



112³17

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

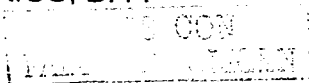
FARMACOCINETICA DE UNA FORMULACION DE
MICROESFERAS MONOLITICAS DE PROGESTERONA
NATURAL COMO ANTICONCEPTIVO INYECTABLE
DURANTE LA LACTANCIA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A:
DRA. LETICIA AGUILAR MUÑOZ

ASESOR DE TESIS: DR. LEOPOLDO VAZQUEZ E.
DR. JOSUE GARZA FLORES

MEXICO, D. F.

MARZO 1998



2003 2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Autoriza a la Dirección General de Investigación de la UNAM a difundir en forma confidencial y gratuita el contenido de esta tesis en su totalidad.

NOMBRE: Letecia Acuña Muñoz

FECHA: 19/07/03

FIRMA: [Firma]

TITULO

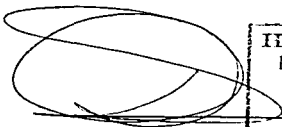
FARMACOCINETICA DE UNA FORMULACION DE MICROESFERAS MONOLITICAS DE PROGESTERONA NATURAL COMO ANTICONCEPTIVO INYECTABLE DURANTE LA LACTANCIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AUTORIZACIONES

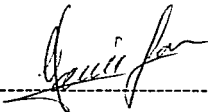
HOSPITAL GENERAL
 DR. MANUEL GEA GONZALEZ
 DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE
 DIRECTOR DE ENSEÑANZA



HOSPITAL GENERAL
 DR. MANUEL GEA GONZALEZ
 DIRECCION DE
 INVESTIGACION

DRA. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
 DIRECTORA DE INVESTIGACION



DR. ENRIQUE EDUARDO GARCIA LARA
 PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
 EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TRINIDAD
 FALLECIDA
 EN

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION
 DIVISION DE INVESTIGACION DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 U.N.A.M.

COLABORADORES

DR. LEOPOLDO VAZQUEZ ESTRADA
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA

DR. JOSUE GARZA FLORES
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION INNSZ

DR. ENRIQUE EDUARDO GARCIA LARA
SUBDIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. HUGO BRICIO MARTINEZ AYALA
JEFE DEL SERVICIO DE OBSTETRICIA

DRA. CARMEN FERNANDEZ CALDERON
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres: por su apoyo y comprensión incondicional.

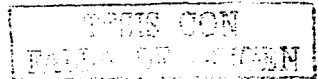
A mis hermanos : por su motivación.

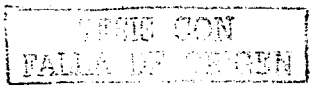
A todos los médicos de base : por su colaboración en mi formación.

A mis compañeros y amigos: Héctor, Boyas, Coria, Ruth, Amira, Venancio, Frida, Paty, Lucero, Lenin, José y en especial a Juan Antonio por su tolerancia y paciencia, por los cuales encuentre un motivo para continuar adelante.

A el Dr. Leopoldo: por su paciencia, apoyo y enseñanzas, y por que es un maestro que siente la llama del interés, lucha y se esfuerza por que su escuela no sea como cualquier otra.

**Si te atrae una luz siguela
si te conduce al pantano
ya saldrás de el, pero si no
la sigues, toda la vida
te mortificarás pensando que
era una estrella.**

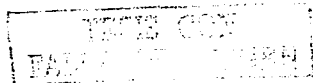




ANTECEDENTES.

El masivo aumento de esteroides sexuales durante el embarazo induce la supresión de GnRH hipotalámica (1). La privación prolongada de GnRH endógena puede extenderse hasta el puerperio así como una menor capacidad de respuesta a la GnRH exógena que se asemeja a lo observado en la actividad prepupal. La recuperación ya sea espontánea o inducida de forma prematura por la administración de GnRH tiene una secuencia predecible de secreción preferencial de FSH y luego de LH, un suceso que se asemeja estrechamente al del estado peripupal (2,3,4).

Se han examinado los niveles de gonadotropinas y respuesta a bolos de GnRH en mujeres no lactantes durante las primeras 8 semanas postparto, encontrando que las concentraciones basales de FSH eran inicialmente bajas, menores a los rangos de la fase folicular temprana pero con elevación a partir de la tercera semana. Las concentraciones basales de LH fueron similares a las vistas durante la fase folicular del ciclo menstrual, se observó que en estas pacientes no lactantes la pituitaria es refractaria a la estimulación de GnRH durante las primeras 2-4 semanas postparto, después de las cuales hay una respuesta exagerada debido en parte al efecto de retroalimentación positiva de estradiol producido por foliculos en desarrollo. En cambios en las mujeres que si lactan, los bajos niveles de estrógenos producidos por los foliculos poco desarrollados tienen un potente efecto de retroalimentación negativa sobre GnRH, previniendo la liberación posterior de LH y bloqueando el desarrollo de otros foliculos.



