	0,016*
<b>Col-Tot</b>	-5,26	36,21	4,60	-14,45	3,94	-1,14	61,00	0,257
<b>HDL</b>	-1,42	13,38	1,70	-4,82	1,98	-0,84	61,00	0,407
<b>LDL</b>	-0,19	25,35	3,22	-6,63	6,24	-0,06	61,00	0,952
<b>IA</b>	-0,83	5,29	0,67	-2,17	0,51	-1,23	61,00	0,222
<b>TG</b>	-7,48	32,50	4,13	-15,74	0,77	-1,81	61,00	0,075
<b>AP</b>	-2,64	30,17	3,83	-10,31	5,02	-0,69	61,00	0,493
<b>TTPa</b>	1,68	5,04	0,64	0,40	2,96	2,62	61,00	0,011*
<b>Control-TTPa</b>	1,08	5,41	0,69	-0,29	2,46	1,58	61,00	0,120
<b>INR</b>	0,04	0,17	0,02	0,00	0,08	1,88	61,00	0,065
<b>Fibrinógeno</b>	-38,41	100,91	12,82	-64,04	-12,78	-3,00	61,00	0,004*
<b>GPT</b>	2,35	6,43	0,82	0,72	3,99	2,89	61,00	0,005*
<b>GOT</b>	2,10	5,96	0,76	0,58	3,61	2,77	61,00	0,007*
<b>Creat</b>	0,03	0,20	0,03	-0,02	0,08	1,28	61,00	0,207

\* La diferencia de significativa al nivel .05.

#### 4.1. Efectos de la combinación ENG/EE en los parámetros clínicos y antropométricos

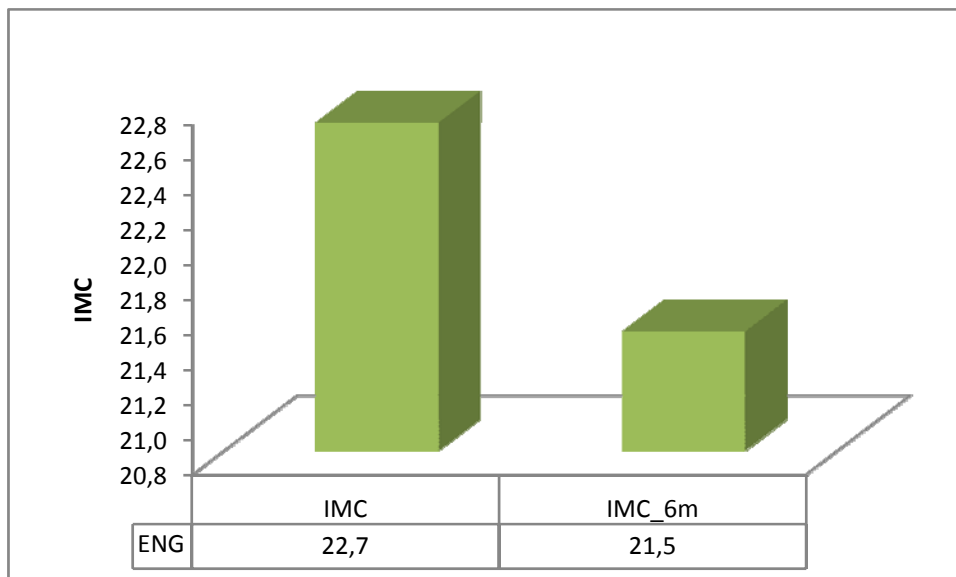
##### 4.1.1 Efectos sobre el peso



**Figura 43. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el peso corporal.**

Se observa una disminución del peso corporal de 800 gramos, el cual no resulta estadísticamente significativa ( $p=0,062$ ) (Figura 43).

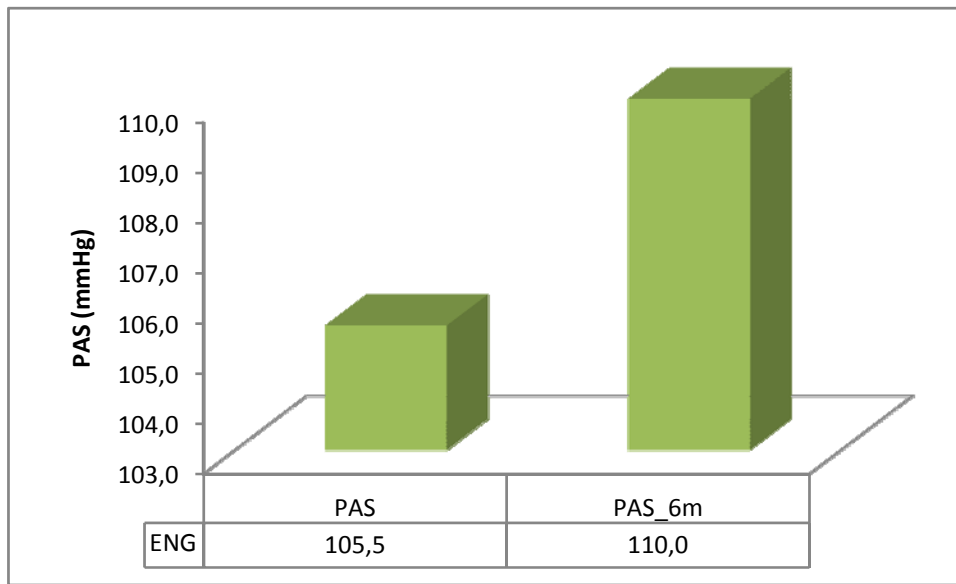
##### 4.1.2. Efectos sobre el IMC



**Figura 44. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el IMC.**

Se observa una reducción del IMC de 1,2, que siendo estadísticamente significativo ( $p=0,030$ ), carece de repercusión clínica relevante (Figura 44).

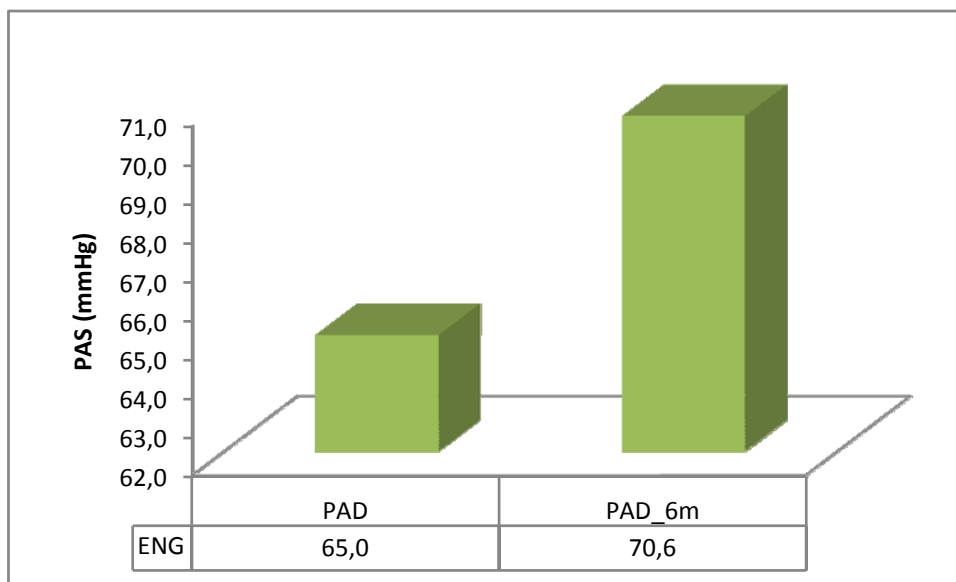
#### 4.1.3. Efectos sobre la PAS



**Figura 45. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la PAS (mmHg).**

En la Figura 45 se observa un aumento de cerca de 4,5 mmHg de la PAS, el cual no es estadísticamente significativo ( $p=0,129$ ) ni clínicamente relevante, siendo coincidente con múltiples estudios que han evaluado este parámetro.

#### 4.1.4 Efectos sobre la PAD

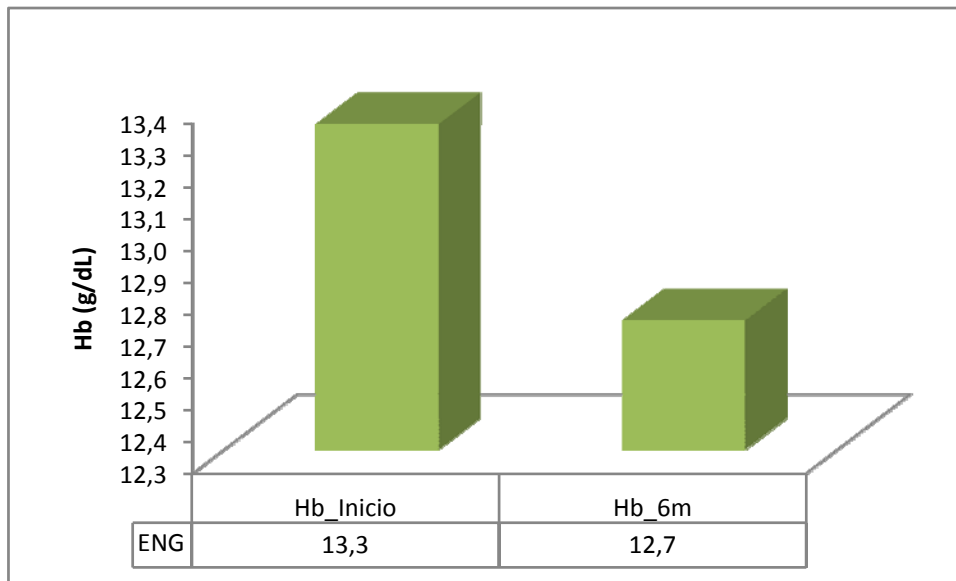


**Figura 46. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la PAD (mmHg).**

Se observa un aumento de 5,6 mmHg de la PAD, estadísticamente significativa ( $p=0,010$ ) pero sin repercusiones clínicas relevantes (Figura 46).

## 4.2 Efecto de la combinación ENG/EE sobre parámetros hematológicos

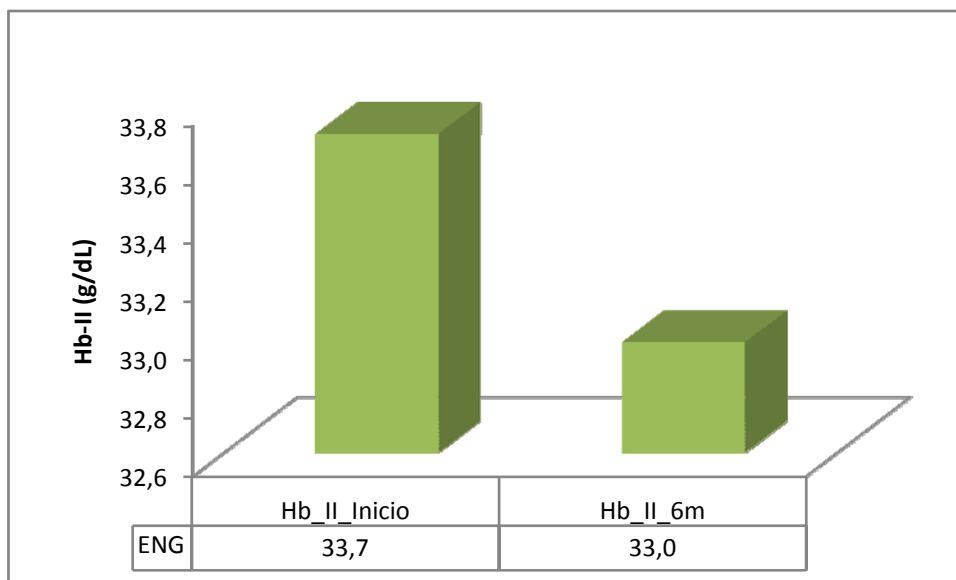
### 4.2.1 Efecto del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina



**Figura 47. Efecto de la combinación EE/ENG sobre la concentración de Hb.**

Se observa una disminución en la concentración de Hb de 0,6 g/dL estadísticamente significativa ( $p=0,033$ ), sin traducción clínica alguna (Figura 47).

### 4.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II).



**Figura 48. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la CHCM (g/dL).**

Se observa una disminución de la CHCM de 0,7 g/dL sin significación estadística ( $p=0,385$ ) ni clínica (Figura 48).

#### 4.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM;Hb-III)

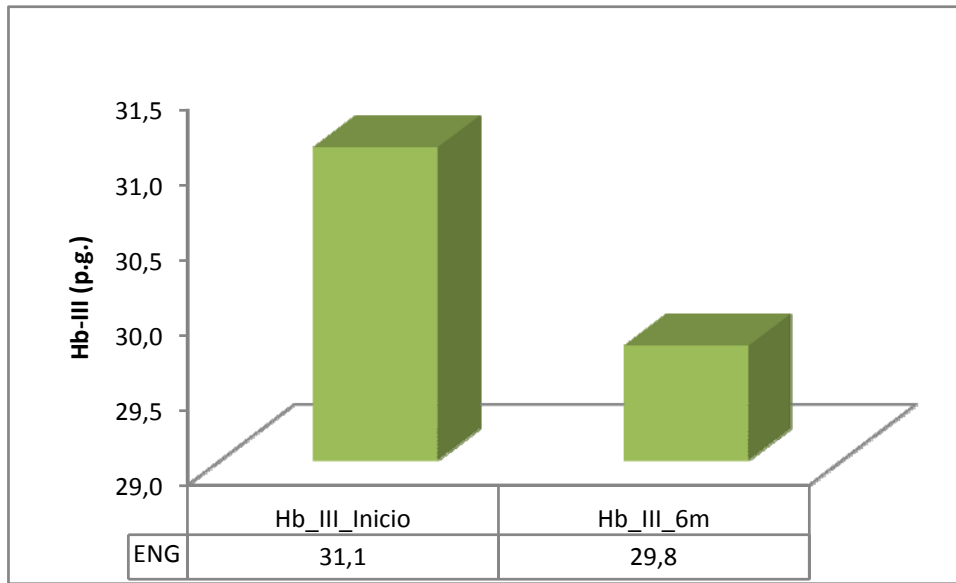


Figura 49. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la HCM (pg).

Se evidencia una disminución de 1,3 pg de la HCM ( $p=0,065$ ), resultando clínicamente irrelevante (Figura 49).

#### 4.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM;Hb-III)

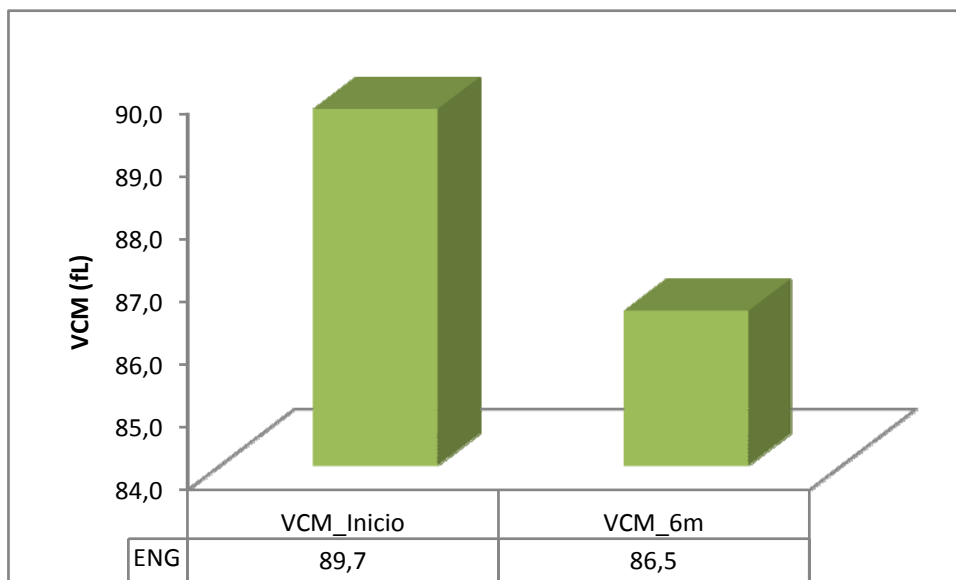


Figura 50. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el VCM (fL).

Se observa una ligera disminución del VCM de 3,2 fL, sin significación estadística ( $p=0,110$ ) ni efecto clínico alguno (Figura 50).

#### 4.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito

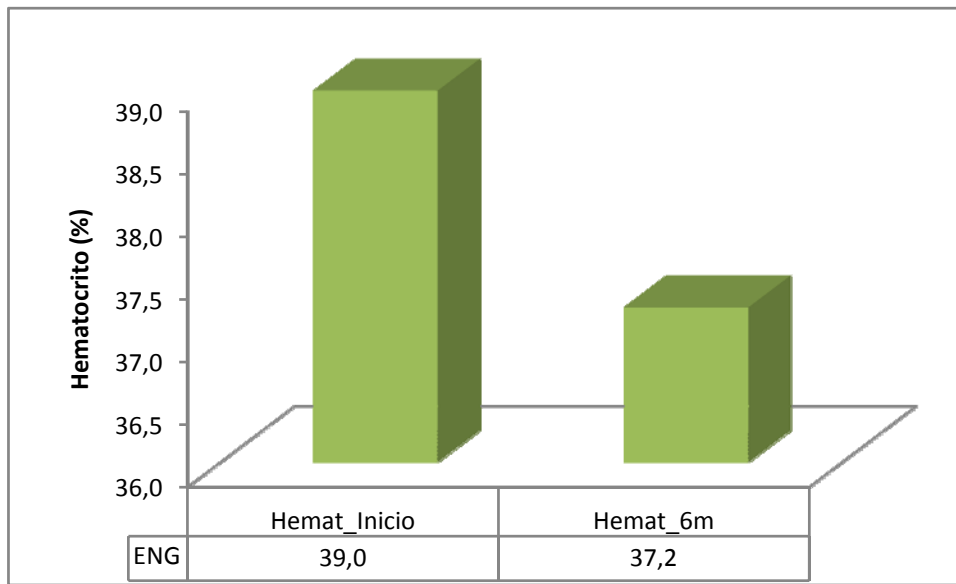


Figura 51. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el Hematocrito (%).

Se demuestra una disminución del hematocrito en 1,7 %, que siendo estadísticamente significativo ( $p=0,046$ ) carece de repercusión clínica (Figura 51).

#### 4.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos

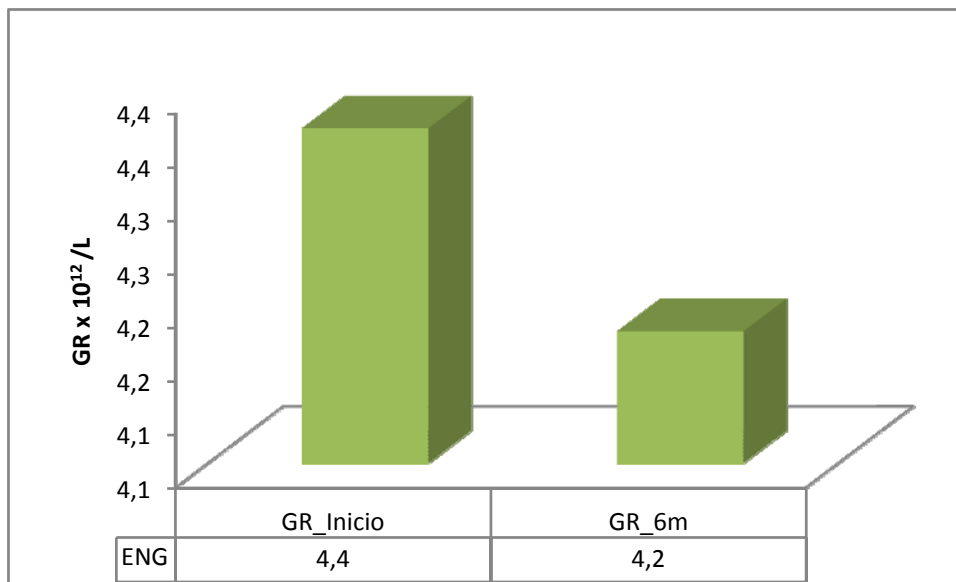
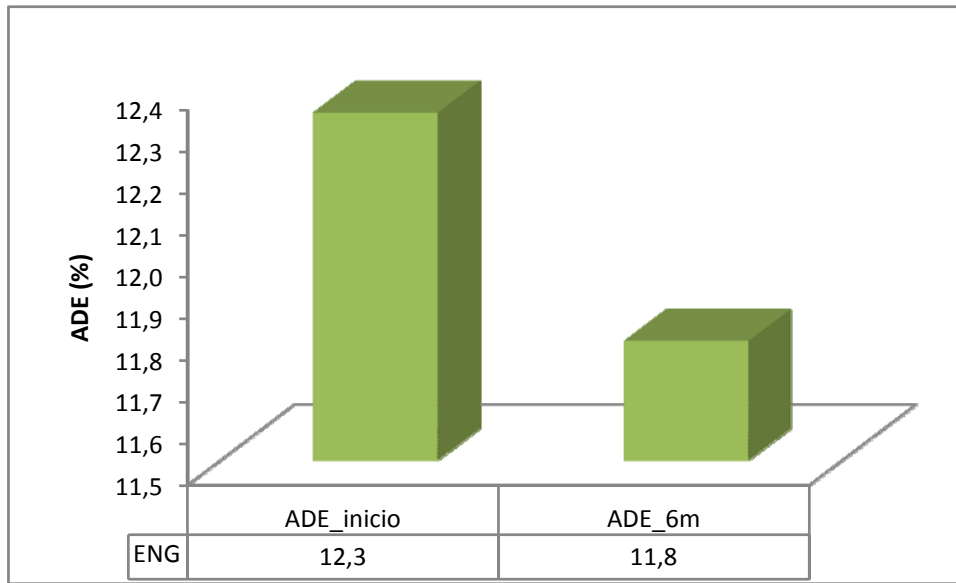


Figura 52. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el recuento de glóbulos rojos.

Se manifiesta una ligera disminución del número de glóbulos rojos ( $p=0,055$ ), clínicamente intrascendente (Figura 52).

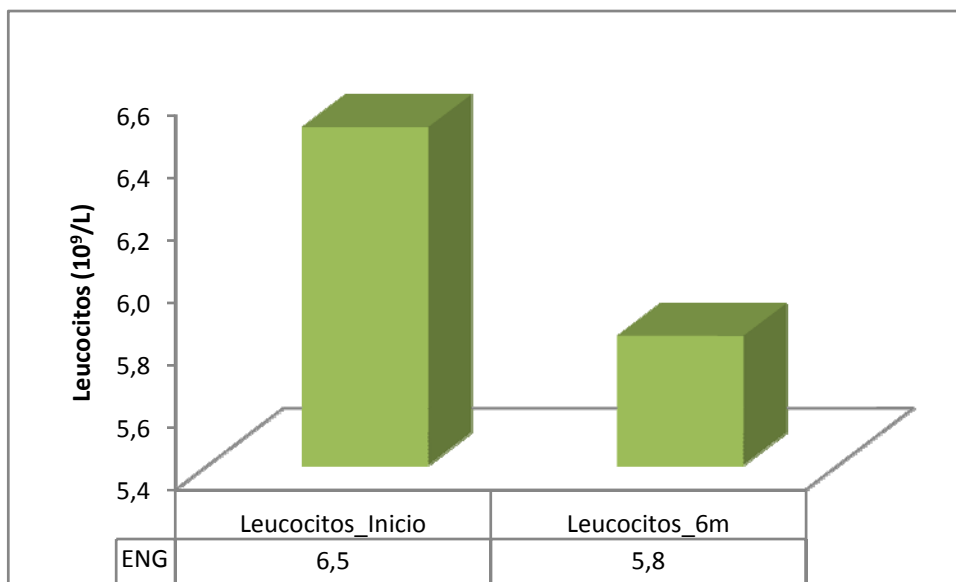
#### 4.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitario (ADE)



**Figura 53. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el ADE (%).**

Se observa una disminución del ADE del 0,5 % ( $p=0,088$ ) sin significación estadística, ni repercusión clínica (Figura 53).

#### 4.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos

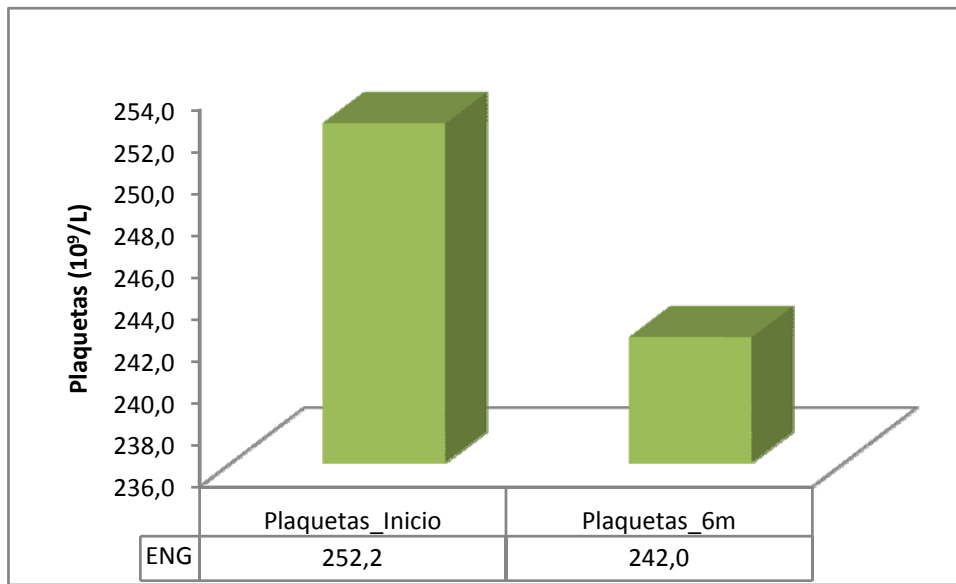


**Figura 54. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el recuento de leucocitos.**

Se observa una leve disminución del número de leucocitos, estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ), pero clínicamente irrelevante (Figura 54).



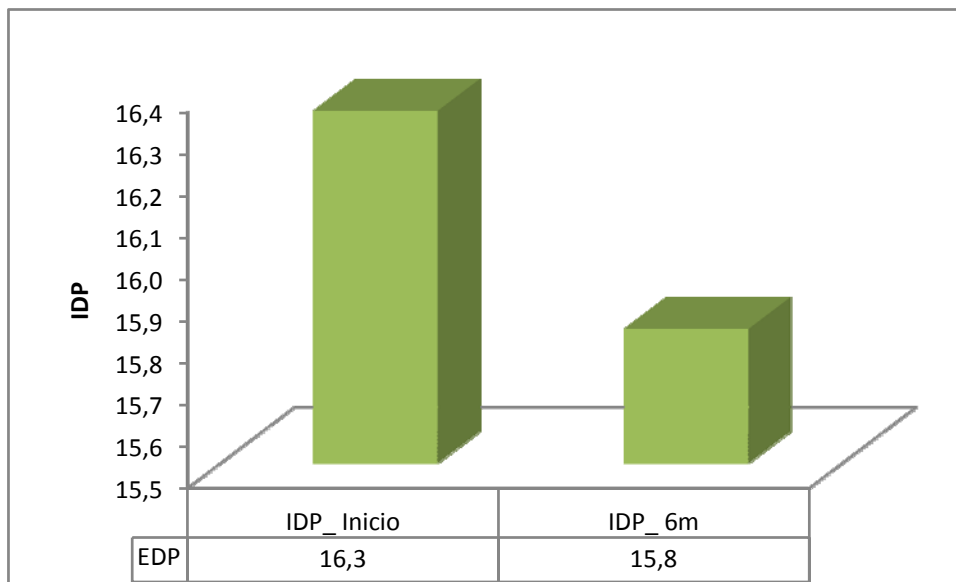
#### 4.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas



**Figura 55. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el recuento de plaquetas.**

En la Figura 55 se evidencia un pequeño descenso del número de plaquetas, carente de significación estadística ( $p=0,117$ ) y clínica.

#### 4.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP



**Figura 56. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el IDP.**

Se obtiene como resultado una leve disminución del IDP del 0,5 (Figura 56).

#### 4.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos

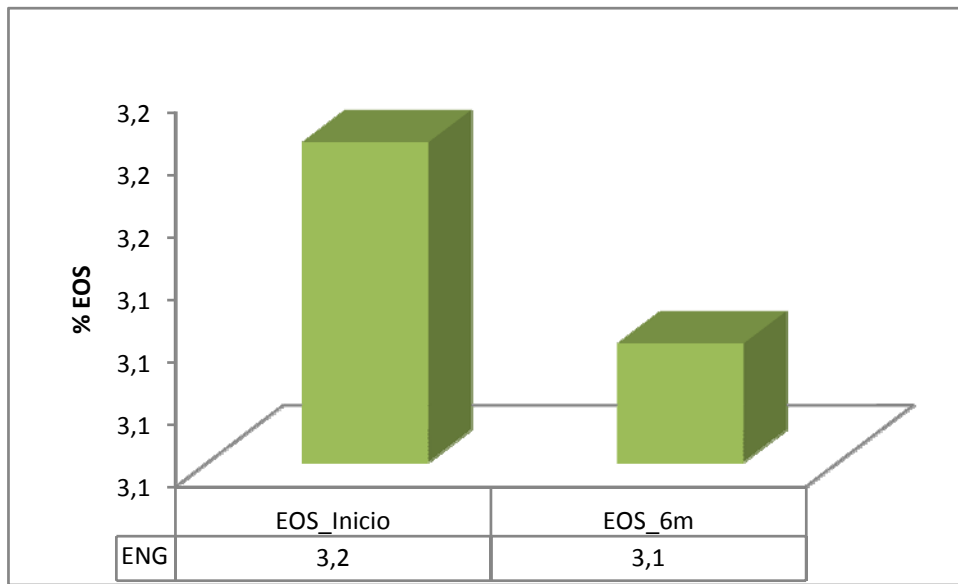


Figura 57. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el % de eosinófilos.

Aunque se observa un descenso del 0,1 % de eosinófilos, este resultado no es estadísticamente significativo ( $p=0,849$ ) ni clínicamente relevante (Figura 57).

#### 4.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos

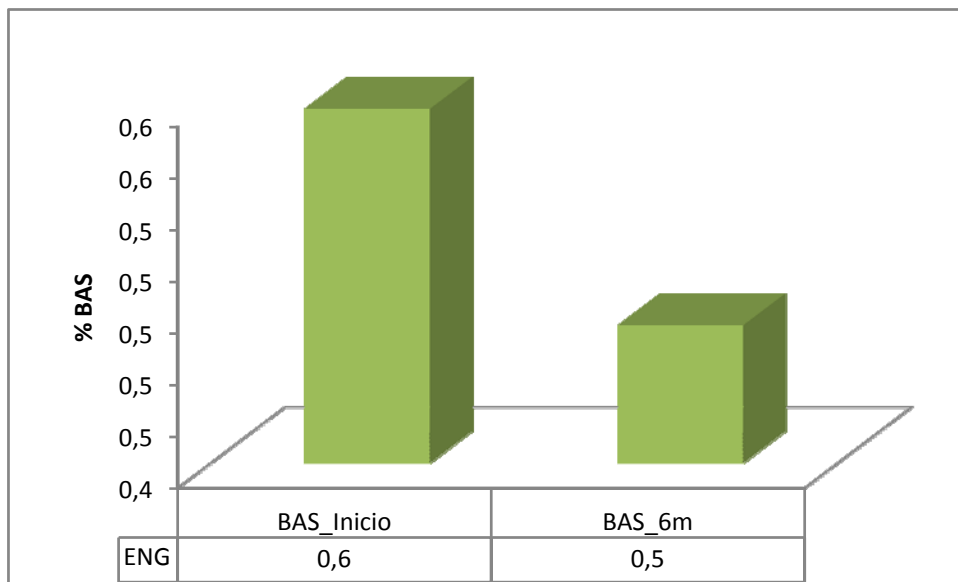
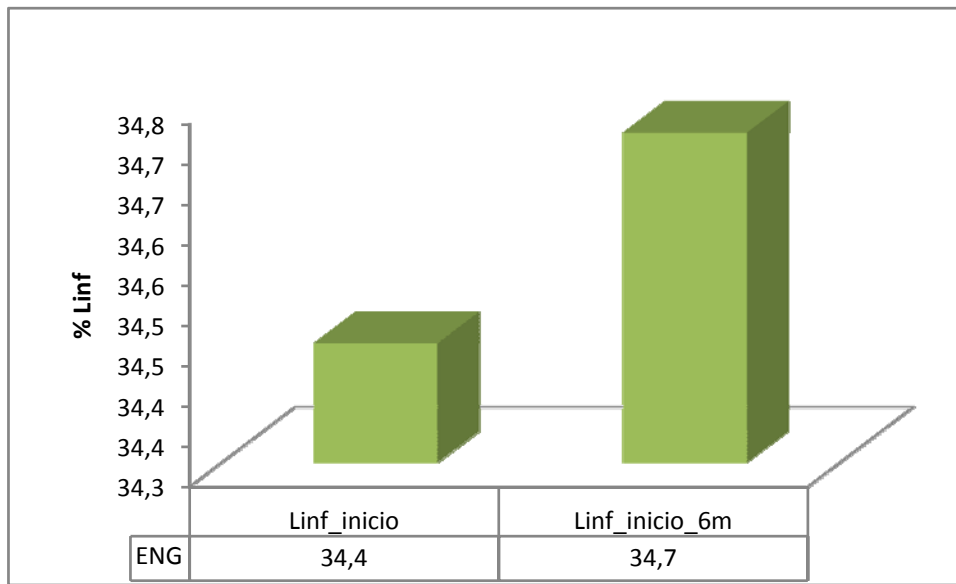


Figura 58. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el % de basófilos.

Aunque se observa un descenso del 0,1 % de basófilos sin significación estadística ( $p=0,061$ ), no se han encontrado efectos clínicos imputables al mismo (Figura 58).

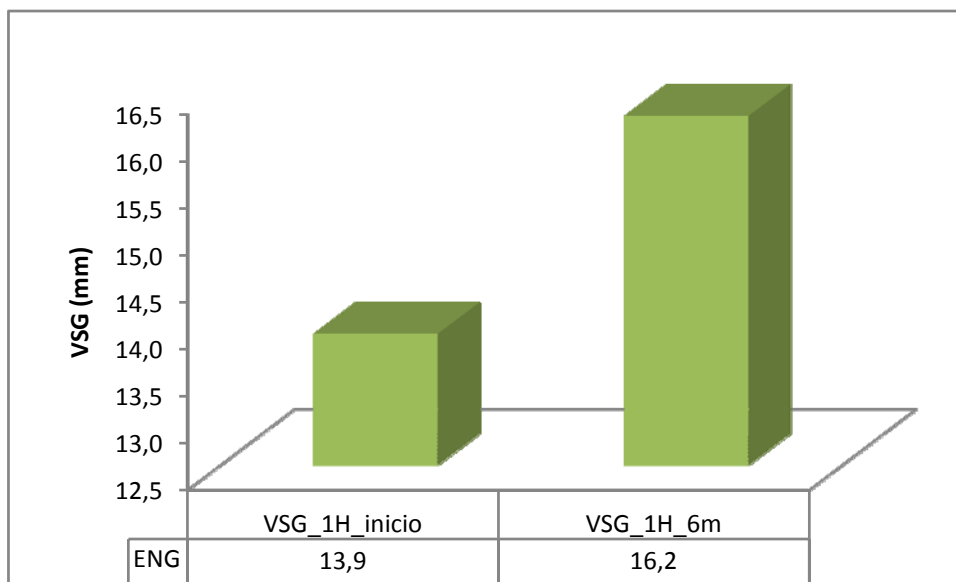
#### 4.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos



**Figura 59. Efectos de la combinación EE/ENG sobre % de linfocitos.**

Aunque se observa un aumento de 0,3 % de linfocitos, este no resulta estadísticamente significativo ( $p=0,837$ ) ni clínicamente relevante (Figura 59).

#### 4.2.14 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG)



**Figura 60. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el VSG (mm).**

Aunque se observa un aumento de la VSG (2,3 mm/h), este hallazgo no es estadísticamente significativo ( $p=0,334$ ) y no tiene efecto clínico alguno (Figura 60).

### 4.3 Efectos de la combinación ENG/EE en los parámetros bioquímicos

#### 4.3.1 Concentración de glucosa

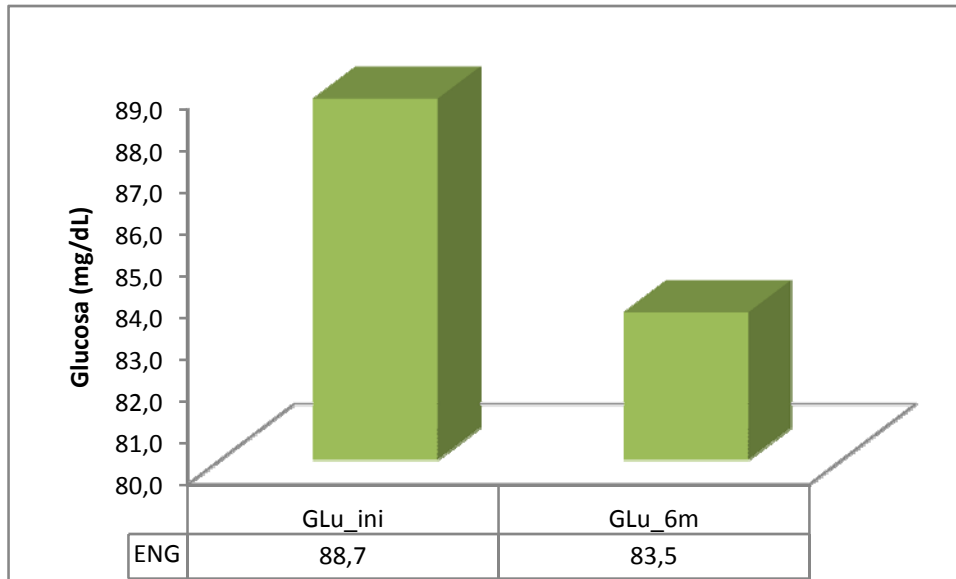


Figura 61. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de glucosa (mg/dL).

Aunque en la Figura 61 se observa una disminución de la glucosa de 5,2 mg/dL, la cual resulta estadísticamente significativa ( $p=0,016$ ), carece de manifestación clínica alguna, encontrándose las cifras dentro del rango de la normalidad.

#### 4.3.2 Colesterol Total

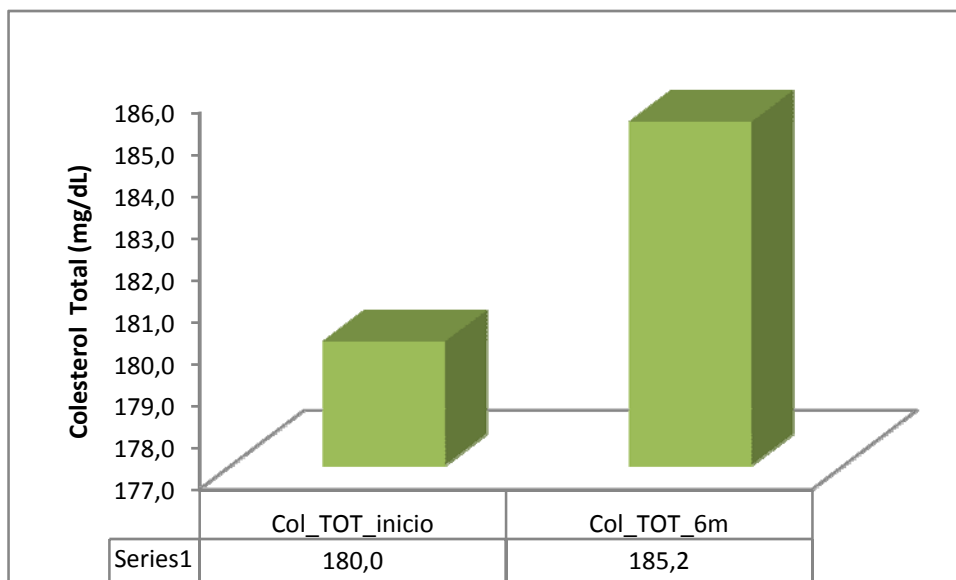


Figura 62. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de colesterol total (mg/dL).

Se observa un aumento de Colesterol total de 5,2 mg /dL en sangre, no teniendo significación estadística ( $p=0,257$ ) ni repercusión clínica alguna (Figura 62).

#### 4.3.3 Colesterol HDL

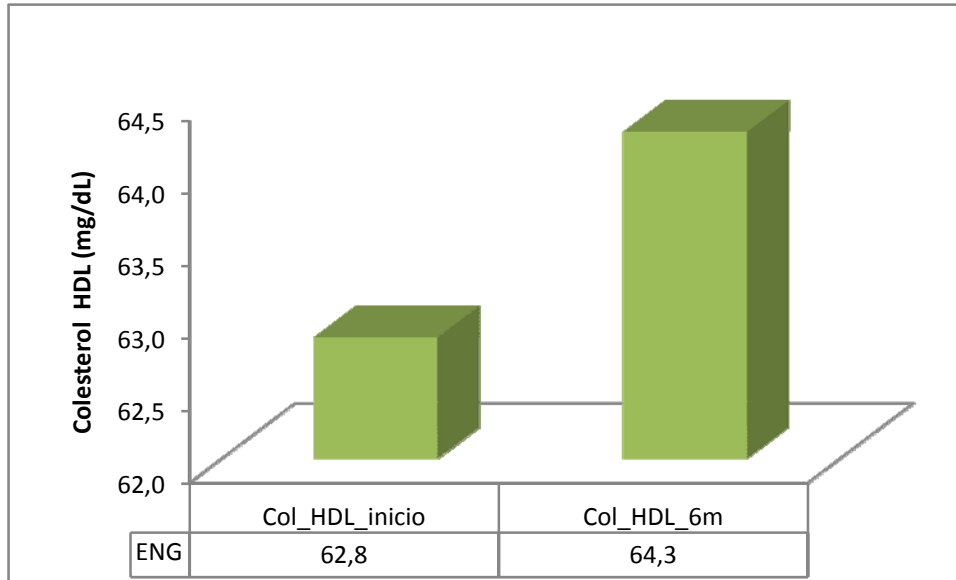


Figura 63. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de colesterol LDL (mg/dL).

Se manifiesta un aumento de 1,5 mg/dL del colesterol HDL ( $p=0,407$ ), clínicamente irrelevante (Figura 63).

