

11204

4

30j.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.  
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN.**

**"EVALUACION CLINICA DE NUEVAS  
PREPARACIONES ANTICONCEPTIVAS INYECTABLES DE  
APLICACION MENSUAL, EN MUJERES MEXICANAS"**

**Evidencia de Alta Efectividad, Seguridad y Aceptabilidad  
de Dos Formulaciones Hormonales.**

Por:

**Lydia E. Hernández Stephens.**

**Trabajo de tesis sometido a la consideración de la  
División de Estudios de Posgrado e Investigación de la  
Facultad de Medicina, para optar por el título de Especialista  
en Biología de la Reproducción Humana.**

TESIS CON  
FALLA EN CALIFICACION

México, D.F.

1992

TESIS CON



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

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

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **CONTENIDO**

- I. INTRODUCCION.**
- II. ANTECEDENTES.**
- III. MATERIAL Y METODOS.**
  - a). Preparaciones**
  - b). Diseño del Estudio**
  - c). Análisis Estadístico.**
- IV. RESULTADOS.**
- V. DISCUSION.**
- VI. BIBIOGRAFIA.**
- VII. AGRADECIMIENTOS.**

## **I INTRODUCCION**

**Una vez demostrada la eficacia anticonceptiva de las hormonas esteroides sintéticas, estrógeno y progestina, en la década de los 60's y después de la amplia introducción de la píldora en los programas de Planificación Familiar, se reconoció la necesidad de mejorar su aceptabilidad, disminuir sus efectos colaterales y lograr una mejor tasa de continuación entre las usuarias. Con respecto a los dos primeros puntos se intentó efectuar modificaciones en la dosis y contenido de la píldora. Así, se diseñaron diversas alternativas para obtener una formulación hormonal con menos efectos secundarios, entre las que se incluyen las siguientes:**

- la administración secuencial de estrógeno-progestina.**
- la administración diaria de microdosis de progestina.**
- la reducción del contenido hormonal de las preparaciones orales.**

**Sin embargo, el mayor inconveniente de la administración hormonal oral era la necesidad de tomarla diariamente para lograr su efectividad. En respuesta a eso se ideó buscar métodos hormonales de acción prolongada. Así se inició la investigación de sistemas de liberación sostenida, utilizando diversos tipos de esteroides sexuales de larga acción administrados a través de formulaciones inyectables y/o otras vías de administración como implantes de silastic, anillos vaginales etc. Con el propósito de mejorar la práctica anticonceptiva, particularmente en aquellas culturas en donde las vías de administración de medicamentos subdérmicas o parenterales son altamente aceptables, tal como en el sureste de Asia y Latinoamérica, la comunidad científica internacional se dió a la búsqueda de formulaciones para aplicación mensual por vía intramuscular.**

**Los precursores de estos nuevos métodos fueron: el anticonceptivo**

Inyectable de larga acción a base de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona (DMPA, cuyo nombre comercial es Depoprovera; Upjohn Company) y la formulación que contiene 200mg de enantato de noretisterona (NET-EN, cuyo nombre comercial es Noristerat; Schering AG), que fueron introducidos en los programas de Planificación Familiar desde los años 60<sup>s</sup> y constituyen los primeros anticonceptivos inyectables de larga acción. Actualmente la DMPA está disponible comercialmente en por lo menos 90 países, y NET-EN, en más de 40 países, habiéndose calculado que más de 5 millones de mujeres los utilizan (6). Como resultado del esfuerzo de los investigadores, en los últimos 25 años, en la actualidad las alternativas anticonceptivas de larga acción se han ampliado, y en numerosos países se cuenta con diversos métodos, señalados en la tabla # 1 y brevemente descritos a continuación:

1. **Implantes Subdérmicos:** Existen dos tipos:

a). **No Biodegradables :**

**-Norplant:** Es un sistema desarrollado por el Population Council, N.Y., que ha sido usado por más de 30 mil mujeres en todo el mundo y actualmente está registrado en cerca de 15 países. Consiste en seis cápsulas del plástico silastic, de 3.4 cm x 2.4 mm c/u, las cuales se colocan debajo de la piel de la cara interna del brazo desde donde liberan gradualmente levonorgestrel en cantidades anticonceptivas por un máximo de 5 años.

**-Norplant 2:** Es una versión más reciente de implantes subdérmicos aún en investigación, consistente en un sistema constituido por dos barras sólidas de silástico, cada una de 44mm de longitud que contienen 70 mg de levonorgestrel disperso en la matriz de cada barra. Es sumamente efectivo hasta por tres años, y al igual que el

**NORPLANT** ejerce su principal acción anticonceptiva al inducir hostilidad del moco cervical.

**-Implanon:** Es un implante simple manufacturado por Organon, el cual libera 3-ketodesogestrel y actúa por periodos de 3 años. También se encuentra en las últimas etapas de investigación clínica.

**b). Biodegradables:**

Liberan progestinas mediante un portador que se disuelve gradualmente en los líquidos corporales. Actualmente se están ensayando dos tipos:

**-Capronor:** Es un producto de Research Triangle Institute, hecho de un polímero (ε-caprolactona) con levonorgestrel en una sola cápsula e inhibe la ovulación por 3 a 6 meses.

**-Gránulos de Noretindrona:** Son comprimidos de la progestina (85%) y colesterol (15%) combinados, que se prevé puede inhibir la ovulación por lo menos durante 12 meses.

**2. El Anillo Vaginal:**

Consiste en un anillo hecho de silástico, que puede ser colocado por la mujer en la vagina, donde libera gradualmente una o varias hormonas en cantidades mínimas, y con ello produce hostilidad del moco cervical. El programa Especial de la OMS, ha desarrollado y probado un anillo vaginal con levonorgestrel que provee protección anticonceptiva por un mínimo de 3 meses y desprende la hormona a razón de 20ug por día. Por otra parte, el Population Council ha

diseñado otros anillos vaginales. Uno de ellos contiene una combinación de estrógeno-progestina y actúa durante tres semanas. El otro evaluado conjuntamente por el Population Council y la OMS libera progesterona a razón de 5 a 10 mg por día, tiene una duración de tres meses, y se estima que puede ser útil para la anticoncepción post-parto. Ninguno de ellos se encuentra aún en el comercio.