Parece ser que una razón para la anovulación durante las primeras 4 semanas siguientes al parto es la relativa insensibilidad de la pituitaria a la estimulación hipotalámica (GnRH), como resultado, las concentraciones de gonadotropinas no pueden elevarse a niveles necesarios para estimular la maduración folicular y la ovulación. Alternativamente, se ha sugerido que la insensibilidad ovárica a gonadotropinas tal vez sea un efecto inhibitorio de prolactina específico sobre el ovario, siendo el mayor factor en la anovulación y amenorrea durante las primeras 4 semanas posparto.(5).

Delvaye y cols. (6) estudiaron mujeres lactantes quienes desarrollaron amenorrea y otro grupo de mujeres quienes no la desarrollaron y que presentaban menstruaciones regulares, siguiéndolas por un lapso 2 años. Observaron que ambos grupos tenían niveles elevados de PRL (prolactina) hasta 15-18 meses posparto, sin embargo PRL y FSH estuvieron más elevadas en las amenorreicas que las mujeres menstruantes, la diferencia fue más aparente durante el primer año, los niveles de LH y estradiol fueron significativamente altos en mujeres menstruando que en las mujeres amenorreicas. lo cual es más evidente durante el 2do año, encontrando una significativa asociación entre hiperprolactinemia con amenorrea, la incidencia de amenorrea declina paralelamente a la hiperprolactinemia.

La prolactina es esencial en la función de la célula mamaria e iniciación de la lactancia. la estimulación estrogénica prolongada de la pituitaria que ocurre durante el embarazo está asociada con el incremento del número de células lactotrópas y con incremento de las concentraciones en suero de la hormona, los niveles basales son de aproximadamente 40-50 ng/ml con un incremento después de las tetadas. El frecuente vaciamiento del lumen es

importante para mantener un adecuado nivel de secreción, siendo el mecanismo de activación de la prolactina el estímulo táctil en el área de la mama y el pezón. (7).

El amamantamiento suprime la formación de factor inhibidor de prolactina (dopamina). La dopamina es secretada por el hipotálamo basal dentro del sistema portal y conducida al interior de la hipófisis, dopamina se une al lactotropo y suprime la secreción de prolactina, si esta ausente, la prolactina se secreta.(8)

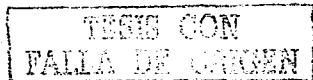
La leche contenida en la mama se vacía gracias al reflejo neurohormonal de eyección de la leche, el reflejo de eyección láctea, se inicia con la estimulación del pezón la cual asciende por la vía vagal hasta los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo donde se transforma en una carga de oxitocina, la oxitocina una vez que circula actúa sobre las células mioepiteliales provocando la eyección láctea. (9,10)

No se sabe con exactitud la frecuencia con la cual la ovulación precede a la menstruación, sin embargo en un estudio en mujeres mexicanas(11), 14.4% de las mujeres ovulan antes del primer sangrado postparto sin importar el tipo de lactancia (absoluta o parcial), aunque se sabe que el patrón de lactancia esta estrechamente relacionado con la función ovárica. Existen controversias sobre las acción de los episodios de succión sobre la ovulación, algunos autores sostienen que una frecuencia de cinco veces o 80 minutos al día es suficiente para prevenir la ovulación, en tanto que otros estudios encontraron ovulación en mujeres hasta con nueve episodios diarios de succión. Los niveles de prolactina están elevados y disminuyen

gradualmente, hasta que se recupera la función ovárica, así mismo existe una marcada relación entre los estímulos de succión y los valores de esta hormona.(12). Grey y cols encontraron una alta frecuencia de anovulación (81.8%) o fase lútea normal en el primer ciclo menstrual, postulando que la prolactina puede tener un efecto inhibitorio directo sobre la esteroidogénesis ovárica, seguida por una rápida normalidad en el 2do y ciclos subsecuentes, con retorno de la ovulación en promedio a la 7ma semana postparto.(3).