#### 4.3.4 Colesterol LDL

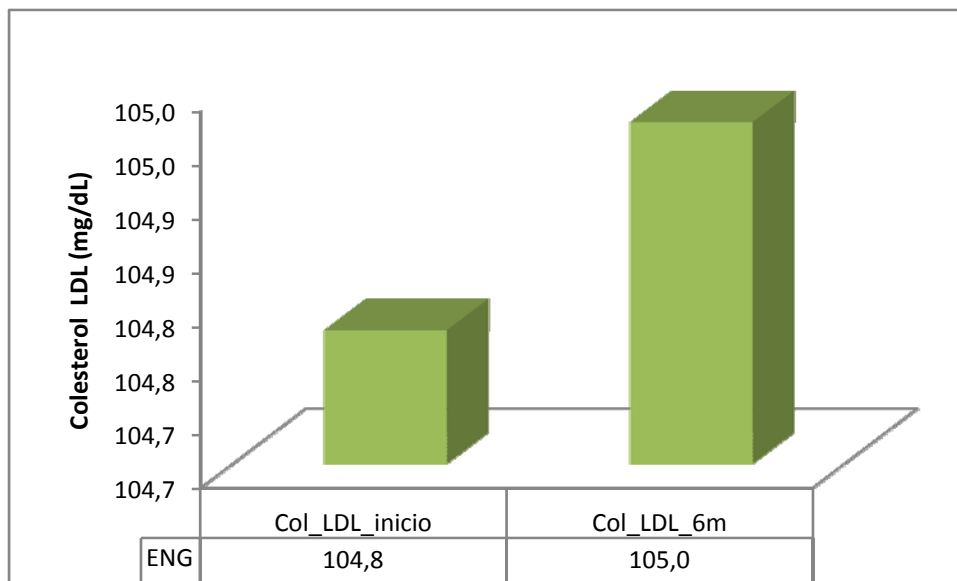
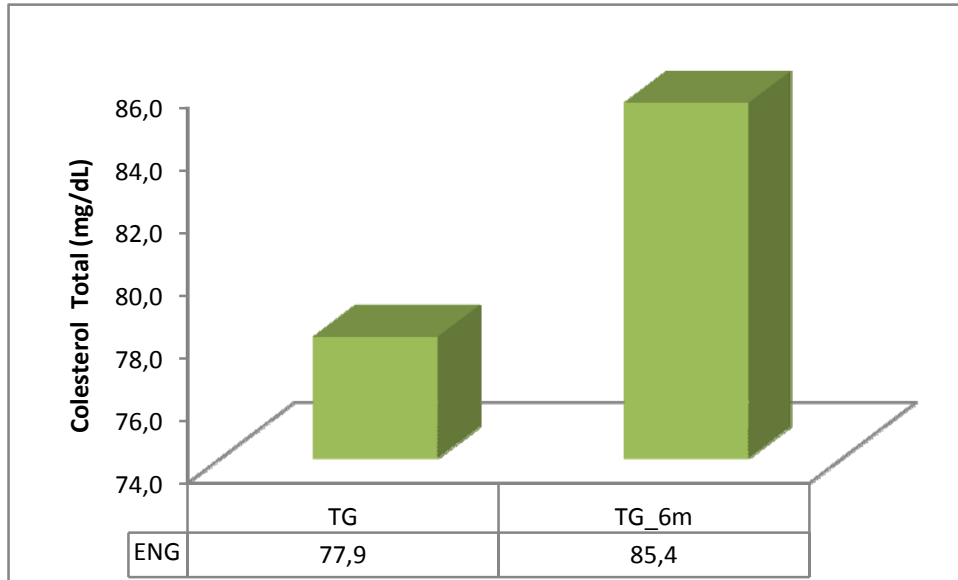


Figura 64. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de colesterol HDL (mg/dL).

Se observa un aumento del colesterol LDL de 0,2 mg/dL sin significación estadística ( $p=0,952$ ) ni expresión clínica (Figura 64).

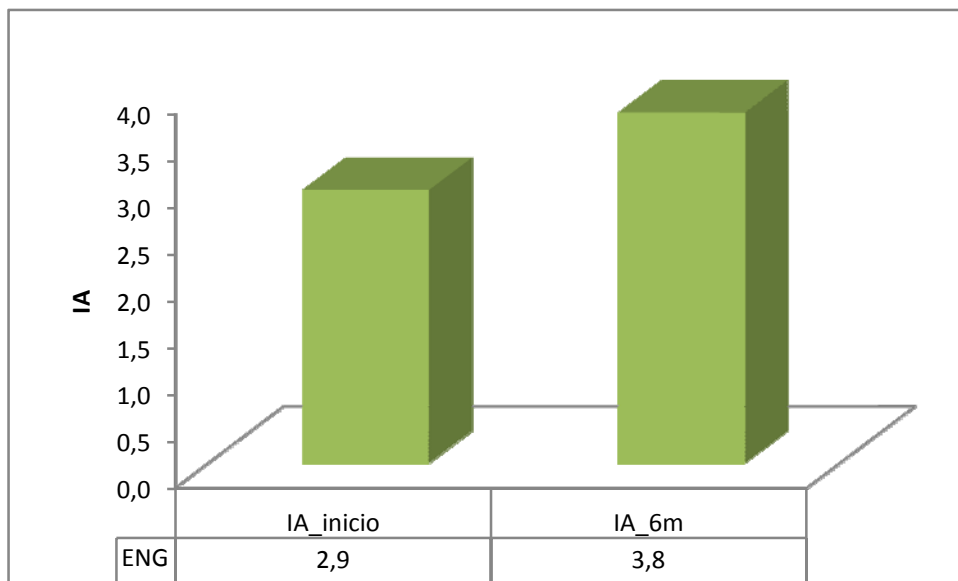
#### 4.3.5 Triglicéridos



**Figura 65. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de triglicéridos (mg/dL)**

Se evidencia un aumento de los triglicéridos, el cual no es estadísticamente significativo ( $p=0,075$ ), no teniendo repercusión clínica alguna (Figura 65).

#### 4.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA)



**Figura 66. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el IA.**

Se observa un aumento de 0,9 respecto al IA inicial sin significación estadística ( $p=0,222$ ), ni relevancia clínica (Figura 66).

#### 4.3.7 Actividad de protrombina (AP)

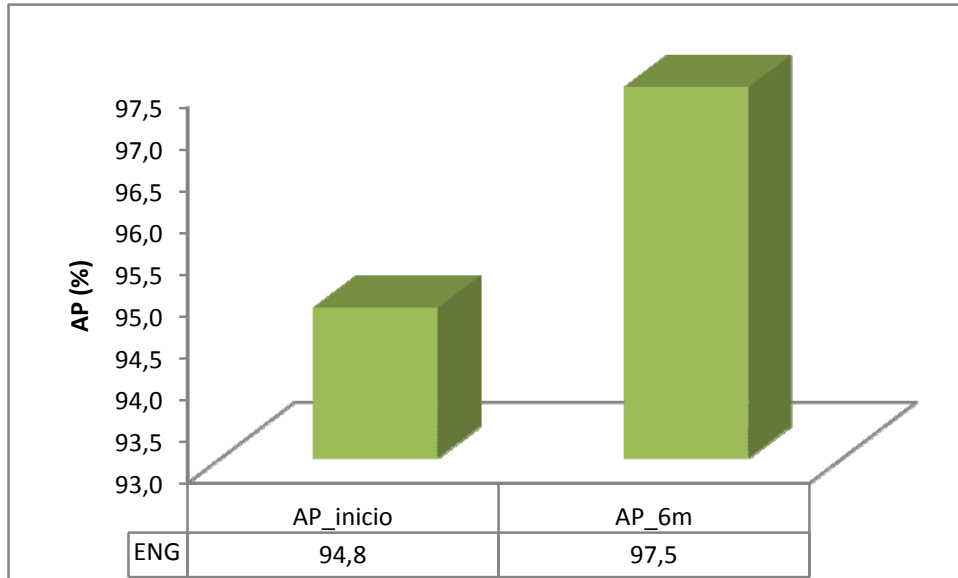


Figura 67. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la AP (%).

Se pone de manifiesto un pequeño aumento de la actividad de protrombina del 2,7 % ( $p=0,493$ ), sin repercusión clínica apreciable (Figura 67).

#### 4.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa)

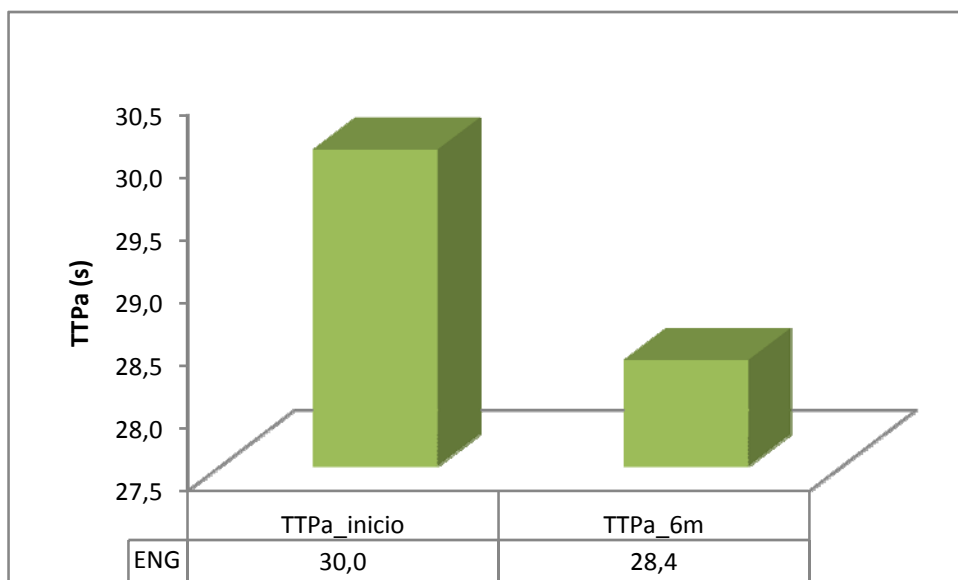


Figura 68. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el TTPa (s).

Se evidencia una disminución estadísticamente significativa de la TTPa en cerca de 2s ( $p=0,011$ ), este parámetro es dependiente de la concentración del factor VIII, valorando la vía intrínseca de la coagulación (Figura 68).

#### 4.3.9 Control TTPa

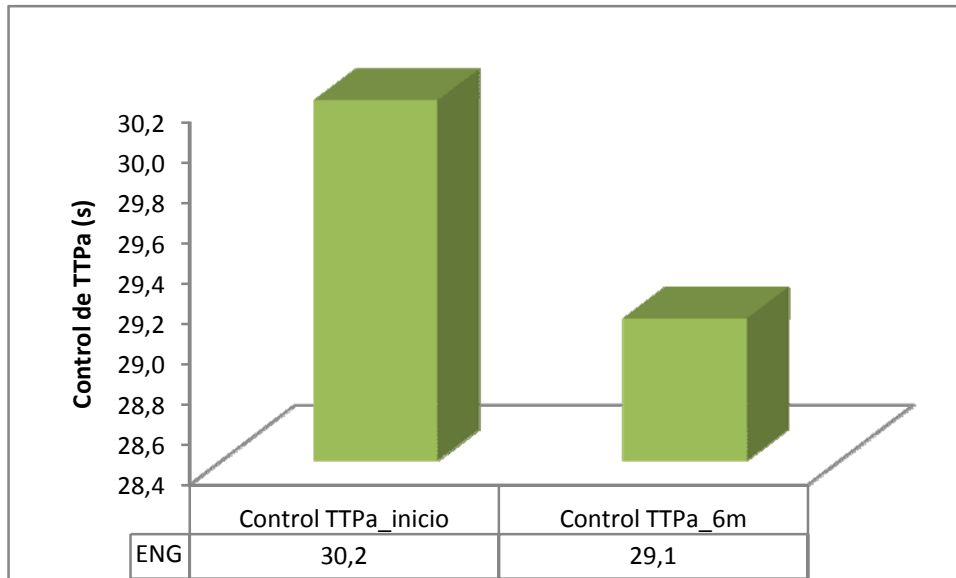


Figura 69. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el control de TTPa.

Se evidencia una disminución del control de TTPa en cerca de 2s ( $p=0,120$ ), que no resulta estadísticamente significativo (Figura 69).

#### 4.3.10 INR

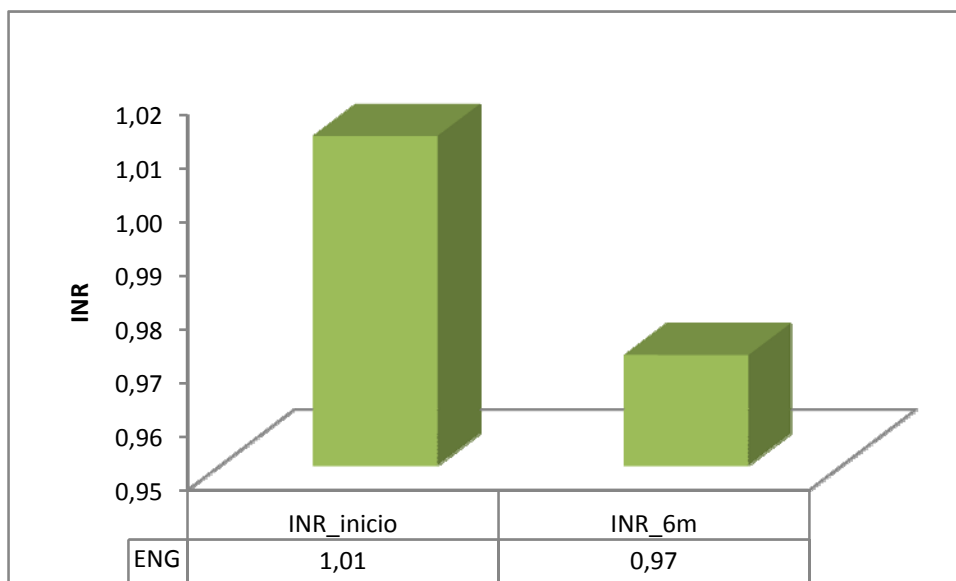
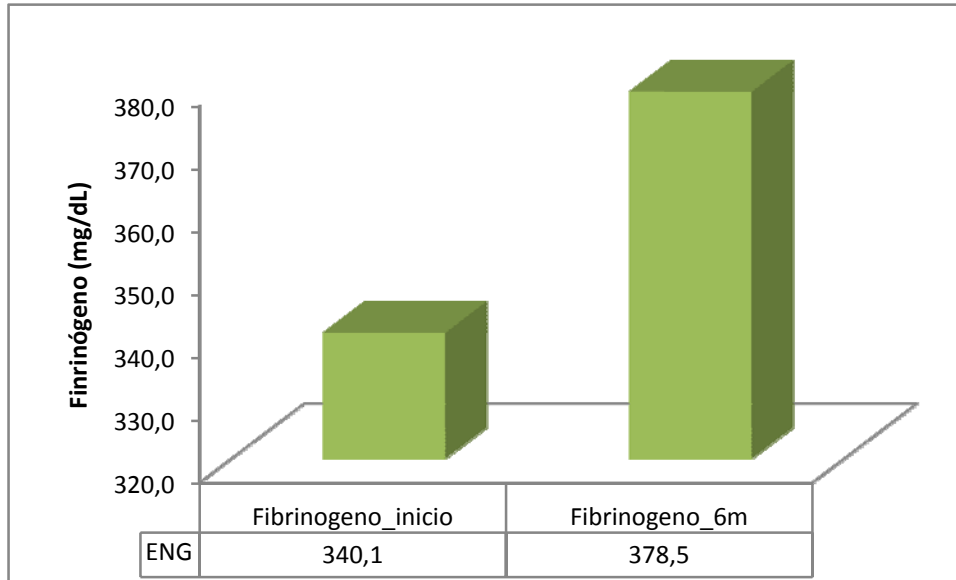


Figura 70. Efectos de la combinación EE/ENG sobre el INR.



Se observa un descenso de 0,04 en el INR ( $p=0,065$ ), pero sin, a priori, relevancia clínica (Figura 70).

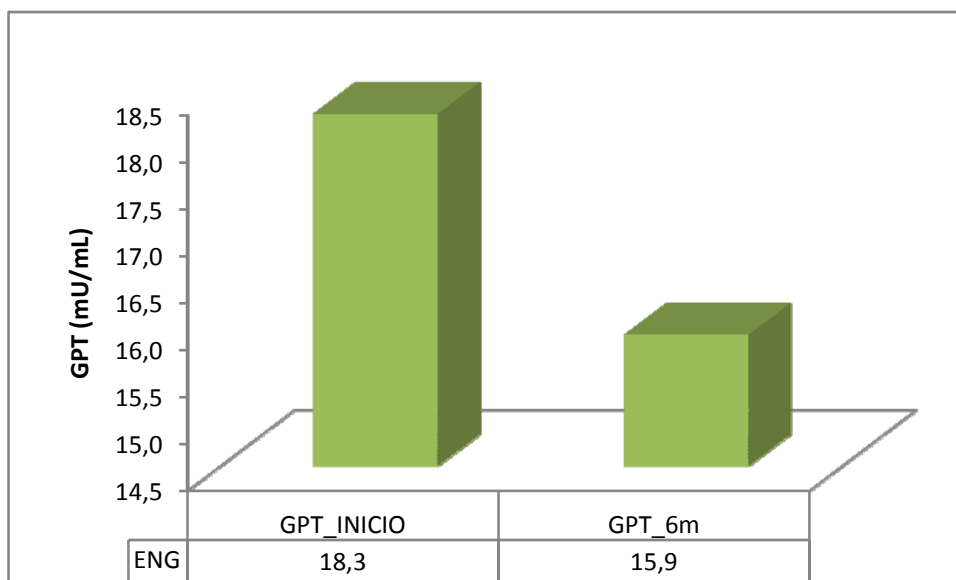
#### 4.3.11 Fibrinógeno



**Figura 71. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de fibrinógeno (mg/dL).**

Se observa un aumento de 38,4 mg/dL del fibrinogeno, que siendo estadísticamente significativo ( $p=0,0004$ ), no tiene efectos clínicos (Figura 71).

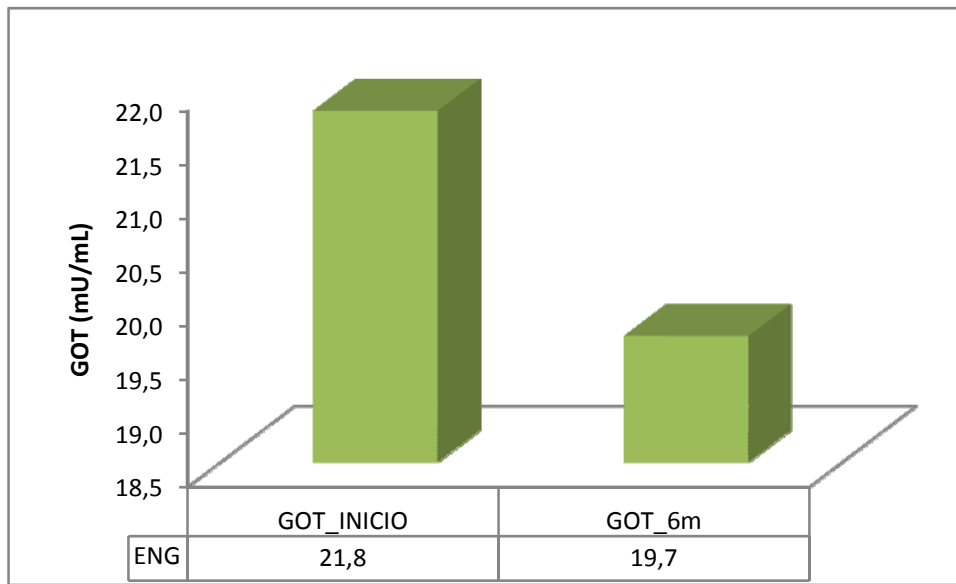
#### 4.3.12 GPT



**Figura 73. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de GPT.**

Se observa una disminución de 2,40 mU/mL, que habiendo resultado estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ), carece de importancia clínica (Figura 72).

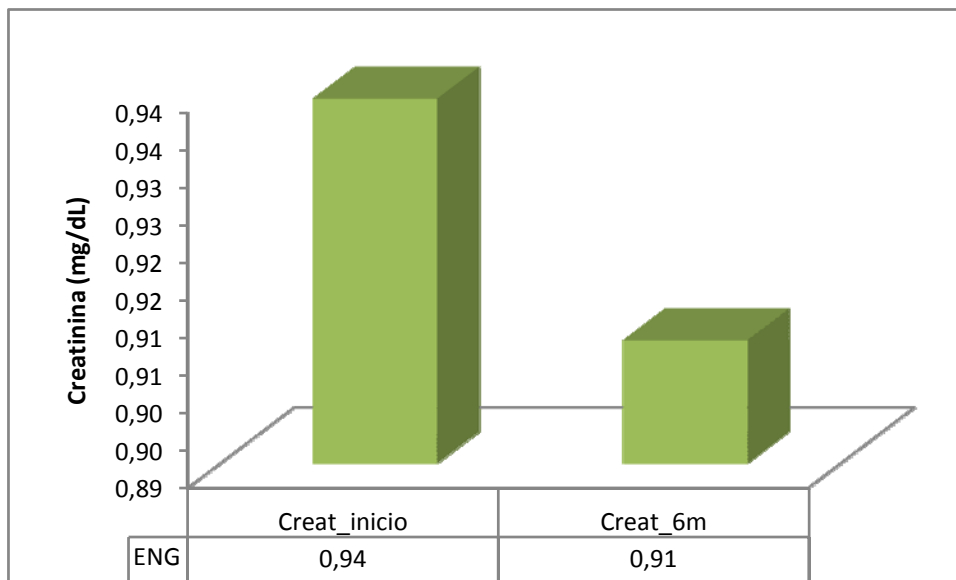
#### 4.3.13 GOT



**Figura 73. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de GOT (U/L).**

Se manifiesta una disminución de 2,1 mU/mL que resulta estadísticamente significativa ( $p=0,007$ ), no teniendo repercusión clínica (Figura 73).

#### 4.3.14 Creatinina



**Figura 74. Efectos de la combinación EE/ENG sobre la concentración de creatinina (mg/dL).**

Se observa una ligera disminución de 0,03 mg/dL en los niveles de creatinina ( $p=0,207$ ), no teniendo valor ni clínico ni estadístico (Figura 74).

**5. GRUPO DE ACETATO DE CLORMADINONA/ EE – ADMINISTRACIÓN ORAL**

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos, bioquímicos, hematológicos y de coagulación incluidos en el estudio. En la Tabla CXII se resumen los datos de la prueba T para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

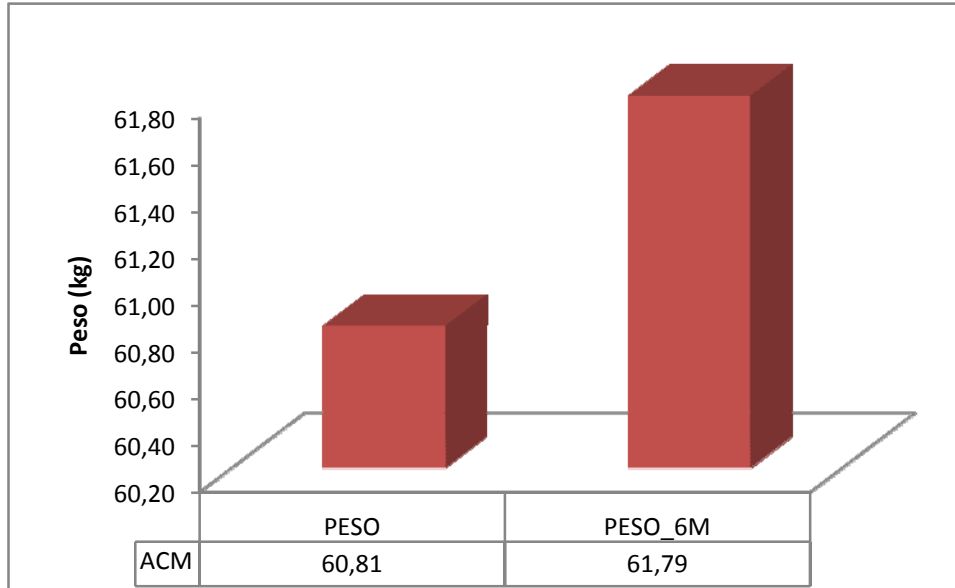
**Tabla CXII. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 meses**

	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia		t	gl	Sig. (bilateral)
				Superior	Inferior			
<b>Peso</b>	-0,985	2,505	0,304	-1,592	-0,379	-3,243	67,000	0,002*
<b>Altura</b>	-0,118	0,681	0,083	-0,282	0,047	-1,425	67,000	0,159
<b>IMC</b>	-0,206	1,059	0,128	-0,462	0,050	-1,603	67,000	0,114
<b>PAS</b>	-6,676	10,139	1,229	-9,131	-4,222	-5,430	67,000	0,000001*
<b>PAD</b>	-4,118	9,500	1,152	-6,417	-1,818	-3,574	67,000	0,001*
<b>Hb-I</b>	0,376	0,663	0,080	0,216	0,537	4,683	67,000	0,00001*
<b>Hb-II</b>	0,924	5,661	0,686	-0,447	2,294	1,345	67,000	0,183
<b>Hb-II</b>	0,130	1,568	0,190	-0,249	0,509	0,684	67,000	0,496
<b>VCM</b>	-0,568	2,493	0,302	-1,171	0,036	-1,877	67,000	0,065
<b>Hematocrito</b>	0,697	1,871	0,227	0,244	1,150	3,071	67,000	0,003*
<b>GR</b>	0,103	0,183	0,022	0,059	0,147	4,660	67,000	0,00002*
<b>ADE</b>	0,224	0,980	0,119	-0,014	0,461	1,881	67,000	0,064
<b>Leucocitos</b>	-0,054	1,083	0,131	-0,316	0,208	-0,412	67,000	0,682
<b>Plaquetas</b>	-5,206	42,168	5,114	-15,413	5,001	-1,018	67,000	0,312
<b>IDP</b>	-0,176	1,988	0,241	-0,658	0,305	-0,732	67,000	0,467
<b>% EOS</b>	-0,182	1,588	0,193	-0,567	0,202	-0,947	67,000	0,347
<b>% BAS</b>	-0,059	0,569	0,069	-0,197	0,079	-0,853	67,000	0,397
<b>% Linf</b>	1,874	8,991	1,090	-0,303	4,050	1,718	67,000	0,090
<b>VSG</b>	0,853	4,732	0,574	-0,293	1,998	1,486	67,000	0,142
<b>Glu</b>	-0,853	7,929	0,962	-2,772	1,066	-0,887	67,000	0,378
<b>Col-Tot</b>	-7,765	26,364	3,197	-14,146	-1,383	-2,429	67,000	0,018*
<b>HDL</b>	-8,324	10,633	1,289	-10,897	-5,750	-6,455	67,000	0,00000001*
<b>LDL</b>	6,206	24,264	2,942	0,333	12,079	2,109	67,000	0,039*
<b>TG</b>	-20,794	33,775	4,096	-28,969	-12,619	-5,077	67,000	0,000003*
<b>IA</b>	0,188	0,398	0,048	0,092	0,284	3,904	67,000	0,0002*
<b>AP</b>	-1,412	10,113	1,226	-3,860	1,036	-1,151	67,000	0,254
<b>TTPa</b>	1,721	2,722	0,330	1,062	2,380	5,212	67,000	0,000002*
<b>Control-TTPa</b>	0,588	0,931	0,113	0,363	0,814	5,212	67,000	0,000002*
<b>INR</b>	0,221	0,076	0,009	0,004	0,040	2,399	67,000	0,019*
<b>Fibrinógeno</b>	-33,303	69,493	8,427	-50,124	-16,482	-3,952	67,000	0,000189*
<b>GPT</b>	-0,529	5,248	0,636	-1,800	0,741	-0,832	67,000	0,408
<b>GOT</b>	1,618	4,630	0,561	0,497	2,738	2,881	67,000	0,005*
<b>Creat</b>	0,036	0,087	0,011	0,015	0,058	3,438	67,000	0,001

\* La diferencia es significativa al nivel .05.

## 5.1. Efectos de la combinación ACM/EE en los parámetros clínicos y antropométricos

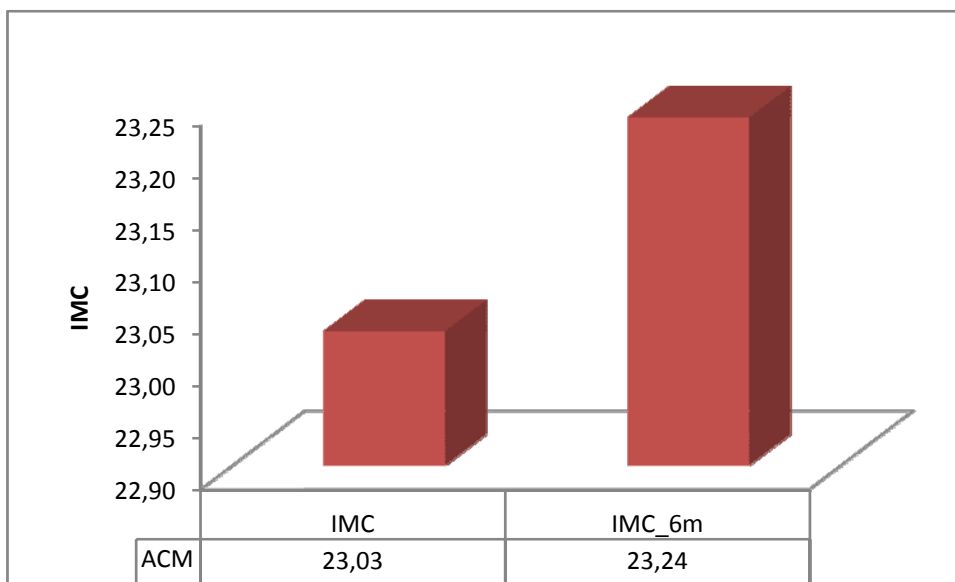
### 5.1.1 Efectos sobre el peso



**Figura 75. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el peso (kg).**

Se observa un aumento de peso aproximado a 1 kg, lo cual es estadísticamente significativo ( $p=0,02$ ) (Figura 75).

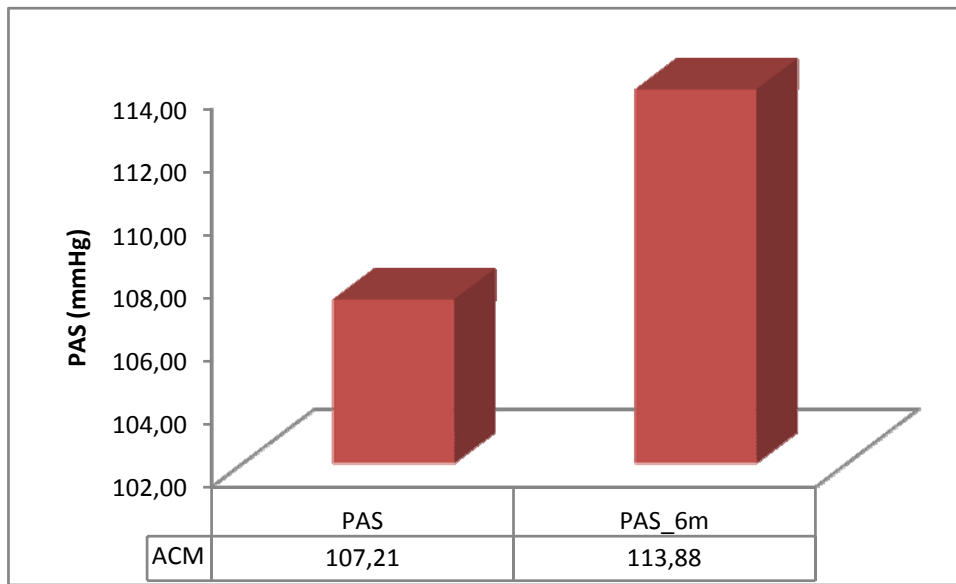
### 5.1.2. Efectos sobre el IMC



**Figura 76. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el IMC.**

Se evidencia un aumento del IMC de 0,21 sin significación estadística ( $p=0,159$ ), ni relevancia clínica (Figura 76).

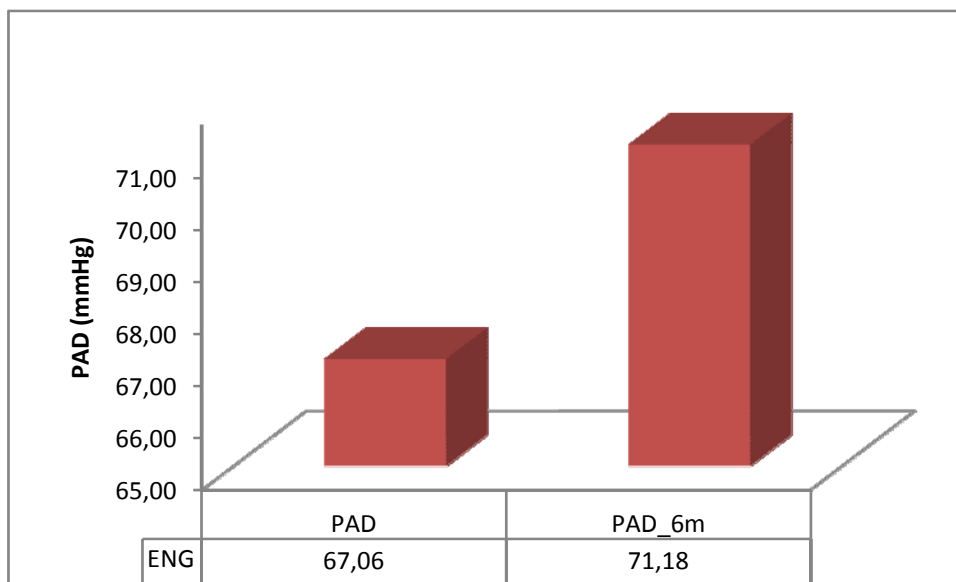
### 5.1.3. Efectos sobre la PAS



**Figura 77. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la PAS (mmHg).**

Se observa un aumento de cerca de 7 mmHg de la PAS, estadísticamente significativo ( $p=0,000001$ ) y de cuestionable repercusión clínica, coincidente con múltiples estudios a este respecto, en relación con anticonceptivos hormonales orales combinados (Figura 77).

### 5.1.4 Efectos sobre la PAD

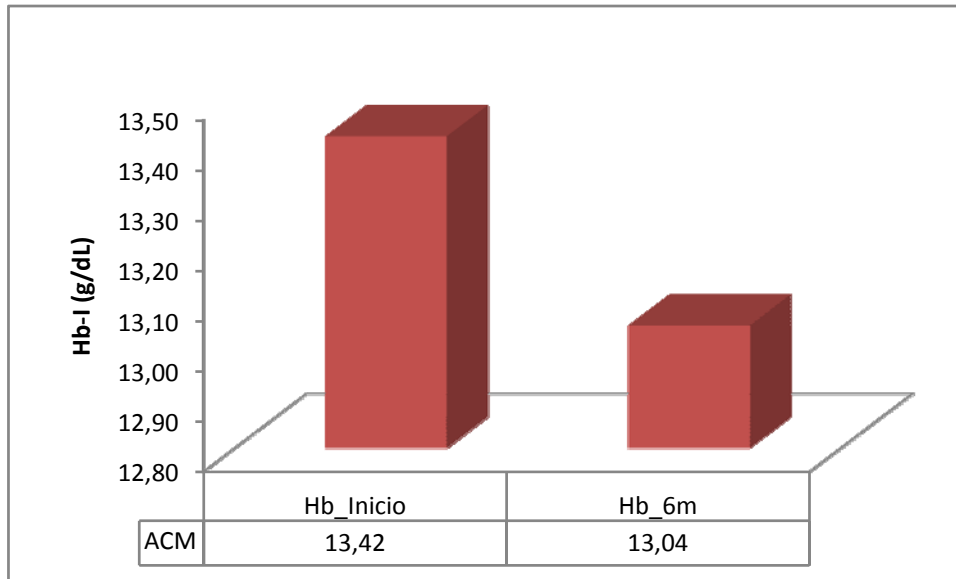


**Figura 78. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la PAD (mmHg)**

Se observa un aumento de 4,12 mmHg en la PAD, que a pesar de ser estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ), su relevancia clínica resulta cuestionable (Figura 78).

## 5.2 Efecto de la combinación ACM/EE sobre parámetros hematológicos

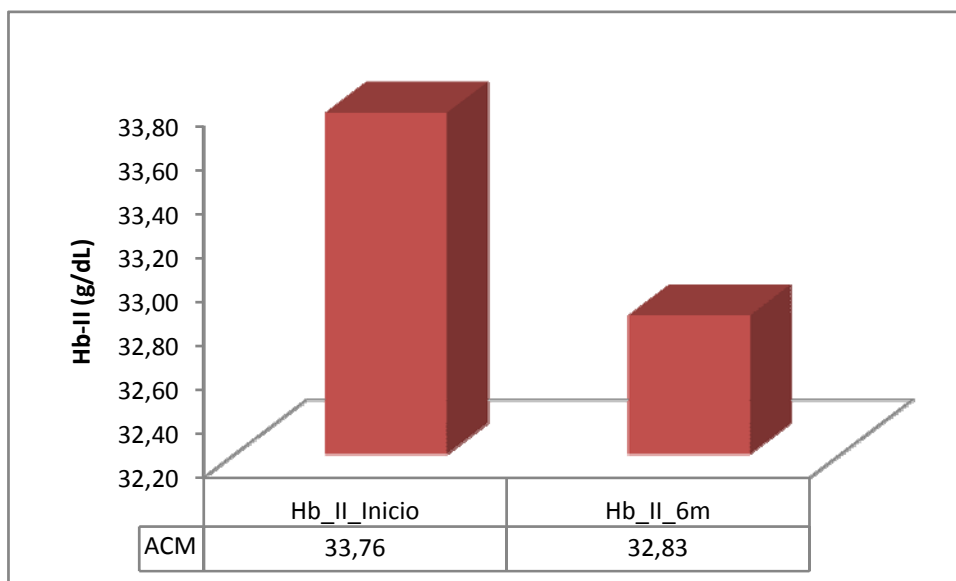
### 5.2.1 Efectos del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina



**Figura 79. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de hemoglobina (mg/dL).**

Se observa una disminución de la concentración de Hb en 0,38 g/dL, que resultando estadísticamente significativa ( $p=0,00001$ ), carece de repercusión clínica (Figura 79).

### 5.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM; Hb-II)



**Figura 80. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la CHCM (g/dL).**

Se observa una disminución de la CHCM de 0,92 g/dL ( $p=0,183$ ), que en correlación con los datos previos no resulta clínicamente relevante (Figura 80).

### 5.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM; Hb-III)

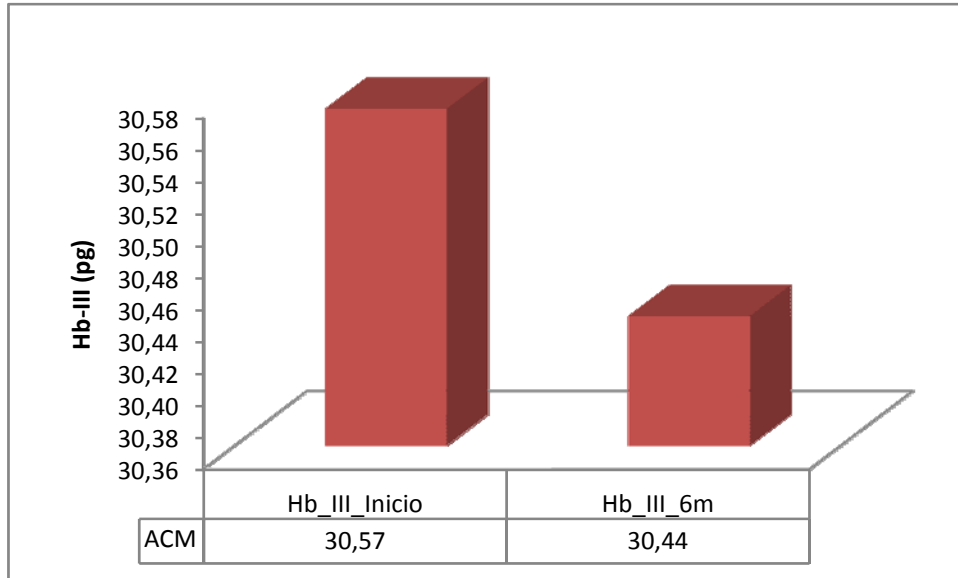


Figura 81. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la HCM (pg).

Se observa una disminución de 0,13 pg de la HCM ( $p=0,496$ ), sin efecto clínico alguno (Figura 81).

### 5.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM)

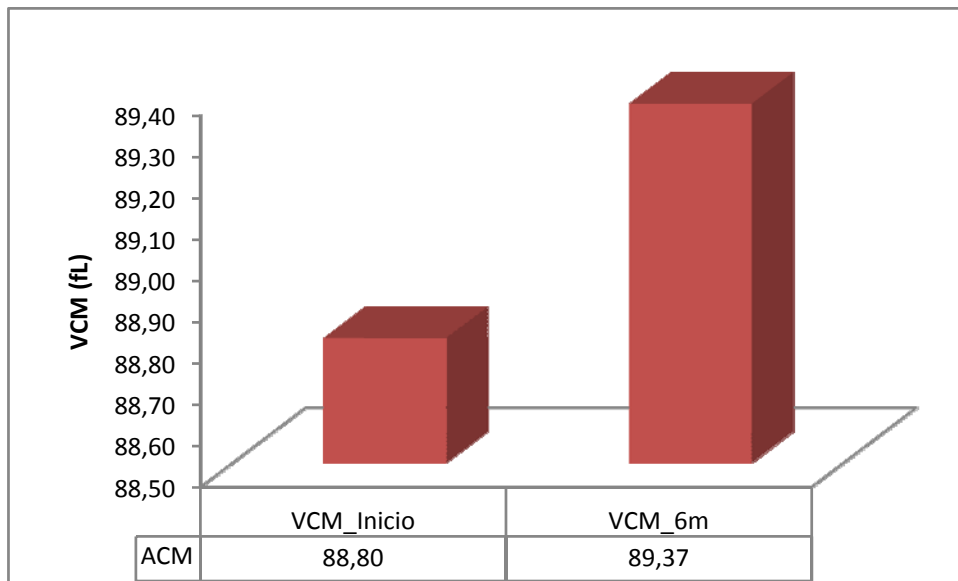


Figura 82. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el VCM (fL).

Se observa una ligera disminución del VCM, sin significación estadística ( $p=0,065$ ) ni repercusión clínica (Figura 82).

### 5.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito

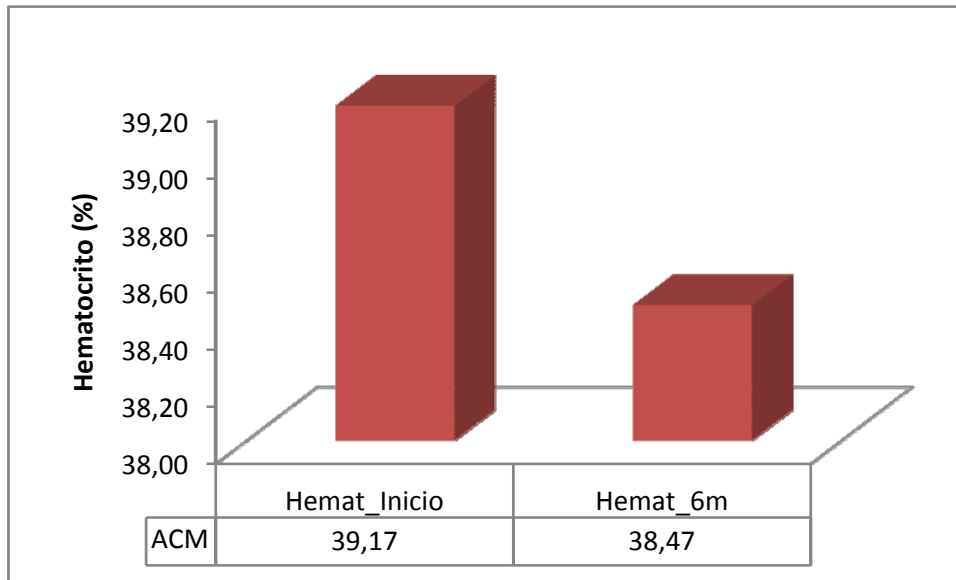


Figura 83. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el hematocrito (%).

Se observa una disminución del hematocrito en 0,70 %, lo cual resulta estadísticamente significativo ( $p=0,003$ ) pero clínicamente intrascendente (Figura 83).