### **3. Los Dispositivos Intrauterinos:**

Los dispositivos intrauterinos también están siendo usados como sistemas de liberación sostenida de hormonas. El Progestasert producido por ALZA Corporation, libera progesterona a lo largo de un año. El dispositivo intrauterino desarrollado por el Population Council libera levonorgestrel a una dosis diaria de 20 ug.

### **4. Inyectables.**

#### **a.) Con progestina sola (Bi-trimensual).**

Como ya mencioné, en la actualidad existen dos formulaciones inyectables de acción prolongada ampliamente disponibles que son el Acetato de Medroxiprogesterona de depósito y el Enantato de Noretisterona. Las hormonas sintéticas empleadas en estos inyectables fueron sintetizadas en los años 50's; fecha que determinó el inicio de la era de la anticoncepción inyectable (4). DMPA es un derivado de la hormona natural progesterona, es una suspensión microcristalina, de modo que la hormona no se absorbe inmediatamente después de la inyección. Los regímenes de seis meses de duración de 250 a 450 mg son menos comunes. Su uso como anticonceptivo es aún controversial y está en debate, por lo que la

**Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (US FDA) no autoriza su venta como anticonceptivo. Es una de las progestinas más ampliamente estudiadas y a pesar de toda la propaganda adversa que se le ha hecho y de la inconveniencia que para muchas mujeres representa la marcada alteración que produce en el patrón de sangrado menstrual, es una de las preparaciones inyectables más utilizadas.**

**La progestina del NET EN es un derivado de la testosterona y se prepara en forma de solución oleosa. La inyección de 200 mg tiene una duración de dos meses, y es tan efectiva como DMPA. A pesar de que también produce sangrado endometrial irregular, su uso se incrementa día a día. Se ha estimado que cerca de 6 millones de mujeres en el mundo actualmente utilizan DMPA como inyectable cada tres meses y un millón usan el inyectable bimensual NET-EN (4). La anovulación producida con ambas formulaciones es reversible y su uso crónico no está asociado con efectos sistémicos adversos. A pesar de ello, su tasa de continuación es baja, debido fundamentalmente al sangrado irregular y la amenorrea, que constituyen la causa de discontinuación más frecuente.**

**Nuevos inyectables a base de ésteres de acción prolongada están siendo estudiadas actualmente. Más de 230 ésteres derivados del NET o del levonorgestrel han sido sintetizados, de los cuales cuatro compuestos derivados del levonorgestrel fueron seleccionados para estudios farmacológicos más amplios, por inhibir consistentemente la ovulación y ser de más larga duración. Están en fase de evaluación clínica, por ejemplo la suspensión microcristalina de un éster de levonorgestrel desarrollado por la OMS y NICHD (HRP002; Butanoato de levonorgestrel) y otra formulación (HRP011; oxima ciclopentyl carboxilato de levonorgestrel) que se pretende sea utilizada como inyectable bimensual. Para evitar o disminuir los problemas en los patrones de sangrado endometrial encontrados con el uso**

de NET-EN y DMPA los investigadores han tratado de mejorar las formulaciones actualmente disponibles mediante la incorporación de ésteres de estrógenos a dichas preparaciones de progestinas solamente, ya que aunque se desconoce el mecanismo por medio del cual los inyectables a base de progestina, causan alteraciones menstruales, se ha probado que la adición de un éster de estradiol produce una formulación inyectable exitosa, carente de los problemas de sangrado endometrial asociados al uso de DMPA y NET-EN.

**b). Combinado Mensual.**

Tienen su uso muy definido en América Latina y China. Contienen la combinación de un estrógeno más una progestina, y constituyen la única formulación de acción prolongada que induce un sangrado endometrial previsible, aproximadamente cada 30 días, que aparece seguido de un período libre de sangrado. La explicación de este patrón de sangrado está basada en el perfil farmacocinético del estradiol exógeno: El estrógeno en estos inyectables alcanza concentraciones máximas en pocos días, seguidas de decaimiento a valores bajos entre 8 a 20 días después de la inyección. Esta privación de estradiol origina un episodio de sangrado vaginal 8 a 20 días después de cada inyección y ya que la inyección se aplica cada 30 días entonces se obtiene un período libre de sangrado. Todas las formulaciones anticonceptivas inyectables de aplicación mensual hasta ahora evaluadas poseen una gran eficacia (6), sin embargo, aún persisten incógnitas acerca de la seguridad a largo plazo de las formulaciones disponibles. (En la tabla # 1 se incluyen algunas de las combinaciones estrógeno-progestina que se encuentran disponibles).

El presente trabajo describe los resultados de un estudio comparativo sobre la eficacia, aceptabilidad y seguridad de dos nuevas preparaciones

## **Tabla # 1**

### **NUEVOS METODOS DE ACCION PROLONGADA**

- 1. Implantes Subdérmicos**
  - a) **No Biodegradables.**
    - NORPLANT
    - NORPLANT 2
    - Implanón
  - b) **Biodegradables.**
    - Capronor
    - Gránulos de Noretíndrona
  
- 2. Anillos Vaginales**
  - Anillo Vaginal de Levonorgestrel
  - Anillo Vaginal de Progesterona
  - Anillo Vaginal Combinado
  
- 3. Dispositivos Intrauterinos**
  - Progestasert
  - DIU con Levonorgestrel
  
- 4. Inyectables**
  - a). **Sólo a base de Progestina.**
    - DMPA (Trimensual)
    - NET-EN (Bimensual)
  
  - b). **Combinado (Mensual)**
    - Acetofénido de Dihidroxiprogesterona
    - Caproato de 17 Hidroxiprogesteroa
    - Acetato de Megestrol

**anticonceptivas de aplicación inyectable mensual (HRP-112; Cyclofem y HRP-102; Mesigyna) en la población mexicana. Este estudio forma parte de un estudio fase III, multicéntrico, patrocinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el que participaron 17 instituciones académicas en los siguientes lugares: Alejandria, Egipto; Bangkok, Tailandia; Durango, Mérida, Distrito Federal de México, San Luis Potosí y Torreón, México; Ciudad de Guatemala, Guatemala; Habana y Santiago de Cuba, Cuba; Jakarta, Indonesia; Karachi, Pakistán; Leningrado, USSR; Manila, Filipinas; Roma, Italia; Szeged, Hungría y Valdivia, Chile.**

## II ANTECEDENTES.

Diez años de estudios han sido necesarios para validar estas dos formulaciones anticonceptivas inyectables mensuales. Para su desarrollo fue necesario conducir una serie de estudios encaminados a seleccionar y optimizar las dosis de los componentes estrógeno/progestina de ambas preparaciones y a evaluar su aceptabilidad, eficacia y seguridad.