Desde la perspectiva práctica se ha llegado a concluir que en tanto la mujer permanezca en amenorrea y de lactancia exclusiva, presenta una protección contra el embarazo de 98% durante los primeros 6 meses postparto, la lactancia es una forma de anticoncepción culturalmente aceptada por todas las sociedades y constituye en muchos países subdesarrollados, la única forma de regulación de la fertilidad durante el postparto. La amenorrea de la lactancia y la infertilidad están estrechamente asociadas y aunque la menstruación no siempre va precedida de ovulación, constituye la forma más accesible y fácilmente visible de que se ha recuperado la función ovárica, y por lo tanto el primer sangrado menstrual puede ser considerado como un signo para iniciar métodos anticonceptivos más eficaces, principalmente cuando la amenorrea tiene una duración mayor de 6 meses. (8,9,11)

Los pocos estudios reportados de DIU y métodos de barrera usados por mujeres lactando no mostraron influencia deletérea sobre el amamantamiento y el crecimiento del bebé.



Con respecto a anticonceptivos orales combinados, algunos estudios han encontrado efectos negativos en la lactancia, peso del producto, composición de la leche, la magnitud de este problema parece estar relacionado con la dosis usada, tiempo en el que se inicia ya que la administración temprana es asociada a efectos negativos pronunciados. La aparición de cualquier anticonceptivo hormonal en la leche depende de la cantidad de droga ingerida, concentración en sangre materna y los mecanismos de transferencia, incrementando el riesgo de efectos adversos de componentes ajenos y de esteroides exógenos ingeridos por el producto en la leche. (13,14,15)

Croxatto y Díaz encontraron que la utilización combinada de etinil estradiol y levonorgestrel comparado con un placebo iniciado en el posparto, producía una inhibición moderada de la lactancia y una disminución significativa de la ganancia de peso de los lactantes de madres usuarias de este anticonceptivo oral combinado, no se detectaron efectos adversos en la salud o influencia hormonal en la glándula mamaria o tracto genital al final del año de vida del lactante. (16).

Nilsson y cols encontraron que el mayor efecto colateral de contraceptivos orales combinados durante la lactancia es la disminución de la cantidad de la leche, atribuido al efecto directo de los estrógenos sobre el tejido mamario, cuando se administraban a dosis de 50 mg/EE2 a las madres, se encontró que la dosis ingerida por el niño es cerca de 2% (10 ng/día). (17)

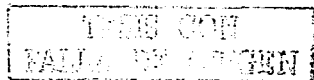
Tankeyoon y cols observaron que en mujeres usuarias de anticonceptivos combinados orales causaba una reducción en el volumen de la leche dentro de las 3-10 semanas de iniciado el tratamiento y al término de las 18

semanas de tratamiento con anticonceptivos orales tuvieron 41.9% de mujeres con disminución del volumen de leche y 12% en usuarias de minipíldora progesterona sola (dl norgestrel 75 mg).(18).

Tomando en cuenta lo anterior, los anticonceptivos hormonales combinados no representan una buena elección durante la lactancia, por lo que los programas de planificación familiar iniciaron estudios para desarrollar métodos que no incluyeran estrógenos en su fórmula y fueran útiles en mujeres lactando.

Las progestinas puras administradas oralmente o por medio de reservorios han mostrado ser un método adecuado para el periodo de lactancia, aunque algunos autores sugieren no se inicie hasta las 6 semanas posparto (19,20). DMPA no muestra efectos deletéreos en la duración del amamantamiento y sugieren que pueden ser asociados con una lactancia prolongada o un mejoramiento en la producción de la leche aunque existen controversias con respecto a ésto. Gellen y Tankeyoon investigaron la influencia de anticonceptivos esteroides sobre lípidos y ácidos grasos en la leche encontrando que DMPA y dl norgestrel producen una disminución de los mismos (21,22).

Algunos estudios establecen que una formulación inyectable de enantato de noretisterona 200 mg administrado durante la lactancia, podría estar libre de influencia negativa en el amamantamiento, aún cuando se encuentra en altas concentraciones en plasma y en leche después de la inyección. (23)



TRISIS COE
PAID 1 17 1988

Los implantes subdérmicos de levonorgestrel aparentemente no tienen efecto negativo sobre la lactancia y el peso del lactante, la concentración de levonorgestrel en leche ha sido encontrado en un rango de 23 a 311 pg/ml durante el primer mes después de la inserción, el promedio de dosis recibido por el lactante durante este periodo puede ser estimado alrededor de 15 a 18 pg/Kg/día, se ha establecido que 10% del levonorgestrel presente en la circulación materna es transferido a la leche (24,25).

Los anillos vaginales liberadores de progestinas sintéticas han sido estudiados y tienen una buena eficacia anticonceptiva sin embargo, pequeñas cantidades de progestina sintética pueden pasar a la leche materna y puede representar un riesgo para el infante.(26).