### 5.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos

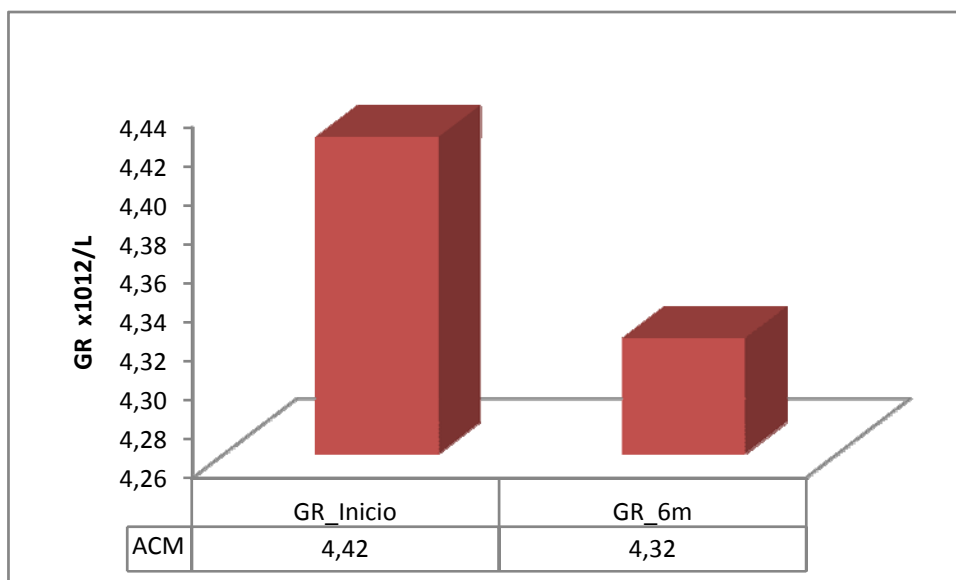
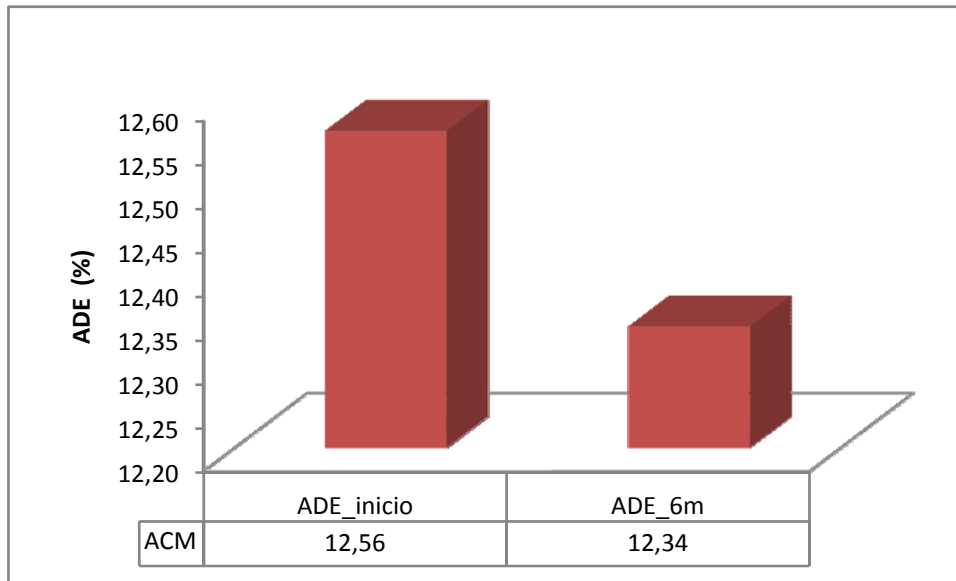


Figura 84. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el recuento de glóbulos rojos.

Se evidencia una ligera disminución del número de glóbulos rojos, estadísticamente significativa ( $p=0,00002$ ) y clínicamente irrelevante (Figura 84).



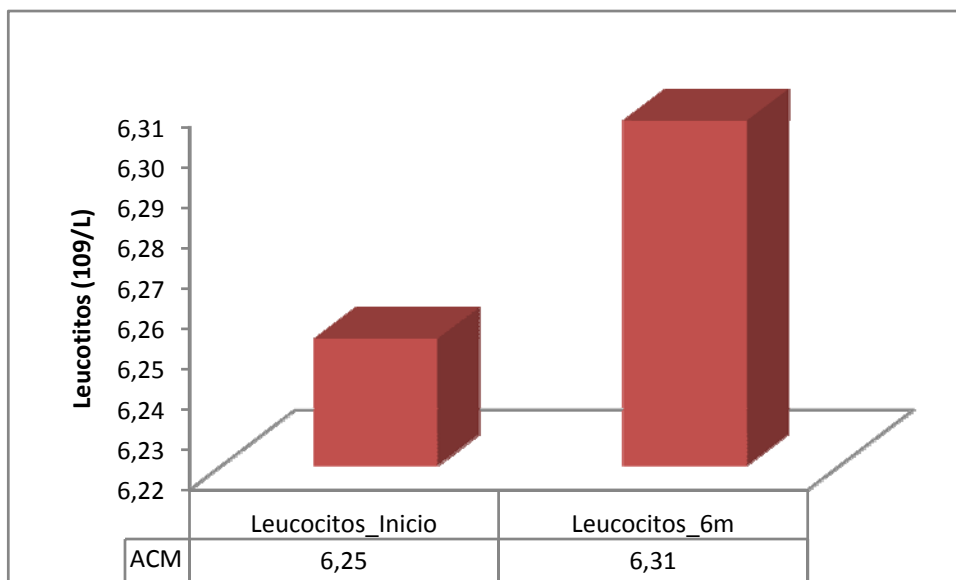
### 5.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitario (ADE)



**Figura 85. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el ADE (%).**

Se observa una ligera disminución del ADE del 0,22 %, ( $p=0,064$ ), lo cual no es estadística ni clínicamente significativo (Figura 85).

### 5.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos



**Figura 86. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el recuento de leucocitos.**

Se observa un pequeño aumento del número de leucocitos ( $p=0,682$ ), no estadísticamente significativo y sin repercusión clínica alguna (Figura 86).

### 5.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas

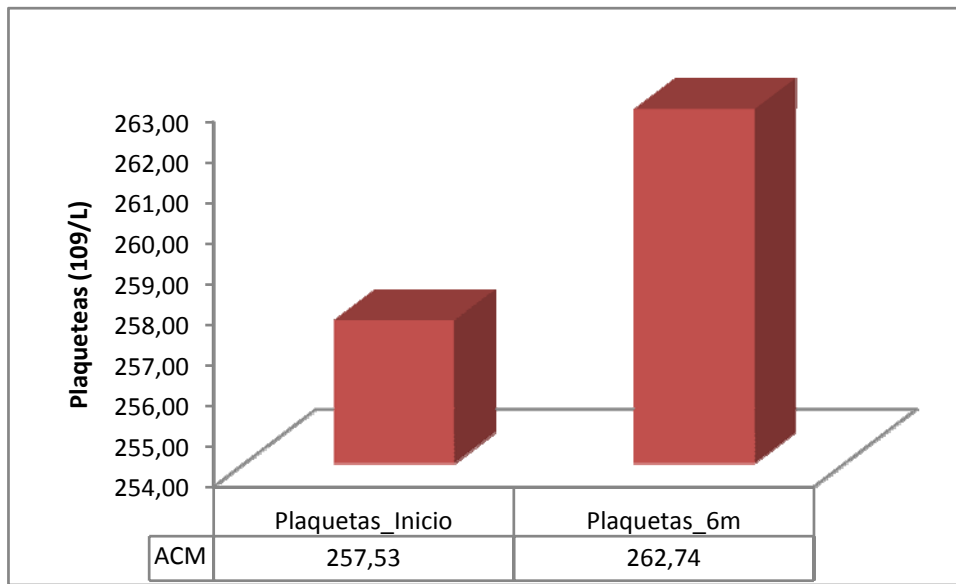


Figura 87. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el recuento de plaquetas.

Se pone de manifiesto un mínimo aumento del número de plaquetas, que carece de significación estadística y clínica (Figura 87).

### 5.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP

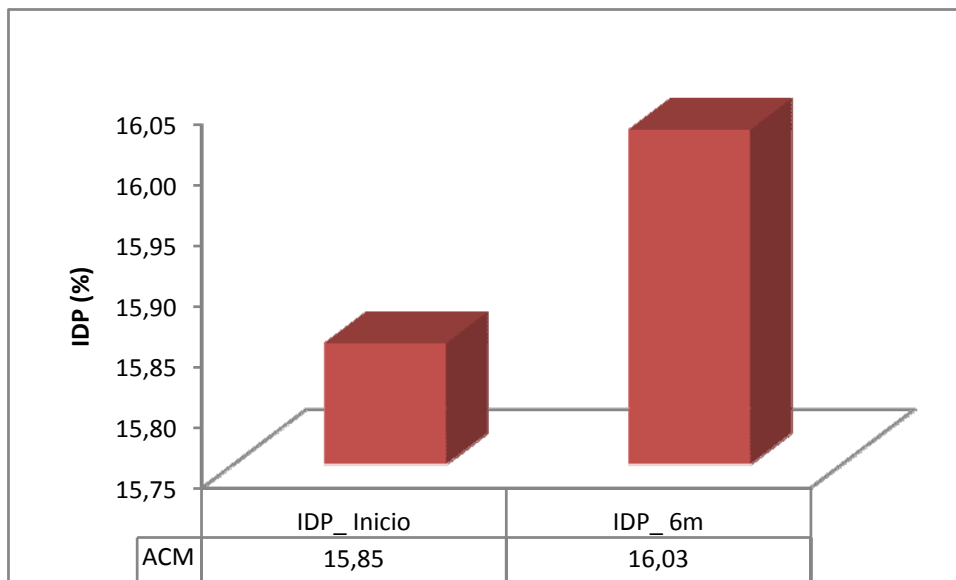
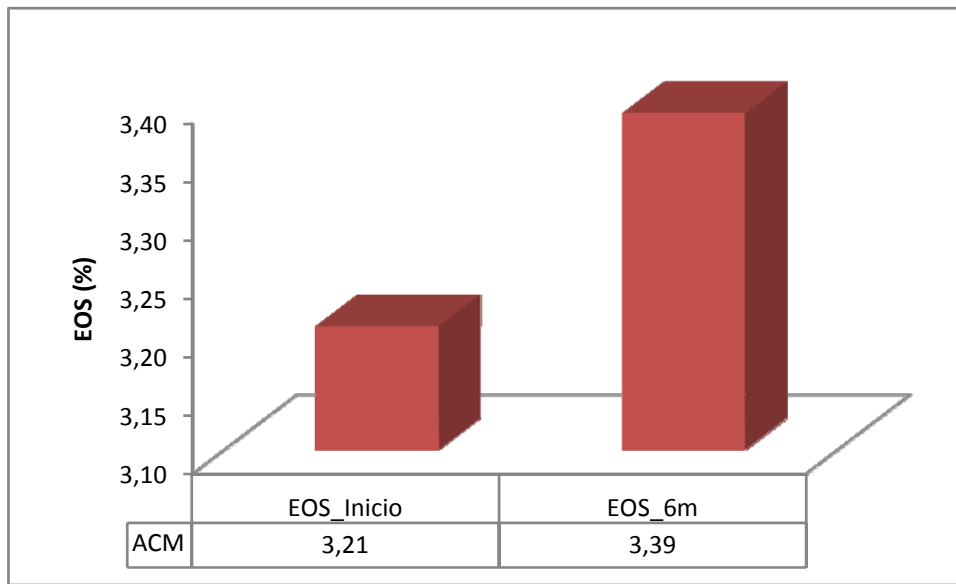


Figura 88. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el IDP (%).

Se observa un pequeño aumento del IDP del 0,18 %, sin significación estadística (0,467) ni traducción clínica alguna (Figura 88).

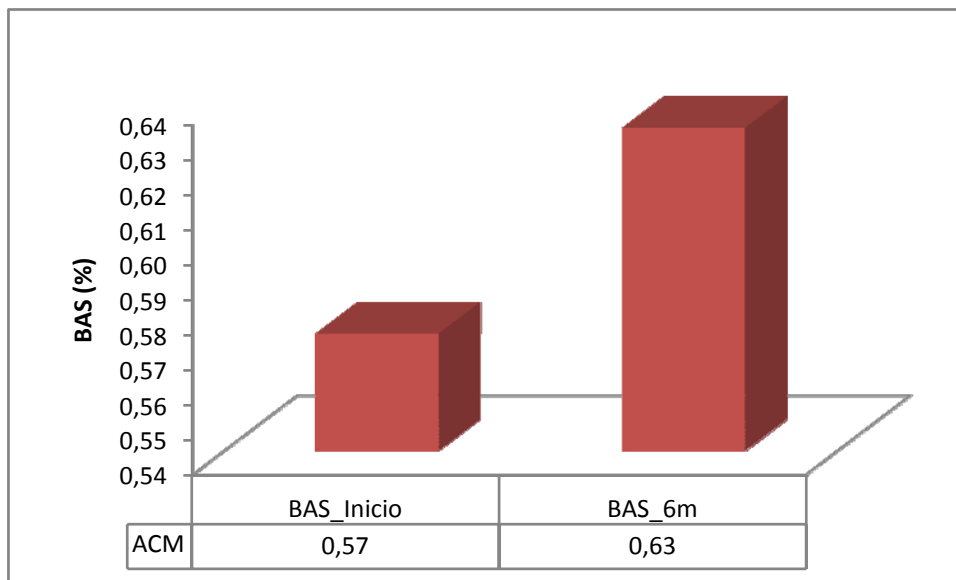
### 5.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos



**Figura 89. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el % de eosinófilos.**

Aunque se observa un aumento del % de eosinófilos, este no es estadísticamente significativo ( $p=0,347$ ) ni clínicamente relevante (Figura 89).

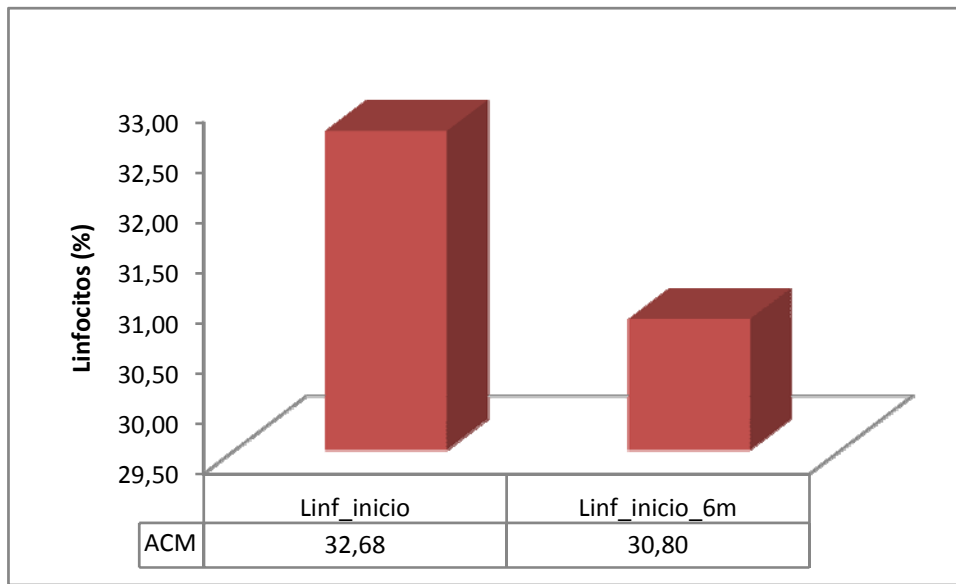
### 5.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos



**Figura 90. Efectos de la combinación EE/ACM sobre % de basófilos.**

Aunque se evidencia un pequeño aumento del % de basófilos, no tiene significación estadística ( $p=0,397$ ), ni repercusión clínica alguna (Figura 90).

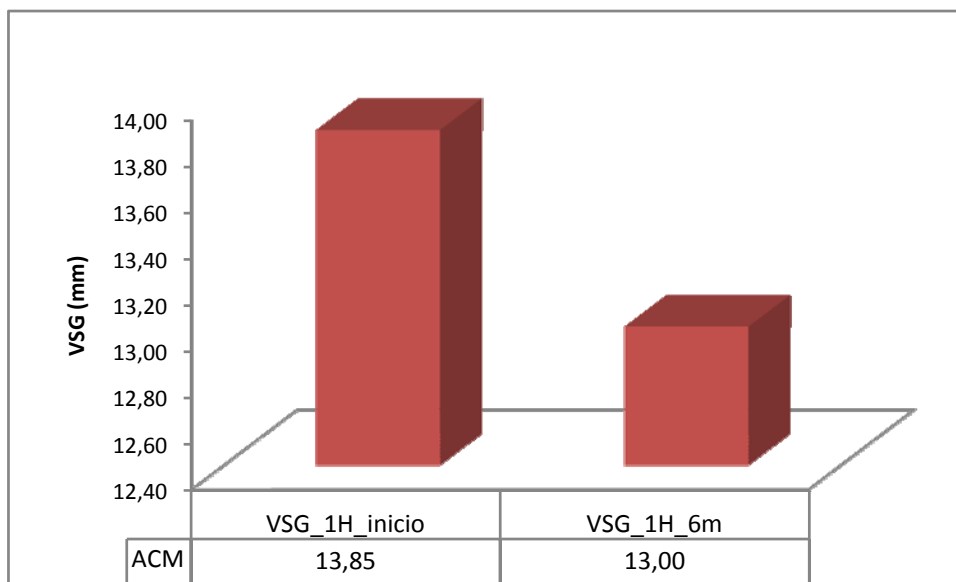
### 5.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos



**Figura 91. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el % de linfocitos.**

Aunque se observa un leve descenso del % de linfocitos, este no resulta estadísticamente significativo ( $p=0,09$ ) ni clínicamente relevante (Figura 91).

### 5.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG)



**Figura 92. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el VSG (mm).**

Aunque se objetiva un descenso de la VSG (0,85 mm/h), no siendo estadísticamente significativo ( $p=0,142$ ) y careciendo de repercusión clínicamente relevante (Figura 92).

### 5.3 Efectos de la combinación ACM/EE en los parámetros bioquímicos

#### 5.3.1 Concentración de glucosa

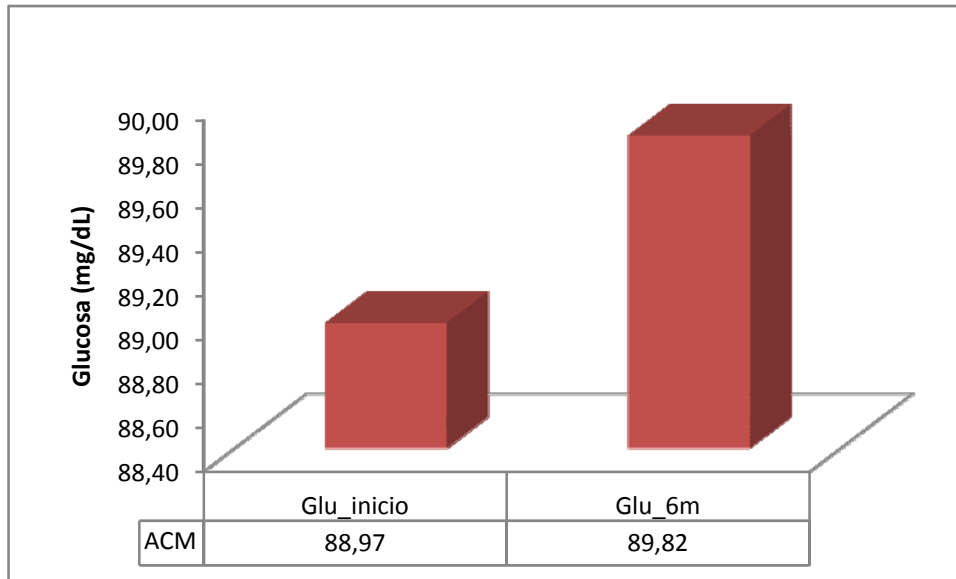


Figura 93. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de glucosa (mg/dL).

Aunque se observa un leve aumento de la concentración de glucosa en sangre, no alcanza la significación estadística ( $p=0,378$ ) y no posee relevancia clínica (Figura 93).

#### 5.3.2 Colesterol Total

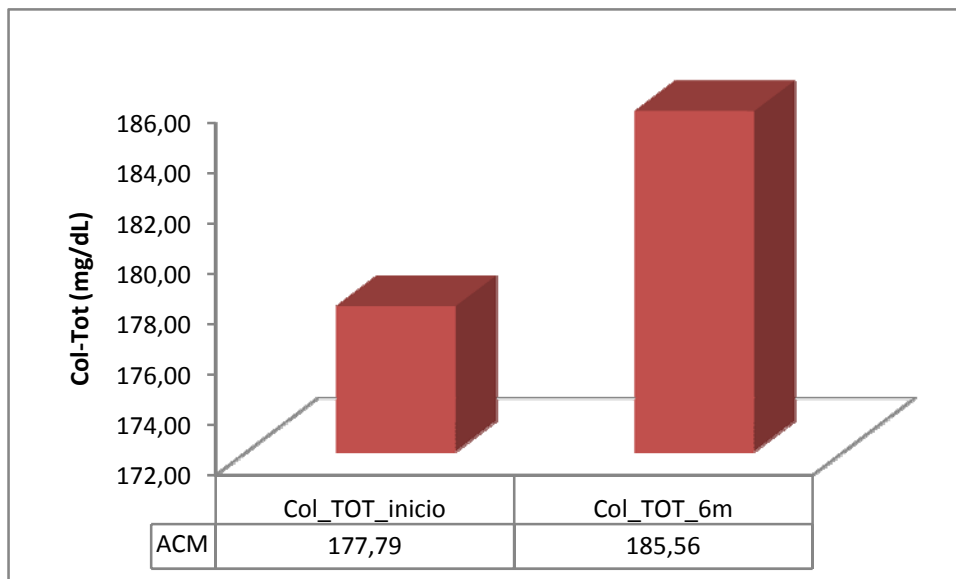
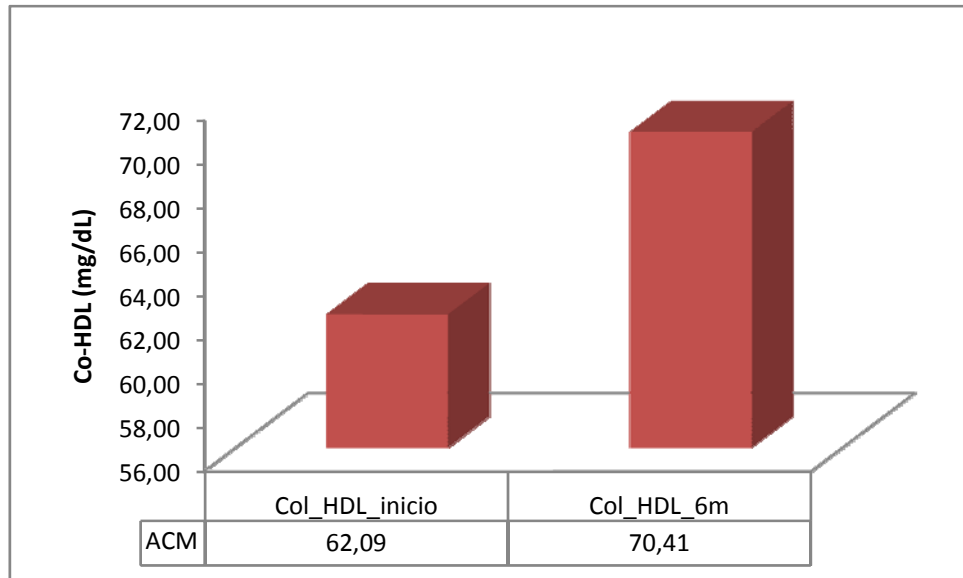


Figura 94. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de colesterol total (mg/dL).

Se observa un aumento de Colesterol total en sangre de 7,76 mg/dL, que resultando estadísticamente significativo ( $p=0,0018$ ), es clínicamente irrelevante, situándose las cifras dentro del rango de la normalidad (Figura 94).

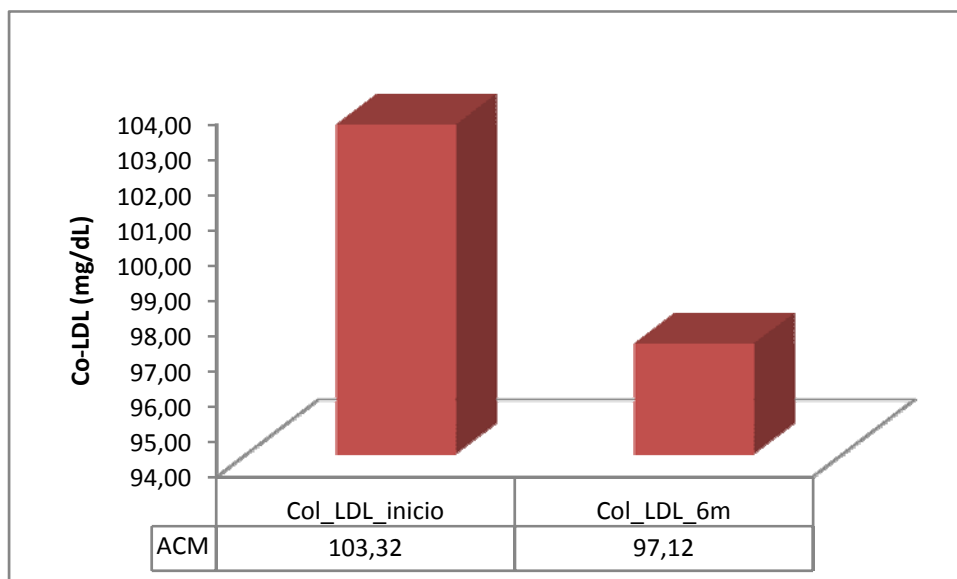
### 5.3.3 Colesterol HDL



**Figura 95. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de colesterol HDL (mg/dL).**

Se observa un aumento del colesterol HDL en 8,32 mg/dL que es estadísticamente significativo ( $p= 0,00000001$ ), pero clínicamente intrascendente (Figura 95).

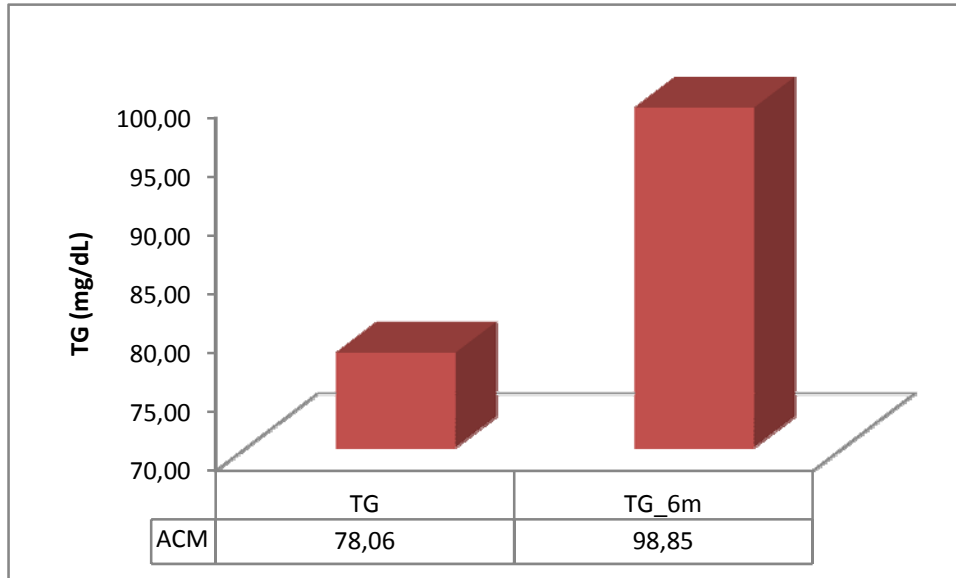
### 5.3.4 Colesterol LDL



**Figura 96. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de colesterol LDL.**

Se observa un descenso del colesterol LDL de 6,21 mg/dL, que resultando ser estadísticamente significativo ( $p=0,039$ ), es clínicamente irrelevante (Figura 96).

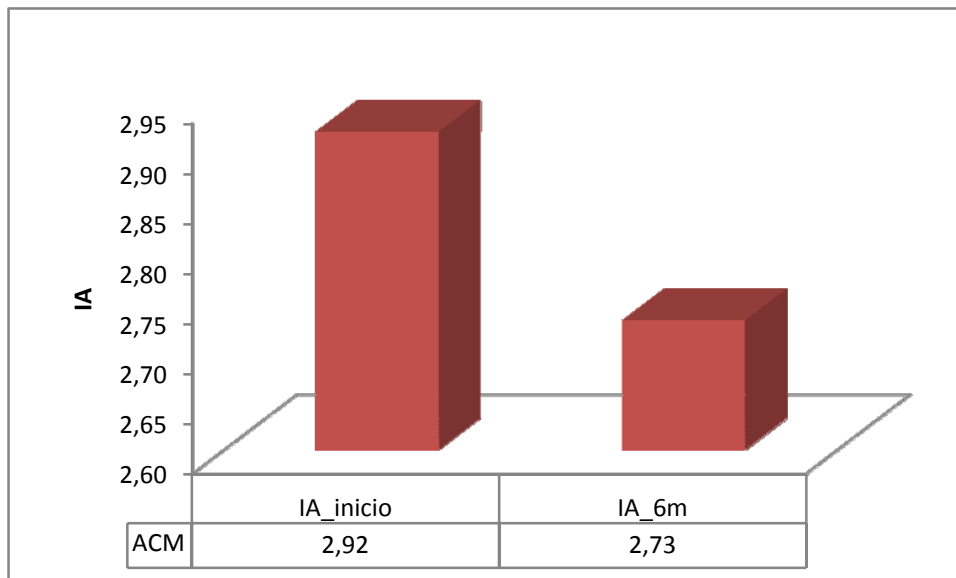
### 5.3.5 Triglicéridos



**Figura 97. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de triglicéridos (mg/dL).**

Se observa un aumento de los triglicéridos de 20,79 mg/dL, el cual pese a ser estadísticamente significativo ( $p=0,000003$ ) no tiene traducción clínica alguna (Figura 97).

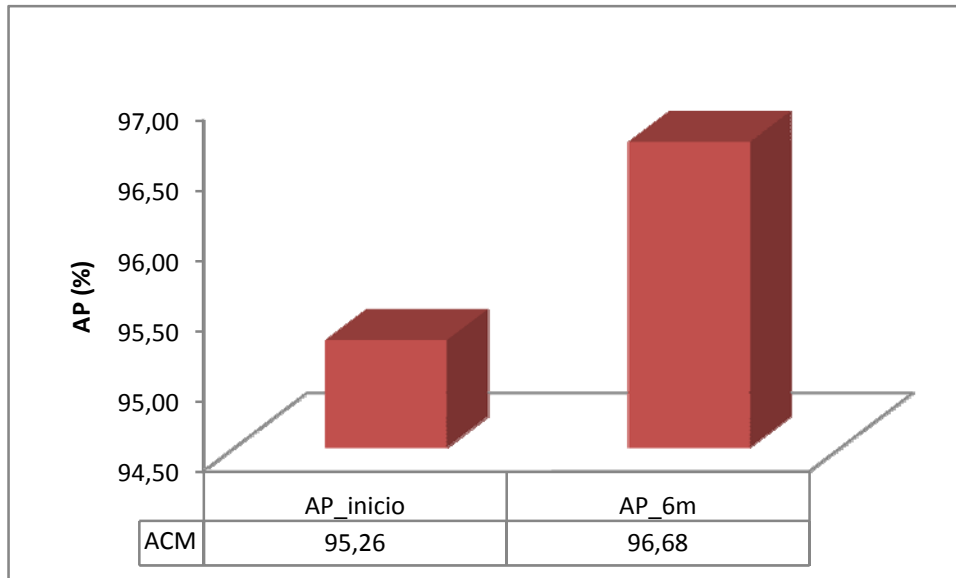
### 5.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA)



**Figura 98. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el IA.**

Se observa una disminución del IA sin significación estadística ( $p= 0,12$ ), y sin relevancia clínica aparente, transcurridos seis meses de haber iniciado el tratamiento con el anticonceptivo hormonal oral combinado (Figura 98).

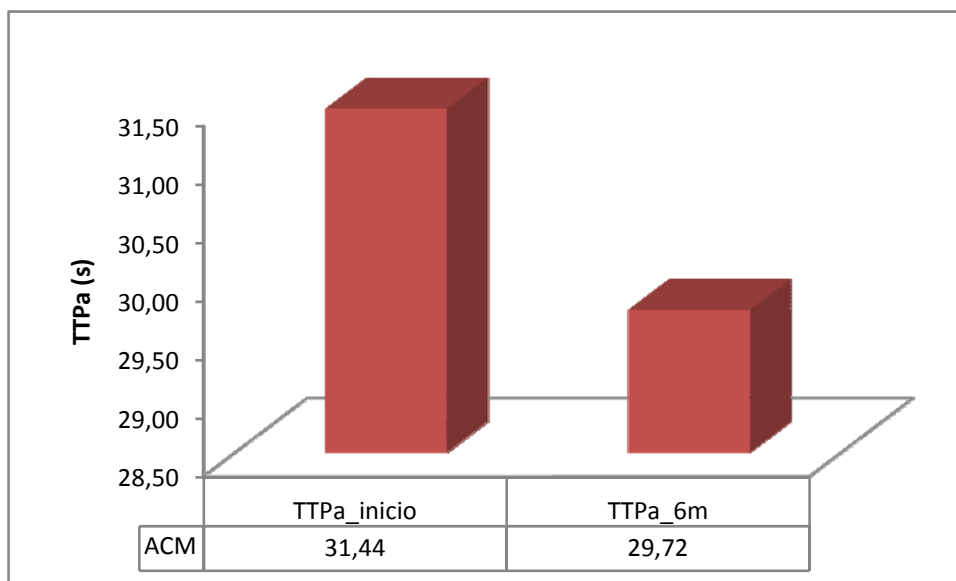
### 5.3.7 Actividad de protrombina (AP)



**Figura 99. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la actividad de protrombina (%).**

Se observa un ligero aumento de la actividad de protrombina ( $p=0,254$ ) sin relevancia clínica apreciable (Figura 99).

### 5.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa)

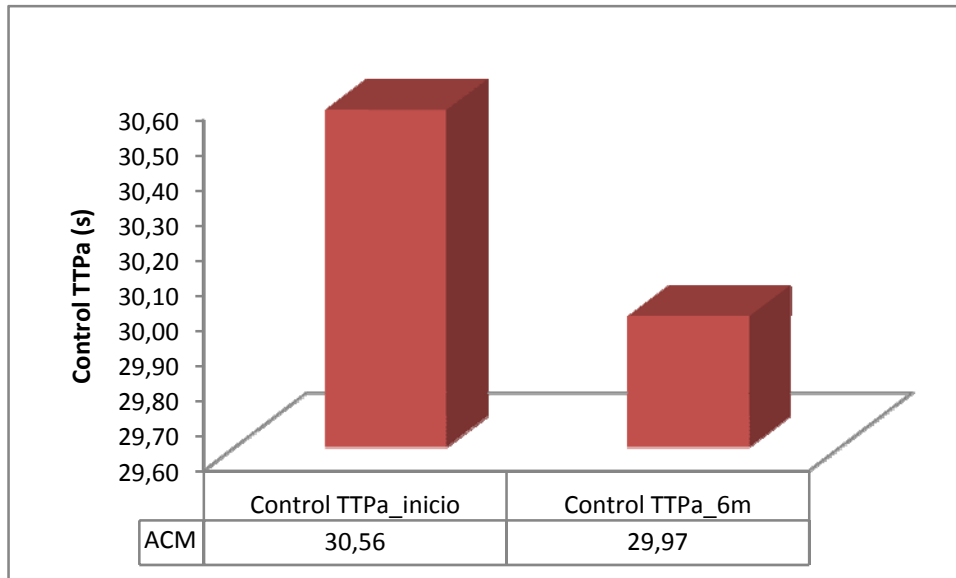


**Figura 100. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la TTPa (s).**



Se pone de manifiesto una disminución estadísticamente significativa de la TTPa aproximadamente de 2s ( $p=0,00002$ ), resultando un posiblemente mínimo ó nulo efecto clínico (Figura 100).

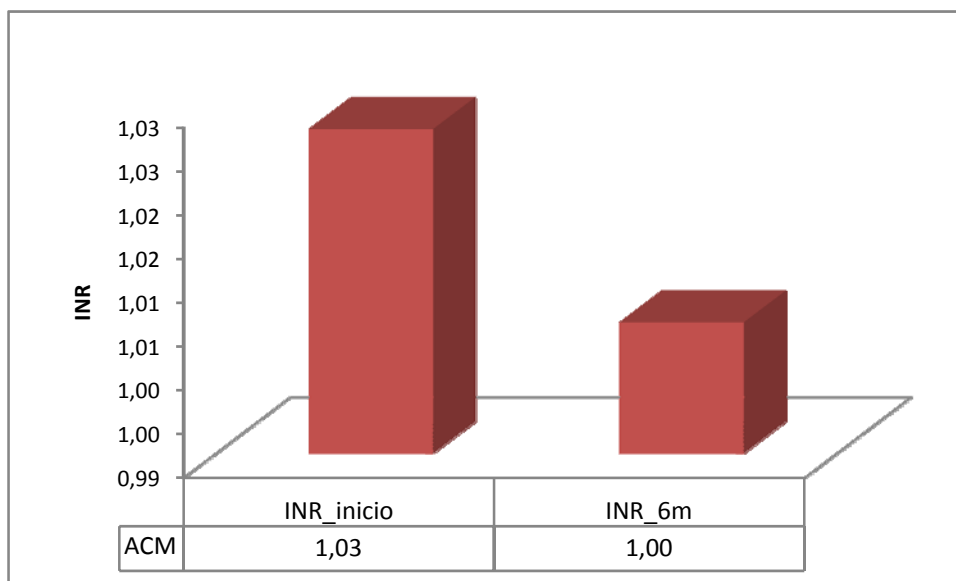
### 5.3.9 Control TTPa



**Figura 101. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el control de TTPa.**

Se observa una disminución estadísticamente significativa ( $p=0,00002$ ) del control de TTPa en torno a 0,59 s (Figura 101).

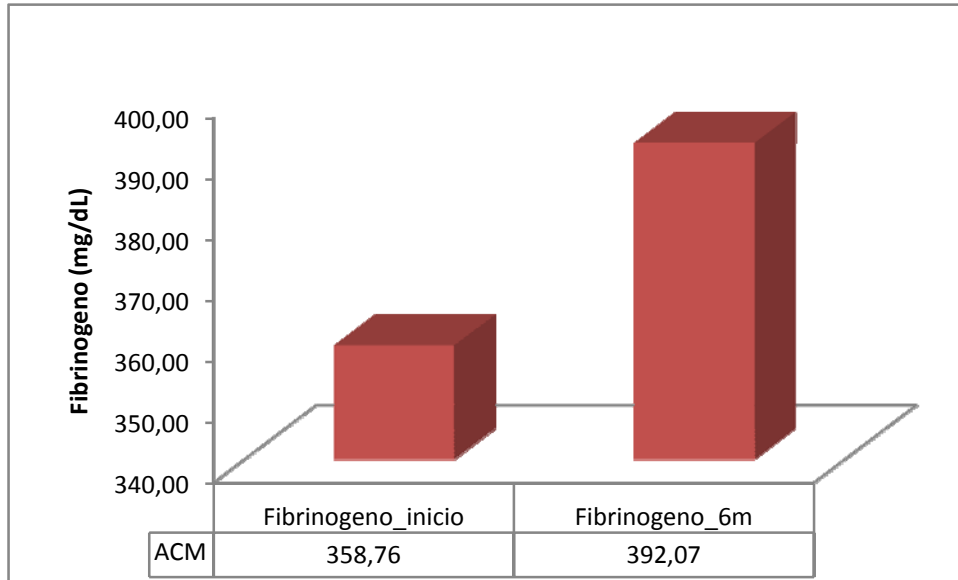
### 5.3.10 INR



**Figura 102. Efectos de la combinación EE/ACM sobre el INR.**

Se observa un ligero desdenso de 0,02 en el INR estadísticamente significativo ( $p=0,019$ ), pero sin, a priori, relevancia clínica (Figura 101).

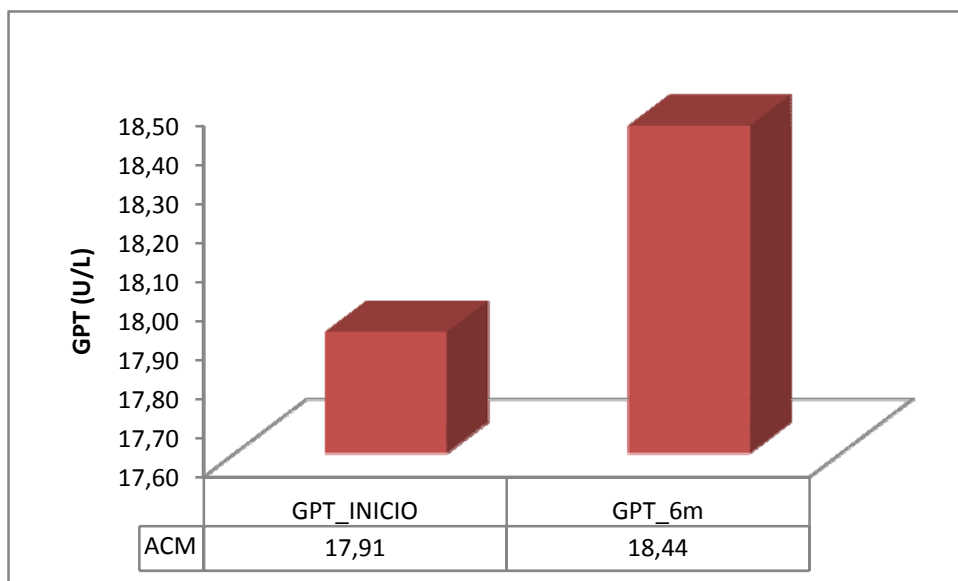
### 5.3.11 Fibrinógeno



**Figura 103. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de fibrinógeno (mg/dL).**

Se evidencia un aumento de 33 mg/dL del fibrinogeno estadísticamente significativo ( $p=0,0002$ ), sin repercusión clínica relevante y coincidente con la mayoría de estudios al respecto (Figura 103).

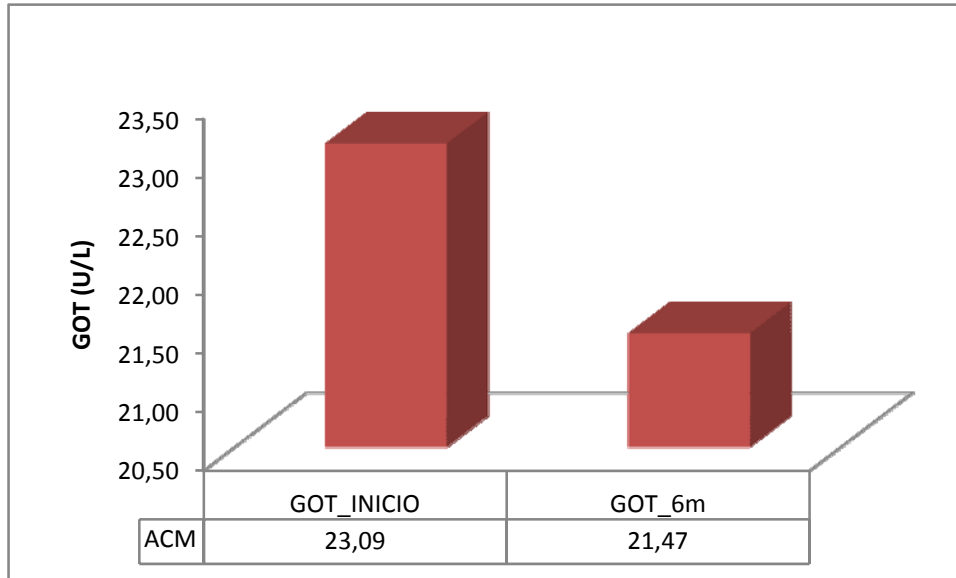
### 5.3.12 GPT



**Figura 104. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de GPT.**

Se observa un aumento de 0,53 U/L ( $p=0,408$ ) sin significación estadística ni clínica (Figura 104).