Para la selección del éster de estradiol se llevaron a cabo, en el centro de Estocolmo, una serie de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el valerato, ciplonato y benzoato de estradiol, que mostraron que el ciplonato de estradiol (Cip-E2) inducía un incremento de estradiol (E2) en el suero durante 11 días; el valerato de estradiol (Val-E2), de 7-8 días y el benzoato de estradiol (Ben-E2) de 4-5 días (7). El perfil farmacocinético del Val-E2 y del Ben-E2 resultó muy similar, ya que la única diferencia observada fue en la duración de la elevación del E2 en el plasma, significativamente más larga, con el Val-E2 que con el Ben-E2. El Val-E2 exhibió un perfil farmacocinético más previsible. En cambio el Cip-E2 mostró concentraciones de E2 un poco más bajas con respecto a los anteriores, cercanas al pico ovulatorio de un ciclo normal. En base a los resultados de estos estudios el Cip-E2 y el Val-E2 fueron seleccionados para una evaluación más completa.

Con respecto a la progestina hay que señalar que pequeñas dosis de DMPA (25 y 50 mg) son capaces de suprimir la ovulación por lo menos 90 días, aunque durante ellos es posible detectar episodios de actividad folicular, como lo demuestran las concentraciones circulantes de E2, aunque no se evidencia ovulación subsecuente o función lútea (8). La dosis de 25 mg de DMPA fue seleccionada para ser combinada, con el Cip-E2; mientras que 50 mg de NET-EN fue combinado con Val-E2 ya que esta combinación ofrecía un patrón

farmacocinético más consistente, y un patrón de sangrado mejor. En 1985 Aedo y colaboradores llevaron a cabo la evaluación farmacocinética de dichas formulaciones, en mujeres suecas, utilizando el código de investigación HRP-102 para la combinación de 50 mg de NET-EN + 5 mg de Val-E2 y de HRP-112 para la de 25 mg de DMPA + 5 mg de Cip-E2. Este estudio reveló que con estas dosis se mantenían concentraciones circulantes de la progestina sintética mayores de las requeridas para inhibir la ovulación durante un mes, y que las progestinas eran detectables todavía al final del segundo mes postinyección, aunque la actividad folicular se recupera más rápidamente. Así, el primer pico de E2 no fue seguido por concentraciones ovulatorias de progesterona (P4) y fue observado entre 41 y 49 días después de la administración de la inyección. La P4 ovulatoria apareció entre 71 y 90 días después del HRP112 y entre 58 y 87 días después del HRP102. En base a esos datos se ideó reducir las dosis de las progestinas por lo que la OMS patrocinó un estudio multicéntrico para evaluar la farmacocinética y farmacodinamia de 8 diferentes preparados. Se estudiaron NET-EN y DMPA en dosis variables, asociadas a estrógeno y sin ellos. Se evaluaron las siguientes preparaciones:

- 50 mg de NET-EN + 5 mg de Val-E2
- 25 mg de NET-EN + 2.5 mg de Val-E2
- 50 mg de NET-EN
- 25 mg de NET-EN
- 25 mg de DMPA + 5 mg de Cip-E2
- 12.5 mg de DMPA + 2.5 mg de Cip-E2
- 25 mg de DMPA
- 12,5 mg de DMPA.

Las preparaciones que contenían la mitad de la dosis de progestina mostraron concentraciones en suero de ellas, significativamente menores a los 30 días, aunque con DMPA hubieron concentraciones detectables a los 80 días. Las

preparaciones con estrógenos reflejaron patrones de sangrado aceptables y mejores que los de las preparaciones con dosis reducidas de estrógenos y sin estrógeno, que reflejaron marcadas alteraciones en el patrón de sangrado. En resumen, de estos estudios los únicos dos preparados que ofrecían ventajas farmacológicas fueron las combinaciones en las que la dosis de éster de E2 se mantenía en 5 mg y donde la dosis de la progestina estaba reducida. Esto condujo a un estudio farmacocinético-farmacodinámico de las siguientes preparaciones :

25 mg de NET-EN + 5 mg de Val-E2

12.5 mg de DMPA + 5 mg de Cip-E2.

Este fue conducido en Bangkok, México y Estocolmo. Los resultados indicaron que con ambas formulaciones no hubo supresión de la ovulación durante el tercer mes de tratamiento (fue el ciclo evaluado), según lo refleja el perfil farmacocinético-farmacodinámico. Por lo que las preparaciones originales de 25 mg de DMPA + 5 mg de Cip-E2 y 50 mg de NET-EN + 5 mg de Val-E2 fueron seleccionadas para ser estudiadas en una fase III. El estudio fue realizado en 17 centros de investigación localizados en diversos países a nivel mundial, y su objetivo consistió en evaluar en forma comparativa la eficacia, seguridad y aceptabilidad de estas dos preparaciones. En México el proyecto fue conducido en 5 clínicas, bajo la coordinación del INNSZ, y constituyó el trabajo de investigación en el que se basa la presente tesis.

### III MATERIAL Y METODOS.

#### a). **Diseño del Estudio**

Se estudiaron mujeres sanas, voluntarias, entre 18 y 35 años de edad, que asistían a las clínicas de PF de los centros participantes para solicitar anticoncepción. Los requisitos de inclusión comprendieron: No embarazadas ni lactando, tener fertilidad probada y antecedente de ciclos menstruales regulares en los seis meses previos a su ingreso al estudio. Las mujeres en el posparto y posaborto que fueron admitidas tenían antecedentes de ciclos regulares durante los seis previos a su último embarazo y además habían experimentado por lo menos un ciclo menstrual normal después del parto. Las mujeres durante el posaborto recibieron la inyección durante cualquier periodo menstrual después del aborto. Las mujeres fueron informadas sobre la naturaleza de los inyectables y del estudio, aceptaron participar voluntariamente y estuvieron en libertad de rehusar aplicarse la siguiente inyección en cualquier momento durante el estudio. Los requisitos de exclusión fueron similares a los que aplican para otros métodos hormonales.