Otro sistema de liberación prolongada; el DIU liberador de levonorgestrel que libera de 10 a 30 ug/día, no hubo diferencia detectada en relación al crecimiento o salud del infante, los esteroides presentes en leche materna son de 57 pg/ml.(27)

Por lo antes mencionado se propuso el uso de progesterona la hormona natural como una adecuada alternativa por varias razones, ésta no muestra interferencia con la lactancia, es tolerada e inocua para la madre y es prácticamente inactiva por vía oral, y lo que se absorbe rápidamente es metabolizado en el hígado del lactante

Croxatto y Díaz compararon dos sistemas de liberación de hormona natural (progesterona):

1.- Seis pellets de progesterona fueron insertadas en la región glútea observando niveles de progesterona plasmática de aproximadamente de 15

TESTIS
FALLA

nmol/l durante los primeros 10 días, que disminuyeron gradualmente a 6 nmol/l en el 5to mes de uso, se observó un embarazo en un grupo de 1614 mujeres, presentando intolerancia local en el tejido subdérmico lo cual sugiere investigar otra alternativa sistémica de liberación. (28).

2.- Anillos vaginales de silastic que liberan de 5-10 mg de progesterona por día, las concentraciones plasmáticas de progesterona fueron de 15 nmol/l en los 10 días posteriores a la inserción y de 10 nmol/l a los 90 días, los anillos fueron reemplazados cada tres meses no pasando más de 36 hrs para su reinserción. El amamantamiento, salud y crecimiento del producto fueron similares entre los grupos tratados con progesterona y los controles, además prolongo el estado de amenorrea, este método en etapa de desarrollo administrado por vía no oral inhibe la fertilidad durante el amamantamiento sin efectos en el lactante. (15).

Dentro de los sistemas de anticoncepción de liberación controlada se incluyen los DIU medicados, y anillos intravaginales, implantes de silastic, formulaciones inyectables y polímeros biodegradables, este ultimo sistema valorado por Beck y cols. consiste en microcápsulas hechas de polímero biodegradable de ácido poliláctico que contiene cristales de progesterona lo que confiere a este sistema las ventajas de ser administrado por vía intramuscular, de poder controlar la velocidad y la duración del esteroide, seleccionando el tamaño de las partículas (las partículas más pequeñas liberan la hormona más rápido y por menos tiempo).

La administración prologada de progesterona usando microcápsulas inyectables en ratas, aumenta la potencia biológica de ésta, ya que el método de liberación evita la absorción gástrica y el paso por el sistema portal hepático, liberando 1.3 ug/día/mg de microesferas de progesterona

con una duración de liberación de 30 días. Las dos posibles explicaciones para la inhibición de la función ovárica observada en ratas y mandriles en el tratamiento con microesferas de progesterona son:

- 1) La estimulación continua de progesterona al hipotálamo y/o hipófisis puede inhibir la liberación de gonadotropinas necesarias para el mantenimiento de la función ovárica normal.
- 2) La estimulación continua de la progesterona en el ovario causa que los folículos no tengan respuesta a el estímulo de las gonadotropinas, no hay evidencia que sugiera el mecanismo de acción en el efecto inhibitorio de la función ovárica. (29)

En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán en colaboración con el laboratorio Aplicaciones farmacéuticas S.A. recientemente fue desarrollado un nuevo sistema para la liberación sostenida de hormonas esteroideas naturales, consistente en la elaboración de microesferas monolíticas con un volumen homogéneo (75-120 μm), ya que se sabe que el tamaño del cristal del esteroide afecta la farmacocinética. El contar con esta tecnología nos permite evaluar las hormonas naturales como esteroides de depósito, ya que la homogenización del tamaño de las microesferas aumentaría la duración del efecto biológico.

Con esta premisa se elaboró un protocolo de investigación preliminar con el propósito de evaluar el perfil farmacocinético después de la administración parenteral de 300 mg de progesterona (P4) en suspensión de microesferas monolíticas de tamaño controlado (75-120 μm) ver figura 1, y de acuerdo a este perfil, predecir su potencial utilización como método anticonceptivo durante la lactancia. Por lo tanto se llevo a cabo un estudio clínico fase I en mujeres puerperas sin contraindicaciones para la