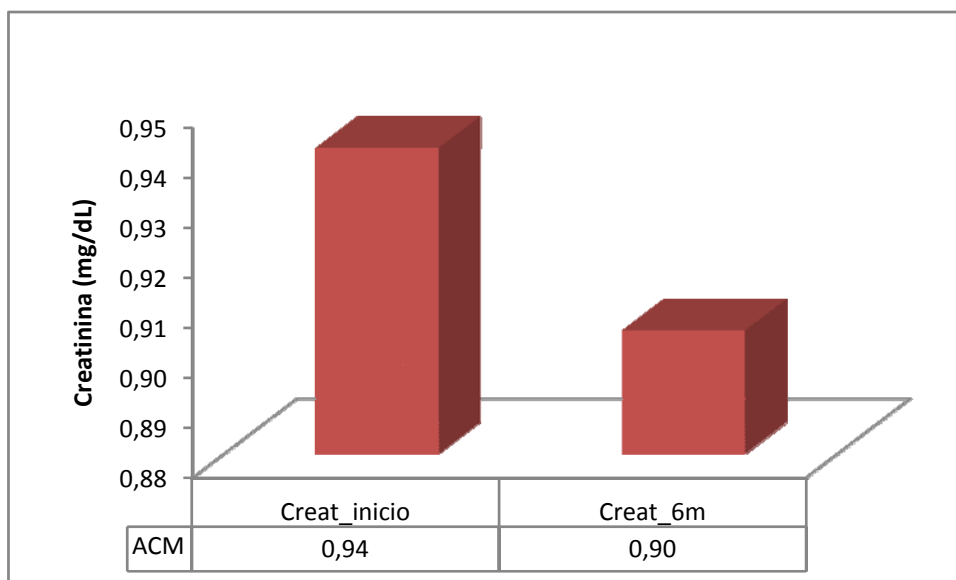
### 5.3.13 GOT



**Figura 105. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de GOT (U/L).**

Se produce una disminución de 1,62 U/L estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ), sin traducción clínica alguna (Figura 105).

### 5.3.14 Creatinina



**Figura 106. Efectos de la combinación EE/ACM sobre la concentración de creatinina (mg/dL).**

Se observa una pequeña disminución de 0,04 mg/dl que siendo estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ), carece de relevancia y efectos clínicos destacables (Figura 106).

## 6. GRUPO DROSPIRENONA / EE – ADMINISTRACIÓN ORAL

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos, bioquímicos, hematológicos y de coagulación incluidos en el estudio. En la Tabla CXIII se resumen los datos de la prueba T para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

**Tabla CXIII. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 meses**

Variables	Diferencias relacionadas							Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% IC para la diferencia		t	Gl	
				Sup	Inf			
Peso	-1,071	2,214	0,268	-1,606	-0,535	-3,988	67,000	0,00017*
Altura	0,176	0,711	0,086	0,004	0,349	2,046	67,000	0,045*
IMC	-0,441	1,013	0,123	-0,686	-0,196	-3,591	67,000	0,001*
PAS	-6,029	10,422	1,264	-8,552	-3,507	-4,770	67,000	0,000010*
PAD	-5,147	8,239	0,999	-7,141	-3,153	-5,151	67,000	0,000002*
Hb-I	-0,005	0,724	0,088	-0,180	0,171	-0,054	67,000	0,957
Hb-II	0,118	2,013	0,244	-0,369	0,605	0,482	67,000	0,631
Hb-III	-0,397	1,032	0,125	-0,647	-0,147	-3,174	67,000	0,002*
VCM	-0,400	1,782	0,216	-0,831	0,031	-1,851	67,000	0,069
Hematocrito	0,209	2,292	0,278	-0,346	0,764	0,751	67,000	0,455
GR	0,029	0,195	0,024	-0,018	0,077	1,241	67,000	0,219
ADE	0,053	0,473	0,057	-0,062	0,168	0,922	67,000	0,360
Leucocitos	0,441	1,452	0,176	0,090	0,793	2,505	67,000	0,015*
Plaquetas	2,471	28,467	3,452	-4,420	9,361	0,716	67,000	0,477
IDP	0,015	0,568	0,069	-0,123	0,152	0,213	67,000	0,832
% EOS	-0,094	1,194	0,145	-0,383	0,195	-0,650	67,000	0,518
% BAS	0,129	0,377	0,046	0,038	0,221	2,834	67,000	0,006*
% Linfocitos	-1,579	7,924	0,961	-3,497	0,339	-1,644	67,000	0,105
VSG	0,676	3,990	0,484	-0,289	1,642	1,398	67,000	0,167
Glu	-0,176	6,716	0,814	-1,802	1,449	-0,217	67,000	0,829
Col-Total	-11,588	32,470	3,938	-19,448	-3,729	-2,943	67,000	0,004*
Col-HDL	-7,588	11,179	1,356	-10,294	-4,882	-5,598	67,000	0,0000004*
Col-LDL	-2,912	25,558	3,099	-9,098	3,275	-0,939	67,000	0,351
IA	0,044	0,556	0,067	-0,091	0,179	0,654	67,000	0,515
TG	-10,853	25,681	3,114	-17,069	-4,637	-3,485	67,000	0,001*
AP	-0,912	8,757	1,062	-3,031	1,208	-0,859	67,000	0,394
TTPa	1,415	3,320	0,403	0,611	2,218	3,514	67,000	0,001*
Control-TTPa	-1,191	8,507	1,032	-3,250	0,868	-1,155	67,000	0,252
INR	-0,009	0,059	0,007	-0,023	0,005	-1,231	67,000	0,222
Fibrinógeno	-24,324	80,001	9,702	-43,688	-4,959	-2,507	67,000	0,015*
GPT	1,294	3,974	0,482	0,332	2,256	2,685	67,000	0,009*
GOT	0,176	3,390	0,411	-0,644	0,997	0,429	67,000	0,669
Creatinina	0,015	0,132	0,016	-0,017	0,047	0,920	67,000	0,361

\* La diferencia de significativa al nivel .05.

## 6.1. Efectos de la combinación DRSP/EE en los parámetros clínicos y antropométricos.

### 6.1.1 Efectos sobre el peso

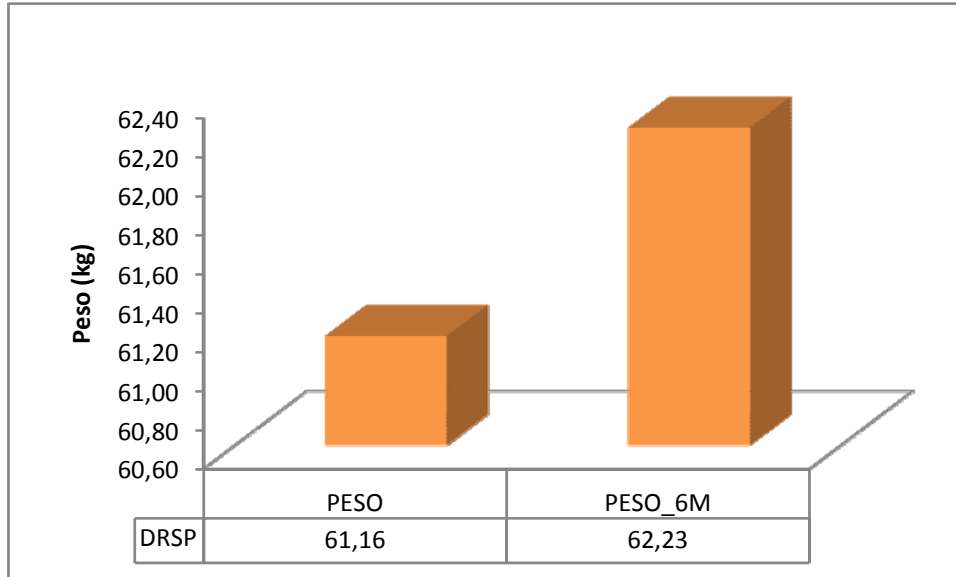


Figura 107. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el peso (kg).

Se observa un aumento de peso de aproximadamente 1,100 g, que resulta ser estadísticamente significativo ( $p=0,00017$ ) (Figura 107).

### 6.1.2. Efectos sobre el IMC

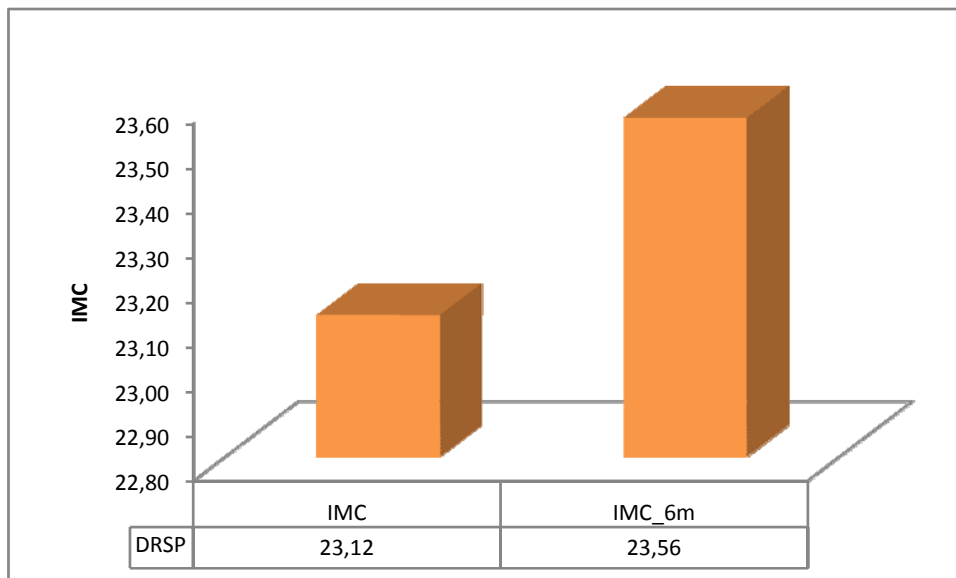
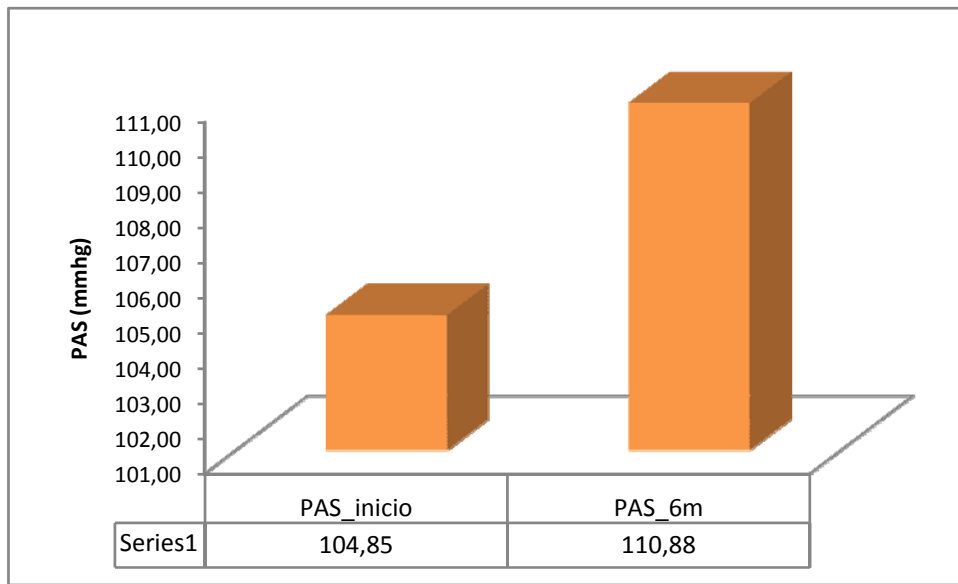


Figura 108. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el IMC.

Se pone de manifiesto un aumento del IMC de 0,44, estadísticamente significativo ( $p=0,045$ ), pero sin repercusión clínica impactante (Figura 108).

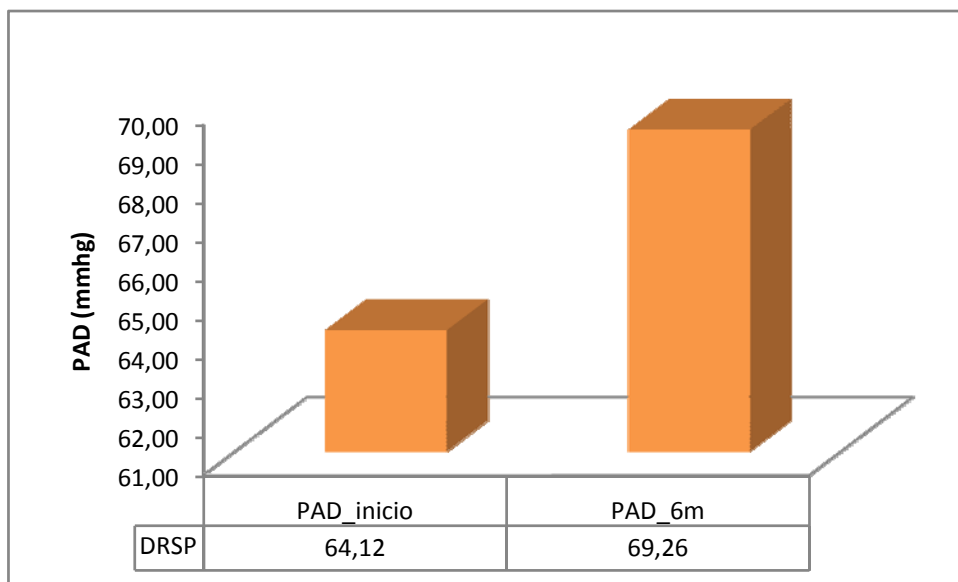
### 6.1.3. Efectos sobre la PAS



**Figura 109. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la PAS (mmHg).**

Se aprecia un aumento de aproximadamente 6 mmHg en las cifras de PAS, resultando estadísticamente significativo ( $p=0,00001$ ), y siendo coincidente con otros estudios de otros ACHO, en los cuales se ha determinado este parámetro (Figura 109).

### 6.1.4 Efectos sobre la PAD



**Figura 110. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la PAD (mmHg).**

Se observa un aumento de 5,14 mmHg en la PAS, estadísticamente significativo ( $p=0,000002$ ), sin repercusiones clínicas relevantes (Figura 110).

## 6.2 Efecto de la combinación DRSP/EE sobre parámetros hematológicos

### 6.2.1 Efectos del anticonceptivo sobre la Concentración de Hemoglobina

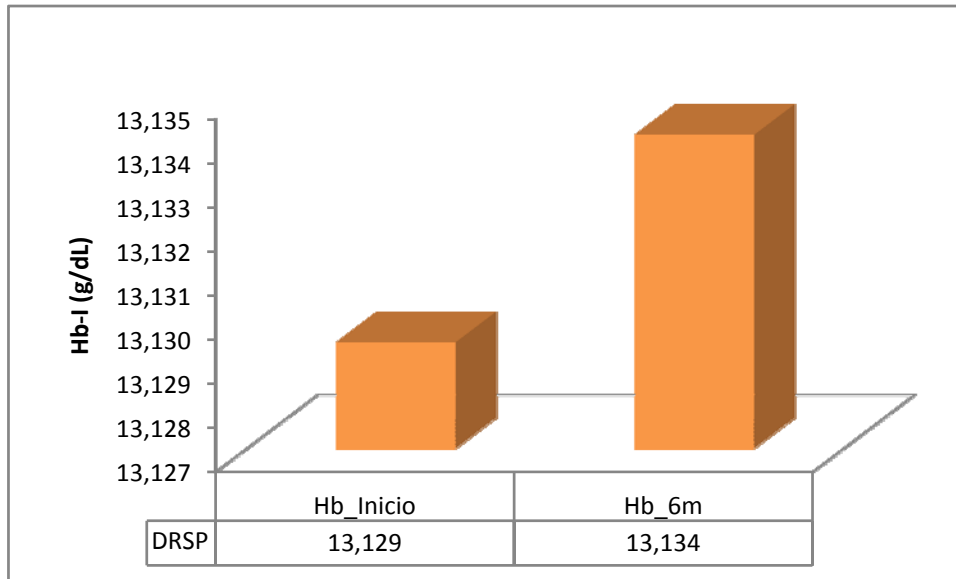


Figura 111. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de Hb (g/dL).

Se aprecia un pequeño aumento de la concentración de Hb en 0,005 g/dL, que resulta estadísticamente significativa ( $p=0,000002$ ), aunque clínicamente no es relevante (Figura 111).

### 6.2.2 Efectos del anticonceptivo sobre la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II)

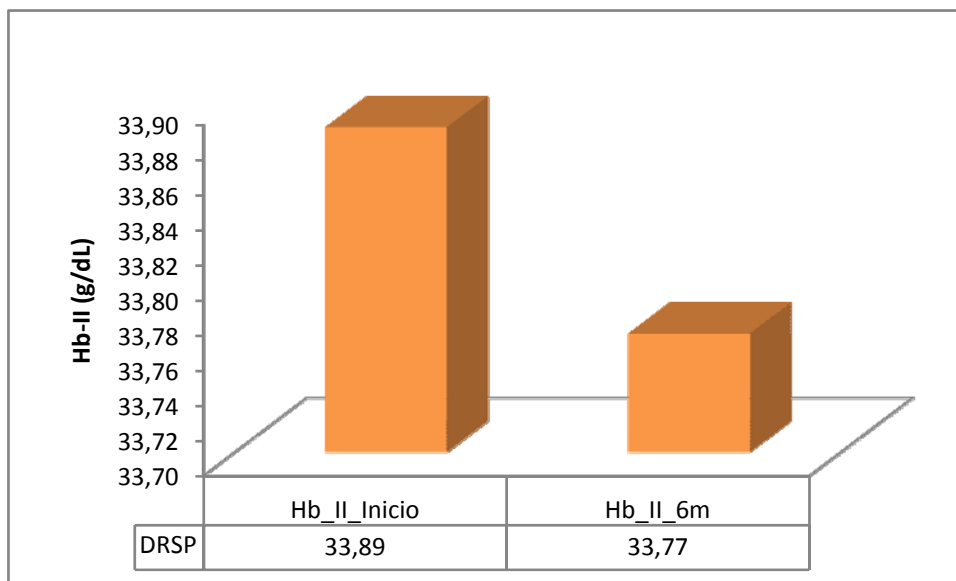


Figura 112. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la CHCM (g/dL).



Se observa una mínima disminución de la CHCM de 0,11 g/dL ( $p=0,957$ ), que carece de importancia estadística y clínica (Figura 112).

### 6.2.3 Efectos del anticonceptivo sobre la Hemoglobina corpuscular media (HCM;Hb-III)

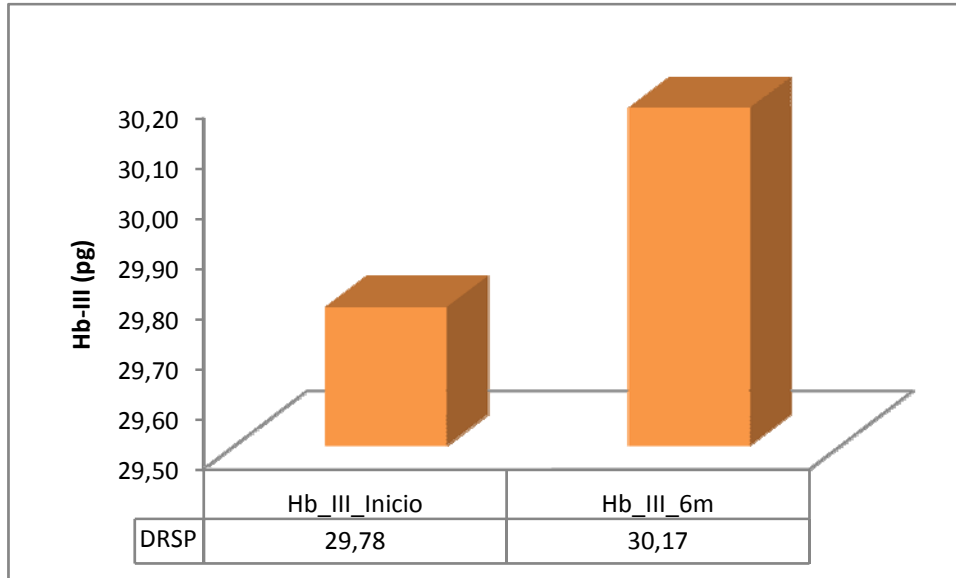


Figura 113. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la HCM (pg).

Se manifiesta un pequeño aumento de 0,39 pg en las cifras de HCM, que a pesar de ser estadísticamente significativo ( $p=0,002$ ), carece de repercusión clínica (Figura 113).

### 6.2.4 Efectos del anticonceptivo sobre el volumen corpuscular medio (VCM)

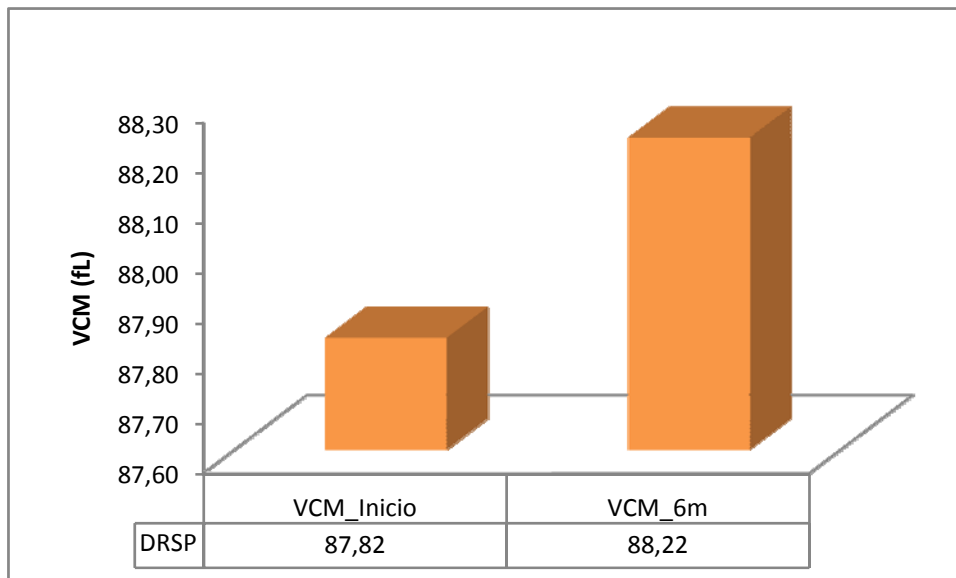


Figura 114. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre VCM (fL).

El VCM prácticamente no varía situándose en 0,4 fL ( $p=0,069$ ), durante los seis meses de administración del anticonceptivo hormonal oral combinado (Figura 114).

### 6.2.5 Efectos del anticonceptivo sobre el Hematocrito

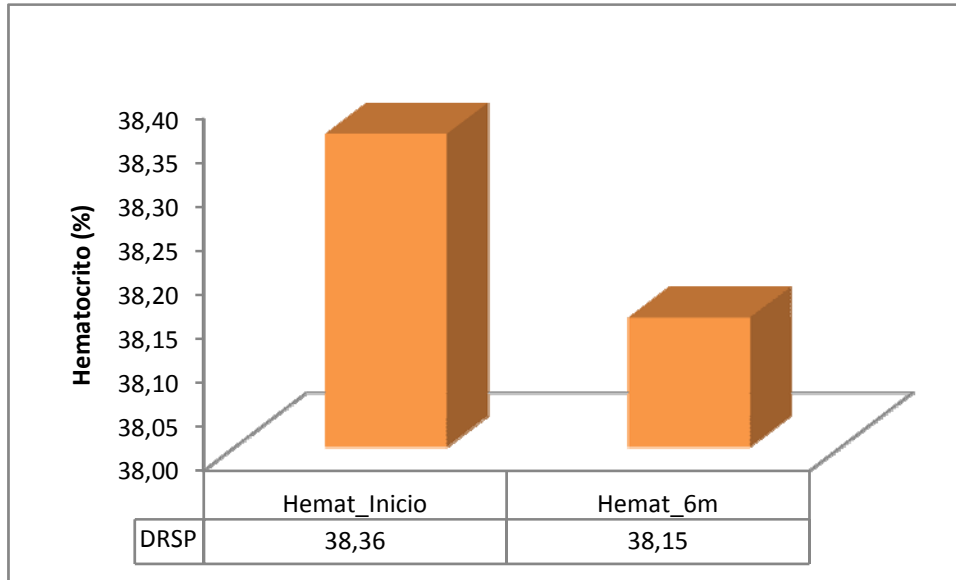


Figura 115. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el hematocrito (%).

Se aprecia una mínima disminución en el valor del hematocrito (0,20 %;  $p=0,455$ ), carente de interés clínico (Figura 115).

### 6.2.6 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de glóbulos rojos

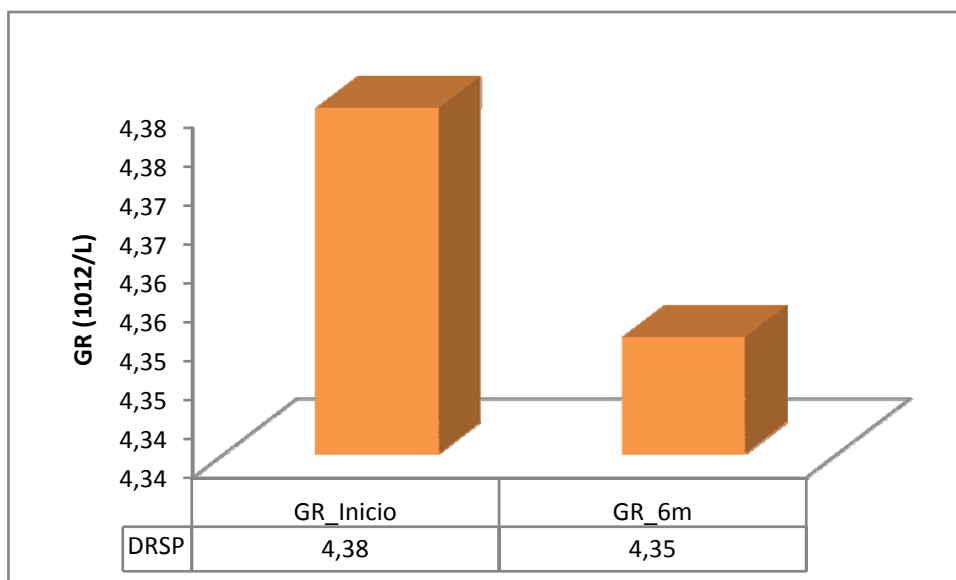


Figura 116. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el recuento de glóbulos rojos.

Se manifiesta una mínima disminución del número de glóbulos rojos, sin significación estadística ( $p=0,219$ ) y clínicamente despreciable (Figura 116).

### 6.2.7 Efectos del anticonceptivo sobre el Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitaria (ADE)

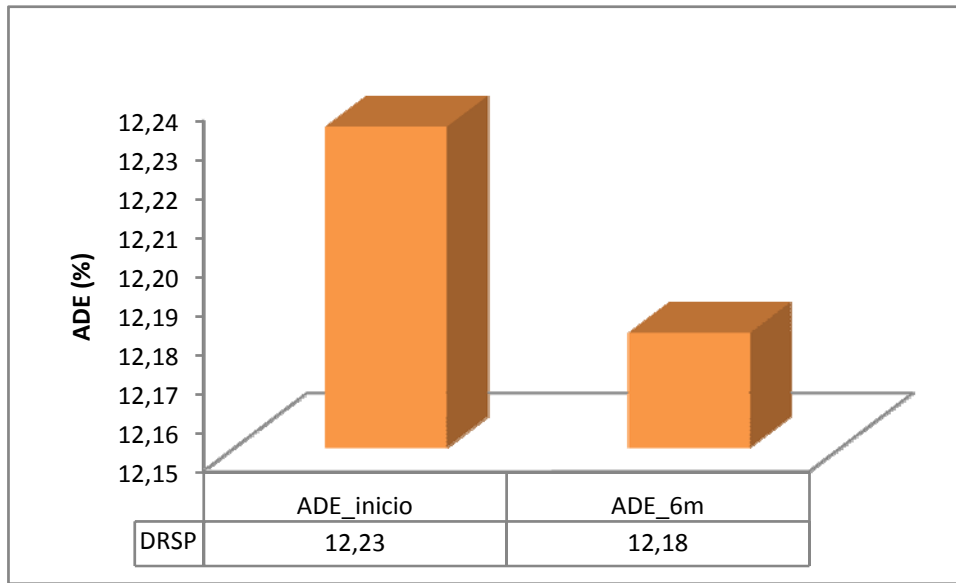


Figura 117. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el ADE (%).

Se observa una pequeña disminución del ADE del 0,05 %, ( $p=0,360$ ), clínicamente intrascendente (Figura 117).

### 6.2.8 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de leucocitos

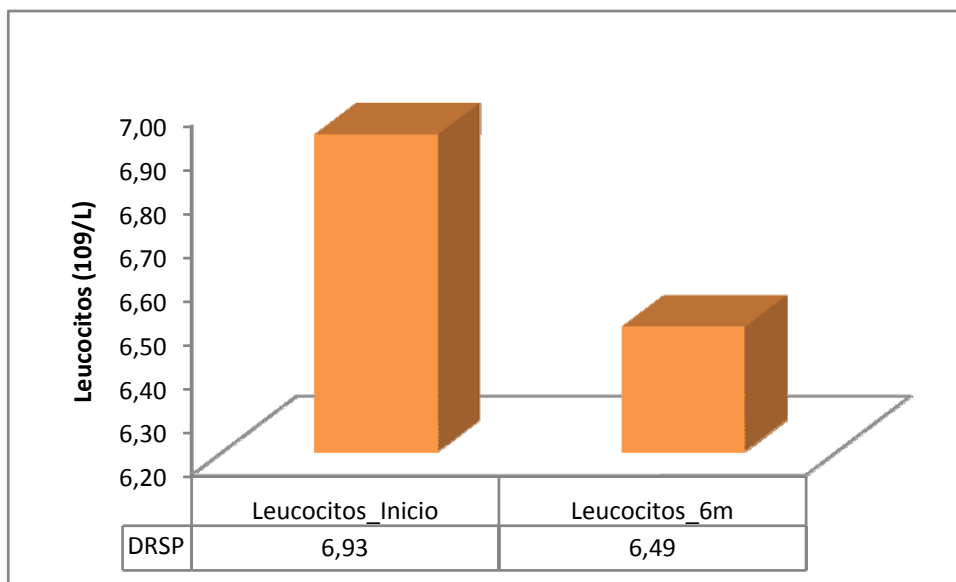
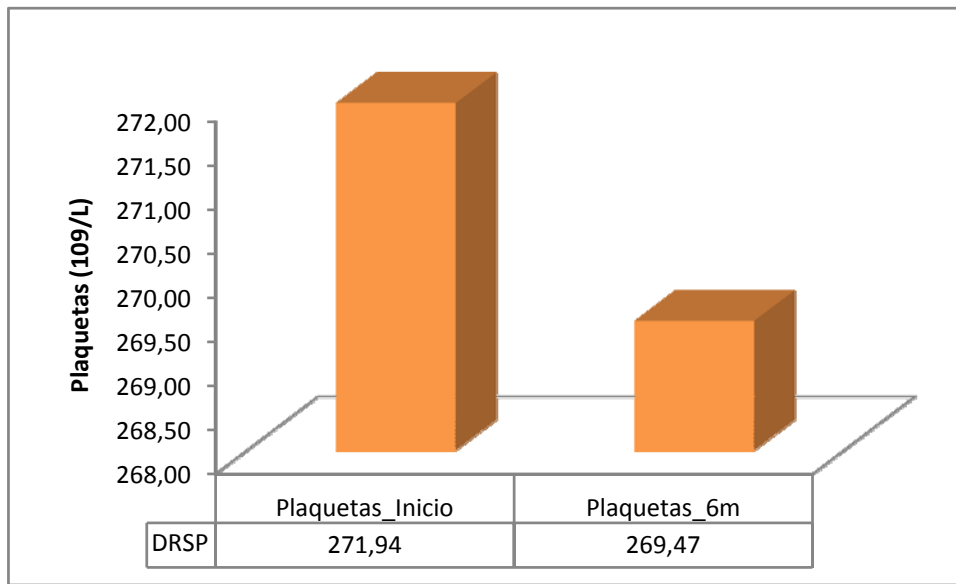


Figura 118. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el recuento de leucocitos.

Se evidencia una leve disminución en el número de leucocitos, que resulta estadísticamente significativa ( $p=0,0015$ ), pero clínicamente es despreciable (Figura 118).

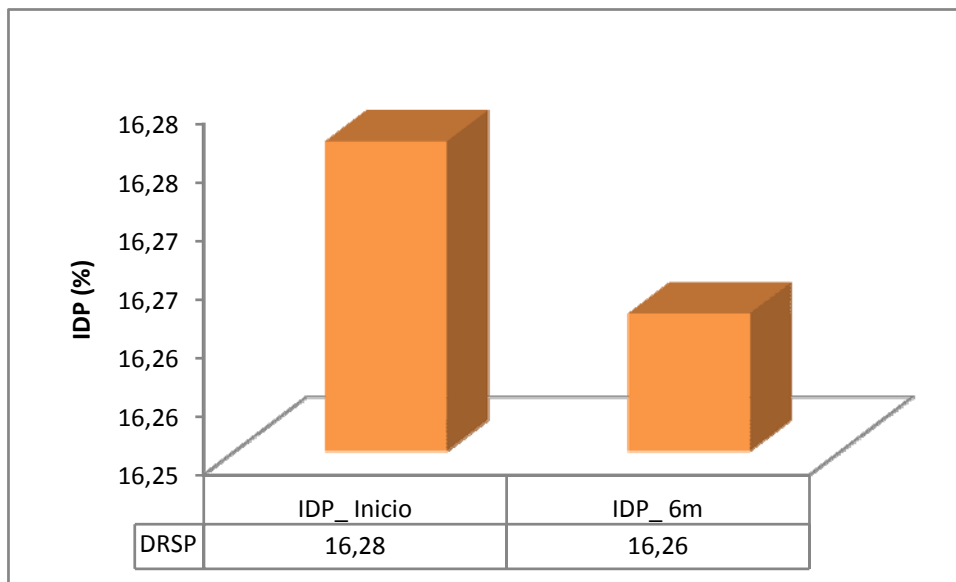
### 6.2.9 Efectos del anticonceptivo sobre el recuento de plaquetas



**Figura 119. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el recuento de plaquetas.**

Se observa una mínima disminución del número de plaquetas, que carece de significación estadística ( $p=0,477$ ) y efecto clínico (Figura 119).

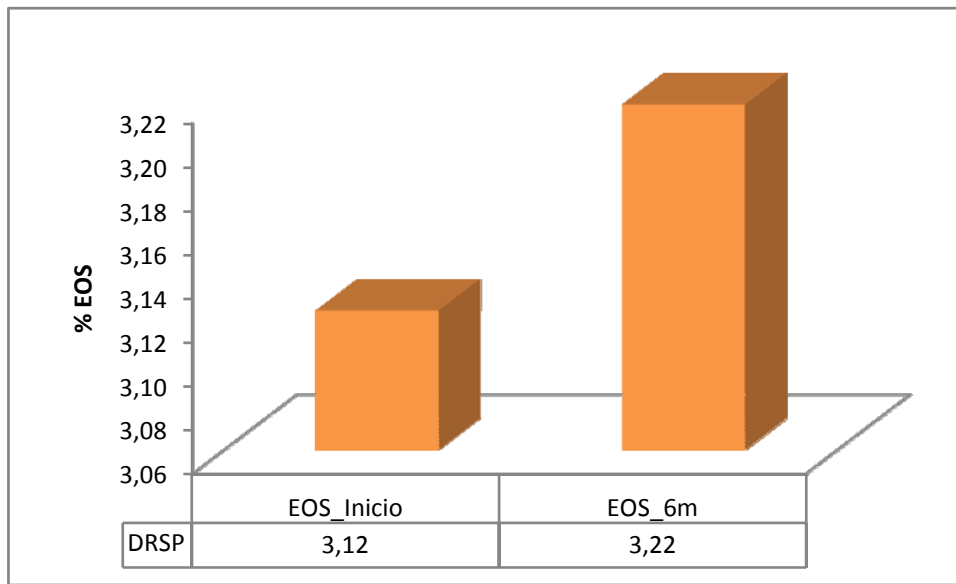
### 6.2.10 Efectos del anticonceptivo sobre el IDP



**Figura 120. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el IDP (%)**

Se aprecia una leve disminución del IDP que carece de significación estadística ( $p=0,832$ ) e interés clínico (Figura 120).

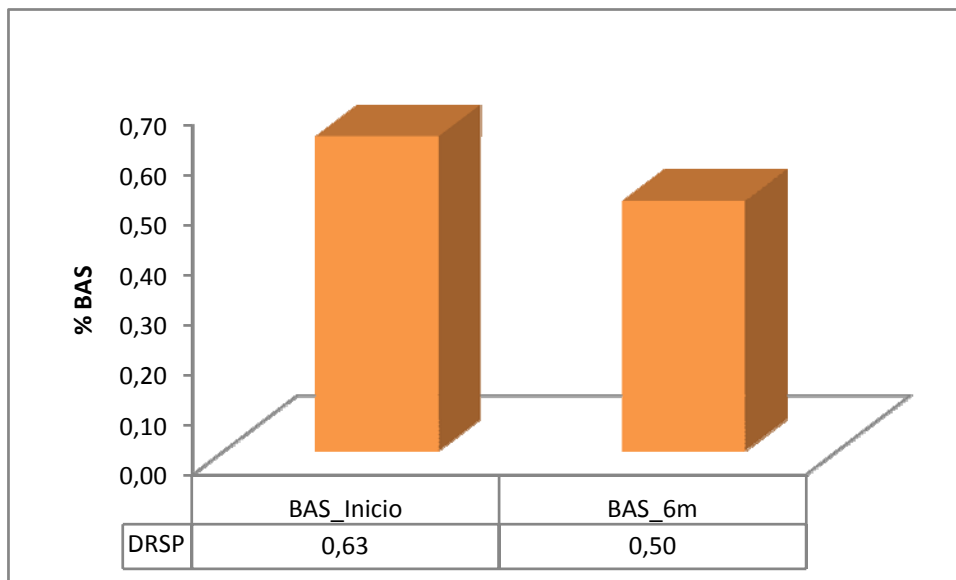
### 6.2.11 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Eosinófilos



**Figura 120. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el % de eosinófilos.**

Aunque aparece un leve aumento del % de eosinófilos, carece de importancia estadística ( $p=0,518$ ) y clínica (Figura 120).

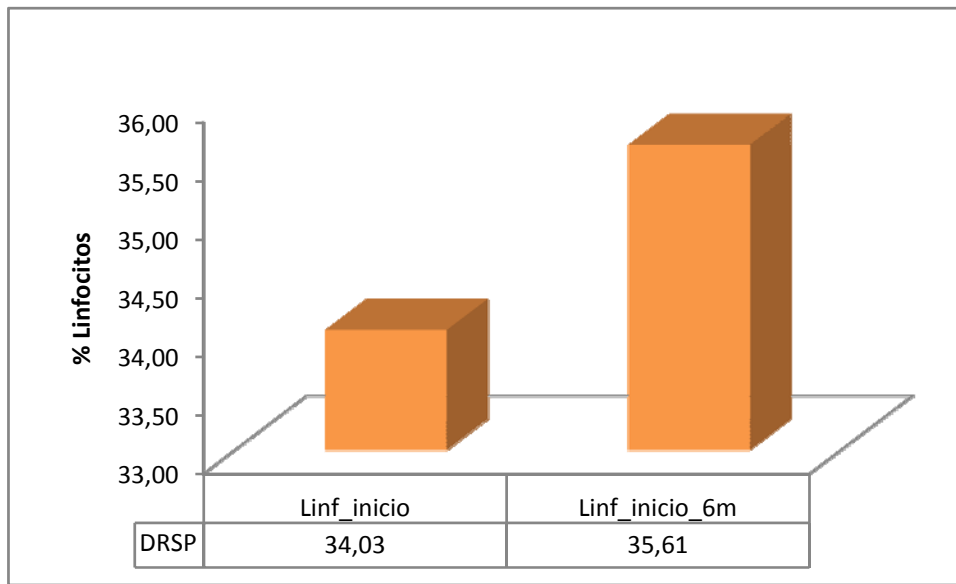
### 6.2.12 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Basófilos



**Figura 121. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el % de basófilos.**

Aunque se observa un descenso del % de basófilos, que resulta estadísticamente significativo ( $p=0,006$ ), no tiene relevancia clínica alguna (Figura 121).

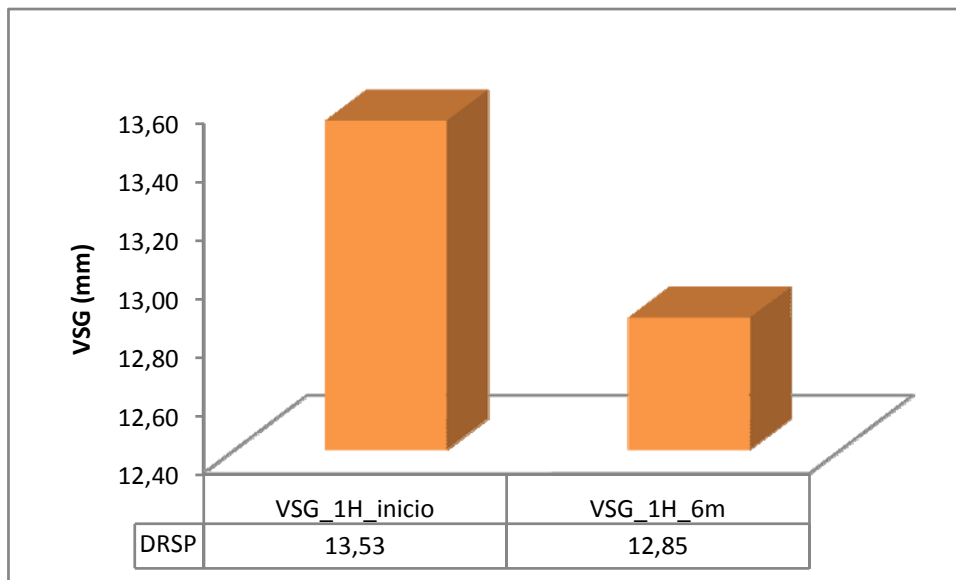
### 6.2.13 Efectos del anticonceptivo sobre el % de Linfocitos



**Figura 122. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el % de linfocitos.**

En los resultados aparece un aumento del % de linfocitos, el cual no es estadísticamente significativo ( $p=0,105$ ), ni clínicamente relevante (Figura 122).

### 6.2.14 Efectos del anticonceptivo sobre la velocidad de sedimentación globular (VSG)



**Figura 123. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el VSG (mm).**

A pesar de aparecer una disminución de la VSG (0,28), no resulta estadísticamente significativo ( $p=0,167$ ) y carece de interés clínico (Figura 123).