Durante el ciclo menstrual previo a sus admisión se les realizó una entrevista y un examen clínico completo, incluyendo la citología cervical para verificar que reunieran en conformidad los criterios de admisión y/o exclusión y descartar las contraindicaciones para usar estos anticonceptivos inyectables de larga acción. Las contraindicaciones para el reclutamiento fueron: diabetes (diagnosticada o con antecedentes de riesgo), frotis de papanicolaou grado III o mayor; historia de tromboembolismo (incluyendo accidente cerebrovascular o migraña incapacitante), sangrado vaginal de etiología desconocida, hipertensión arterial confirmada (presión arterial sistólica en posición sentada mayor de 140 mmHg y/o presión diastólica mayor de 90 mmHg), hepatopatía reciente o severa (incluyendo el prurito recurrente del embarazo), enfermedad maligna conocida o

sospechada, galactorrea. También fueron excluidas si tenían antecedentes de uso crónico o profiláctico de barbitúricos, anticonvulsivantes, rifampicina, esteroides sistémicos, cualquier droga que afectase el sistema cardiovascular o hepático, o de haber usado DMPA en los 6 meses previos a la admisión o NET EN en los últimos cuatro meses. Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron citadas cualquier día durante los primeros cinco días del siguiente ciclo menstrual y en este momento se admitían al estudio y asignándose a uno de los dos grupos de tratamiento en forma aleatoria. En todos los casos la primera inyección se aplicó en cualquiera de los 5 primeros días del ciclo, y posteriormente cada  $30 \pm 3$  días con la finalidad de recibir 12 inyecciones al terminar el estudio. Cada tres meses a cada mujer se le realizaba un examen físico completo y se registraba el peso y la presión arterial. Al completar el estudio se repetía el examen de citología cervical.

En cada visita de seguimiento, se registraron las quejas que espontáneamente expresaban las mujeres y si así lo solicitaban se atendían fuera de cita y podían reportar su quejas en cualquier momento. A cada mujer le fue entregada una tarjeta para de registro diario menstrual la cual se reponía cada 30 días cuando acudía por la siguiente inyección. Los datos registrados por la usuaria acerca de su patrón de sangrado menstrual se colectaban en formatos especiales. Si la mujer deseaba discontinuar por cualquier razón o cuando el médico responsable del estudio así lo consideraba se hacía un registro de 1 o 2 de las principales razones dadas para su discontinuación y en este momento se repetía el examen físico completo incluyendo peso y presión arterial sistólica y diastólica. Cuando la mujer no acudía a su cita, se le discontinuaba del estudio pero se intentaba realizar el seguimiento para tratar de obtener la información sobre la razón de la discontinuación y ofrecer otro método de planificación familiar si así lo solicitaba.

ADMISION  
EXAMEN FISICO COMPLETO  
CITOLOGIA VAGINAL

TABLA ALEATORIA

CYCLOPROVERA

H R P - 1 0 2

INTERROGATORIO  
PATRON DE SANGRADO  
01 MES

02 MES

INTERROGATORIO  
EXAMEN FISICO  
PATRON DE SANGRADO  
03 MES

•

•

•

SEGUIMIENTO

INTERROGATORIO  
EXAMEN FISICO  
CITOLOGIA VAGINAL  
PATRON DE SANGRADO  
12 MES \* FIN DEL ESTUDIO \*

**b). Preparaciones:**

**HRP112:** Es una suspensión microcristalina que contiene 25 mg de acetato de medroxiprogesterona (DMPA; 17 acetoxi, 6 metil, 4 pregnen 3-20 diona) más 5 mg de cipionato de estradiol (Cip-E2; 3,17 dihidroxy-1,3,5 (10) estratriene, 17 y 3- ciclopentil propionato) en un volumen de 0.5 ml. Manufacturada por la compañía Upjohn, Crawley, U K. Actualmente esta formulación se ha denominado CICLOFEM (fig. 1).

**HRP102:** Es una solución oleosa que contiene 50 mg de enantato de noretisterona (NET-EN; éster de 18 carbonos; 17 etinil-17 heptanoxy-4 estren 3 ona) más 5 mg de valerato de estradiol (Val-E2; 3 hidroxil-1,3,5,(10)- estrantrieno-17 yl-valerato), contenida en un volumen de 1 ml, manufacturada por la compañía Schering AG, Berlin (West), y denominada MESIGYNA (fig.2).

Ambas preparaciones fueron aplicadas por vía intramuscular profunda, en la región glútea cada  $30 \pm 3$  días.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

La duración del uso de los dos inyectables se analizó de acuerdo con el método de la tabla de vida, utilizado por la OMS . Las diferencias en las tasas s de discontinuación entre los dos métodos estudiados se calcularon para cada razón de discontinuación por medio de la prueba Logrank. Los siguientes parámetros fueron considerados en el análisis:

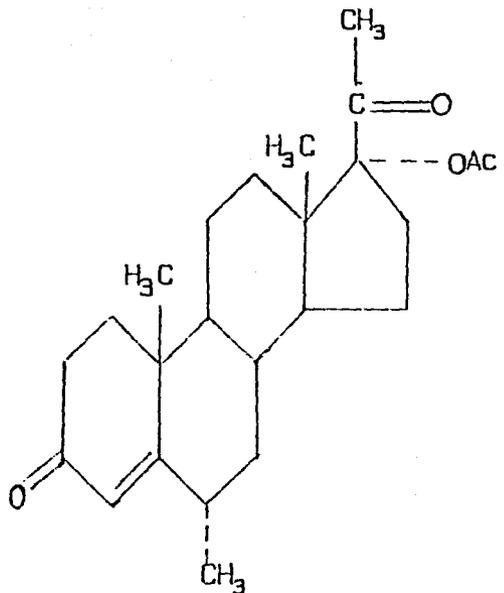
- Si ella rehusaba la inyección se consideraba la protección anticonceptiva hasta 33 días después de la última inyección.