lactancia. Se integraron dos grupos de mujeres: El grupo I (n=9) recibió en una sola ocasión 300 mg de P4 en microesferas monolíticas, mientras que el grupo II (n=5) control estuvo formado por mujeres con salpingoclasia posparto. Todas las participantes fueron seguidas durante 60 días, a partir del día 30 después del parto, obteniéndose muestras de sangre venosa periférica (10 ml) 3 veces por semana para la cuantificación y 17beta estradiol. Además se evaluaron patrones de lactancia y patrones de sangrado. Los resultados obtenidos demostraron una liberación sostenida de P4. El valor de C max para P4 fue de 18.5 ng/ml s.d. 7.3, calculandose una vida media de eliminación de 14 días. No hubo evidencia de ovulación durante los primeros treinta días después de la inyección, observándose en 5 de las 9 mujeres del Grupo I, retorno a la ovulación (pico de concentraciones en suero de P4 > 5 ng/ml seguido de meseta durante por lo menos 10 días típico de la fase lútea) durante los primeros 30 días des pues de la inyección, observandose en 5 de las 9 mujeres del Grupo I, retorno a la ovulación a partir del día 40 de la inyección. En el grupo II los valores de P4 permanecieron por debajo de 1 ng/ml. Los patrones de lactancia fueron similares en ambos grupos sin modificación subjetiva en la frecuencia y cantidad. En 7 de las 9 mujeres del grupo I se observó un sangrado endometrial inmediato a la inyección, mientras que 4 de las 5 mujeres del grupo II, permanecieron en amenorrea durante el estudio, estos resultados sugieren que la administración intramuscular de 300 mg de P4 en microesferas monolíticas es capaz de inhibir la ovulación cuando menos por un mes por lo que su empleo como anticonceptivo inyectable posparto de aplicación mensual podría representar una nueva opción en la regulación de la fertilidad de la mujer durante el posparto que desea amamantar (30).

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN

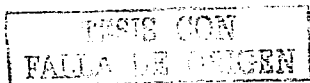
Con el fin de comprobar los resultados de el estudio antes mencionado, se decidió afectar una ampliación del mismo empleando una dosis mayor (400 mg) de progesterona natural.

Planteamiento del problema: ¿ Es capaz de inhibir la ovulación la utilización de progesterona natural en suspensión de microesferas para aplicación inyectable en el posparto en mujeres lactando ?

Justificación: Se ha reconocido que la alimentación al seno materno es la mejor forma de alimentación y nutrición para el infante, y dado que juega un papel muy importante en la regulación de la fertilidad sobre todo en países en desarrollo como el nuestro en los cuales no se tiene un método anticonceptivo confiable en estas pacientes, no se puede confiar absolutamente en la infertilidad de la lactancia cuando se desea un alto grado de protección, incluyendo el patrón de amamantamiento, introducción de alimento suplementario, condiciones étnicas, nutricionales y socioeconómicas que establecen la diferencia entre la lactancia y la infertilidad; por lo que es necesario el uso de un método con protección anticonceptiva adicional que permita la alimentación al seno materno cuando se desee, sin producir influencia negativa en el producto y en la madre.

Los objetivos de el presente estudio fueron:

- Determinar el perfil farmacocinético de la administración I.M. de progesterona natural.
- Evaluar la capacidad de inhibición de la ovulación mediante el perfil hormonal.



- Evaluar los efectos secundarios sobre la lactancia, patrón de sangrado, crecimiento y desarrollo de los lactantes.

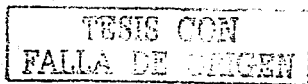
Hipótesis: Si el amamantamiento por si solo tiene un efecto inhibitorio en la fertilidad pero con peligro de embarazo que muchas veces no es predecible este riesgo y la progesterona hormona natural en microesferas no interfiere con la lactancia, es inocua para el producto y madre e inhibe la ovulación, entonces es una adecuada alternativa como método anticonceptivo inyectable que brinda cierto grado de doble protección sin producir influencia negativa en la madre y en el lactante.

MATERIAL Y METODO.

Se trata de un estudio fase I, experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal.

En el cual se incluyeron 20 mujeres sanas, edad promedio de 22.7, con lactancia a sus productos, sin contraindicaciones para el uso de hormonales, todas firmaron una carta de consentimiento informado que llenaba los requisitos de los comités de ética del Hospital General "Dr.Manuel Gea González" y del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, de los cuales se obtuvo previamente la autorización correspondiente. Las voluntarias fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos:

- 1) Grupo experimental (n=10) quienes recibieron una dosis I.M. de 400 mg de microesferas monolíticas de progesterona natural en suspensión acuosa en el día 30 del puerperio (día 0).
- 2) Grupo control (n=10) recibió el mismo día una inyección de suspensión acuosa sin principio activo.



La evaluación farmacocinética.

Se llevó a cabo mediante la recolección de muestras cotidianas de sangre venosa periférica (5ml) durante los primeros siete días posteriores a la aplicación de la inyección y posteriormente dos veces por semana hasta el día 60 posterior a la aplicación.

Las muestras sanguíneas se separan por centrifugación, y los sueros se conservaron en refrigeración $<30^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento.