### 6.3 Efectos de la combinación DRSP/EE en los parámetros bioquímicos

#### 6.3.1 Concentración de glucosa

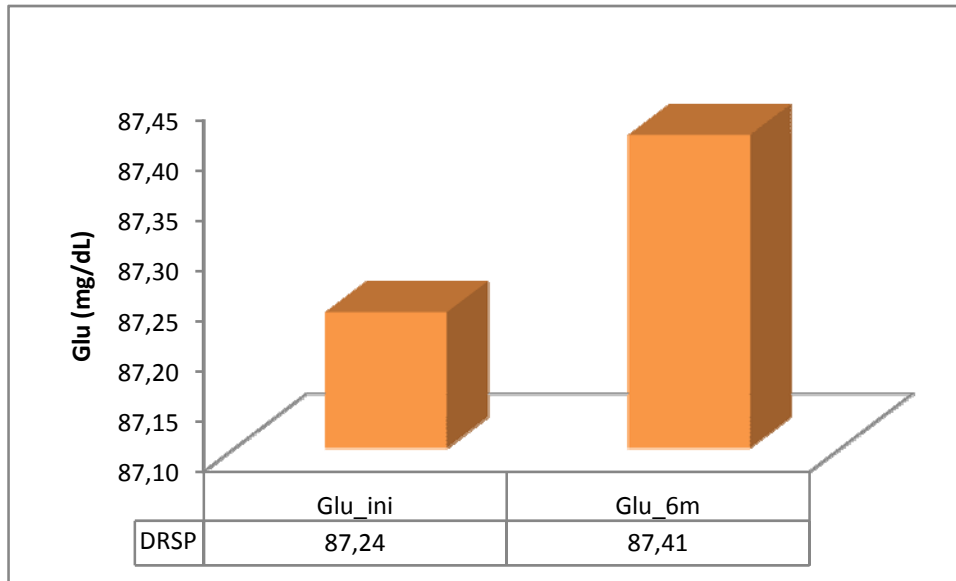


Figura 124. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de glucosa (mg/dL).

A pesar de aparecer un aumento en la concentración de glucosa, carece de significación estadística ( $p=0,829$ ) e interés clínico (Figura 124).

#### 6.3.2 Colesterol Total

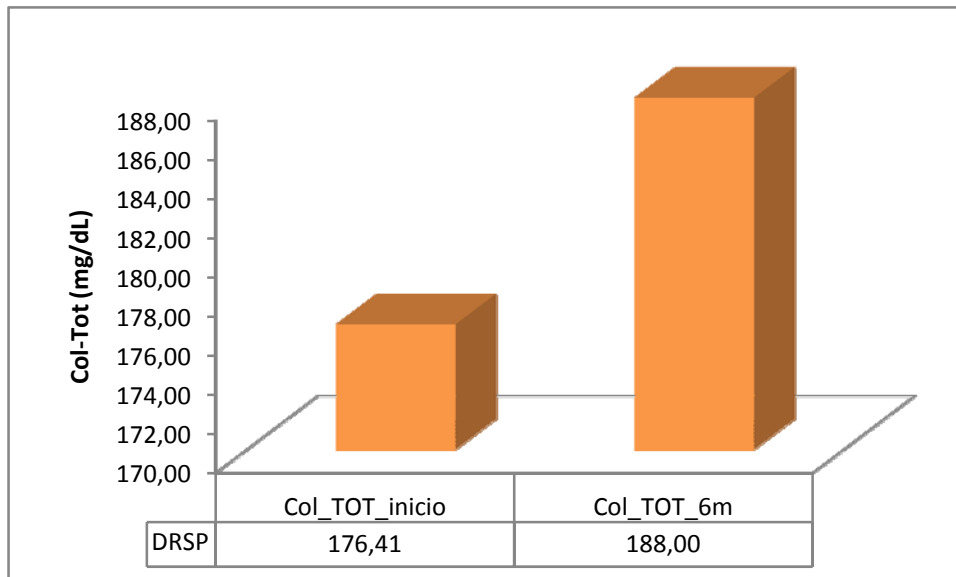
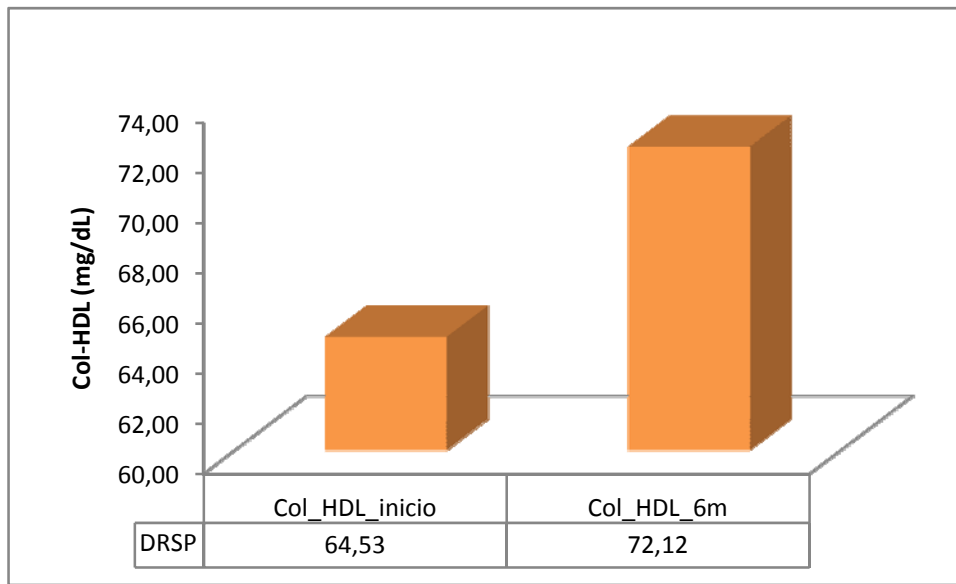


Figura 125. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de colesterol total (mg/dL).

Se observa un aumento de Colesterol total en sangre (11,58 mg/dL) estadísticamente significativo ( $p=0,004$ ), pero sin relevancia clínica (Figura 125).

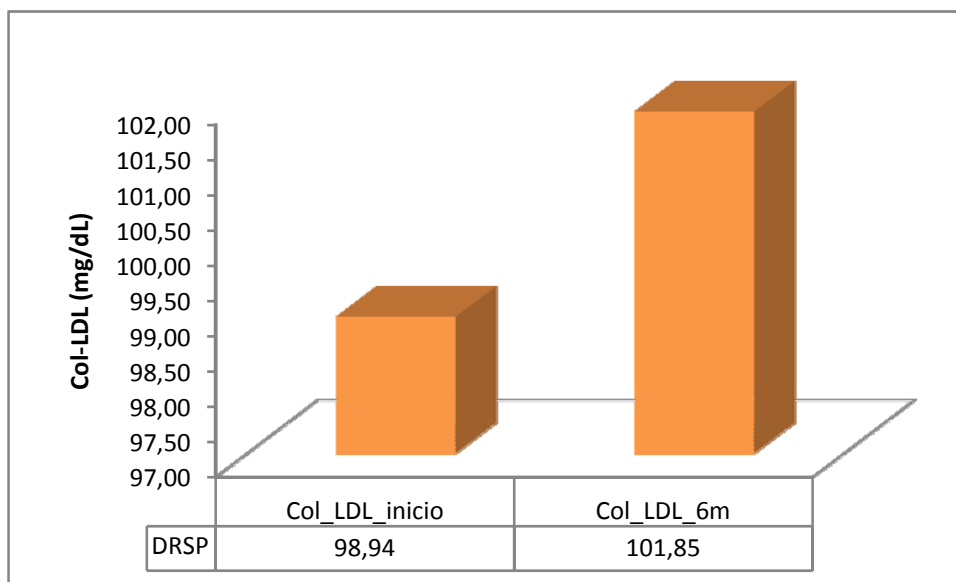
### 6.3.3 Colesterol HDL



**Figura 126. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de colesterol HDL (mg/dL).**

Se aprecia un aumento del colesterol HDL de 7,50 mg/dL, que resulta estadísticamente significativo ( $p=0,000004$ ) pero clínicamente es irrelevante (Figura 126).

### 6.3.4 Colesterol LDL

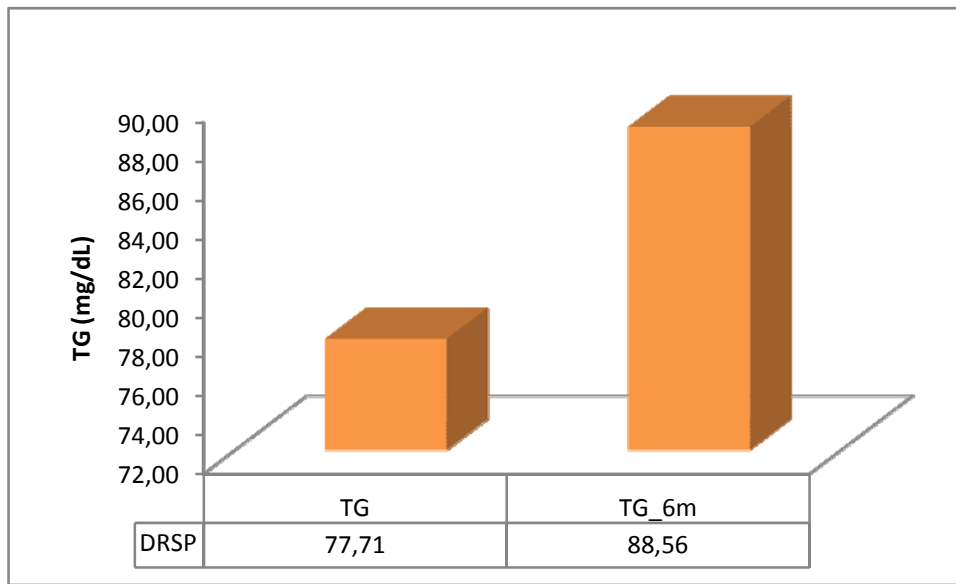


**Figura 127. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de colesterol LDL (mg/dL).**

Se obtiene un aumento del colesterol LDL sin significación estadística ( $p=0,351$ ) y repercusión clínica (Figura 127).



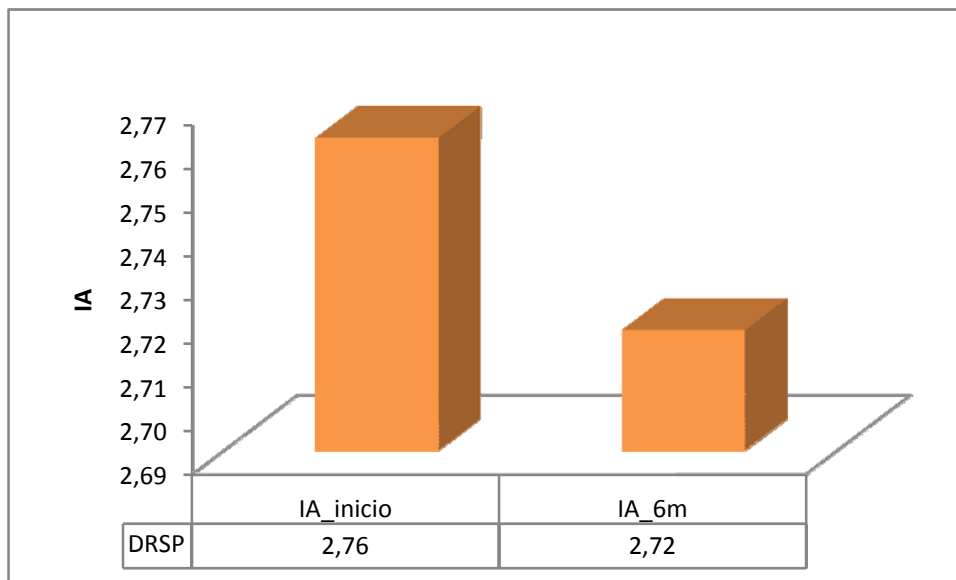
### 6.3.5 Triglicéridos



**Figura 128. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de triglicéridos.**

Se observa un aumento de los triglicéridos, el cual pese a ser estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ) no es clínicamente relevante (Figura 128).

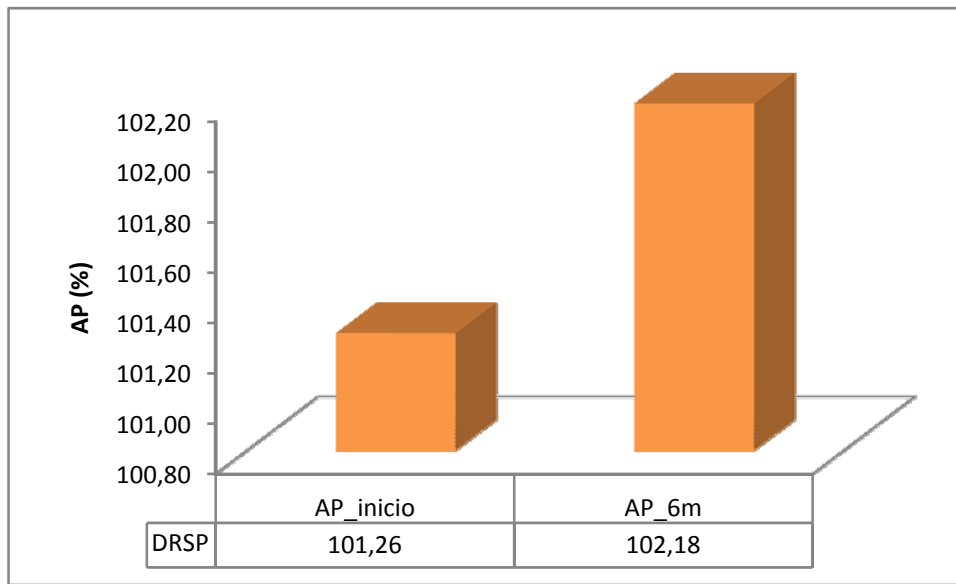
### 6.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA)



**Figura 129. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el IA.**

Se obtiene una disminución del IA que no tiene significación estadística ( $p= 0,515$ ) ni relevancia clínica (Figura 129).

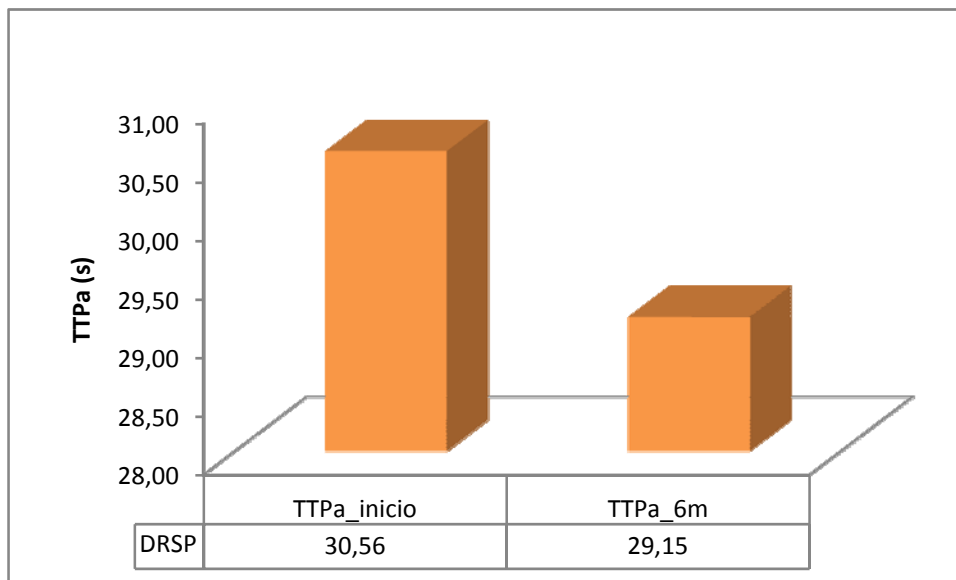
### 6.3.7 Actividad de protrombina (AP)



**Figura 130. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la actividad de protrombina (%).**

Se observa un ligero aumento de la actividad de protrombina ( $p=0,394$ ) sin relevancia clínica apreciable (Figura 130).

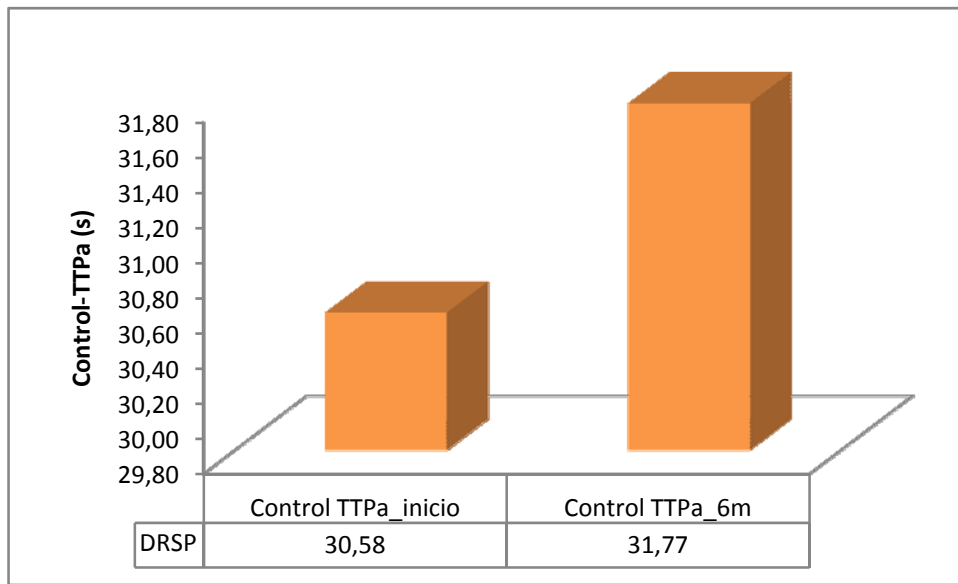
### 6.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa)



**Figura 131. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la TTPa (s).**

Se observa una disminución estadísticamente significativa de la TTPa en 1,41 s ( $p=0,001$ ), coincidente con otros estudios realizados a este respecto (Figura 131).

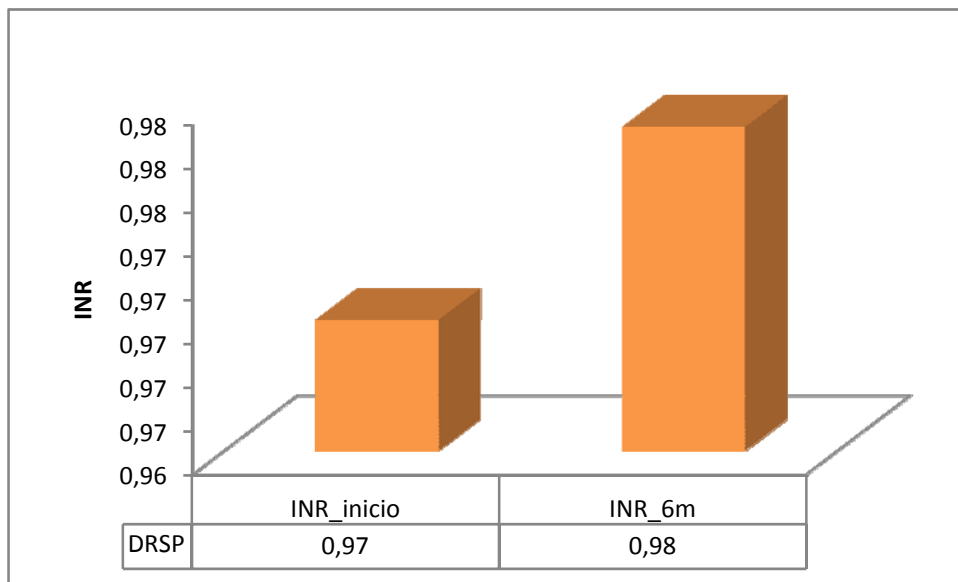
### 6.3.9 Control TTPa



**Figura 132. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el control de TTPa (s).**

Se obtiene un ligero aumento del control de TTPa en 1,19 s ( $p=0,252$ ) sin relevancia clínica apreciable (Figura 132).

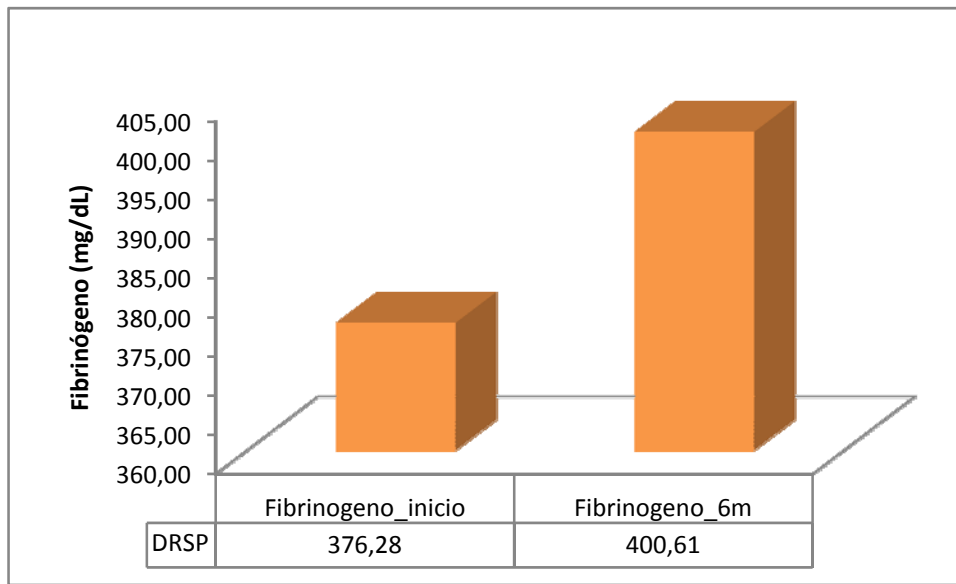
### 6.3.10 INR



**Figura 133. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre el INR.**

Se aprecia un pequeño aumento en el INR ( $p=0,222$ ), que carece de repercusión estadística y clínica (Figura 133).

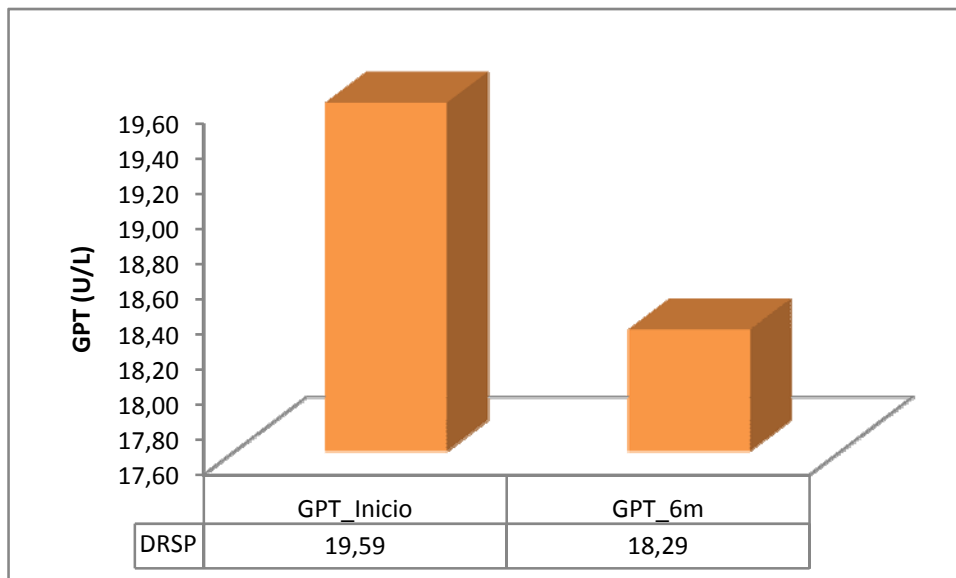
### 6.3.11 Fibrinógeno



**Figura 134. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de fibrinógeno (mg/dL).**

Se obtiene como resultado un aumento de 24 mg/dL del fibrinógeno, que resultando estadísticamente significativo ( $p=0,015$ ) carece de impacto clínico relevante, siendo coincidente con otros estudios realizados en condiciones similares (Figura 134).

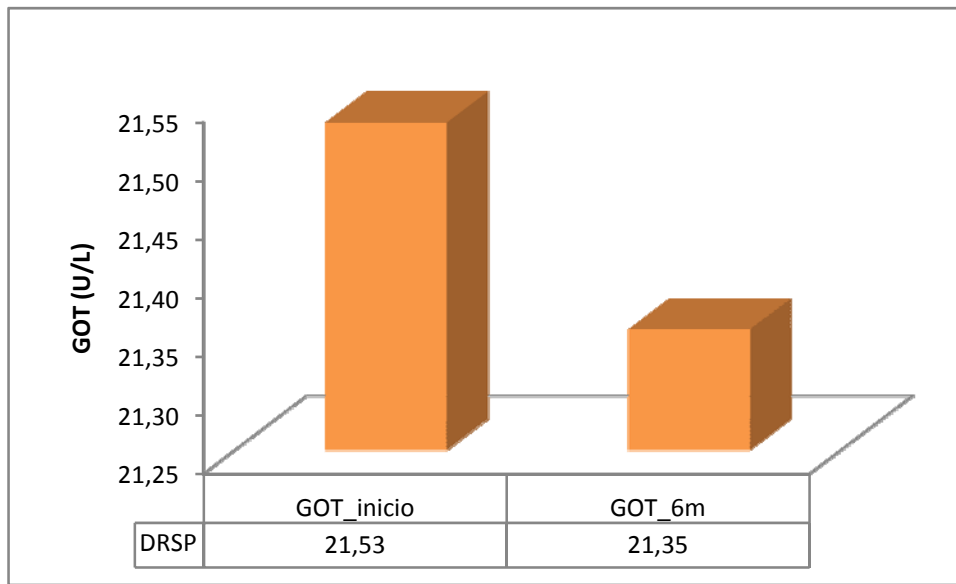
### 6.3.12 GPT



**Figura 135. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de GPT (U/L).**

Se pone de manifiesto un pequeño descenso de 1,30 U/L, que resultando estadísticamente significativo ( $p=0,009$ ) carece de repercusión clínica (Figura 135).

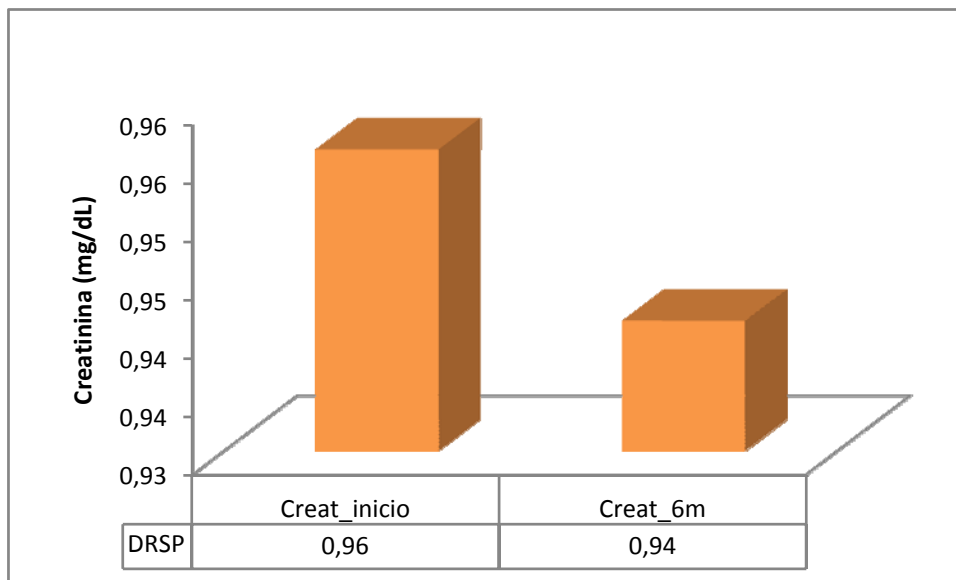
### 6.3.13 GOT



**Figura 136. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de GOT (U/L).**

Se aprecia una pequeña disminución de la GOT ( $p=0,669$ ), carente de importancia clínica y estadística (Figura 136).

### 6.3.14 Creatinina



**Figura 137. Efectos de la combinación EE/DRSP sobre la concentración de creatinina (mg/dL).**

Se obtiene como resultado una pequeña disminución de la creatinina ( $p=0,361$ ), pero sin importancia estadística y clínica (Figura 137).

## 7. GRUPO CONTROL

En este apartado se describen los resultados de los parámetros clínicos, bioquímicos, hematológicos y de coagulación incluidos en el estudio. En la Tabla CXIV se resumen los datos de la prueba T para muestras relacionadas de todas las variables incluidas en el estudio.

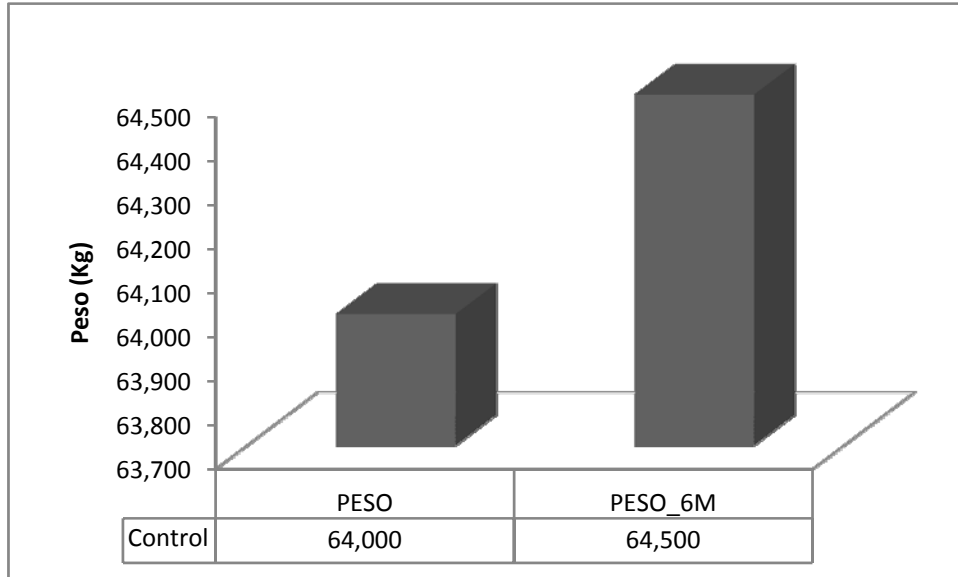
**Tabla CXIV. Prueba T de muestras relacionadas: Inicio del tratamiento vs 6 meses**

	Diferencias relacionadas						t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia					
				Sup	Inf				
<b>Peso</b>	-0,500	2,063	0,258	-1,015	0,015	-1,939	63	0,057	
<b>Altura**</b>									
<b>IMC</b>	-0,188	0,814	0,102	-0,391	0,016	-1,843	63	0,070	
<b>PAS</b>	-4,219	12,793	1,599	-7,414	-1,023	-2,638	63	0,010*	
<b>PAD</b>	-4,531	9,949	1,244	-7,016	-2,046	-3,644	63	0,001*	
<b>Hb-I</b>	-0,028	0,682	0,085	-0,198	0,142	-0,330	63	0,743	
<b>Hb-II</b>	0,097	1,908	0,239	-0,380	0,574	0,406	63	0,686	
<b>Hb-III</b>	-0,247	2,007	0,251	-0,748	0,254	-0,984	63	0,329	
<b>VCM</b>	-0,850	3,451	0,431	-1,712	0,012	-1,970	63	0,053	
<b>Hematocrito</b>	-0,653	2,798	0,350	-1,352	0,046	-1,868	63	0,066	
<b>GR</b>	0,014	0,202	0,025	-0,036	0,065	0,570	63	0,571	
<b>ADE</b>	0,425	1,674	0,209	0,007	0,843	2,031	63	0,047*	
<b>Leucocitos</b>	-0,069	1,668	0,208	-0,486	0,347	-0,331	63	0,742	
<b>Plaquetas</b>	3,156	30,353	3,794	-4,426	10,738	0,832	63	0,409	
<b>IDP</b>	0,325	0,536	0,067	0,191	0,459	4,848	63	0,00001*	
<b>% EOS</b>	1,181	5,424	0,678	-0,174	2,536	1,742	63	0,086	
<b>% BAS</b>	0,316	0,379	0,047	0,221	0,410	6,664	63	0,00000001*	
<b>% Linfocitos</b>	1,422	11,839	1,480	-1,535	4,380	0,961	63	0,340	
<b>VSG</b>	1,094	7,115	0,889	-0,684	2,871	1,230	63	0,223	
<b>Glu</b>	2,938	6,690	0,836	1,266	4,609	3,513	63	0,001*	
<b>Col-Tot</b>	4,750	21,530	2,691	-0,628	10,128	1,765	63	0,082	
<b>Col-HDL</b>	0,469	8,626	1,078	-1,686	2,624	0,435	63	0,665	
<b>Col-LDL</b>	6,781	17,781	2,223	2,340	11,223	3,051	63	0,003*	
<b>TG</b>	-1,000	40,356	5,045	-11,081	9,081	-0,198	63	0,844	
<b>IA</b>	0,094	0,455	0,057	-0,020	0,207	1,649	63	0,104	
<b>AP</b>	4,616	15,848	1,981	0,657	8,574	2,330	63	0,023*	
<b>TTPa</b>	-0,150	1,768	0,221	-0,592	0,292	-0,679	63	0,500	
<b>Control-TTPa</b>	0,384	1,034	0,129	0,126	0,643	2,975	63	0,004*	
<b>INR</b>	-0,009	0,065	0,008	-0,025	0,007	-1,116	63	0,269	
<b>Fibrinógeno</b>	-39,694	71,909	8,989	-57,656	-21,731	-4,416	63	0,000040*	
<b>GPT</b>	-0,156	9,972	1,246	-2,647	2,335	-0,125	63	0,901	
<b>GOT</b>	0,406	6,458	0,807	-1,207	2,019	0,503	63	0,617	
<b>Creatinina</b>	-0,006	0,110	0,014	-0,034	0,021	-0,456	63	0,650	

\* La diferencia de significativa al nivel .05.  
 \*\* No se puede calcular la correlación y T porque el error típico de la diferencia es 0

**7.1. Datos correspondientes a las mujeres que no han recibido anticonceptivo hormonal (grupo control) respecto a parámetros clínicos y antropométricos.**

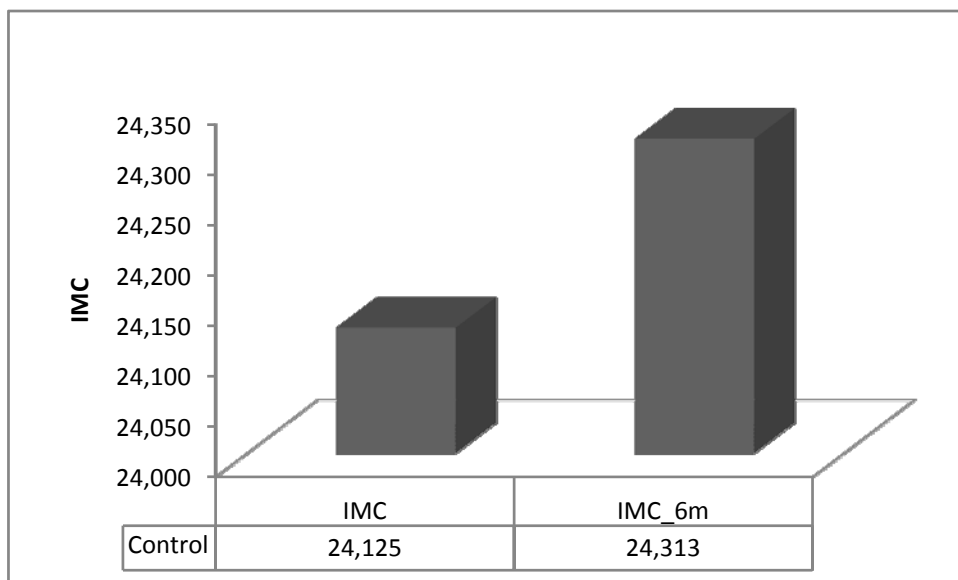
**7.1.1 Variación del peso**



**Figura 138. Variación del peso (Kg).**

Se obtiene como resultado un aumento de peso de 500 gr., sin significación estadística ( $p=0,057$ ) ni impacto clínico relevante (Figura 138).

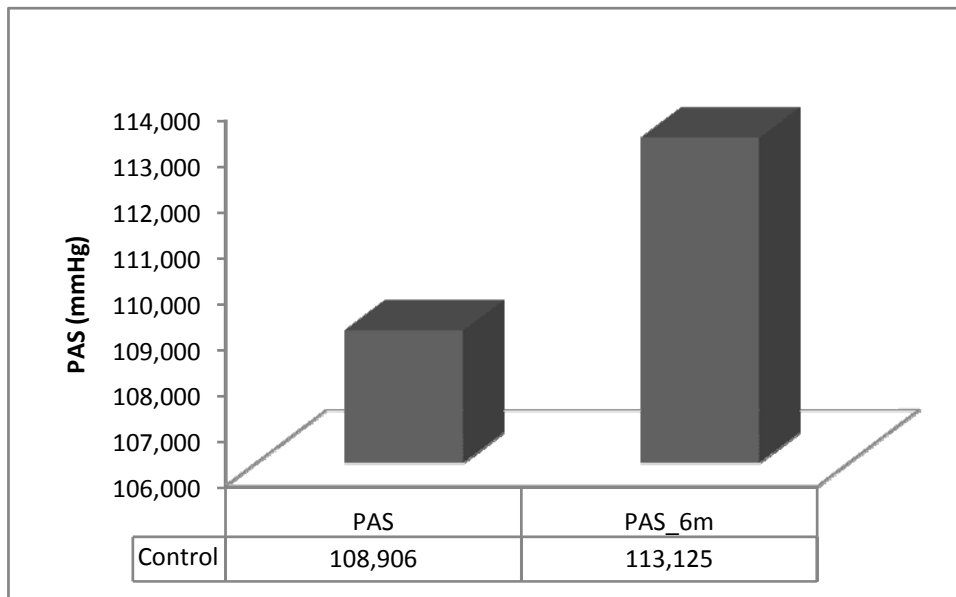
**7.1.2. Variación del IMC**



**Figura 139. Variación del IMC.**

Se observa un pequeño aumento del IMC de 0,18 ( $p=0,070$ ), carente de significación clínica y estadística (Figura 139).

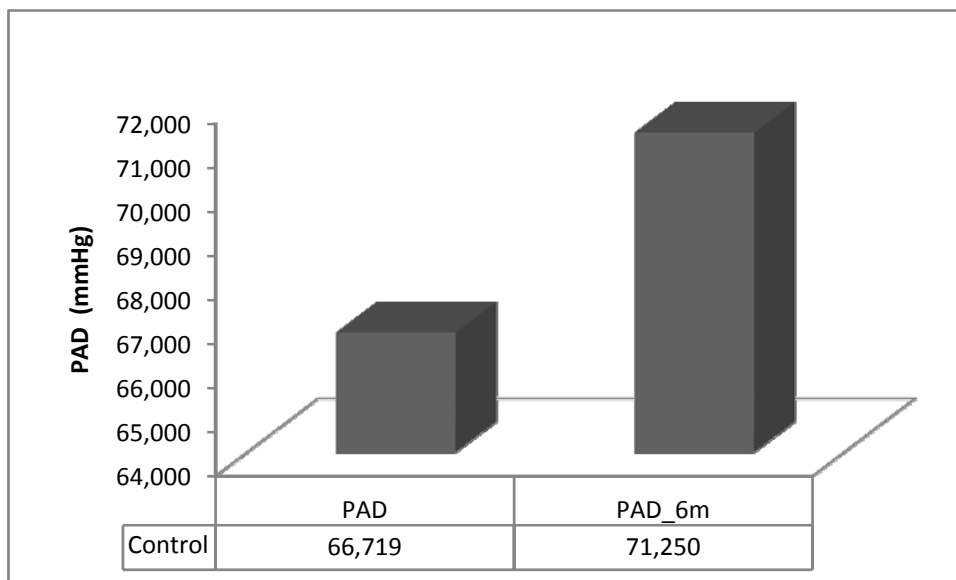
### 7.1.3. Variación de la PAS



**Figura 140. Variación de la PAS (mmHg).**

Se obtiene como resultado un aumento de 4,21 mmHg en las cifras de la PAS, el cual es estadísticamente significativo ( $p=0,01$ ) (Figura 140).

### 7.1.4 Variación de la PAD



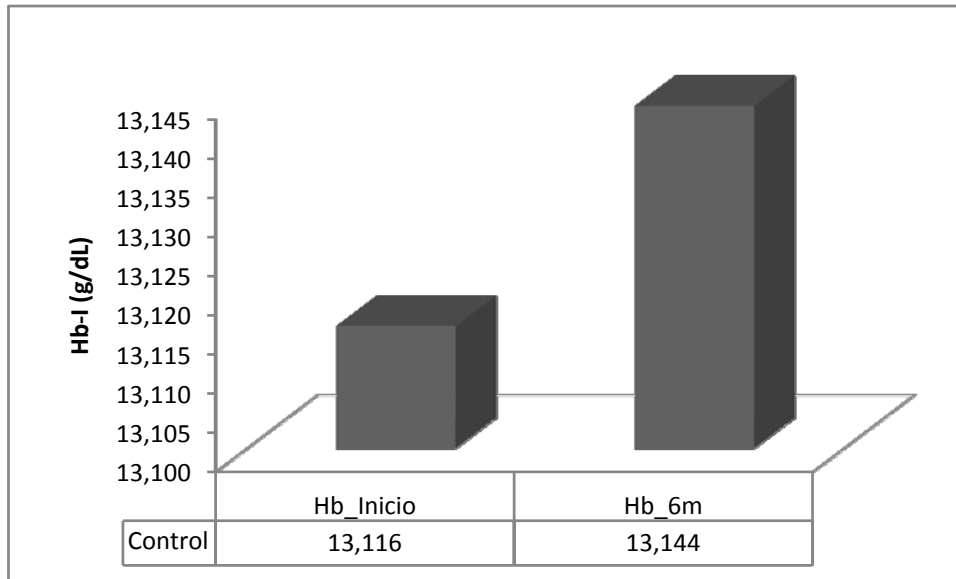
**Figura 141. Variación de la PAD (mmHg).**

Se aprecia un aumento de 4,53 mmHg en las cifras de la PAD, resultando estadísticamente significativo ( $p=0,001$ ) (Figura 141).



## 7.2 Resultados en el GRUPO CONTROL sobre parámetros hematológicos

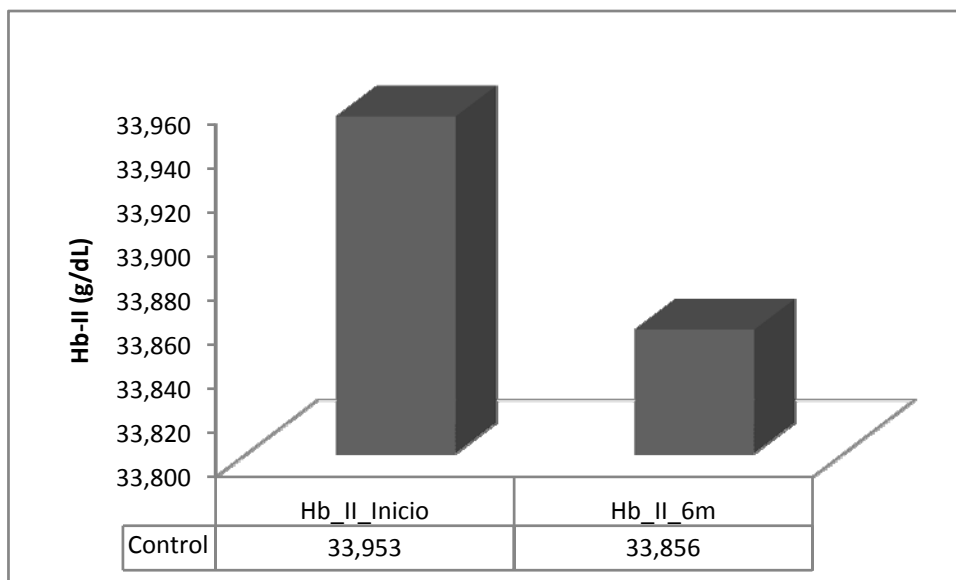
### 7.2.1 Datos correspondientes a la Concentración de Hemoglobina



**Figura 142. Variación de la concentración de Hb (mg/dL).**

Se obtiene un pequeño aumento de la concentración de Hb en ( $p=0,743$ ), que no es estadísticamente significativo y carece de repercusión clínica (Figura 140).