**-La experiencia como usuaria del método fue calculada a partir de la fecha de la primera inyección hasta la fecha de la última inyección.**

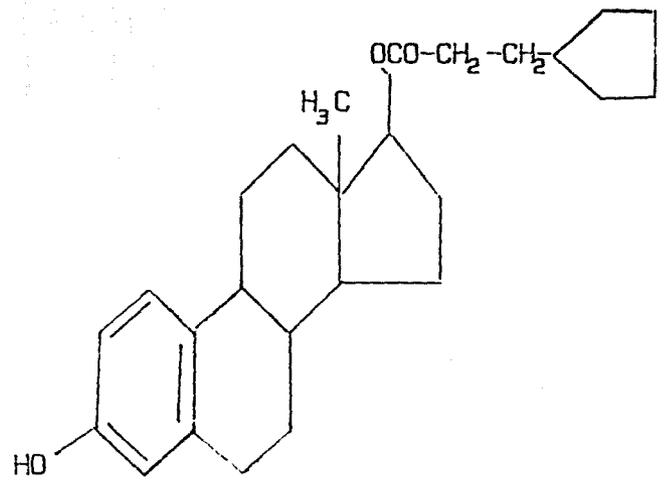
**-Si la mujer recibió una inyección y luego fue pérdida de seguimiento, a ella no se le consideró protección posinyección.**

**-Aquellas mujeres que recibieron la primera inyección en la admisión y fueron perdidas del seguimiento antes de la segunda inyección no se les consideró ninguna exposición al método.**

# CYCLOFEM

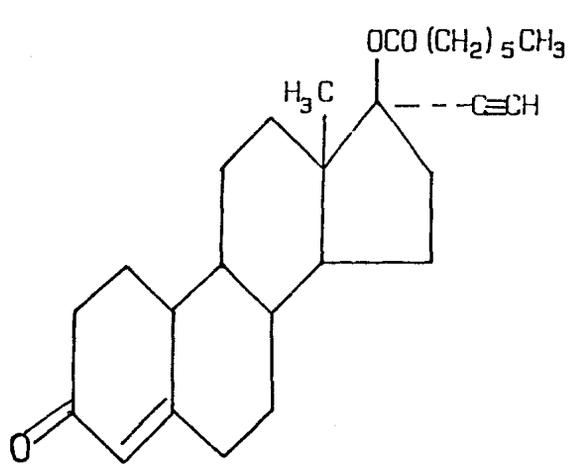


ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

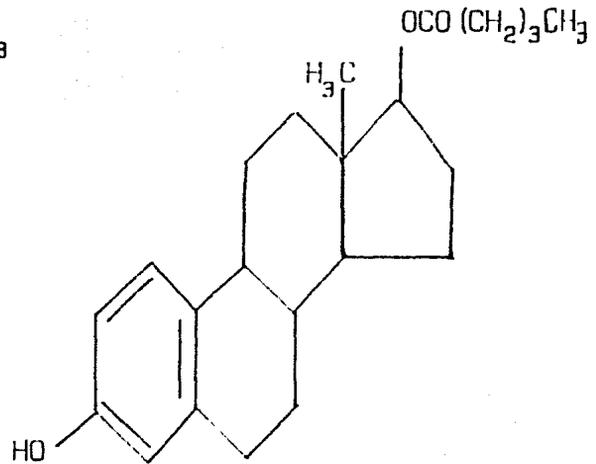


CYPIONATO DE ESTRADIOL

MESIGYNA



ENANTATO DE NORETISTERONA



VALERIANATU DE ESTRADIOL

## **IV RESULTADOS**

### **Número de sujetos:**

El reclutamiento fué iniciado en México en abril del 1985 y concluyó en abril de 1987. Un total de 398 mujeres fueron incorporadas al estudio en cinco centros participantes de la Red Mexicana de Investigación en Biología de la Reproducción : Durango, Mérida, Hospital General de México, San Luis Potosí y Torreón y distribuidas de la siguiente manera: (tabla #2) . Un total de 201 mujeres (50.5%) recibieron HRP112 y 197 mujeres (49.5%) HRP102.

### **Características físicas de las usuarias:**

Todas fueron sanas y los principales parámetros se resumen en la tabla #3. Como en ella se observa todas las variables analizadas fueron similares para ambos grupos de tratamiento. Hay que señalar que la experiencia previa con inyectables fue muy baja, y similar en ambos grupos de tratamiento . En el grupo CYCLOFEM existió un porcentaje ligeramente mayor de mujeres con uso previo de anticonceptivos orales y de DIU. LLama también la atención que la mayoría de los Papanicolaous correspondieron a clase II ( inflamatorio ), situación frecuentemente observada también en las usuarias de métodos anticonceptivos que asisten a nuestra clínica.

Cinco mujeres presentaron alguna anomalía pélvica ( cervicitis, enfermedad pélvica inflamatoria y leucorrea.

Tabla # 2

DISTRIBUCION POR CENTRO Y POR INYECCION

CENTRO	CICLOFEM	HRP-102	TOTAL
DURANGO	50	50	100
MERIDA	50	50	100
TORREON	50	50	100
S.L.P.	26	24	50
HOSP. GRAL.	25	23	48

Tabla # 3

**CARACTERISTICAS FISICAS DE LA POBLACION**

	<b>CYCLOFEM (HRP-112) n=201</b>	<b>MESIGYNA (HRP 102) n=197</b>	<b>TOTAL (n=398)</b>
<b>EDAD (años)</b>	24.9 ± 4.26	25.8 ± 4.50	25.3 ± 4.4
<b>PESO (kg)</b>	57.4 ± 8.86	57.4 ± 8.73	57.4 ± 8.78
<b>TALLA (cms)</b>	153.6 ± 6.32	153.9 ± 6.26	153.8 ± 6.29
<b>INDICE (kg/m<sup>2</sup>) PONDERAL</b>	2.4 ± 0.37	2.4 ± 0.36	2.4 ± 0.36
<b>T.A SIST. (mm/Hg)</b>	110.8 ± 9.32	111.4 ± 8.28	111.1 ± 8.81
<b>T.A DIAST. (mm/Hg)</b>	71.4 ± 8.49	72.5 ± 8.57	71.9 ± 8.54
<b>Uso Previo de Anticonceptivo</b>			
No	25.9	36.5	31.2%
Pildora	40.3	37.0	38.6%
Dim	25.9	14.2	20.0%
Inyectables	1.52	2.50	2.0%
Preservativo	4.92	6.62	5.8%
Otros	1.52	3.10	2.31%
<b>Citología Cervicovag. %</b>			
Grado I	16.9	25.9	21.4
Grado II	83.1	74.1	78.6
<b>Examen Pélvico %</b>			
Normal	98.5	98.9	98.7
Anormal	1.5	1.1	1.3

## **Eficacia anticonceptiva:**

No hubo ningún embarazo atribuible a falla de las formulaciones estudiadas. Este ensayo clínico aleatorio dió un total de 3809 meses mujer de uso ( 317.4 años mujer), durante los cuales la efectividad fue del 100%. ya que no hubo ningún embarazo, con ninguno de los dos inyectables. Ambos regimenes fueron altamente efectivos.