Determinación de Progesterona y Estradiol.

Se utilizaron los Kits proporcionados por la Organización Mundial de la Salud para determinación de P4 y E2 mediante RIA, el cual tiene una sensibilidad 0.25 ng/ml y 16 pg/ml respectivamente. Los coeficientes de variación interensayo de 0.2 a 3.5 % e intraensayo de 0.1 a 3.3%.

Con los valores obtenidos se determinó el perfil farmacocinético para la progesterona, el cual evalúa:

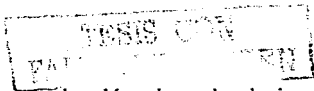
Concentración máxima (C_{max}): Los valores de las concentraciones en suero máximas, cada C_{max} se obtuvo a partir de los perfiles individuales de concentración en suero de P4 tiempo.

Tiempo de concentración máxima (T_{max}): Día en el que se alcanza C_{max}

Vida media (T 1/2): Tiempo en el que se elimina el 50% de C_{max}. Se determinó desde la fase terminal de la concentración en suero de P4 contra la curva de tiempo usando las medias calculadas y la regresión lineal de los datos no pareados.

Area bajo la curva) (AUC area under curve) Curva tiempo concentración sérica. Se calculó de acuerdo con la regla trapezoidal lineal para los intervalos de tiempo especificados.

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA



Además se llevó a cabo la recolección de calendarios de patrones de sangrado en ambos grupos, considerando subjetivamente como sangrado aquella pérdida transvaginal reportada por la paciente con similar volumen a un día de sangrado menstrual de sus periodos acostumbrados y manchado aquellas pérdidas con volumen menor a éstos, así como los patrones de lactancia, frecuencia y número de tetadas.

Los lactantes fueron evaluados somatométricamente desde su nacimiento hasta la conclusión del estudio.

Validación de datos: se utilizara estadística descriptiva, media, mediana, desviación estándar, rangos, X cuadrada y T de student.

La presentación de los datos: gráficas y tablas.

RESULTADOS

Las características en ambos grupos fueron similares sin encontrarse diferencias como se puede observar en la tabla 1 y 2.

Con el fin de administrar la dosis más exacta, la dosificación de progesterona de las ampollitas activas contenían 440 mg, quedando 40 mg (10%) como residuo en las jeringas de aplicación. Se puede observar que el total de progesterona administrada se aplicó (dosis 400 mg 100%) del 95 a 105%. (tabla 3).

Perfil farmacocinético obtenido posterior a la aplicación de 400 mg de progesterona natural I.M.:

Grupo experimental: La concentración máxima (C_{máx}) de progesterona fue de 10.21 ng/ml ± 3.18, T_{max} media 5.7 ± 4.5 días, con una vida media de 20.75 ± 13.48, el AUC fue de 162.61 ± 53.44 ng/ml/día (tabla 4).

Al observar las gráficas farmacocinéticas podemos identificar que la Cmax posterior a la aplicación de la progesterona se alcanza en los primeros 10 días siguiéndole una liberación sostenida que disminuye paulatinamente hasta alcanzar concentraciones menores a 2 ng/ml a partir del día 40-45 de su aplicación, presentando nuevamente un pico de 8.06 ng/ml en el día 59 que pudiese estar en relación a actividad lútea endógena (gráfica 1).

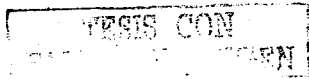
Coincidentemente las determinaciones de estradiol (gráfica 2) muestran concentraciones menores a 100 pg/ml en forma sostenida y en el día 20 alcanzan un pico de hasta 130.54 pg/ml disminuyendo rápidamente y manteniéndose en concentraciones por abajo de los 60 pg/ml sin relación con el pico tardío de progesterona mencionado anteriormente.

En el grupo control de las determinaciones de progesterona muestran Cmax en el día 44 con $2.88 + 4.6$ ng/ml sin llegar a ser ovulatorio, los días anteriores y posteriores a este pico menores a 1 ng/ml (gráfica 3). El estradiol con concentraciones sostenidas menores a 95 pg/ml sin variaciones importantes disminuyendo paulatinamente. (gráfica 4).

Con respecto al patrón de sangrado (gráficas 5 y 6) se observaron diferencias significativas teniendo que 6 (73%) de las 10 mujeres del grupo experimental presentó sangrado, éste fluctuó entre manchado y sangrado, las 4 (27%) mujeres restantes al igual que el grupo control permaneció en amenorrea.