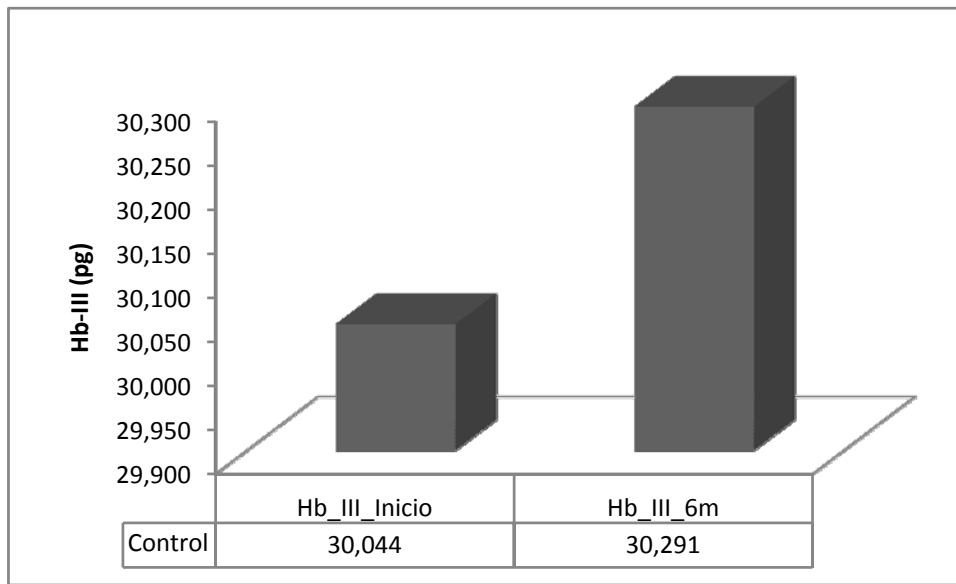
### 7.2.2 Datos correspondientes a la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM;Hb-II)



**Figura 143. Variación de la CHCM (mg/dL).**

Se observa una disminución de la CHCM ( $p=0,686$ ) que no es ni clínica ni estadísticamente relevante (Figura 143).

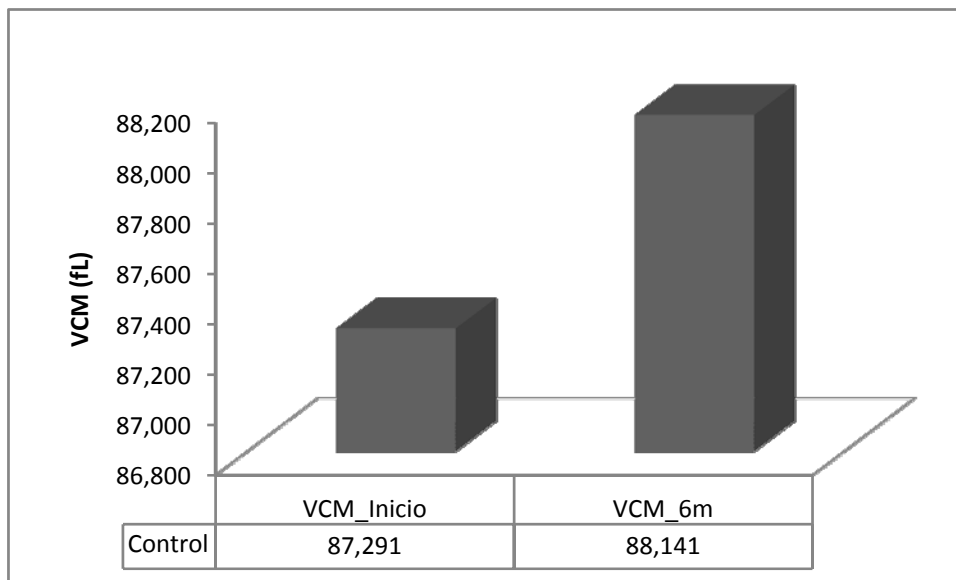
### 7.2.3 Datos correspondientes a la Hemoglobina corpuscular media (HCM; Hb-III)



**Figura 144. Variación de la HCM (pg).**

Se obtiene como resultado un aumento de la HCM ( $p=0,329$ ), pero carente de impacto clínico y estadístico (Figura 144).

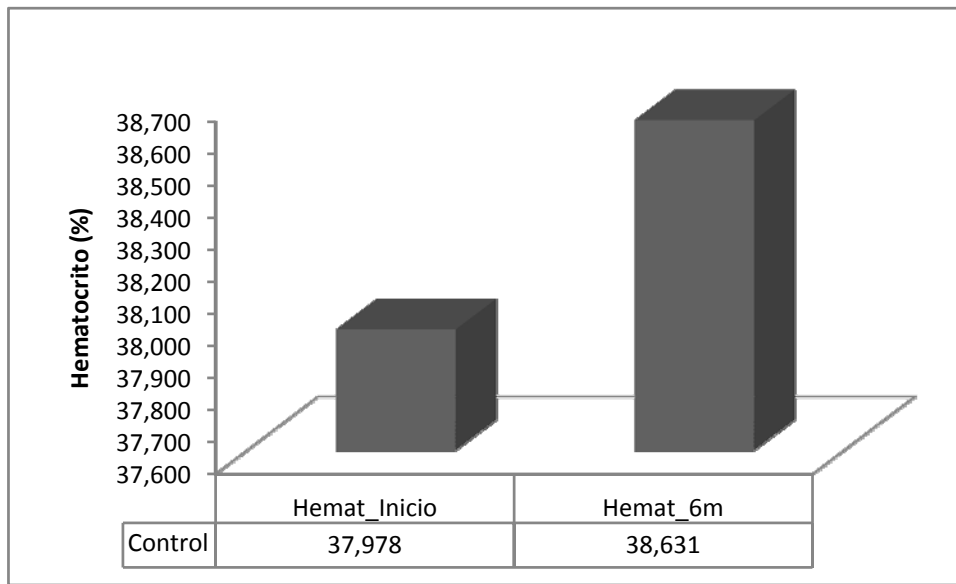
### 7.2.4 Datos correspondientes al volumen corpuscular medio (VCM)



**Figura 145. Variación del VCM (fL).**

Se observa un pequeño aumento en las cifras del VCM ( $p=0,053$ ), carente de significación estadística y clínica (Figura 145).

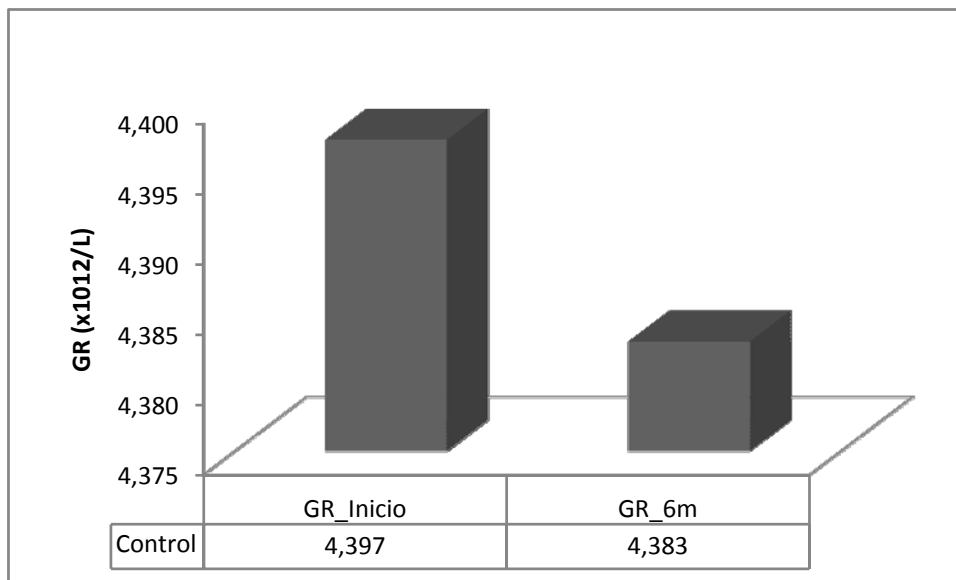
### 7.2.5 Datos correspondientes a los valores de Hematocrito



**Figura 146. Variación del Hematocrito (%).**

Se observa un aumento del 0,65 % ( $p=0,066$ ) el cual no resulta estadísticamente significativo (Figura 146).

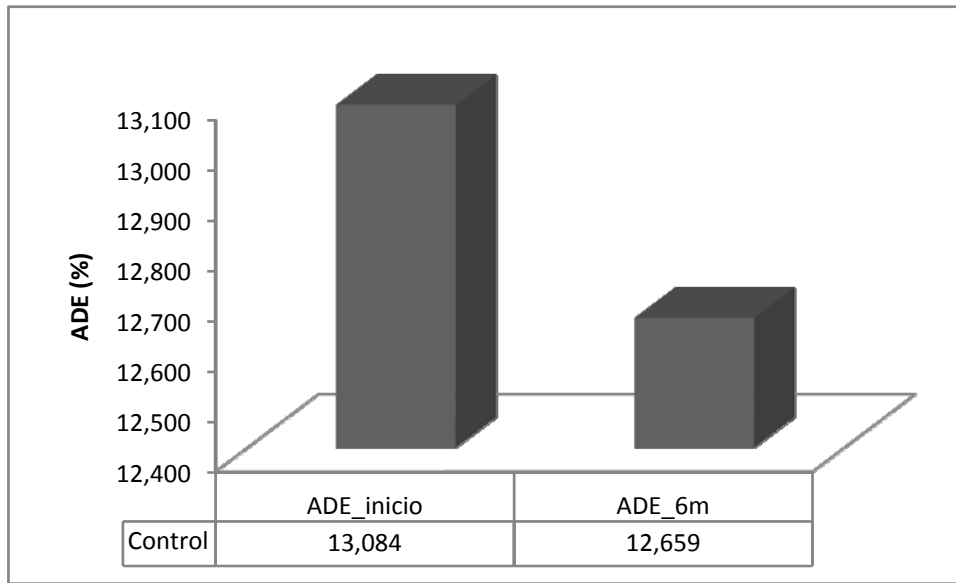
### 7.2.6 Datos correspondientes al recuento de glóbulos rojos



**Figura 147. Variación del número de glóbulos rojos.**

Se obtiene una mínima disminución en el recuento del número de glóbulos rojos, sin significación estadística ( $p=0,571$ ) (Figura 147).

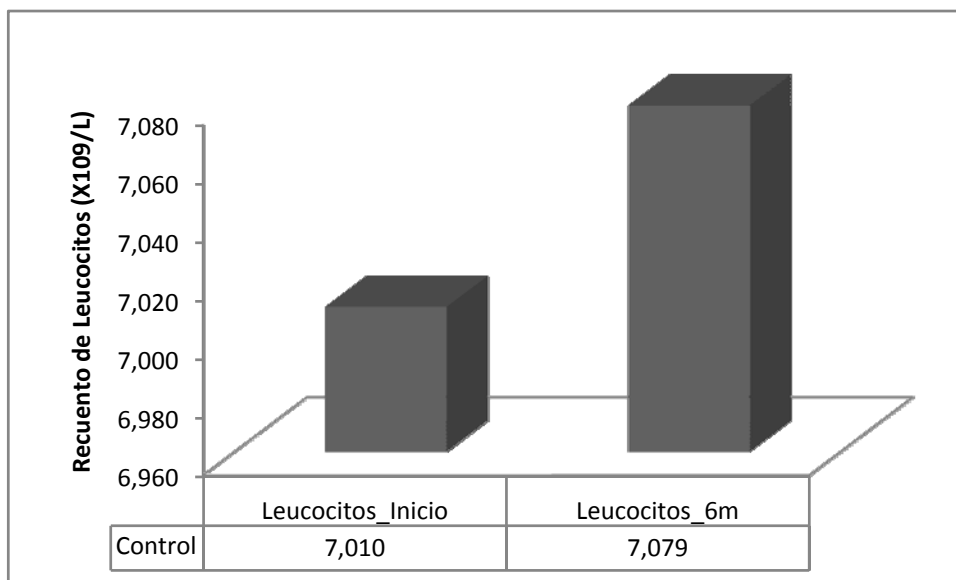
### 7.2.7 Datos correspondientes al Índice de dispersión Eritrocitario o Área de Dispersión Eritrocitaria (ADE)



**Figura 148. Variación del ADE.**

Se evidencia una disminución del ADE del 0,42 %, que aunque es estadísticamente significativo ( $p=0,047$ ) resulta clínicamente irrelevante (Figura 148).

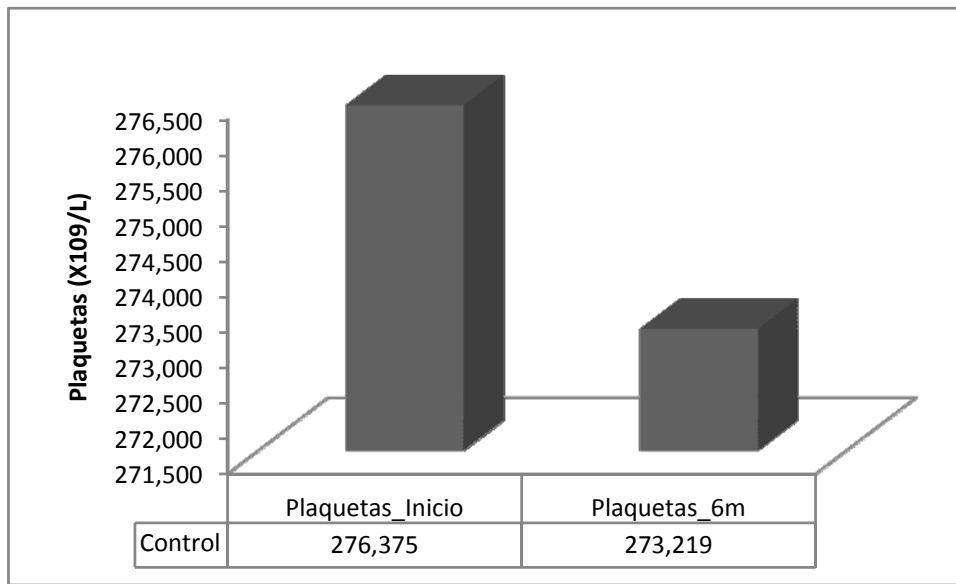
### 7.2.8 Datos correspondientes al recuento de leucocitos



**Figura 149. Variación del número de leucocitos.**

El resultado obtenido pone de manifiesto como el número de leucocitos permanece paracticamente inalterado en el grupo control ( $p=0,742$ ) (Figura 149).

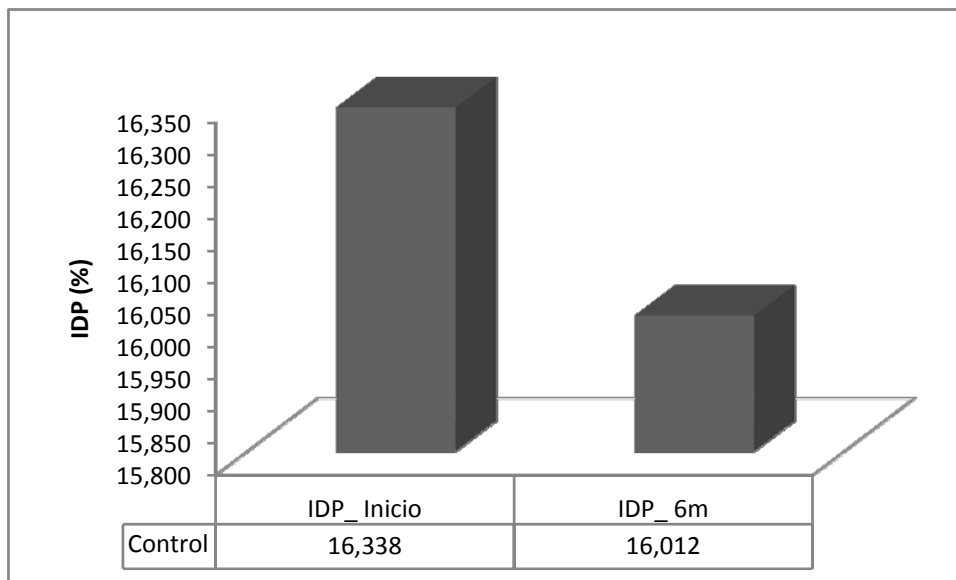
### 7.2.9 Datos correspondientes al recuento de plaquetas



**Figura 150. Variación del número de plaquetas.**

Se pone de manifiesto una disminución del número de plaquetas sin significación estadística ( $p=0,409$ ) ni traducción clínica (Figura 150).

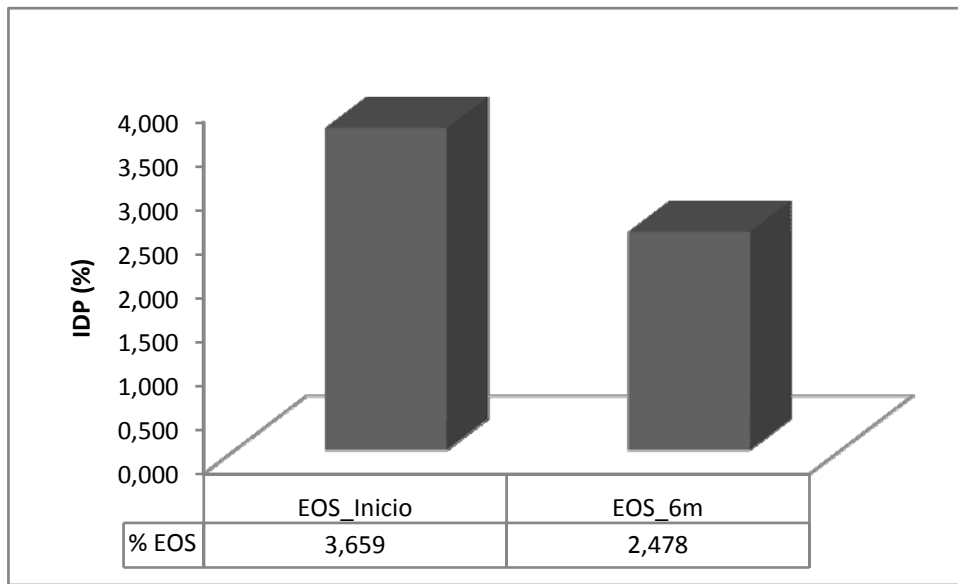
### 7.2.9 Datos correspondientes al IDP



**Figura 151. Variación del IDP.**

Se obtiene como resultado una disminución del IDP que siendo estadísticamente significativa ( $p=0,00001$ ) es clínicamente irrelevante (Figura 151).

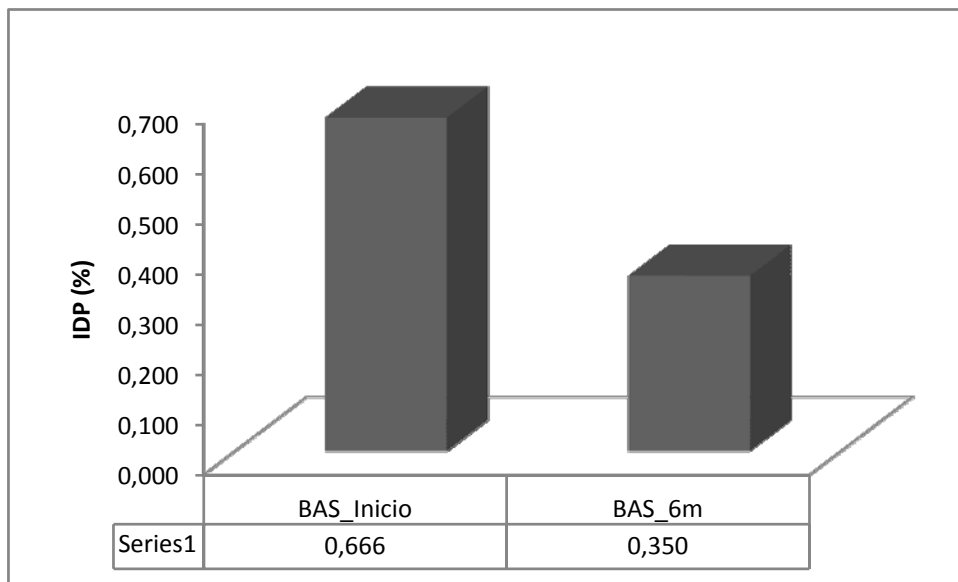
**7.2.10 Datos correspondientes al % de Eosinófilos**



**Figura 152. Variación del % de Eosinófilos.**

Aunque se observa una disminución del 1,18 % no tiene significado estadístico ( $p=0,086$ ) ni clínico (Figura 152).

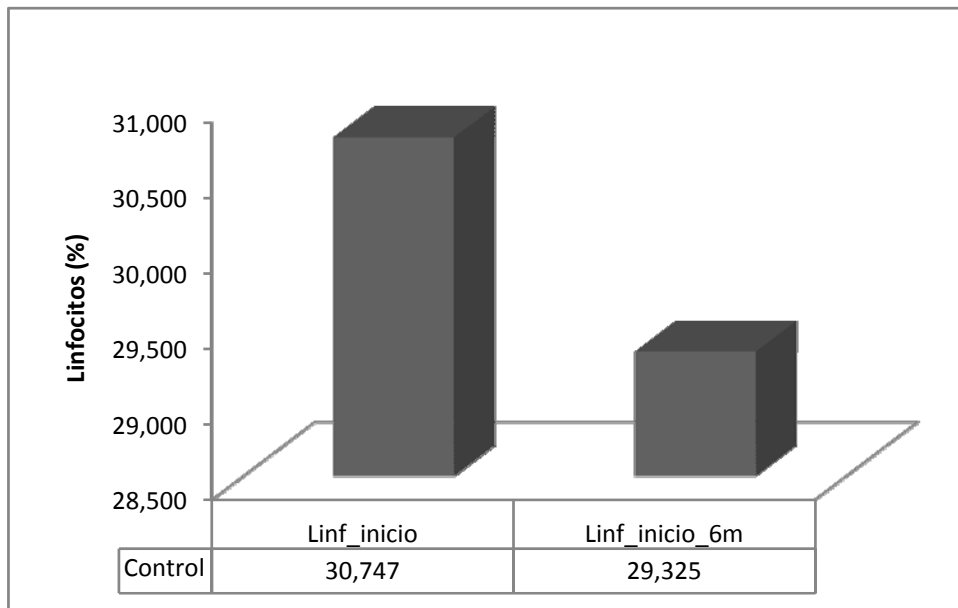
**7.2.11 Datos correspondientes al % de Basófilos**



**Figura 153. Variación del % basófilos.**

A pesar de obtener como resultado un descenso del % el cual resulta estadísticamente significativo ( $p=0,0000001$ ), clínicamente es despreciable.

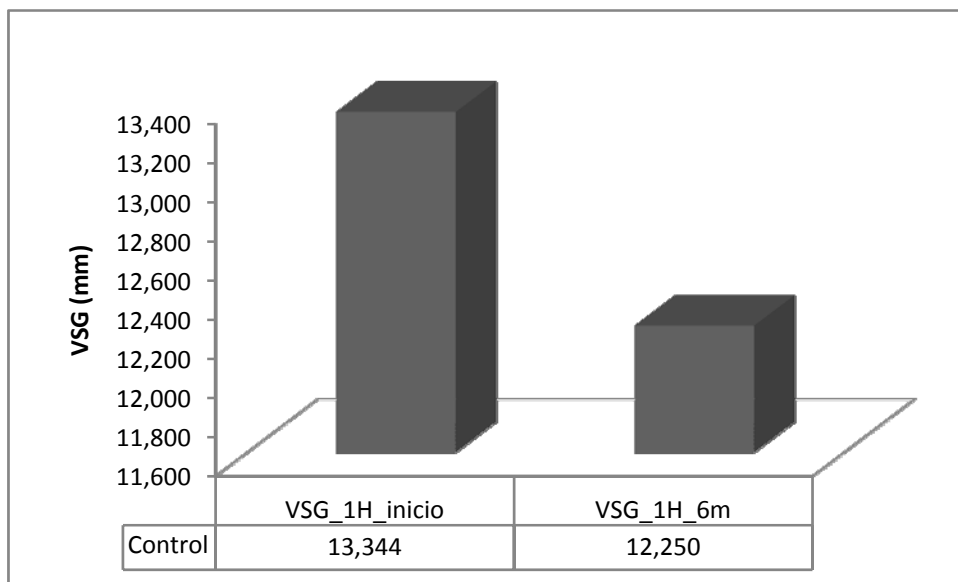
**7.2.12 Datos correspondientes al % de Linfocitos**



**Figura 154. Variación del % linfocitos.**

Aunque se observa un pequeño descenso del % de linfocitos, este no es estadísticamente significativo ( $p=0,340$ ) careciendo de repercusión clínica (Figura 154).

**7.2.13 Datos correspondientes a la velocidad de sedimentación globular (VSG)**



**Figura 155. Variación del VSG (mm).**

Aunque se obtiene como resultado una disminución de la VSG cifrada en 1,09 mm, no es estadísticamente significativo ( $p=0,223$ ) ni clínicamente relevante (Figura 155).

### 7.3 Resultados obtenidos en el GRUPO CONTROL respecto a los parámetros bioquímicos

#### 7.3.1 Concentración de glucosa

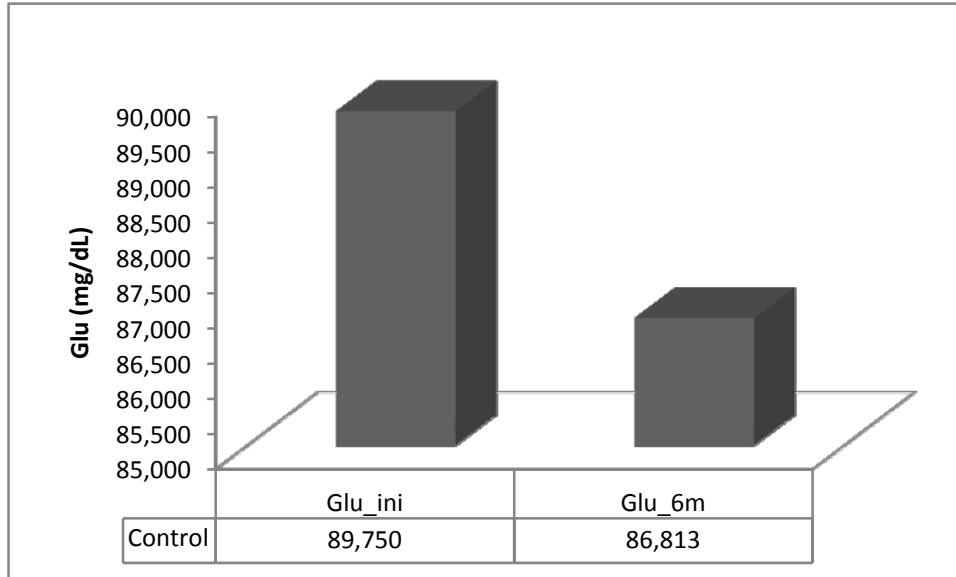


Figura 156. Variación de la concentración de glucosa (mg/dL).

Se obtiene como resultado una disminución de la concentración de glucosa, que siendo estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) carece de repercusión clínica (Figura 156).

#### 7.3.2 Colesterol Total

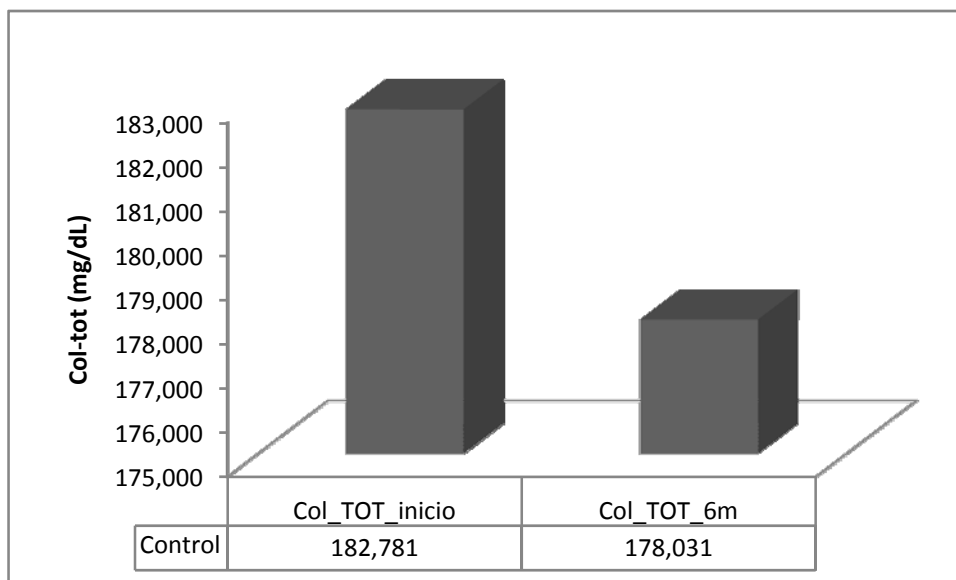
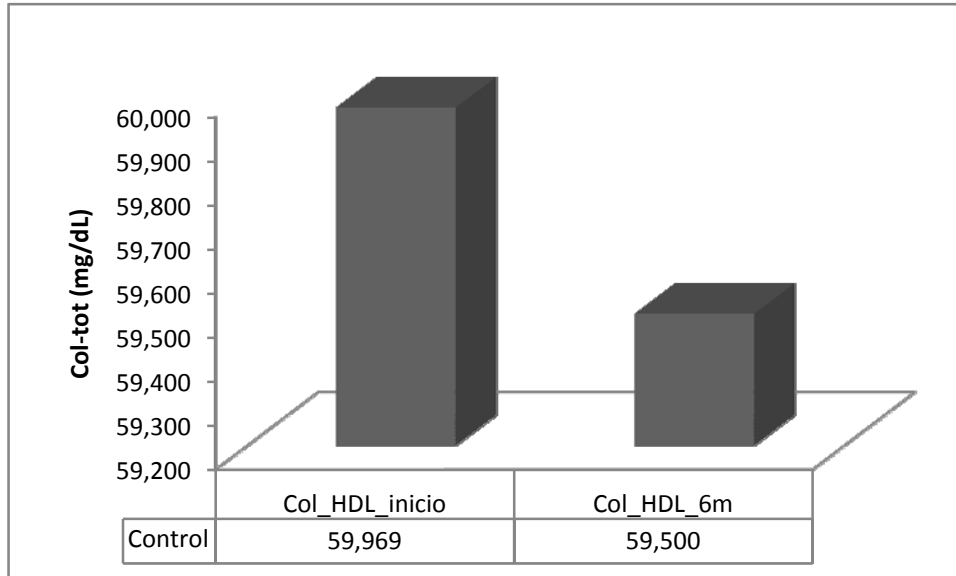


Figura 157. Variación de la concentración del colesterol total (mg/dL).



Se observa en el seguimiento del grupo control a los seis meses, un descenso del colesterol total en sangre de 4,75 mg/dL(p=0,004), resultando estadísticamente significativo (Figura 157).

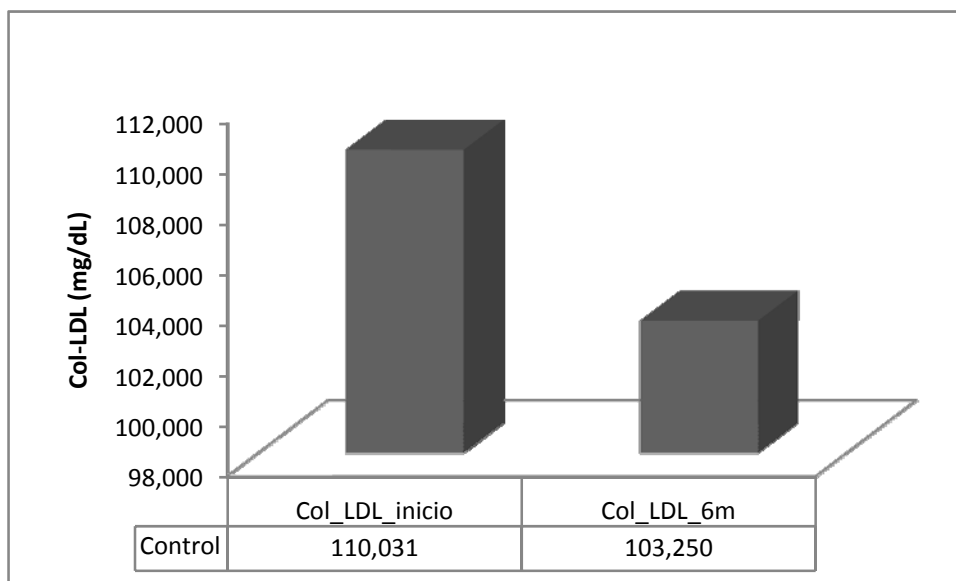
### 7.3.3 Colesterol HDL



**Figura 158. Variación de la concentración del colesterol HDL (mg/dL).**

Se aprecia un descenso mínimo del colesterol HDL de 0,46 mg./dl (p=0,665), sin trascendencia clínica y estadística (Figura 158).

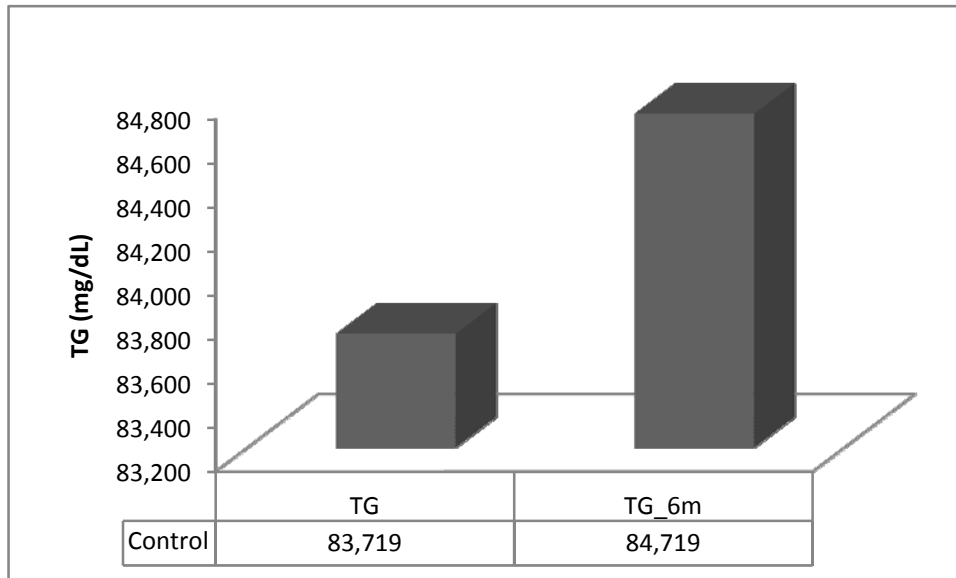
### 7.3.4 Colesterol LDL



**Figura 159. Variación de la concentración del colesterol LDL (mg/dL).**

Se obtiene como resultado un descenso del colesterol LDL, que siendo estadísticamente significativo ( $p=0,003$ ) carece de repercusión clínica relevante (Figura 159).

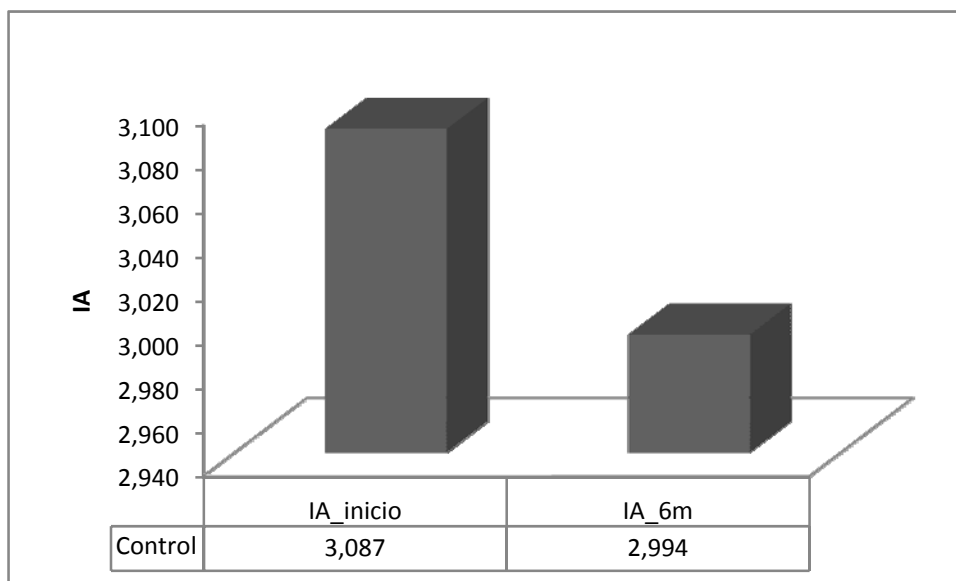
### 7.3.5 Triglicéridos



**Figura 160. Variación de la concentración de triglicéridos (mg/dL).**

Se observa un mínimo aumento en la cifra de triglicéridos ( $p=0,844$ ), clínicamente irrelevante y estadísticamente no significativo (Figura 160).

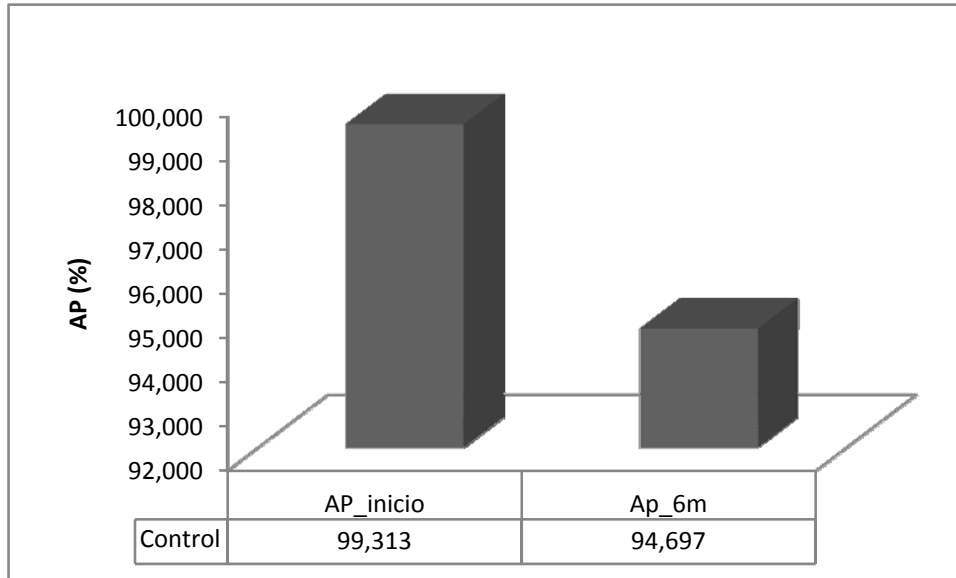
### 7.3.6 Índice de Aterogenicidad (IA)



**Figura 161. Variación del IA.**

Se pone de manifiesto una disminución del IA sin significación estadística ( $p= 0,104$ ) ni repercusión clínica aparente (Figura 161).

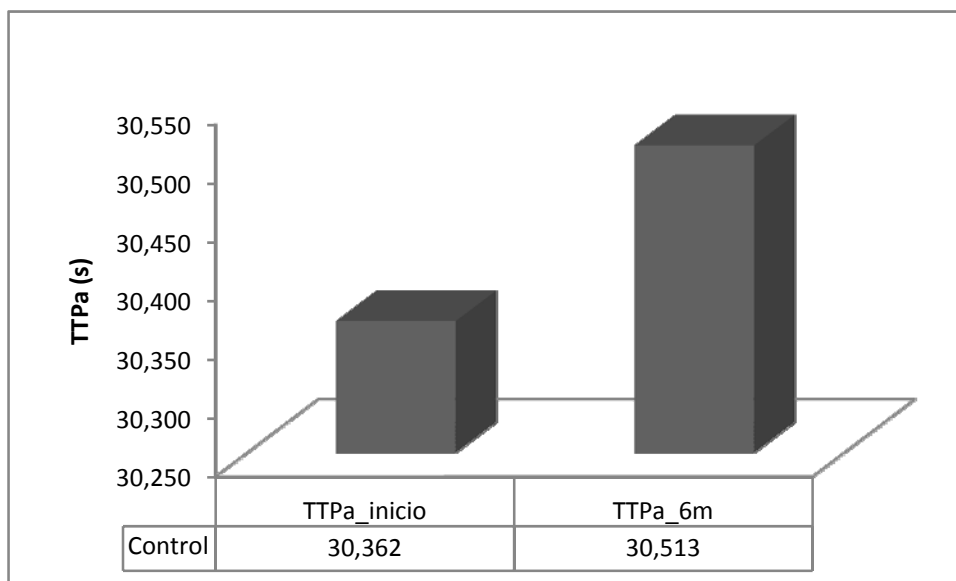
### 7.3.7 Actividad de protrombina (AP)



**Figura 162. Variación de la actividad de protrombina (%).**

Se obtiene como resultado un descenso en la actividad de protrombina estadísticamente significativo ( $p=0,023$ ), pero sin relevancia clínica apreciable (Figura 162).

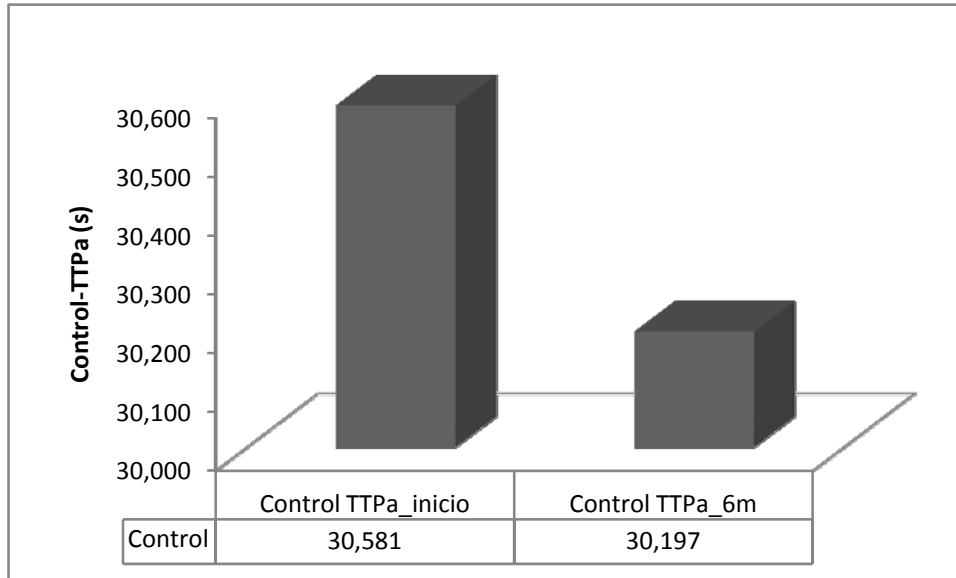
### 7.3.8 Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTPa)



**Figura 163. Variación de la TTPa (s).**

Se pone de manifiesto un pequeño aumento de la TTPa ( $p=0,500$ ), que no resulta estadísticamente significativo (Figura 163).