**Discontinuación:** Si la paciente decidía discontinuar el estudio, se le interrogaba acerca de la causa de discontinuación y su respuesta era clasificada en una de las siguientes categorías:

Problemas de Sangrados detallados como: Sangrado prolongado, sangrado abundante, sangrado abundante y prolongado, sangrado irregular, manchado, otros problemas de sangrado menstrual, amenorrea, embarazo, otras razones médicas, deseo de embarazo, no necesita método anticonceptivo y otras razones personales. La mujer que permanecía en el estudio durante los dos intervalos de inyección era clasificado como fin de estudio. Aquellas que fallaban en regresar a la Clínica de acuerdo a la cita, eran clasificadas como pérdida de seguimiento.

### **a). General.**

El porcentaje promedio de discontinuación en cada visita fue de 5%. El número de mujeres que completaron el estudio se muestra en la tabla (# 4). Un total de 254 mujeres completaron el estudio, 127 del grupo que recibió HRP112 y 127 del grupo HRP102. 35 mujeres fueron perdidas del seguimiento y el resto, 109 mujeres discontinuaron el método por otras razones. La tasa de discontinuación acumulativa a un año para todas las discontinuaciones incluyendo las pérdidas de seguimiento por grupo de

Tabla # 4

**TABLA DE VISITAS Y DISCONTINUACIONES**

5 CENTROS	MUJERES ATENDIDAS	MUJERES DISCONTINUADAS	% DE DISCONTINUACIONES EN CADA VISITA
<b>SEGUIMIENTO</b>			
ADM	398		
<b>ANTES S01</b>			
S01	398	21	5%
S02	377	14	4%
S03	363	10	3%
S04	353	18	5%
S05	335	17	5%
S06	318	12	4%
S07	306	10	3%
S08	296	12	4%
S09	284	17	6%
S10	267	9	3%
S11	258	4	2%
S12	254	254	100%
<b>TOTAL</b>	<b>3809</b>	<b>398</b>	<b>100%</b>

Inyección fue de 43% y 46.8 para HRP112 y HRP102, respectivamente (Fig. 4). La tabla # 5 muestra la tasa acumulativa de discontinuación global y por causas principales por centro. Como puede observarse existieron diferencias por centro, e incluso entre métodos en algunos centros. SLP presentó la mayor tasa de discontinuación, y Torreón, la menor. En México, D.F. y Torreón hubo diferencias entre métodos.

**b) Sangrado irregular y amenorrea.**

Un total de 14 discontinuaciones por razones relacionadas con problemas de sangrado que incluían sangrado prolongado 2, sangrado abundante y prolongado 7, sangrado irregular 3, manchado 1 y otros problemas de sangrado 1. De esos, 5 mujeres habían recibido HRP 112 y 9, HRP102, dando una tasa de discontinuación acumulativa a un año de 3% y 5.7% respectivamente. La tasa de discontinuación por problemas de sangrado fue mayor en San Luis Potosí, mientras que ninguna discontinuación fue reportada por estas razones en relación con HRP102 en Torreón (tabla 5) .

Un total de 10 mujeres discontinuaron el método por amenorrea (definida a criterio del médico cuando había ausencia de sangrado). De esas mujeres, 7 recibieron HRP112 y 3, HRP102, respectivamente, dando una tasa acumulativa de discontinuación a un año de 4.8% y 2.1% respectivamente. La tasa más alta de discontinuaciones por amenorrea fue hallado en Durango, mientras que ninguna mujer discontinuó por amenorrea en Hospital General de México (tabla # 5).

**c). Otras Razones Médicas:**

Un total de 20 mujeres discontinuaron por otras razones médicas, 10 recibieron HRP112 y 10, HRP102. De esas, 7 discontinuaron por aumento de peso. El resto dió como razón principal de discontinuación una variedad de

# TASA DE DISCONTINUACION ACUMULATIVA TODAS LAS RAZONES

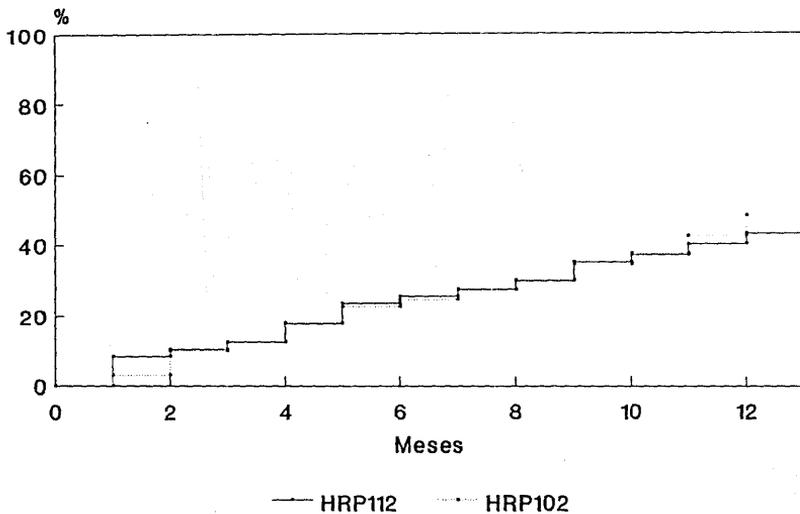


Fig. # 4

**Tabla # 5**

**Tasa acumulada de discontinuación a 1 año  
por causas principales, grupo de tratamiento y centro.**

Centro	Grupo HRP	Alteraciones del sangrado	Amenorrea	Otras razones médicas	Razones no médicas	Pérdida de seguimiento	Total
Durango	112	2.1	10.1	7.6	14.4	13.6	40.0
	102	7.1	2.8	4.6	27.7	9.6	44.0
Mérida	112	2.9	2.1	9.8	22.5	6.4	38.0
	102	2.5	0.0	4.8	18.6	7.2	30.0
México, D.F.	112	4.1	0.0	8.9	13.1	15.3	36.0
	102	4.5	0.0	4.7	0	10.0	18.1
SLP	112	16.6	5.0	7.1	19.3	46.0	68.0
	102	11.5	0	28.8	19.4	17.8	56.3
Torreón	112	0	2.0	0.0	14.2	0	16.0
	102	4.5	4.4	0.0	23.2	0	30.0

razones médicas por ejemplo: galactorrea, náuseas y vómitos, aumento de apetito, cefalea, depresión, acné, dermatitis e hipotensión. Una mujer tuvo un cambio en el frotis de Papanicolaou durante el periodo de estudio de grado I a grado IV. Ninguna mujer fue hospitalizada durante el estudio. La tabla # 5 muestra que el centro de Torreón no tuvo discontinuaciones por razones médicas, mientras que SLP discontinuó el 28.8% de las usuarias de HRP-102 por dichas razones.