Las mujeres del grupo experimental que mencionaron efectos secundarios fueron 4 (40%) de las cuales 3 (75%) tuvieron dolor en el sitio de la aplicación y 1 (25%) disminución subjetiva de la producción de la leche por una semana. El resto de las pacientes no mencionaron molestias ni cambios en el patrón de lactancia.

TESIS CON
FALLA DE CENGEN



Con respecto a la evaluación somatométrica de ambos grupos se observó (tabla 5) que no hubieron diferencias significativas entre el grupo estudio y el grupo control al comparar los pesos y tallas al nacimiento y al finalizar el estudio (tercer mes)

DISCUSION.

El periodo posparto puede considerarse como una condición fisiológica para los múltiples cambios que la mujer experimenta dentro de un corto tiempo y que devuelve su condición funcional y anatómica original de la mujer, siendo la lactancia la única forma de regulación de la fertilidad durante el posparto, hasta la aparición de la primera menstruación, la cual no necesariamente implica el retorno a la ovulación, ya que este primer sangrado menstrual posparto puede ser anovulatorio, en ocasiones y dependiendo de los patrones de lactancia puede implicar el retorno de periodos fértiles.

Esta situación justifica poner en marcha o iniciar anticoncepción durante la lactancia, sin embargo es necesario establecer que método es conveniente usar para preservar el amamantamiento establecido, sin efectos deletéreos en la salud y desarrollo del infante.

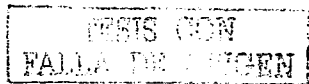
Como se mencionó ha sido demostrado en varios estudios que el uso de hormonales combinados alteran la composición y cantidad de la leche y en consecuencia se podría ver influido negativamente el crecimiento y desarrollo del producto.

En nuestro estudio encontramos al igual que en los realizados por Croxatto y Soledad Díaz que la concentración máxima de progesterona se alcanza a los 10 días pero las concentraciones encontradas por nosotros

son del doble de 10 ng/ml lo que le puede conferir un pico mayor pero con una liberación mas lenta y prolongada, disminuyendo gradualmente a 2 ng/ml como sucede con los pellets subdérmicos y los anillos de silastic liberadores de progesterona; detectando en el día 60 posterior a la inyección 15 ng/ml lo que sugeriría retorno a la ovulación, lo cual nno se corrobora ya que no existe un pico de estradiol que preceda al pico de progesterona, no correlacionándose estas últimas con desarrollo folicular e inhibe la ovulación. La vida media de la progesterona es de 20 días, lo que la hace ser una aparente alternativa de aplicación intramuscular mensual con una adecuada cantidad de dosis administrada del 95 - 105% del total de dosis aplicada.

En relación a los sangrados transvaginales presentados en el 75% del grupo experimental, no nos queda clara la causa de éstos, sin embargo pensamos que la progesterona induce atrofia de las arteriolas espirales del endometrio posiblemente interfiriendo con su desarrollo, lo que ocasionaría adelgazamiento de las paredes vasculares incluso de los vasos de mayor calibre en el miometrio, afectando la integridad de las células endoteliales y epiteliales originando la pérdida sanguínea transvaginal; no se encontró ninguna relación del patrón de sangrado con el patrón de lactancia.

No se observaron efectos deletéreos agudos sobre el crecimiento y desarrollo de los productos ni alteraciones en los patrones de lactancia. Si bien la tercera parte de las mujeres que recibieron progesterona natural manifestaron molestias locales en el sitio de inyección éstos fueron mínimos y no requirieron manejo alguno.



CONCLUSIONES:

Con el perfil farmacocinético de la inyección intramuscular de una dosis de 400 mg de progesterona natural en suspensión de microesferas monolíticas en pacientes en el posparto que desean amantar, llegamos a las siguientes conclusiones que, aunque preliminares, pueden tener aplicación a la práctica médica:

- 1) Puede ser una adecuada alternativa anticonceptiva posparto.
- 2) Es capaz de inhibir la ovulación.
- 3) Nueva opción de aplicación parenteral mensual.
- 4) Tolerada e inocua para la madre.
- 5) No produce efectos negativos en la lactancia.
- 6) No altera el crecimiento y desarrollo del producto.

Dentro de esta línea, se realizarán estudios futuros en los cuales se determine la composición de la leche, con seguimiento del crecimiento y desarrollo del producto a largo plazo, así como determinaciones de LH, FSH y USG pélvico para seguimiento folicular cuya finalidad es determinar el posible efecto sobre el desarrollo folicular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



fig 1. MICROSCOPIA ELECTRONICA: MICROESFERAS DE PROGESTERONA. TAMARO ENTRE 75 y 125 μ m.