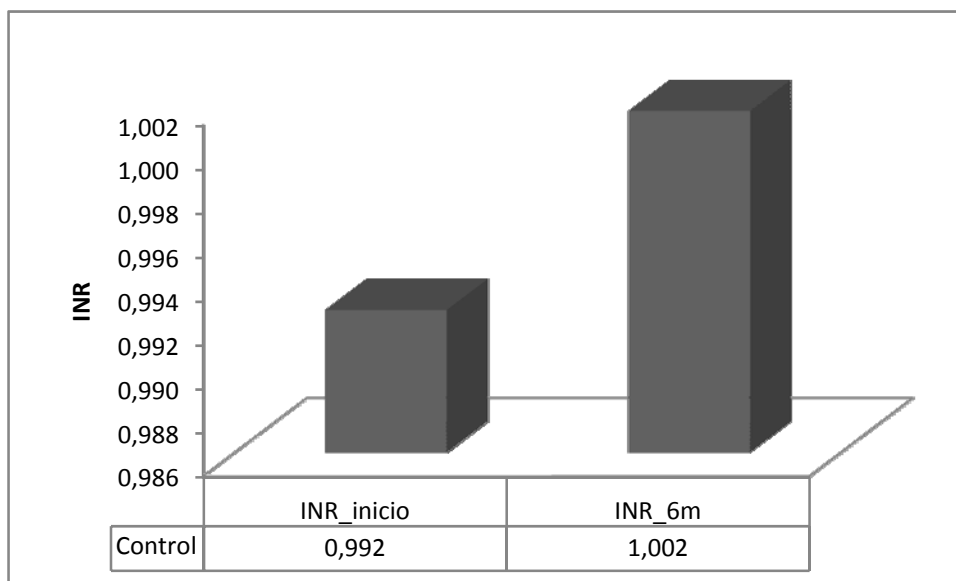
### 7.3.9 Control TTPa



**Figura 164. Variación del control de TTPa (s).**

Se aprecia un descenso del control de TTPa de 1,19 s., que resultando estadísticamente significativo ( $p=0,004$ ), carece de relevancia clínica apreciable (Figura 164).

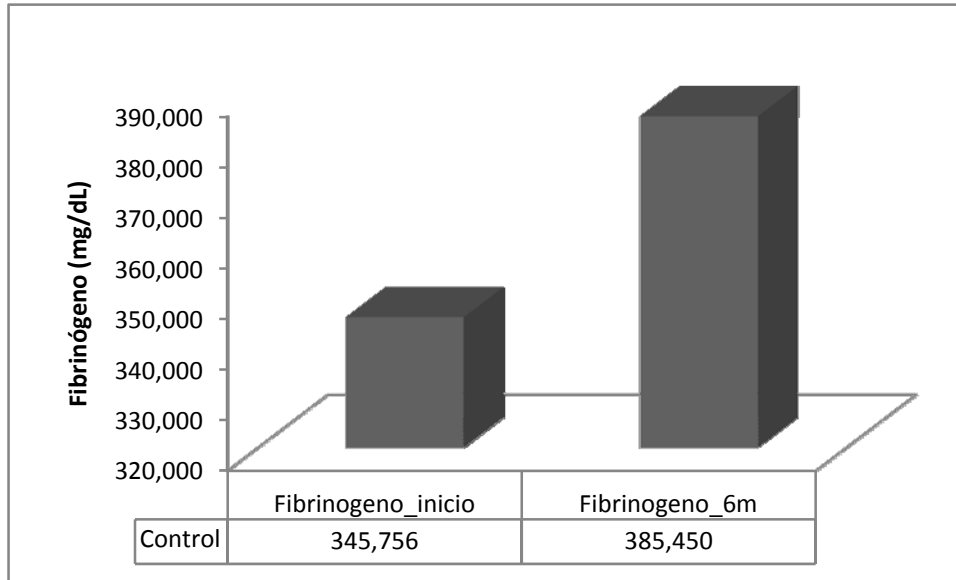
### 7.3.10 INR



**Figura 165. Variación del INR.**

Se observa un aumento en el INR ( $p=0,269$ ), no estadísticamente significativo (Figura 165).

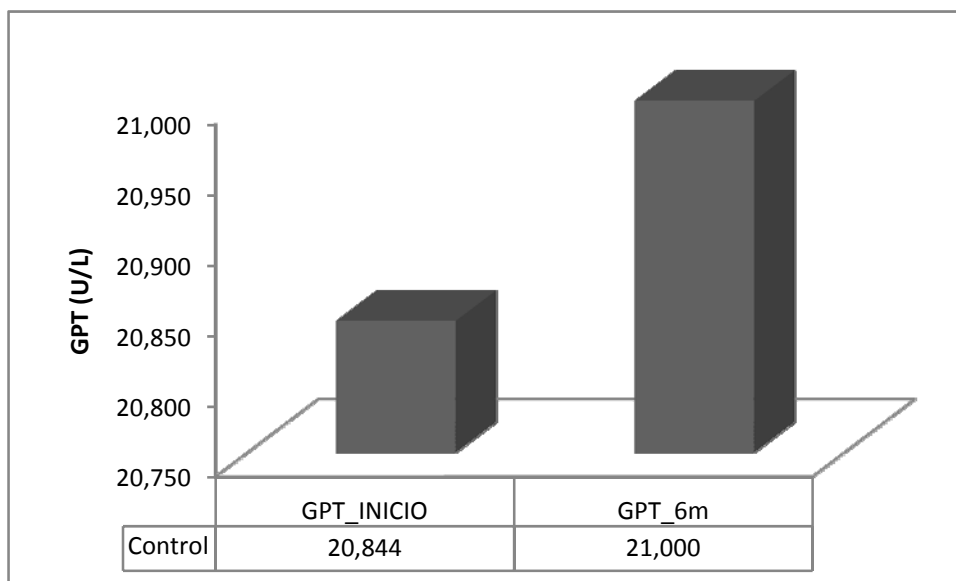
### 7.3.11 Fibrinógeno



**Figura 166. Variación de la concentración de fibrinógeno (mg/dL).**

Se obtiene como resultado un aumento de 39 mg/dL del fibrinogeno, que siendo estadísticamente significativo ( $p=0,0000004$ ), no tiene efecto clínico aparente, dado que las cifras se mantienen dentro del rango de la normalidad (Figura 166).

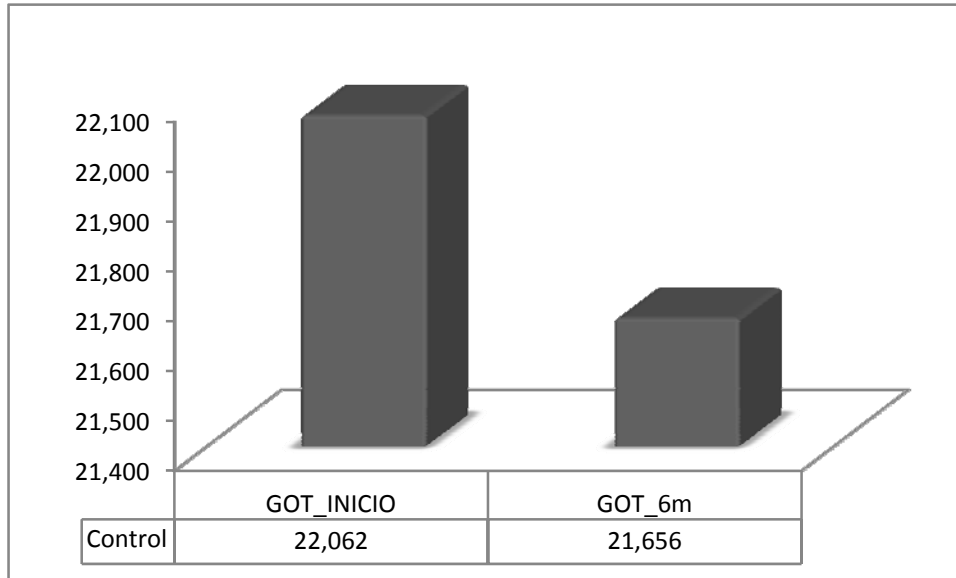
### 7.3.12 GPT



**Figura 167. Variación de la concentración de GPT (U/L).**

Se evidencia una mínima elevación de la GPT ( $p=0,901$ ), sin significación ni clínica ni estadística (Figura 167).

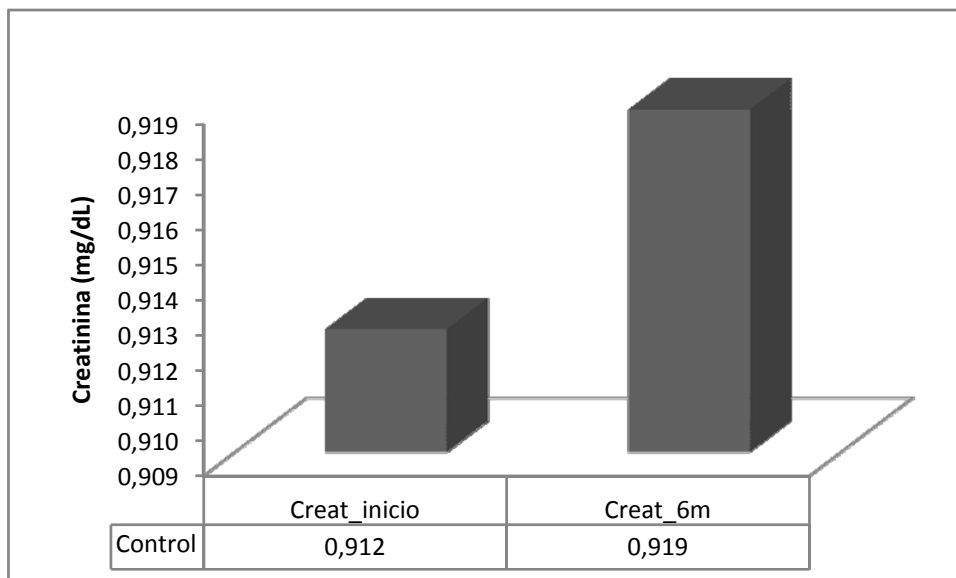
### 7.3.13 GOT



**Figura 168. Variación de la concentración de GOT (U/L).**

Se observa un ligero aumento de la GOT ( $p=0,617$ ) sin significación clínica (Figura 168).

### 7.3.14 Creatinina



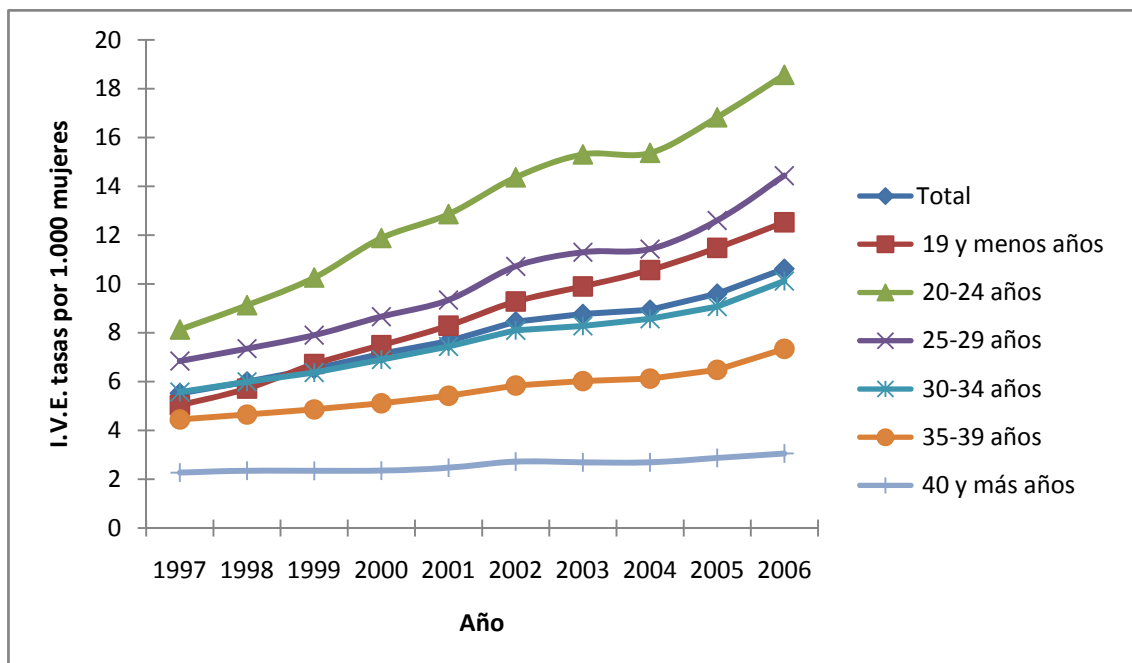
**Figura 169. Variación de la concentración de creatinina (mg/dL).**

Los valores de creatinina permanecieron prácticamente inalterados tras haber realizado el control analítico a los seis meses, sin haber recibido hormonas esteroideas exógenas (p=650) (Figura 169).

## DISCUSIÓN

En la actualidad, la prevención de embarazos no deseados es considerada una de las principales medidas preventivas dentro de un sistema sanitario desarrollado. Ya en 1984, el Programa Euro/OMS de Sexualidad y Planificación Familiar incluyó entre sus objetivos la planificación familiar para incrementar la calidad de vida de las personas. De igual modo, la U.S. Preventive Services Task Force recomienda el consejo periódico sobre anticoncepción a todas las personas en riesgo de embarazo no deseado.

Aunque la cifra de embarazos no deseados es muy difícil de cuantificar, los datos existentes sobre interrupción voluntaria del embarazo (IVE), en aumento en los últimos años, indican una evolución negativa en nuestro país. Así, a modo de ejemplo, basta mencionar que la tasa de IVE en menores de 19 años ha pasado del 3,89 por mil en 1993 al 12,53 en el 2006 (Figura 1). En general, se calcula que hay cerca de un 11 % de mujeres en riesgo de embarazo no deseado (125).



**Figura 1. I.V.E. tasas por 1.000 mujeres de cada grupo de edad 1997-2006. Total Nacional (125).**

En los últimos años hemos asistido a un gran número de novedades en anticoncepción, sobre todo en anticoncepción hormonal (AH). Estas novedades se concentran en nuevos progestágenos, dosis bajas o ultrabajas de estrógenos y nuevas formas de administración que facilitan el cumplimiento de la mujer y, en consecuencia, una mayor efectividad del método.

En la elección del método son tan importantes los criterios médicos como las preferencias de los usuarios. El consejo médico anticonceptivo dependerá de las características personales de la mujer y de las peculiaridades del método. Dentro de las primeras están la edad, la actividad sexual, su plan reproductivo, los hábitos y



antecedentes patológicos (tabaquismo, diabetes, hipertensión, hepatopatías, cefaleas, etc.) y, sobre todo, la información y la actitud de la usuaria hacia los anticonceptivos (cumplimiento, aceptación de cambios menstruales, etc.). Los mayores determinantes de la aceptación son la **eficacia**, el **control del ciclo** y los **efectos secundarios**.

Obviamente, la elección del anticonceptivo ha de ser individualizada, en base a todos los criterios comentados antes. No obstante, hoy por hoy y en lo referente a los métodos hormonales, el “anticonceptivo de primera elección” sigue siendo un ACOC con gestágeno de segunda generación (por el menor riesgo de trombosis venosa) y dosis baja de estrógenos (hasta 30 µg la incidencia de efectos secundarios es menor y el incremento del riesgo cardiovascular es escaso). Los ACOC con 20 µg o menos no parecen tener muchas ventajas sobre el resto y pueden controlar insatisfactoriamente el ciclo en algunas mujeres. Tampoco hay indicios convincentes de que los preparados multifásicos ofrezcan ventajas sobre los monofásicos, por lo que son preferibles estos últimos dada la mayor experiencia en su uso. Los anticonceptivos con progestágeno solo son peor tolerados y tienen en general menor efectividad que los ACOC; aunque deben considerarse en primer lugar en mujeres lactantes, con antecedentes de tromboembolismo o migraña con aura, fumadoras mayores de 35 años u obesas (IMC>30). Si se trata de mujeres con historial de mal cumplimiento de la pauta posológica por vía oral, puede valorarse la opción de parches, anillo vaginal o inyectables. Si se desea anticoncepción reversible a largo plazo, tras un minucioso asesoramiento respecto a ventajas e inconvenientes, las mejores opciones son el DIU con LNG o los implantes (2).

Ningún fármaco ha sido investigado más extensamente que los anticonceptivos hormonales. Con el paso del tiempo, han aparecido un gran número de informes sobre efectos beneficiosos o adversos que, bien o mal, se han imputado al uso de estos preparados. Es evidente que esta interpretación de la literatura científica exige a uno diferenciar entre los diferentes niveles de evidencia. Estos pueden ir desde los datos clínicos, bioquímicos, o experimentales muy limitados hasta una evidencia sólida.

Así, con el advenimiento de la píldora anticonceptiva en la década de 1960, los avances en anticoncepción hormonal se han dirigido al desarrollo de opciones cada vez más inocuas, efectivas, discretas y convenientes. En el decenio de 1970, los primeros estudios epidemiológicos relacionaron las dosis elevadas de hormonas con un incremento del riesgo cardiovascular que, en conjunto con los efectos colaterales, llevó a la reducción de las dosis, hasta alcanzar la eficacia anticonceptiva deseada con perfiles adecuados de seguridad y tolerancia. En aquella década, el resultado de la investigación fue la llamada anticoncepción hormonal oral de dosis baja, que se distinguió por contener 35 µg o menos de etinilestradiol en preparados que dominaron el mercado en los decenios de 1980 y 1990. Durante la década de 1980 se sintetizaron nuevas progestinas y se desarrollaron los anticonceptivos orales multifásicos. El decenio de 1990 y los primeros años del siglo XXI se han distinguido por la introducción de nuevos regímenes o sistemas de liberación hormonal, con fines anticonceptivos dirigidos a incrementar la seguridad, comodidad y satisfacción de las usuarias, además de aumentar el cumplimiento posológico. Los nuevos gestágenos orales, los implantes subdérmicos, el parche transdérmico, los sistemas intrauterinos liberadores de hormonas y el anillo vaginal, incrementan las opciones de la mujer para obtener anticoncepciones hormonales seguras y efectivas (2).

A pesar de ser los fármacos más estudiados, es un hecho que gran parte de las publicaciones existentes tienen su origen en estudios diseñados y realizados por la industria farmacéutica, en poblaciones seleccionadas y con unos claros objetivos preestablecidos. Estos hechos pueden llevarnos a reflexionar sobre la aplicabilidad sin restricciones de esos resultados a la población general.

El presente estudio presenta como innovador el haber sido realizado en una población a tiempo real, sin ningún tipo de limitación en selección de la muestra, hecha la excepción de los límites de edad preestablecidos para la utilización de estos preparados, y la ausencia de contraindicaciones médicas para su prescripción.

Una de las limitaciones fácilmente observable en la gran mayoría de los estudios realizados con estos preparados, radica en el hecho de que han sido practicados con población joven y sana. Este hecho condiciona que a pesar de la multitud de estudios existentes, nuestros conocimientos hasta donde la ciencia médica llega, son bastante limitados a la hora de utilizar estos compuestos, en presencia de la mayoría de las patologías médicas que se nos pueden presentar.

El aumento de peso corporal frecuentemente es considerado un efecto secundario de los anticonceptivos hormonales combinados (84,90), siendo muchas las mujeres y médicos quienes creen que existe una clara asociación. La preocupación por el aumento de peso puede limitar el uso de este método anticonceptivo sumamente eficaz, ya que puede impedir el inicio del tratamiento y causar que las usuarias lo interrumpan de forma temprana.

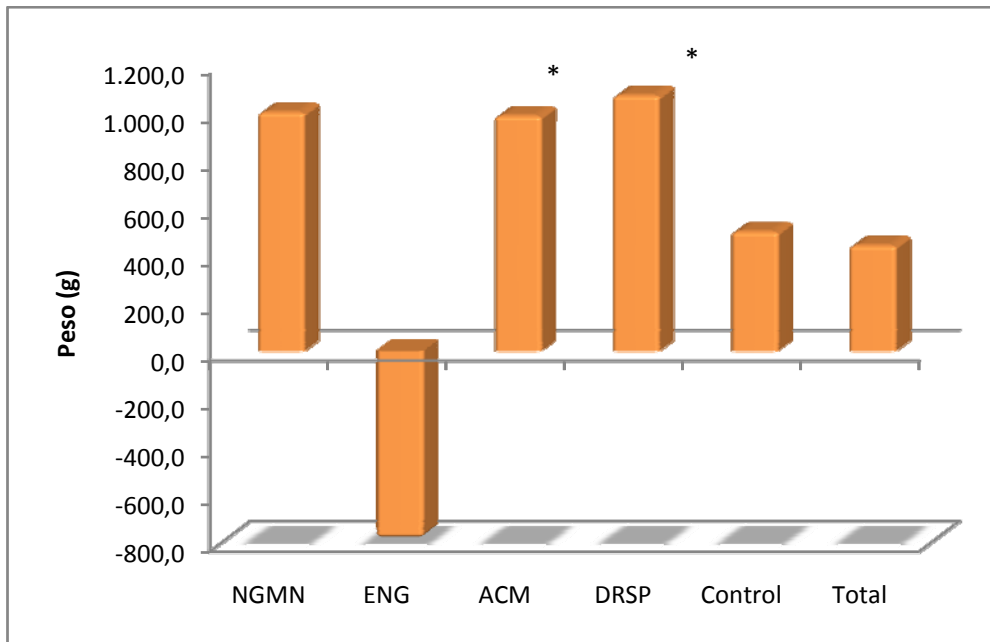
En una encuesta aleatoria realizada en el Reino Unido, casi tres cuartos de las mujeres informaron que consideraban el aumento de peso relacionado con el uso de anticonceptivos orales (199). En una encuesta canadiense de mujeres que compraban anticonceptivos orales con receta (68), el 68% había recibido asesoramiento de su médico sobre el aumento de peso y la pastilla. De las que habían recibido asesoramiento, el 36% manifestó que su peso no había cambiado cuando utilizó el ACH, en comparación con el 50% de las que no habían recibido asesoramiento. En los Estados Unidos, una encuesta en adolescentes que comenzaban a utilizar anticonceptivos orales, encontró que el 45 % consideraba que el uso de anticonceptivos incrementaba el riesgo de aumento ponderal (48). Además, en una muestra de conveniencia alemana grande, cerca del 27 % de las mujeres que alguna vez utilizaron anticonceptivos orales informó haber aumentado de peso debido al uso de los mismos (145). En una muestra representativa de 3 600 mujeres en Francia, entre 15 y 45 años de edad, 1 665 recibían anticonceptivos orales (112). De estas mujeres que utilizaban la pastilla, el 30% alegó haber aumentado de peso debido a su pastilla tomada ultimamente.

La preocupación por el aumento de peso puede impedir la iniciación del uso de anticonceptivos combinados y causar la interrupción temprana en las usuarias. En un estudio nacional de mujeres adultas en los Estados Unidos, el aumento de peso fue el motivo citado con mayor frecuencia para la interrupción de los anticonceptivos orales (172). Una segunda encuesta encontró que cerca del 20 % de las mujeres, mencionó el aumento de peso como el motivo para interrumpir los anticonceptivos orales o para no

iniciar su uso (215). En una muestra de conveniencia de usuarias de anticonceptivos orales en cinco países europeos, las mujeres que informaron aumento de peso tenían un riesgo relativo de 1,4 (IC del 95%: 1,2 a 1,6) de interrumpir el método antes de 2 años de uso, en comparación con las que no informaron un aumento de peso (Rosenberg 1995). Además, incluso la percepción del aumento de peso puede llevar a la interrupción de los anticonceptivos. Un estudio en los Estados Unidos encontró que las mujeres que interrumpieron el uso de anticonceptivos orales, tenían mayor probabilidad de informar aumento de peso que las que continuaron con el método, a pesar de que no existía una diferencia estadísticamente significativa en el aumento de peso entre los dos grupos (173). Por lo tanto, la preocupación por la ganancia ponderal limita el uso de un método anticonceptivo sumamente eficaz.

En este sentido, algunas de las variables estudiadas deben ser evaluadas de forma minuciosa y concisa, así por ejemplo, el impacto de la aplicación de estos preparados sobre el **peso corporal** es multietiológico. Es cierto que el etinilestradiol presente en todos los compuestos que hemos incluido en el estudio, estimula el sistema renina angiotensina aldosterona aumentando la retención de agua y sodio, pudiendo influir en la ganancia ponderal (149,187,210). No obstante, este hecho está sujeto a una gran variabilidad individual, en dependencia de la sensibilidad de la usuaria al etinilestradiol. Si a ello añadimos el factor edad, dado que en muchas ocasiones son mujeres jóvenes que aún ostentan un potencial de crecimiento, mas la acción androgénica del gestágeno y su posible influencia en el tejido muscular y adiposo, resulta relevante la complejidad que conlleva la valoración de este parámetro incluido en el estudio.

En nuestro estudio **se ha observado una ganancia ponderal en todos los grupos incluido el control** (Figura 2), con la excepción de las usuarias del anillo vaginal, en las cuales se ha producido una disminución media cifrada en cerca de 800 g. En contraposición el mayor aumento de peso se determinó en el grupo de la Drospirenona, con una ganancia ponderal superior a 1 kg. A pesar de que estos datos han tenido un impacto estadísticamente significativo sobre el IMC, no sucede lo mismo cuando valoramos la relevancia de las repercusiones clínicas imputables a dichos cambios.



**Figura 2. Variación en el peso corporal (g) en los distintos grupos de tratamiento (\*  $p < 0,05$ ).**

Estos datos coinciden con los aportados por el trabajo de Gallo y cols (2005), afirmando que la asociación causal posible entre los anticonceptivos combinados y el aumento de peso es difícil de estudiar (66). La comparación de los productos anticonceptivos combinados se complica por la variedad de fórmulas y regímenes. En este sentido, la mayoría de los estudios de anticonceptivos combinados han sido de poca duración (es decir, 6 ciclos o menos); quizá se requiera más tiempo para que el aumento de peso sea evidente. Finalmente, no existe consenso con respecto a lo que constituye un aumento de peso excesivo. En condiciones ideales, los estudios establecerían una definición a priori del aumento de peso clínicamente importante, pero ésta se especifica rara vez, quizás debido a que la variación en el peso no es una medida de resultado primaria en la mayoría de los ensayos de comparación de anticonceptivos combinados. La mayoría de los estudios que presentan una clasificación dicotómica para el aumento de peso seleccionaron 2,0 o 2,3 kilogramos como punto de corte; sin embargo, la justificación para esta decisión no es evidente. Además, aunque el aumento de peso clínicamente importante se especificara bien, cualquier aumento en el peso podría ser relevante, ya que la mera percepción de un aumento de peso, se asocia frecuentemente con la interrupción de uso de los anticonceptivos hormonales orales (66).

Por otro lado, las primeras sugerencias de un efecto adverso a nivel cardiovascular con el uso de anticonceptivos aparecen en la literatura científica 1968. En la década de 1980 se habían realizado diversos estudios epidemiológicos, que ponían de manifiesto un mayor riesgo de infarto de miocardio y enfermedad tromboembólica asociado con el uso de anticonceptivos orales. Las pruebas relativas a hemorragia subaracnoidea eran menos claras. Se ha demostrado que los anticonceptivos orales tienen un efecto adverso sobre la tensión arterial, los lípidos sanguíneos y los factores de coagulación de la sangre. Algunos de estos factores, o todos, están relacionados con la cantidad de estrógeno y progestágeno contenida en las formulaciones. La dosis de esteroides sexuales en los anticonceptivos orales, de uso común en el Reino Unido y los Estados Unidos de América, se ha reducido

continuamente en el curso de las dos últimas décadas. Hay pruebas en estudios epidemiológicos recientes, de que el riesgo relativo de infarto de miocardio asociado con el uso de anticonceptivos orales es inferior a lo previamente observado, y de que el riesgo de tromboembolia venosa quizá se esté reduciendo asimismo al disminuir la dosis de estrógeno en estos compuestos. El riesgo de hemorragia subaracnoidea mortal parece ser muy pequeño. Es probable, que las preparaciones modernas de dosis baja, no estén asociadas con un riesgo considerable de enfermedad cardiovascular, observado en estudios epidemiológicos anteriores. El hábito de fumar representa un importante factor de riesgo de infarto de miocardio entre las mujeres jóvenes, y esta enfermedad es sumamente rara ante la ausencia del consumo de tabaco. Algunos investigadores han sugerido que el riesgo asociado con los anticonceptivos orales es solamente elevado cuando las mujeres fuman.

La **determinación de las cifras de tensión arterial** constituye una de las pocas pruebas complementarias, que se deben de realizar antes de prescribir anticonceptivos hormonales. La tensión arterial elevada es uno de los factores de riesgo capitales para sufrir accidentes vasculares arteriales, tanto en usuarias como en no usuarias de ACH.

La hipertensión arterial inducida por anticonceptivos hormonales afecta al 5% de las usuarias incluso con los de baja dosis (30 mcg de EE), también con nuevos gestágenos y se da tanto en preparados monofásicos como multifásicos (9,157). Este aumento que experimentan las cifras de **tensión arterial** se ha imputado a la activación del sistema renina-angiotensina, y se produce durante los seis primeros meses de administración del preparado. El incremento afecta tanto a la tensión arterial sistólica como diastólica, volviendo a la normalidad entre tres a seis meses tras la discontinuación de la medicación. Las mujeres que han tenido estados hipertensivos del embarazo o nefropatías previamente al uso de ACH no presentan mayor riesgo. En mujeres hipertensas que estén controladas, sin otros factores de riesgo ni antecedentes de enfermedad cardiovascular, puede prescribirse anticoncepción hormonal de baja dosis con estricto seguimiento médico. Un meta-análisis no encontró cambios clínicos significativos en los valores de la tensión arterial sistólica o diastólica durante el uso de ACH de baja dosis (49).

Estas consideraciones respecto a la **tensión arterial** y el uso de ACH, representan las razones por las cuales este parámetro ha sido incluido en el estudio. Una vez realizado el análisis de los resultados obtenidos en la determinación de las **cifras de tensión arterial, al inicio y al final del estudio**, se pone de manifiesto un **pequeño aumento** en las cifras de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, que oscila entre tres y siete milímetros de mercurio (Figura 3). El mayor aumento de la sistólica fue de 7 mm de Hg y se encontró en el grupo del acetato de clormadinona, resultando el menor de 4,12 mm de Hg correspondiente al grupo control. El mayor aumento diastólico correspondió al grupo del etonogestrel (anillo vaginal), con una cifra de 5,6 mm de Hg, siendo el menor de 3,83 y correspondiendo al grupo de la norelgestromina (parche transdérmico). Estos datos son coincidentes con la mayoría de los estudios realizados al respecto, y aunque inicialmente estos valores carecen de repercusión clínica aparente, han de ser tenidos en consideración, dado que, al menos potencialmente estos preparados van a ser utilizados durante largos periodos de tiempo.

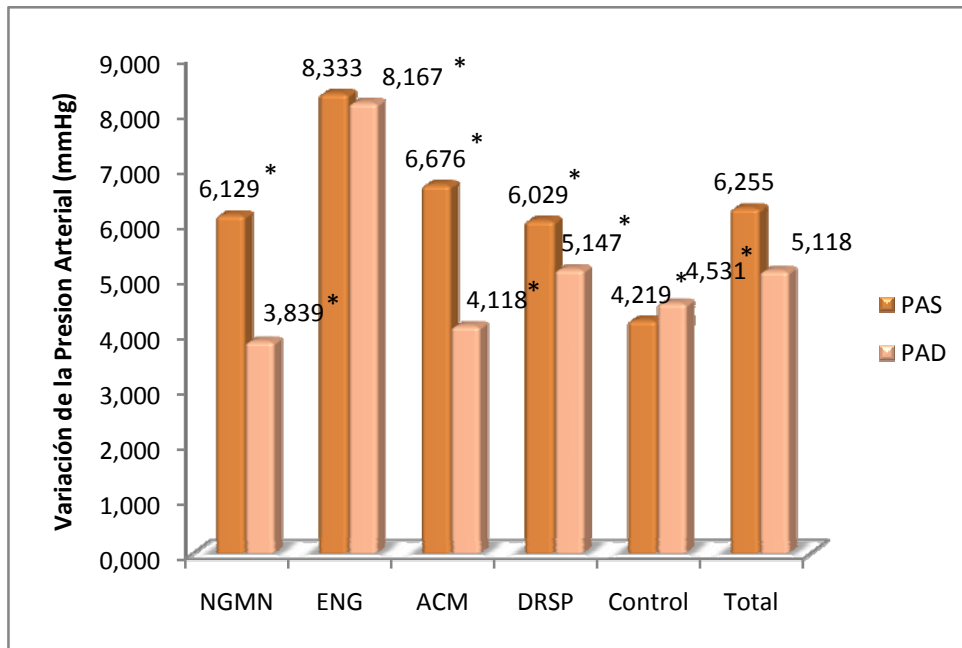


Figura 3. Valores de tensión arterial (mmHg), al inicio y al final del estudio (\* p<0,05).

Durante las pasadas décadas se puso un gran énfasis en las lipoproteínas plasmáticas como factor de riesgo cardiovascular, de tal modo que todo lo que tenía que ver con un perfil lipídico desfavorable, se asociaba a un incremento del riesgo cardiovascular. En la actualidad aunque se reconoce la importancia del nivel de colesterol en plasma, se estima la importancia de las lipoproteínas en la patología cardiovascular y el uso previo de anticonceptivos hormonales (Figura 4).

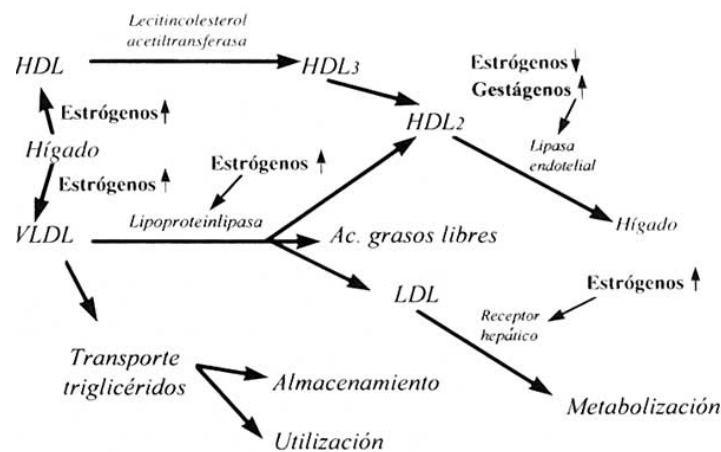


Figura 4. Influencia de los esteroides en el metabolismo lipídico.

Cuanto mayor es la dosis del componente estrogénico en el preparado, mayor es el efecto favorable sobre las lipoproteínas. La evolución de los anticonceptivos ha tendido a reducir la relación estrógeno/gestágeno, lo que ha sido contrarrestado por una reducción de la dosis de gestágeno y una menor androgenicidad del mismo. Los preparados que incluyen gestágenos de segunda generación tienen una influencia más negativa sobre el perfil lipídico en relación con los niveles de HDL, respecto a los que contienen gestágenos

de tercera generación, y esta diferencia se reduce cuando disminuye la dosis de gestágeno y de estrógeno acompañante (Tabla I). Los efectos desfavorables del gestágeno suponen una elevación del LDL-colesterol y apoproteína B, con un descenso del HDL-colesterol y apoproteína A, todo lo cual se traduce en un perfil aterogénico.

**Tabla I. Efecto de los esteroides sobre el perfil lipídico**

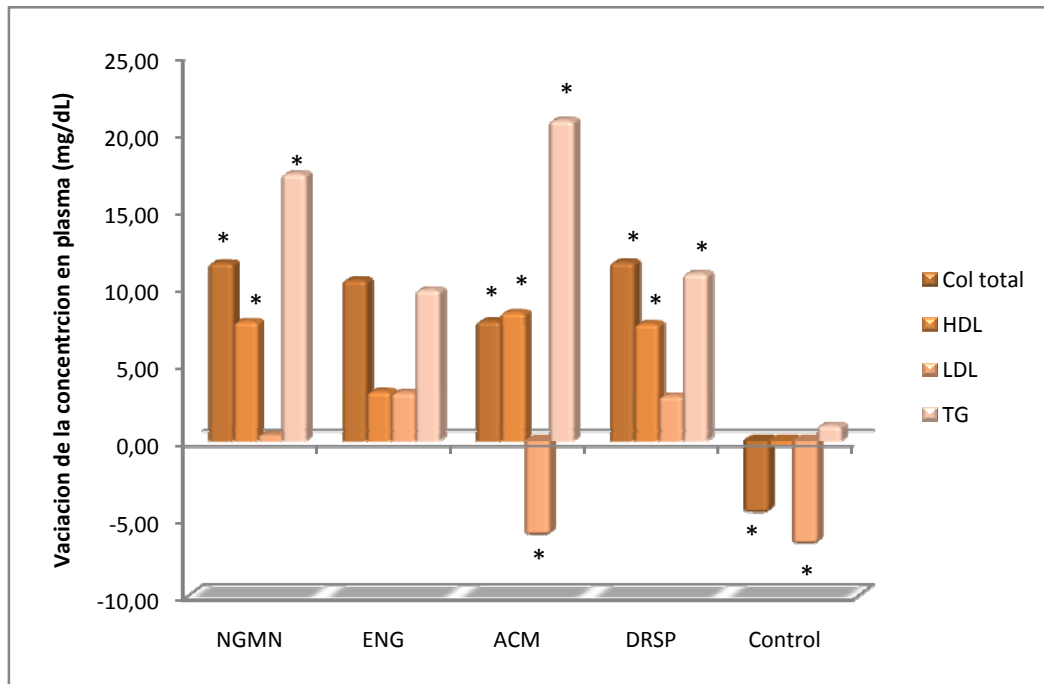
	VLD	TG	LDL	HDL	Apoproteína A
<b>EE alta dosis</b>	↑↑↑	↑↑↑		↑↑	↑↑
<b>EE baja dosis</b>	↑↑	↑↑		↑	↑
<b>Gestágenos 2ª generación</b>	↓	↓	↑	↑/--	↓
<b>Gestágenos 3ª generación</b>	--	--	↑/--	↑/--	↓

En este sentido se ha demostrado que el Norgestimato, Desogestrel y Gestodeno, causan aumento de las HDL-C, lipoproteínas protectoras, pero no se sabe si estos cambios bioquímicos son importantes desde el punto de vista clínico (31,62,169). Engel et al (50) realizando angiograma coronario en mujeres que habían sufrido infarto de miocardio encontró, que el 36 % de las que usaban anticonceptivos orales tenían aterosclerosis difusa, mientras que el 79% de las que no lo usaban también la tenían, sosteniendo que las mujeres con previo infarto de miocardio y tomando anticonceptivos orales, el infarto no era de origen aterosclerótico sino trombótico. Este punto de vista, apoya la hipótesis de la cardioprotección de los anticonceptivos orales de microdosis que incluyen gestágenos de última generación, enunciada por Lobo y Col (119).

Los anticonceptivos de baja dosis tienen un efecto nulo sobre el colesterol total y sus fracciones, pese a reducirse la dosis de estrógeno e incrementarse el ratio gestágeno/estrógeno, ya que se ha producido una modificación del tipo de gestágeno (menos androgénico) y una disminución de la dosis del mismo (73,74).

En nuestro estudio tras haber determinado las cifras de colesterol total, se pone de manifiesto un mínimo aumento en todos los grupos, excepto el grupo control en el cual se registro un leve descenso no representativo (73,74)(Figura 5). El mayor aumento del colesterol total correspondió a los grupos de Drospirenona y Norelgestromina, con un aumento cifrado comúnmente para ambos de 11,5 mg/dl, habiendo correspondido el menor incremento al grupo del anillo vaginal con una media de 5,5 mg/dl.

Respecto a las cifras de HDL, se observó un pequeño aumento en todos los grupos de tratamiento, habiendo correspondido los valores más altos a las usuarias de Drospirenona y Norelgestromina con una cifra de 7 mg/dl (Figura 5). En cuanto a la repercusión en las cifras de LDL-colesterol, los cambios fueron mínimos en todos los grupos de tratamiento, encontrándose la mayor disminución en las mujeres que recibieron Clormadinona con un valor de 6,21 mg/dl. El impacto sobre los triglicéridos evidencia un aumento en todos los grupos de tratamiento, habiendo correspondido el valor máximo al grupo de la Clormadinona con un aumento de 20,7 mg/dl, y el mínimo al grupo del Etonogestrel con un valor de 9,8 mg/dl. Estas modificaciones en el perfil lipídico tienen un mínimo o nulo impacto clínico, no obstante hay que tener en consideración que son tratamientos instaurados, al menos potencialmente, para ser utilizados durante largos periodos de tiempo.



**Figura 5. Influencia sobre el perfil lipídico de los distintos AHC (\*p<0,05).**

Se ha asociado el uso de muchos anticonceptivos hormonales con cambios en el metabolismo de los carbohidratos (42,96). Las alteraciones pueden incluir disminución de la tolerancia a la glucosa y aumento de la resistencia a la insulina, que son factores de riesgo de la diabetes *mellitus* tipo 2 y de las enfermedades cardiovasculares (162). Estas cuestiones se han estudiado en los anticonceptivos que contienen sólo progestinas y en los que contienen estrógenos. Tales efectos potenciales pueden influir en las recomendaciones para el uso de estos efectivos y ampliamente usados anticonceptivos.

Con los antiguos anticonceptivos se observó una reducción en la tolerancia de la glucosa. Estos cambios reflejan una mayor resistencia periférica a la insulina, que es atribuido al componente gestagénico. El metabolismo de los carbohidratos también puede verse afectado indirectamente por los efectos de los estrógenos sobre las lipoproteínas y el cortisol. En mujeres sanas, esta mayor resistencia es fácilmente vencida mediante un aumento en la secreción de insulina, con lo cual los valores de glucemia basal y la mayoría de las pruebas de tolerancia no se alteran. Lo más relevante de todo ello es que estas alteraciones no conllevan ninguna consecuencia clínica.

Es la resistencia a la insulina y no la diabetes franca, la que supondría un teórico factor de riesgo cardiovascular en las usuarias de anticonceptivos. En un estudio prospectivo que siguió a 98.000 mujeres, se observó que el uso de ACHO no aumenta el riesgo de diabetes tipo 2. Con los nuevos anticonceptivos de baja dosis, los cambios en el metabolismo de los carbohidratos son mínimos (122).

En nuestro estudio hemos tenido en consideración las cifras de glucemia y lipoproteínas, los datos analíticos obtenidos nos ponen de manifiesto variaciones mínimas en las cifras de glucemia, carentes de repercusión clínica alguna. Quizás en otros colectivos de mujeres de mayor edad, como puede ser la perimenopausia, los cambios analíticos



inducidos por estos preparados en estos parámetros, pudieran tener una repercusión diferente a la obtenida en nuestro proyecto.

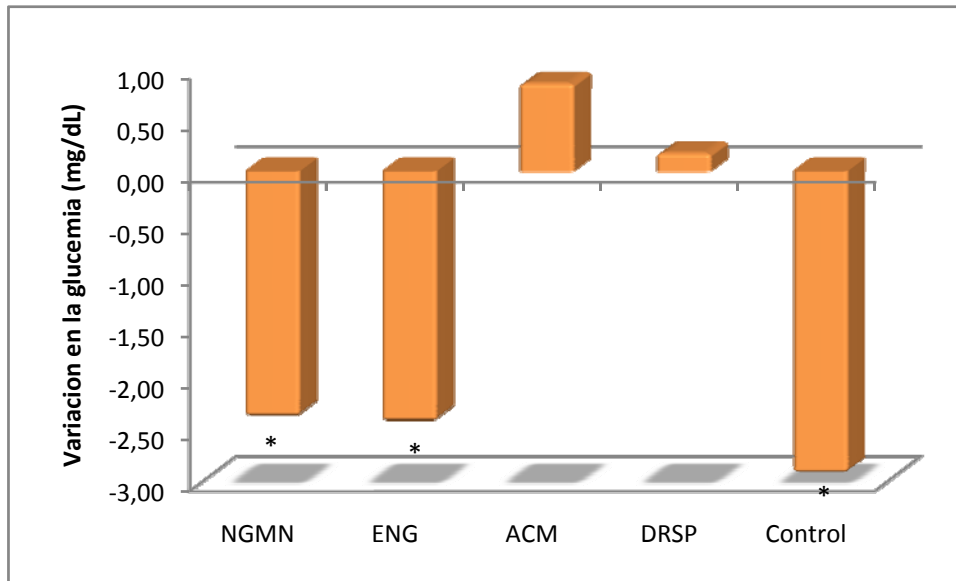


Figura 6. Influencia del AHO sobre la glucemia (mg/dL) (\* $p < 0,05$ ).