**d). Otras Razones No Médicas.**

Como puede observarse en la tabla 5 un total de 62 mujeres discontinuaron por razones no médicas, de las cuales 27 recibieron HRP112 y 35, HRP102. Entre estas razones se incluyen: deseo de embarazo, no requiere más anticonceptivo, razones personales y violación al protocolo. Además 19 mujeres que recibieron HRP112 y 11, HRP102 fueron pérdidas del seguimiento. Igual que en el caso de las razones médicas ninguna de estas razones puede atribuirse específicamente a un régimen de tratamiento específico, y también fue evidente la variación entre centros.

**Cambio en el peso:**

Hubieron 7 mujeres que dieron como principal razón de discontinuación el aumento de peso (están incluidas en la tabla de otras razones médicas). 3 con HRP112 y 4 con HRP102. De esas 7 mujeres, las 3 que recibieron HRP112 tuvieron una ganancia de peso de la admisión a la discontinuación variable, y no mayor de 6 Kg. De las cuatro mujeres que recibieron HRP102 hubo una ganancia de peso de 3-6 kgs ( promedio 4 kg). Además otras 2 dieron como razón secundaria, aumento de peso.

**Cambios En La Presión Arterial:**

Una mujer discontinuó por hipertensión arterial (150/100), 6 mujeres presentaron presión arterial diastólica >90 (el rango fue de 95-100) y 2 mujeres con

presión arterial sistólica > 140. Entre ellas, la razón principal de discontinuación fue fin del estudio en 2 mujeres, una enfermedad vascular, pérdida de seguimiento, cambio de método y no necesita anticonceptivo.

#### **Quejas:**

La tabla (5a) muestra el porcentaje de mujeres que tuvieron alguna queja del método, 77.1% no tuvieron quejas del método al regresar por la segunda inyección. La proporción de mujeres que no tuvieron quejas gradualmente fue aumentando durante el curso del estudio. A los 6 meses el porcentaje de no quejas fue de 83.5% y al final de los 12 meses, 92.5% de las mujeres no registraron quejas.

#### **ANALISIS DE PATRON DE SANGRADO.**

Para el análisis del patrón de sangrado los resultados fueron obtenidos de la tarjeta de registro diario que la mujer entregaba cada 30 días cuando acudía por la siguiente inyección, y en el que ella registraba diariamente los eventos ocurridos o no de sangrado o manchado. El sangrado fue definido como cualquier sangrado vaginal que requería de protección, y manchado como cualquier sangrado vaginal que no requería de protección.

El análisis del diario menstrual se efectuó dividiendo los datos en 4 periodos de referencia de 90 días cada uno, iniciando el primer día de la inyección y terminando 360 días más tarde. Para cada mujer los siguientes 6 datos eran obtenidos de su diario en los sucesivos periodos de referencia:

- Número de días de sangrado/manchado.
- Número de episodios de sangrado/manchado.
- Longitud promedio de episodio de sangrado/manchado.

Tabla # 5a

QUEJAS

Seguimiento	No.	Sin-quejas	Quejas
1	340	262 (77.1)	78 (22.9)
2	375	300 (80.0)	75 (20.0)
3	361	293 (81.2)	68 (18.8)
4	349	296 (84.8)	53 (15.2)
5	329	280 (85.1)	49 (14.9)
6	315	263 (83.5)	52 (16.5)
7	305	261 (85.6)	44 (14.4)
8	295	249 (84.4)	46 (15.6)
9	279	235 (84.2)	44 (15.8)
10	264	222 (84.1)	42 (15.9)
11	256	224 (87.5)	32 (12.5)
12	253	234 (92.5)	19 (7.5)

ESTO TIENE QUE SER  
 LEIDO EN LA  
 SALA DE LA EMISIÓN

- Longitud promedio de intervalo libre de sangrado o manchado.
- Número de episodios de manchado solamente.
- Los sujetos que no tuvieron sangrado o manchado en el periodo de referencia fueron incluidos.

#### **Análisis estadístico:**

Los patrones del sangrado obtenidos del diario menstrual fueron analizados usando el método sugerido por Rodríguez et al y siguiendo los lineamientos de la OMS.

#### **El patrón fue clasificado como clínicamente inaceptable:**

- Si no había sangrado durante el periodo de referencia.
- Si había sangrado prolongado: Por lo menos un episodio de sangrado/manchado mayor de 14 días.
- Si había sangrado frecuente: Más de 5 episodios de sangrado.
- Si había sangrado infrecuente uno o dos episodios de sangrado/manchado.
- Sangrado irregular 3 a 5 episodios de sangrado/manchado y menos de 3 intervalos libres de 14 días o más.

#### **Patrón clínicamente aceptable:**

- Aquel con 3 a 5 episodios de sangrado a manchado no mayor de 14 días y al menos 3 intervalos libre de sangrado manchado de 14 días o mas.

La tabla # 6 muestra el porcentaje de mujeres que tuvieron patrones de sangrado aceptables en cada centro. En general más del 50% tuvieron patrones de sangrado aceptables.

Tabla # 6

	% Patrón Aceptable				DIS 12 MESES	
	Periodo de Referencia				Razón	
	1-90	91-180	181-270	271-360	Menst.	Todas
SLP	44.7 (38)	67.7 (31)	60 (21)	73.7 (19)	15.9	63.3
Durango	72.6 (84)	71.6 (74)	67.7 (65)	67.9 (56)	10.9	42.
Torreón	54.8 (11)	66.3 (86)	58.8 (80)	63 (73)	5.3	23.
Hosp. gral.	39.0 (41)	65.0 (10)	79. (39)	87.9 (33)	4.4	27.7
Mérida	58.1 (86)	71.1 (76)	73.1 (67)	73.4 (64)	3.8	34.0

## **DISCUSION.**

**Los resultados de este estudio demostraron la alta efectividad anticonceptiva de las dos formulaciones estudiadas, así como sus ventajas en relación con las otras inyecciones existentes**

**Uno de los principales objetivos al añadir ésteres de estradiol tanto al DMPA como al NET EN fue alcanzar un mejor control del patrón de sangrado lo cual se logró y quedó demostrado en este estudio. En efecto, un número grande de mujeres presentaron un sangrado  $\pm$  irregular, aproximadamente cada 30 días por 5 días. Esta aparente normalización del patrón de sangrado condujo a una menor tasa de discontinuación por irregularidades en el sangrado y por amenorrea, la cual es significativa cuando se compara con los inyectables de larga acción a base de progestina solamente, bi y trimensual.**

**A pesar de la inconveniencia relativa de las dos formulaciones mensuales cuyo uso implica asistir más a la clínica.**

**Por otra parte también se logró evidenciar la alta seguridad de las formulaciones estudiadas, ya que no se presentaron efectos adversos numerosos o graves. De hecho el tipo de problemas son similares a los informados como otros métodos hormonales, y al parecer no determinan que las usuarias abandonen el método.**

**El estudio hizo evidente que el Centro que presta los servicios es un factor determinante de la continuidad y grado de satisfacción de las usuarias, ya que se observaron grandes diferencias en los resultados obtenidos en las diferentes clínicas: Por ejm: En Torreón no hubo ninguna pérdida de seguimiento mientras que en SLP hubo una tasa alta de discontinuación por problemas de sangrado y**

**una tasa alta de pérdida de seguimiento. Las actitudes culturales parecen jugar un papel importante en la continuación de cualquier método anticonceptivo. La influencia del equipo clínico, el grado de contacto que se tenga con las pacientes y la calidad de la consejería que se brinde son probablemente parámetros importantes.**

**En vista de los resultados hasta ahora obtenidos estas formulaciones serán introducidas en los programas de Planificación Familiar de diversos países.**

**Es de esperarse que con una adecuada estrategia de introducción estos compuestos contribuyan a ampliar las opciones de métodos anticonceptivos, e idealmente, a aumentar su prevalencia de uso.**

## **VII AGRADECIMIENTOS**

**Deseo hacer patente mi agradecimiento a los Investigadores y Directores de los Centros de la Red Mexicana de Investigación en Biología de la Reproducción (\*) que participaron en el Estudio Comparativo Fase III sobre eficacia, seguridad y aceptabilidad de dos inyectables mensuales HRP-112 y HRP-102, por haberme permitido elaborar esta tesis con los datos de dicho estudio. Asimismo, a la Organización Mundial de la Salud (Programa Especial de Enseñanza e Investigación en Reproducción, Ginebra, Suiza), por haberme otorgado la beca que me permitió llevar a cabo el Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana; también deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mis buenas amigas: Abigail, Leticia y Vivian por todas sus atenciones para conmigo y finalmente, a la Sra. Elvia Martha Monterrubio Flores y a la Srta. Ivonne Adriana Ledezma Vargas por su invaluable ayuda en la preparación del manuscrito.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Benagliano, G. Long-Acting Systemic Contraceptives. In: Advances Human Fertility and Reproductive Endocrinology. Long Acting Steroid Contraceptives edited by D.R. Mishell pp. 65-88 Raven Press, New York,1983.
2. Wallach, E. and Garcia, C. Contraception with an Intramuscular estrogen-progestogen preparation administered monthly: Experience with 4512 cycles of use. Contraception. 1: 185-207, 1970.
3. Garza-Flores, J., Hall,P.E. and Pérez-Palacios, G.Long-Acting Hormonal Contraceptives for Women.
4. Cravioto, M.C., Garza- Flores,J. and Pérez-Palacios, G. In: Reproduction, Growth and Development, edited by A. Negro-Vilar and G. Pérez-Palacios, pp. 359-369. Editorial Raven Press, New York.
5. Garza-Florez, J., Craviolo, M.C.,and Pérez-Palacios, G. Steroid Injectable Contraception: Current Concepts and Perspectives. (In Press), 1992.
6. Hall, P.E., and Garza-Flores, J. In Avances Recientes en Regulación de la Fertilidad, editado por G. Pérez-Palacios, J. Garza-Flores and P.E. Hall, pp. 57-73. Editorial Piensa, México, D.F.

7. **Orlowo, M.A., Landgren, B.M., Stenstrom, B. and Diczfalusy, E. A comparison of the pharmacokinetic profiles of three estradiol esters. Contraception 21:415-424, 1980.**
8. **Bassol, S., Garza-Flores, J. Cravioto, M.C., Díaz-Sánchez, V., Fotherby, K., Lichtenberg, R., and Pérez-Palacios, G. (1984): Fertil. Steril., 42:216-222.**
9. **World Health Organization's, Special Programme of Research, Development and Research Training In Human Reproduction, Task Force on Hormonal Contraception. Long-Acting Contraceptive Delivery Systems.**
10. **Hall, P.E. and Fraser, I.S. Monthly injectable contraceptives. In: Advances in Human Fertility and Reproductive Endocrinology. Long Acting Steroid Contraceptives, edited by D.R. Mishell pp. 65-88 Raven Press, New York, 1983.**
11. **World Health Organization. Expanded Programme of Research, Development and Research Training In Human Reproduction. Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: norethisterone enanthate and medroxyprogesterone acetate. 1: use effectiveness. Contraception 15:513-533, 1977.**

**12. World Health Organization. Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction Task Force in Long-Acting Systemic Agents For Fertility Regulation. Menstrual Diary System MDS.**

**RED MEXICANA DE INVESTIGACION EN  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION**

**Dr. Roberto Rivera-Damm  
Dra. Gloria Alvarado**

**Instituto de Investigación Científica  
Universidad Juárez del Edo. de Durango.**

**Dra. Thelma Canto de Cetina  
Dra. Socorro Cárdenas**

**Centro de Investigaciones Regionales  
"Dr. Hideo Noguchi"  
Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida.**

**Dr. Guillermo Oropeza  
Dra. Ernestina Zavaleta**

**Clinica de Planificación Familiar.  
Hospital General de México.**

**Dr. Augusto Díaz-Infante  
Dr. Julio Castelo**

**Departamento de Biología de la  
Reproducción.  
Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de San Luis Potosí**

**Dra. Susana Bassol  
T.S. Ana Ma. Trujillo**

**Departamento de Biología de la  
Reproducción.  
Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón.**

**Dra. Ma. del Carmen Cravioto  
Dra. Lydia E. Hernández  
Lic. Uriel González-Serratos  
Dr. Gregorio Pérez-Palacios**

**Departamento de Biología de la  
Reproducción.  
Instituto Nacional de la Nutrición S.Z.  
Mexico D.F.**