Estos datos reflejan, junto con los datos de la bibliografía analizada, que los anticonceptivos hormonales tienen un mínimo efecto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres sin diabetes.

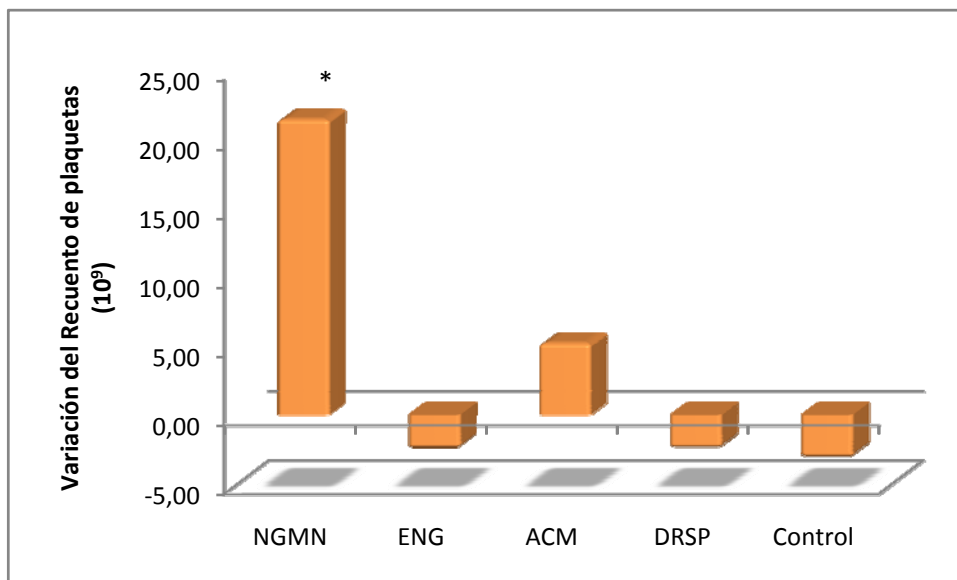
La asociación entre la utilización de anticonceptivos hormonales y tromboembolismo venoso (TEV), se describió por primera vez a principio de los años sesenta. El riesgo trombótico debido a la utilización de anticonceptivos estroprogestativos está relacionado, por una parte, con la cantidad estrogénica del preparado y, por otra, con la dosis y potencia androgénica del gestágeno asociado. Se ha establecido que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa se multiplicaba por cuatro, cuando la dosis de estrógeno por comprimido era igual o superior a 50 microgramos de etinilestradiol. Por ello, en las últimas décadas se ha reducido la cantidad del componente estrogénico de estos preparados, con la finalidad de minimizar estos efectos adversos. Antes de 1995 se pensaba que el componente gestágeno de los anticonceptivos no contribuía al riesgo de trombosis, posteriormente se ha demostrado como los gestágenos de tercera generación (desogestrel, gestodeno y norgestimato) conllevan un mayor riesgo de evento tromboembólico. Por otro lado y de forma especial, desogestrel y gestodeno, han mostrado su efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, contribuyendo a disminuir el riesgo de accidente trombótico arterial.

Se ha observado que la mayoría de los factores de la hemostasia durante el uso de ACH, sufren modificaciones que generalmente se encuentran dentro de los límites de la normalidad, y que las pruebas globales tanto de coagulación como de fibrinólisis muestran un aumento de actividad. Tras un periodo de administración del ACH de entre seis y doce meses, resulta crucial el estudio del sistema hemostático, ya que la mayoría de las complicaciones de tromboembolismo venoso, se presentan en mujeres que utilizan el AH

por primera vez y dentro del primer año de uso. El periodo de seis meses es el más investigado, respecto al impacto que produce la administración de un anticonceptivo combinado sobre el sistema hemostático.

Basándonos en las premisas anteriormente expuestas, a la hora de diseñar nuestro proyecto hemos tenido en consideración el control analítico de la coagulación, al inicio y transcurridos seis meses en todos los grupos de tratamiento incluyendo también al grupo control, el cual no está sometido a ninguna influencia hormonal exógena.

En los resultados obtenidos en nuestro estudio se pone de manifiesto, que las modificaciones detectadas en cuanto al número de plaquetas son escasas y carecen de repercusión clínica (Figura 7). Solamente en el grupo de la Norelgestromina se ha encontrado un aumento estadísticamente significativo, manteniéndose las cifras dentro de los límites de la normalidad. Ello coincide con otros estudios al respecto que han mostrado una ligera hiperactividad plaquetaria, no observándose incremento de los productos liberados por las plaquetas como la B-trombomodulina y el factor plaquetario IV.



**Figura 7. Variación del recuento de plaquetas ( $10^9$ ) (\* $p < 0,05$ ).**

Respecto a la actividad de protrombina, la cual valora la vía extrínseca y común de la coagulación, hemos obtenido como resultado un pequeño aumento en todos los grupos de tratamiento, manteniéndose las cifras dentro de los intervalos considerados normales y careciendo de significación clínica y estadística (Figura 8). Este parámetro es utilizado generalmente para monitorizar el sistema hemostático cuando se utilizan anticoagulantes orales.

En relación al Tiempo de Tromboplastina parcial (Figura 9) también denominado Tiempo de Cefalina Caolín, cuyo valor está en dependencia de la concentración del Factor VIII de la coagulación y tiene utilidad en la valoración de la vía intrínseca, hemos encontrado una disminución estadísticamente significativa en todos los grupos de tratamiento, y una mínima variación en el grupo control. A pesar de los resultados obtenidos, las cifras se encontraban dentro de los límites de la normalidad.

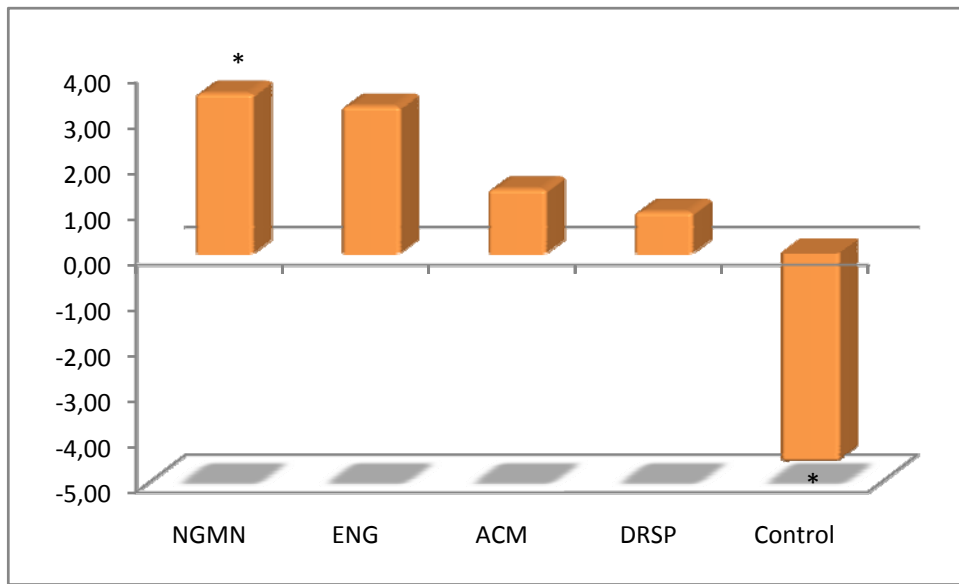


Figura 8. Variación de la Actividad de protrombina (%) (\*p<0,05).

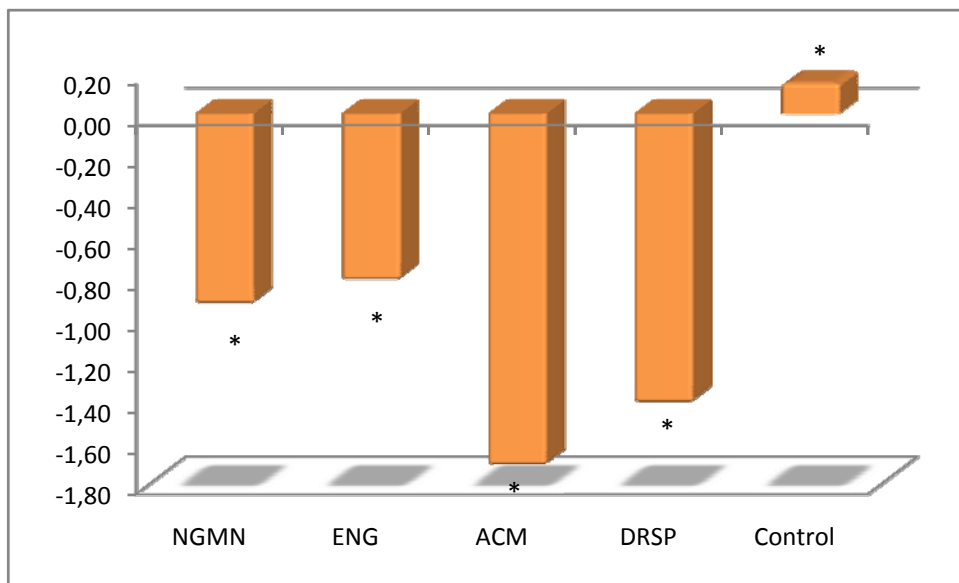
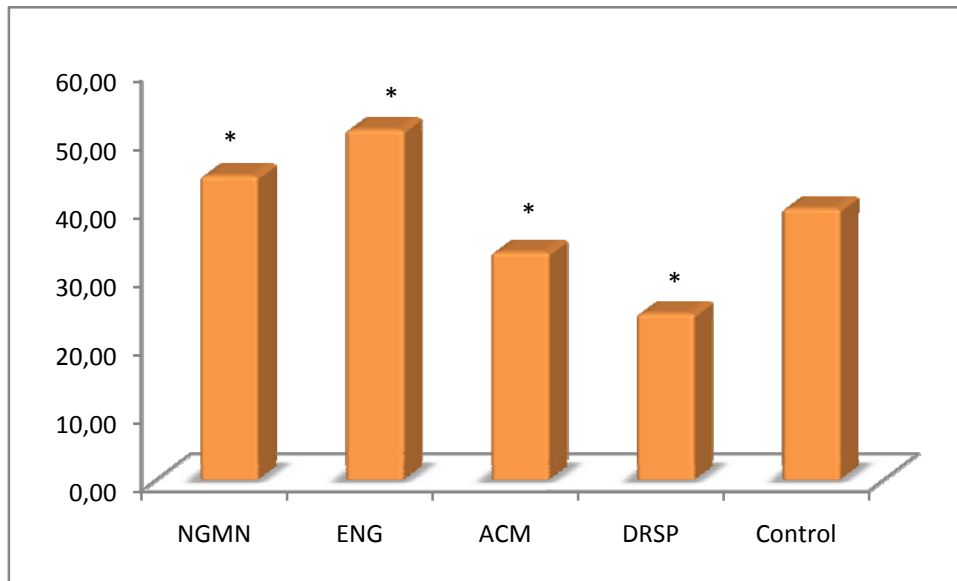


Figura 9. Variación en la TTPa (s) (\*p<0,05).

En cuanto al valor del INR (Razón Normalizada Internacional), el cual constituye una forma estandarizada en la valoración del Tiempo de Protrombina, los resultados ponen de manifiesto mínimas variaciones en este parámetro, a pesar de haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en los grupos de Norelgestromina y Clormadinona.

Una vez analizados los resultados obtenidos en relación a las cifras de fibrinógeno (Figura 10), se evidencia un aumento estadísticamente significativo en todos los grupos de tratamiento, con mínimas diferencias entre ellos.



**Figura 10. Variación la concentración de fibrinógeno (mg/dL) (\* p<0,05).**

En la variación de los parámetros de coagulación se puede excluir la influencia del hábito tabáquico, dada la homogeneidad de los porcentajes de fumadoras en los distintos grupos de tratamiento.

En conjunto respecto a los parámetros evaluados en el estudio del sistema hemostático, a pesar de las diferencias encontradas tras la administración de los preparados hormonales durante seis meses, los cambios se encuentran dentro del coeficiente de variación interindividual.

La concentración de hemoglobina (Hb) expresada en g/dl es el parámetro hematológico que mejor refleja la masa eritrocitaria, su reducción define la existencia de un cuadro anémico. La anemia no es una enfermedad, sino una manifestación de un trastorno de base a veces frecuente y otras raro o muy raro. En todo el mundo, las causas más frecuentes de anemia son deficiencia de hierro, talasemia y hemoglobinopatías, deficiencia de folatos y enfermedades parasitarias (en especial el paludismo).

Los anticonceptivos hormonales combinados al reducir la proliferación endometrial, disminuyen también la duración y la cantidad del flujo menstrual. Los depósitos de hierro mejoran y el riesgo de anemia por deficiencia de hierro se reduce sustancialmente (Galan et al 1998, Milman et al 1998).

Una vez analizados los resultados de los parámetros utilizados para la valoración de la serie roja, y considerando la cifra de hemoglobina como el dato que ostenta la mayor importancia, se observan mínimas variaciones en este dato cuando es valorado a los seis meses. Se pone de manifiesto un aumento de 0,03 y 0,0047 g/dl, en los grupos control y drospirenona respectivamente. Observándose mínimas disminuciones en el resto de los grupos, habiendo correspondido la menor de estas al grupo de la norelgestromina (parche transdérmico) con un valor de 0,30 g/dl. Considerando los valores de hemoglobina al inicio y al final del estudio en todos los grupos, puede concluirse que a pesar de que alguno

de los valores en algún momento ha adquirido valor estadísticamente significativo, ninguno de ellos tiene impacto clínico representativo.

Las cifras obtenidas respecto a la cantidad de hemoglobina relativa al tamaño de la célula por glóbulo rojo (CHCM), y las correspondientes a la hemoglobina corpuscular media (HCM), manifiestan mínimas variaciones desde el inicio al final del estudio, que aunque en algún momento adquirieron un valor estadísticamente significativo, no tienen traducción clínica alguna. Los valores del hematocrito y número de hematíes, sufrieron variaciones paralelas a las cifras de hemoglobina en cada uno de los grupos. El volumen corpuscular medio manifestó durante el estudio cambios mínimos carentes de significado estadístico y clínico.

En cuanto a los parámetros referentes a la serie blanca: leucocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos, a pesar de haber encontrado algunas diferencias estadísticamente significativas en los recuentos realizados al inicio y al final del estudio, a priori carecen de relevancia clínica apreciable, no obstante, dadas las variaciones encontradas, resulta llamativo el hecho de los pocos estudios existentes al respecto, si tenemos en consideración que los anticonceptivos son los compuestos más estudiados en Medicina y los más utilizados en Ginecología.

## CONCLUSIONES

---

### PRIMERA

---

La mayoría de las mujeres incluidas en los grupos de tratamiento han seguido correctamente el mismo, existiendo diferencias entre las distintas vías de administración, habiéndose obtenido los mejores resultados en las usuarias que recibieron AHC de administración transdérmica y vaginal.

### SEGUNDA

---

Con respecto al peso corporal se han encontrado dos situaciones: un aumento del peso tanto en la vía de administración oral como transdérmica de cerca de 1 Kg, y por el contrario, una disminución de 800 g en la administración vaginal.

### TERCERA

---

Independientemente de la vía de administración y gestágeno utilizado, todos los AHC incluidos en el estudio han producido un aumento de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, con un orden de magnitud de entre 3 y 7 mmHg, encontrándose estas cifras dentro del rango de la normalidad.

### CUARTA

---

Se han producido aumentos de la concentración plasmática de triglicéridos, independientemente de la vía de administración y combinación de estrógeno / gestágeno utilizada, no habiéndose encontrado diferencias entre los distintos anticonceptivos analizados en el estudio.

### QUINTA

---

En cuanto al perfil lipídico y la glucemia, ninguno de los AHC analizados han producido variaciones clínicamente relevantes en los parámetros estudiados, encontrándose todas las variables dentro de los valores analíticos considerados como normales.

### SEXTA

---

Con respecto a los parámetros de la coagulación, se pone de manifiesto un aumento, dentro del rango de la normalidad, de la concentración plasmática de fibrinógeno y de la actividad de protrombina en todos los grupos. Así mismo, excepto en el grupo control, se ha observado una disminución del INR y TTPa con independencia de la vía de administración y gestágeno utilizado, situándose las cifras dentro del intervalo de la normalidad.

---

### **SÉPTIMA**

---

En todos los grupos de tratamiento con la excepción del de la drospirenona se ha registrado un impacto negativo sobre la concentración de hemoglobina, el cual no es estadísticamente significativo ni clínicamente relevante.

### **OCTAVA**

---

Ninguno de los anticonceptivos hormonales combinados estudiados produce variaciones clínicamente significativas en los parámetros hematológicos estudiados.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- (1) Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23:462-477.
- (2) Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertility and Sterility* 2008; 90:S103-S113.
- (3) Controlled study on pharmacodynamics and pharmacokinetics of the combination drospirenone/ ethinylestradiol over 3 months with Microgynon® as a reference [PH RR 9274]. 2006.
- (4) Open, randomized multicenter study on endometrial morphology in healthy women requiring or agreeing to contraceptive protection under SH T 470 FA over 13 treatment cycles in comparison to the pretreatment value [PH RR AM90]. 2000.
- (5) Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995; 346:1582-1588.
- (6) Abrams LS, Skee D, Natarajan J, et al. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra®/Evra®. *Fertility and Sterility* 2002; 77.
- (7) Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants. *Contraception* 2001; 64:287-294.
- (8) Althuis MD, Brogan DR, Coates RJ, et al. Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women. *Br J Cancer* 2003; 88:50-57.
- (9) Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8:368-376.
- (10) Assmann G, Cullen P, Heinrich J, et al. Hemostatic variables in the prediction of coronary risk: results of the 8 year follow-up of healthy men in the Munster Heart Study (PROCAM). Prospective Cardiovascular Munster Study. *Isr J Med Sci* 1996; 32:364-370.
- (11) Aubeny E, Buhler M, Colau JC, et al. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:267-277.
- (12) Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2347-2354.
- (13) Beck P. Comparison of the metabolic effects of chlormadinone acetate and conventional contraceptive steroids in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30:785-791.



- (14) Becker H. Supportive European data on a new oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990; 152:33-39.
- (15) Benagiano G, Primiero FM, Farris M. Clinical profile of contraceptive progestins. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:182-193.
- (16) Bertram CC. Evidence for practice: oral contraception and risk of cervical cancer. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16:455-461.
- (17) Bierich JR. [Diagnosis and therapy of precocious puberty in girls]. *Gynakologe* 1983; 16:61-71.
- (18) Bjarnadottir RI, Gottfredsdottir H, Sigurdardottir K, et al. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *BJOG* 2001; 108:1174-1180.
- (19) Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 186:389-395.
- (20) Black C, Kaye JA, Jick H. Clinical risk factors for venous thromboembolus in users of the combined oral contraceptive pill. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:637-640.
- (21) Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception. A new opportunity. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2005; 10:7-11.
- (22) Briggs MH, Briggs M. Clinical and biochemical investigations of a variable-dose combined type oral contraceptive. *Curr Med Res Opin* 1977; 5:213-216.
- (23) Burkman RT. Venous thromboembolism and oral contraceptives: current status and clinical implications. *Treat Endocrinol* 2002; 1:143-147.
- (24) Burkman RT. Modern trends in contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17:759-774.
- (25) Carr BR, Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. *Contraception* 1997; 55:267-272.
- (26) Cheng CY, Boettcher B. Effects of steroids on the in vitro forward migration of human spermatozoa. *Contraception* 1981; 24:183-194.
- (27) Connell EB. Contraception in the prepill era. *Contraception* 1999; 59:7S-10S.
- (28) Corner GW. Our knowledge of the menstrual cycle, 1910-1950. *Lancet* 1951; 1:919-923.
- (29) Corson SL. Norgestimate. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:841-848.
- (30) Corson SL. Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. U.S. clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990; 152:25-31.

- (31) Corson SL. Efficacy and clinical profile of a new oral contraceptive containing norgestimate. U.S. clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990; 152:25-31.
- (32) Creasy GW, Fisher AC, Hall N, et al. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl estradiol: Effects on the lipid profile. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 2003; 48:179-186.
- (33) Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/Chlormadinone Acetate. *Drugs* 2004; 64:751-760.
- (34) De BD, Serroni N, Salerno RM, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinyl estradiol. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3:585-590.
- (35) Derman RJ. Oral contraceptives and cardiovascular risk. Taking a safe course of action. *Postgrad Med* 1990; 88:119-122.
- (36) Di CF, Gallo E, Conti G, et al. Changes in the binding of oestradiol to uterine oestrogen receptors induced by some progesterone and 19-nor-testosterone derivatives. *J Endocrinol* 1983; 98:385-389.
- (37) Dieben TO, van BA, Coelingh Bennink HJ. Multicentre study with a new biphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and desogestrel. Report on efficacy, cycle control and adverse experiences with special emphasis on blood pressure and weight. *Arzneimittelforschung* 1991; 41:996-998.
- (38) Dieben TOM, Roumen FJME, Apter D. Efficacy, Cycle Control, and User Acceptability of a Novel Combined Contraceptive Vaginal Ring. *Obstetrics Gynecology* 2002; 100:585-593.
- (39) Dittrich R, Parker L, Rosen JB, et al. Transdermal contraception: Evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 186:15-20.
- (40) Djerassi C. Steroid research at Syntex: "the pill" and cortisone. *Steroids* 1992; 57:631-641.
- (41) Djerassi C. The revolution revisited. *Fam Plann Perspect* 1996; 28:79.
- (42) Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65:47-62.
- (43) Dorfman RI. Antiandrogenic activity of tetra-n-butyllead in a mouse assay. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 116:1055-1057.
- (44) Dorfman RI, Forchelli E, Gut M. Androgen biosynthesis and related studies. *Recent Prog Horm Res* 1963; 19:251-273.
- (45) Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, et al. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:131-140.

- (46) Edwards JA, Henzl MR. Chemical synthesis. In: Fraser IS, Jansen RPS, Lobo RA, editors. *Estrogens and progestogens in Clinical Practice*. London: Churchill Livingstone, 1998: 55-70.
- (47) Elger W, Beier S, Pollow K, et al. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003; 68:891-905.
- (48) Emans SJ, Grace E, Woods ER, et al. Adolescents' compliance with the use of oral contraceptives. *JAMA* 1987; 257:3377-3381.
- (49) Endrikat J, Gerlinger C, Cronin M, et al. Blood pressure stability in a normotensive population during intake of a monophasic oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol and 75 g gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:159-166.
- (50) Engel HJ, Engel E, Lichtlen PR. Coronary atherosclerosis and myocardial infarction in young women -- role of oral contraceptives. *European Heart Journal* 1983; 4:1-8.
- (51) Erb H. [On the effect of low dosage progestational hormones on the motility of the human fallopian tube]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1969; 29:255-260.
- (52) Erkkola R, Landgren BM. Role of progestins in contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:207-216.
- (53) Erkkola R, Landgren BM. Role of progestins in contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84:207-216.
- (54) Eyong E, Buchi K, Elstein M. Effects of 180 micrograms and 250 micrograms norgestimate on pituitary-ovarian function and cervical mucus. *Fertil Steril* 1988; 50:756-760.
- (55) Farley TM, Meirik O, Chang CL, et al. Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular risk. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52:775-785.
- (56) Farmer RD, Lawrenson RA. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease: the findings from database studies in the United Kingdom and Germany. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:S78-S86.
- (57) Farmer RD, Lawrenson RA, Thompson CR, et al. Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349:83-88.
- (58) Fisch IR, Frank J. Oral contraceptives and blood pressure. *JAMA* 1977; 237:2499-2503.
- (59) Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:124-134.
- (60) Fotherby K. Twelve years of clinical experience with an oral contraceptive containing 30 micrograms ethinylestradiol and 150 micrograms desogestrel. *Contraception* 1995; 51:3-12.

- (61) Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 1996; 54:59-69.
- (62) Fotherby K. Update on lipid metabolism and oral contraceptive. *Br J Fam Plann* 1990; 15:23-26.
- (63) Friedrich ER. Effects of contraceptive hormone preparations on the fine structure of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1967; 30:201-219.
- (64) Gallegos AJ, González-Diddi M, Merino G, et al. Tissue localization of radioactive chlormadinone acetate and progesterone in the human. *Contraception* 1970; 1:151-161.
- (65) Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003552.
- (66) Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003987.
- (67) Gaspard U, Scheen A, Endrikat J, et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2003; 67:423-429.
- (68) Gaudet LM, Kives S, Hahn PM, et al. What women believe about oral contraceptives and the effect of counseling. *Contraception* 2004; 69:31-36.
- (69) Gaudilliere JP. Better prepared than synthesized: Adolf Butenandt, Schering Ag and the transformation of sex steroids into drugs (1930-1946). *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2005; 36:612-644.
- (70) Gauthier A, Upmalis D, Dain MP. Clinical evaluation of a new triphasic oral contraceptive: norgestimate and ethinyl estradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1992; 156:27-32.
- (71) Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:32-37.
- (72) Gillmer MD. Progestogen potency in oral contraceptive pills. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1048-1052.
- (73) Godsland IF, Crook D. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1528-1536.
- (74) Godsland IF, Crook D, Simpson R, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323:1375-1381.
- (75) Godsland IF, Crook D, Wynn V. Low-dose oral contraceptives and carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:348-353.

- (76) Godsland IF, Crook D, Wynn V. Prescribing oral contraceptives. *Nature* 1996; 379:764.
- (77) Gregoire AT, Ustay K. Effect of chlormadinone on amount of human cervical mucus and its glycogen content. *Fertil Steril* 1969; 20:938-943.
- (78) Hall RE. Enovid and thrombophlebitis. *Bull Sloane Hosp Women Columbia Presbyt Med* 1963; 9:17.
- (79) Hammond GL, Abrams LS, Creasy GW, et al. Serum distribution of the major metabolites of norgestimate in relation to its pharmacological properties. *Contraception* 2003; 67:93-99.
- (80) Hannaford P. Cardiovascular events associated with different combined oral contraceptives: a review of current data. *Drug Saf* 2000; 22:361-371.
- (81) Harel Z, Riggs S, Vaz R, et al. Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005; 18:85-90.
- (82) Hart G. Role of preventive methods in the control of venereal disease. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18:243-253.
- (83) Hatcher RA, Guillebaud J. The pill: combined oral contraceptives. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Cates W, Stewart GK, editors. *Contraceptive technology*. New York: Ardent Media Inc, 1998: 405-466.
- (84) Henzl MR. Norgestimate: From the laboratory to three clinical indications. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 2001; 46:647-661.
- (85) Henzl MR. Contraceptive hormones and their clinical use. In: Yen SC, Jaffe RB, editors. *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology and clinical management*. Philadelphia: Saunders, 1991: 807-829.
- (86) Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:25-34.
- (87) Inman WH. Role of drug-reaction monitoring in the investigation of thrombosis and "the pill". *Br Med Bull* 1970; 26:248-256.
- (88) Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, et al. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *Br Med J* 1970; 2:203-209.
- (89) Janssen MC, Novakova JR, Verbruggen H, et al. New developments in the treatment of deep venous thrombosis. *Neth J Med* 1997; 50:36-45.
- (90) Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346:1589-1593.
- (91) Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptives compared with users of oral

- contraceptives with levonorgestrel before and after 1995: cohort and case-control analysis. *BMJ* 2000; 321:1190-1195.
- (92) Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. *Contraception* 2006; 73:566-570.
- (93) Jick SS, Kaye JA, Russmann S, et al. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 µg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2006; 73:223-228.
- (94) Johansson ED. Depression of the progesterone levels in women treated with synthetic gestagens after ovulation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1971; 68:779-792.
- (95) Jones EE. Androgenic effects of oral contraceptives: implications for patient compliance. *Am J Med* 1995; 98:116S-119S.
- (96) Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of Injectable or Implantable Progestin-Only Contraceptives on Insulin-Glucose Metabolism and Diabetes Risk. *Diabetes Care* 2003; 26:216-225.
- (97) Kalia YN, Merino V, Guy RH. Transdermal drug delivery. Clinical aspects. *Dermatol Clin* 1998; 16:289-299.
- (98) Keam SJ, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. *Treat Endocrinol* 2003; 2:49-70.
- (99) Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:131-134.
- (100) Kempf HJ, Muller R, Eckert L. [The spermatozoa penetration in vivo under ovosiston. (Results of 54 Sims-Huhner tests)]. *Zentralbl Gynakol* 1968; 90:1630-1639.
- (101) Knaus H. Emil Knauer, Graz. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1935; 159:429-431.
- (102) Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. A case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms--the Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994; 71:719-722.
- (103) Kreitmann B, Bugat R, Bayard F. Estrogen and progestin regulation of the progesterone receptor concentration in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:926-929.
- (104) Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 1990; 12:171-197.
- (105) Kuhl H. Chemie und Pharmakologie von Chlormadinonacetat. In: Loch EG, Schramm G, editors. Chlormadinoneacetat bei Androgenisierungserscheinungen. Stuttgart: Schattauer, 2004: 1-12.

- (106) Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 Suppl 1:3-63.
- (107) Lachnit-Fixson U. The role of triphasic levonorgestrel in oral contraception: a review of metabolic and hemostatic effects. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10:207-218.
- (108) LaGuardia KD, Fisher AC, Bainbridge JD, et al. Suppression of estrogen-withdrawal headache with extended transdermal contraception. *Fertil Steril* 2005; 83:1875-1877.
- (109) Lammers P, op ten BM. Phase III clinical trial with a new oral contraceptive containing 150 micrograms desogestrel and 20 micrograms ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991; 70:497-500.
- (110) Larsson-Cohn U, Johansson ED, Wide L, et al. Effects of continuous daily administration of 0.5 mg of chlormadinone acetate on the plasma levels of progesterone and on the urinary excretion of luteinizing hormone and total oestrogens. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1970; 63:705-716.
- (111) Law B. Low-oestrogen oral contraceptives. *Br Med J* 1976; 2:1560.
- (112) Le MG, LaveissiΦre MN, PØlissier C. Facteurs associØs α la prise de poids chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux : enquote par sondage realise en 2001 auprØs de 1665 femmesFactors associated with gain in weight in women using oral contraceptives: resulting of a French 2001 opinion poll survey conducted on 1665 women. *GynØcologie ObstØtrique & FertilitØ* 2003; 31:230-239.
- (113) Lech MM. Spermicides 2002: an overview. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7:173-177.
- (114) Lewis MA. The epidemiology of oral contraceptive use: a critical review of the studies on oral contraceptives and the health of young women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1086-1097.
- (115) Lidegaard O. Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:S357-S363.
- (116) Lidegaard O, Kreiner S. Contraceptives and cerebral thrombosis: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002; 65:197-205.
- (117) Likis FE. Contraceptive applications of estrogen. *J Midwifery Womens Health* 2002; 47:139-156.
- (118) Linn ES. Hormonal contraceptive methodology: an historical review. *Int J Fertil Womens Med* 2005; 50:88-96.
- (119) Lobo RA, Skinner JB, Lippman JS, et al. Plasma lipids and desogestrel and ethinyl estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65:1100-1109.
- (120) London RS, Chapdelaine A, Upmalis D, et al. Comparative contraceptive efficacy and mechanism of action of the norgestimate-containing triphasic oral contraceptive. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1992; 156:9-14.

- (121) Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003552.
- (122) Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006133.
- (123) Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD006586.
- (124) Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:746-754.
- (125) M.S.C. Interrupción Voluntaria del Embarazo Datos definitivos correspondientes al año 2006. Madrid: M.S.C., 2007.
- (126) Madden S, Back DJ. Metabolism of norgestimate by human gastrointestinal mucosa and liver microsomes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 38:497-503.
- (127) Madden T, Blumenthal P. Contraceptive vaginal ring. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:878-885.
- (128) Maqueo M, Becerra C, MUNGUIA H, et al. Endometrial histology and vaginal cytology during oral contraception with sequential estrogen and progestin. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 90:395-400.
- (129) Marker RE, Rohrmann E. Sterols. LXXXVIII. Pregnanediols from Sarsasapogenin. *Journal of the American Chemical Society* 1940; 62:518-520.
- (130) Marker RE, Shabica AC. Sterols. XCIX. Sterols from Various Sources. *Journal of the American Chemical Society* 1940; 62:2523-2525.
- (131) Marker RE, Tsukamoto T, Turner DL. Sterols. C. Diosgenin. *Journal of the American Chemical Society* 1940; 62:2525-2532.
- (132) Martinez-Manautou J, Cortez V, Giner J, et al. Low doses of progestogen as an approach to fertility control. *Fertil Steril* 1966; 17:49-57.
- (133) Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:511-518.
- (134) McGuire JL, Phillips A, Hahn DW, et al. Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:2127-2131.
- (135) Mears E, Grant EC. "Anovlar" as an oral contraceptive. *Br Med J* 1962; 2:75-79.
- (136) Miller JW. Corpus luteum, Menstruation und Gravidit+ñt. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1913; 101:568-619.



- (137) Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, et al. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995; 51:99-110.
- (138) Mulders TMT, Dieben TOM. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertility and Sterility* 2001; 75:865-870.
- (139) Mulders TMT, Dieben TOM, Bennink HJTC. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Human Reproduction* 2002; 17:2594-2599.
- (140) Muller R, Bettzieche H, Kempf HJ. [Comparative studies on endometrial behavior under the effect of various contraceptives]. *Zentralbl Gynakol* 1972; 94:1821-1829.
- (141) Mumford JP. The critical oestrogen content of combined oral contraceptives. *J Int Med Res* 1975; 3:407-412.
- (142) Nathan B, Mikhail M. Avicenna's recipe for contraception. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:1303.
- (143) Nevinny-Stickel J. [effect of cyclopentyl-enol-ether of 17-alpha-acetoxyprogesterone on the human endometrium.]. *Gynaecologia* 1964; 157:319-326.
- (144) Ober WB, Decker A, Clyman MJ, et al. Endometrial morphology after sequential medication with mestranol and chlormadinone. *Obstet Gynecol* 1966; 28:247-253.
- (145) Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception* 1999; 59:277-286.
- (146) Oelkers W, Berger V, Bolik A, et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1991; 73:837-842.
- (147) Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1995; 80:1816-1821.
- (148) Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:204-213.
- (149) Oelkers WK. Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. *Steroids* 1996; 61:166-171.
- (150) Olson WH, Lippman JS, Robisch DM. The duration of response to norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43:286-290.

- (151) Parra A, Velasco F, Cortes-Gallegos V, et al. Improvement of intractable idiopathic epilepsy with chlormadinone acetate. A case report. *Helv Paediatr Acta* 1976; 31:389-393.
- (152) Pearl R, Surface FM. Studies on the physiology of reproduction in the domestic fowl. Ix. On the effect of corpus luteum substance upon ovulation in the fowl. *J Biol Chem* 1914; 19:263-278.
- (153) Peeters F, Oeyen R, Vanroy M. [Therapeutic indication for ovulation by cyclic administration of anovlar.]. *Bibl Gynaecol* 1965; 32:141-147.
- (154) Phillips A, Demarest K, Hahn DW, et al. Progestational and androgenic receptor binding affinities and in vivo activities of norgestimate and other progestins. *Contraception* 1990; 41:399-410.
- (155) Phillips A, Hahn DW, Klimek S, et al. A comparison of the potencies and activities of progestogens used in contraceptives. *Contraception* 1987; 36:181-192.
- (156) Pierson RA, Archer DF, Moreau M, et al. Ortho Evra<sup>®</sup>/Evra<sup>®</sup> versus oral contraceptives: Follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error. *Fertility and Sterility* 2003; 80:34-42.
- (157) Pitts SA, Emans SJ. Controversies in contraception. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:383-389.
- (158) Potter LS. How effective are contraceptives? The determination and measurement of pregnancy rates. *Obstet Gynecol* 1996; 88:13S-23S.
- (159) Rabe T, Kowald A, Ortmann J, et al. Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:223-230.
- (160) Rabe T, Nitsche DC, Runnebaum B. The effects of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2:39-51.
- (161) Rapkin AJ, Winer SA. Drospirenone: a novel progestin. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:989-999.
- (162) Reaven GM. THE INSULIN RESISTANCE SYNDROME: Definition and Dietary Approaches to Treatment. *Annual Review of Nutrition* 2005; 25:391-406.
- (163) Redmond GP, Olson WH, Lippman JS, et al. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 1997; 89:615-622.
- (164) Reiffenstuhl G, Hohlweg W. [Management of climacteric disorders using an antigonadotropic gestagen]. *Med Klin* 1968; 63:1194-1196.
- (165) Reisert PM, zur Muhlen Av. [Studies on the gonad and adrenal cortex function using a gestagen-therapy (Chlormadinone acetate)]. *Arzneimittelforschung* 1969; 19:1279-1283.
- (166) Reyniak JV, Sedlis A, Stone D, et al. Cytohormonal findings in patients using various forms of contraception. *Acta Cytol* 1969; 13:315-322.

- (167) ricks-Tan JSE, Gudacker V, Taubert H-D. Influence of oral contraceptives on integrated secretion of gonadotropins. *Contraception* 1992; 46:369-377.
- (168) Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1263-1269.
- (169) Robinson GE, Bounds W, Mackie IJ, et al. Changes in metabolism induced by oral contraceptives containing desogestrel and gestodene in older women. *Contraception* 1990; 42:263-273.
- (170) Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, et al. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5:16-24.
- (171) Rosenberg M, Waugh MS. Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:276-279.
- (172) Rosenberg M. Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle: Results of daily measurements. *Contraception* 1998; 58:345-349.
- (173) Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: Risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995; 51:283-288.
- (174) Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reproduction* 2001; 16:469-475.
- (175) Rudolf K, Kunkel S, Rudolf H, et al. [Effect of mestranol and chlormadinone acetate on TSH, T4, TBC and FT4 index in Turner syndrome]. *Zentralbl Gynakol* 1986; 108:551-559.
- (176) Rudolf K, Rohde E, Ruting M, et al. [Endometrial findings in long-term treatment with synthetic sex steroids in Turner syndrome]. *Zentralbl Gynakol* 1989; 111:39-42.
- (177) Runnebaum B, Grunwald K, Rabe T. The efficacy and tolerability of norgestimate/ethinyl estradiol (250 micrograms of norgestimate/35 micrograms of ethinyl estradiol): results of an open, multicenter study of 59,701 women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1963-1968.
- (178) Saunders DM, Marcus SL, Saxena BB, et al. Effect of daily administration of 0.5 mg. of chlormadinone acetate on plasma levels of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and progesterone during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1971; 22:332-344.
- (179) Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 Suppl 1:S7-S16.
- (180) Schurenkamper P, Lisse K, Assistentin T, et al. [The metabolism of 4-14C-pregnenolone in tissue sections of human ovaries and their modification by chlormadinone acetate]. *Endokrinologie* 1975; 66:135-144.

- (181) SHR-OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 3 ed. Ginebra: OMS, 2005.
- (182) Sibai BM, Odland V, Meador ML, et al. A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra?/Evra?). *Fertility and Sterility* 2002; 77.
- (183) Simmer HH, Suss J. [The early history of the negative feedback of estrogens on gonadotropins of the anterior hypophysis. The priority dispute between Dorothy Price and Walter Hohlweg. A contribution to self-deception in scientific priority claims]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53:425-432.
- (184) Simon M, Shulman LP. Alternatives to oral regimens of contraception. *Minerva Ginecol* 2007; 59:271-286.
- (185) Simoni RD, Hill RL, Vaughan M. The Discovery of Estrone, Estriol, and Estradiol and the Biochemical Study of Reproduction. The Work of Edward Adelbert Doisy. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277:e17.
- (186) Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstetrics and Gynecology* 2001; 98:799-805.
- (187) Smals AG. Fluid retention with oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:476-478.
- (188) Smith H, HUGHES GA, Douglas GH, et al. Totally synthetic -13-alkyl-3-hydroxy and methoxy-gona-1,3,5(10)-trien-17-ones and related compounds. *Experientia* 1963; 19:394-396.
- (189) Somerville BW, Carey HM. The use of continuous progestogen contraception in the treatment of migraine. *Med J Aust* 1970; 1:1043-1045.
- (190) Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis* 2008; 81:19-22.
- (191) Spellacy WN, Buhi WC, Bendel RP. Human growth hormone levels during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104:1138-1142.
- (192) Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312:83-88.
- (193) Taubert HD. Kontrazeption mit Hormonen. Stuttgart: Thieme, 1995.
- (194) Thierry M. Kyusaku Ogino (1882-1975) and Herman Knaus (1892-1975) and the Ogino-Knaus method. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2000; 56:1514-1517.
- (195) Thorogood M, Vessey MP. An epidemiologic survey of cardiovascular disease in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:274-281.
- (196) Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of Etonogestrel and Ethinylestradiol Released from a Combined Contraceptive Vaginal Ring. *Clinical Pharmacokinetics* 2000; 39:233-242.

- (197) Todman D. Childbirth in ancient Rome: from traditional folklore to obstetrics. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47:82-85.
- (198) Tuppurainen M, Klimeschek R, Venhola M, et al. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing®) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception* 2004; 69:389-394.
- (199) Turner LM. Vaginal bleeding during pregnancy. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12:45-54.
- (200) Urdl W, Apter D, Alperstein A, et al. Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:202-210.
- (201) van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, et al. Biphasic versus triphasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003283.
- (202) van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, et al. The effect of 2 combined oral Contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002; 69:2-15.
- (203) Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, et al. Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *BMJ* 1989; 299:1487-1491.
- (204) Wagner MS, Arias RD, Nucatola DL. The combined etonogestrel/ethinyl estradiol contraceptive vaginal ring. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:1769-1777.
- (205) Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception* 1998; 57:169-181.
- (206) Weiss G. Risk of venous thromboembolism with third-generation oral contraceptives: A review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:295-301.
- (207) White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:2055-2059.
- (208) WHO. Reproductive Health and Research. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: World Health Organization, 2000.
- (209) Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Gross W, et al. Effect of two oral contraceptives containing ethinyl estradiol and gestodene or norgestimate on different lipid and lipoprotein parameters. *Contraception* 1998; 58:83-91.
- (210) Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006; 11:153-161.
- (211) Winkler UH. Hemostatic effects of third- and second-generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2000; 62:11S-20S.
- (212) Winkler UH, Daume E, Sudik R, et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 µg

- ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 µg desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:145-154.
- (213) Winter IC. The incidence of thromboembolism in enovid users. *Metabolism* 1965; 14:SUPPL-8.
- (214) Worret I, Arp W, Zahradnik HP, et al. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001; 203:38-44.
- (215) Wysocki S. A survey of American women regarding the use of oral contraceptives and weight gain. *Int J Gynecol Obst* 2000; 70:120.
- (216) Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JO. Efficacy and Safety of the New Antiandrogenic Oral Contraceptive Belara«. *Contraception* 1998; 57:103-109.
- (217) Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) -- an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77:337-343.
- (218) Zhang H, Cui D, Wang B, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46:133-157.
- (219) Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra®/Evra® transdermal system: The analysis of pooled data. *Fertility and Sterility* 2002; 77.