Tabla 1

CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL					
SUJETO	EDAD	PESO	TALLA	PARIDAD	P.LACTANCIA
1	27	60	1,54	4	Exclusiva
2	31	66	1,55	3	Exclusiva
3	26	58	1,56	2	Parcial
4	20	56	1,56	1	Parcial
5	23	67	1,6	2	Parcial
6	23	55	1,54	2	Exclusiva
7	22	62	1,57	2	Parcial
8	20	55	1,5	2	Exclusiva
9	24	55	1,6	2	Parcial
10	21	58	1,56	2	Parcial
Promedio	23.7	59	1.56	2.2	

Tabla 2

CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL					
SUJETO	EDAD	PESO	TALLA	PARIDAD	P.LACTANCIA
1	25	60	1,55	3	Parcial
2	18	57	1,59	1	Parcial
3	23	58	1,52	2	Exclusiva
4	18	59	1,54	1	Parcial
5	25	79	1,55	2	Parcial
6	22	47	1,48	3	Exclusiva
7	21	48	1,51	2	Parcial
8	18	55	1,59	1	Parcial
9	28	53	1,48	3	Exclusiva
10	19	60	1,54	1	Exclusiva
Promedio	21.7	57.6	1.53	1.9	

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

tabla 3		
DOSIS DE ESTEROIDE INYECTADO		
Sujeto	mg	%
1	408,54	102,17
2	414,44	103,61
3	396,08	99,02
4	421,2	105,3
5	389,4	97,35
6	409,96	102,49
7	401,64	100,41
8	392,36	98,09
9	393,6	98,4
10	382,96	95,74
Promedio	401,69	
s.d.	17,49	

TABLA 4			
PARAMETROS FARMACOCINETICOS			
DE PROGESTERONA			
	X	s.d.	
C max	10,21	3,18	ng/ml
T max	5,7	4,5	días
T 1/2	20,75	13,48	días
AUM	162,61	53,44	ng/ml/día

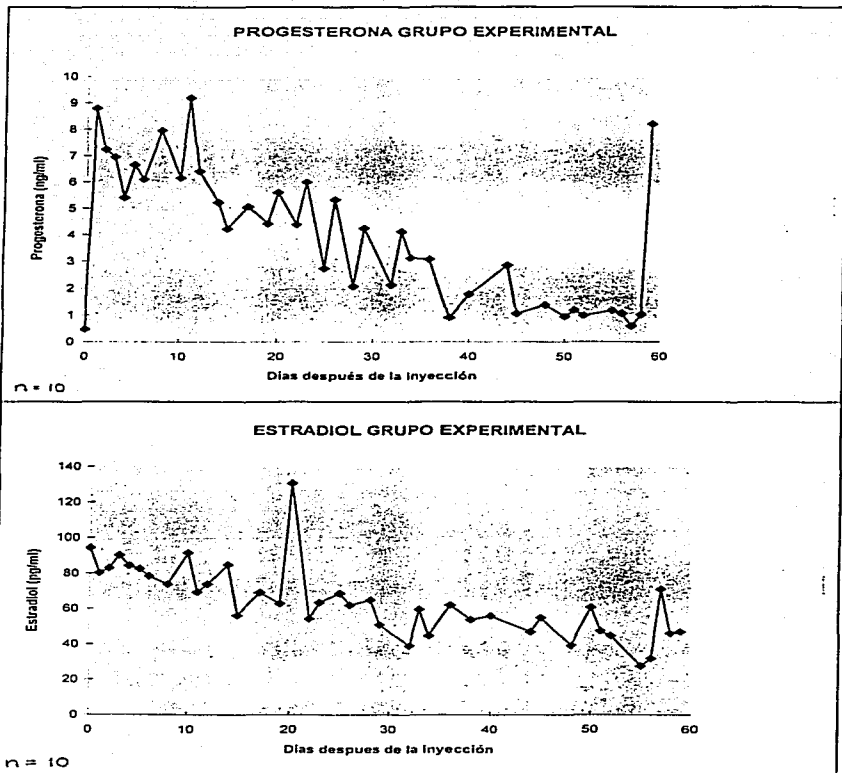
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 5 PESO Y TALLA DE LOS PRODUCTOS DE AMBOS GRUPOS			
GRUPO ESTUDIO		GRUPO CONTROL	
AL NACIMIENTO:			
PESO	2995 +/- 417	3025 +/- 141	p= 0.9
TALLA	47 +/- 2.4	46 +/- 1.8	P= 0.5
AL 3ER MES			
PESO	5974 +/- 543	5775 +/- 340	P= 0.45
TALLA	60 +/- 3.3	59 +/- 2.1	P= 0.4

Los resultados se expresan en promedio y desviación estándar.

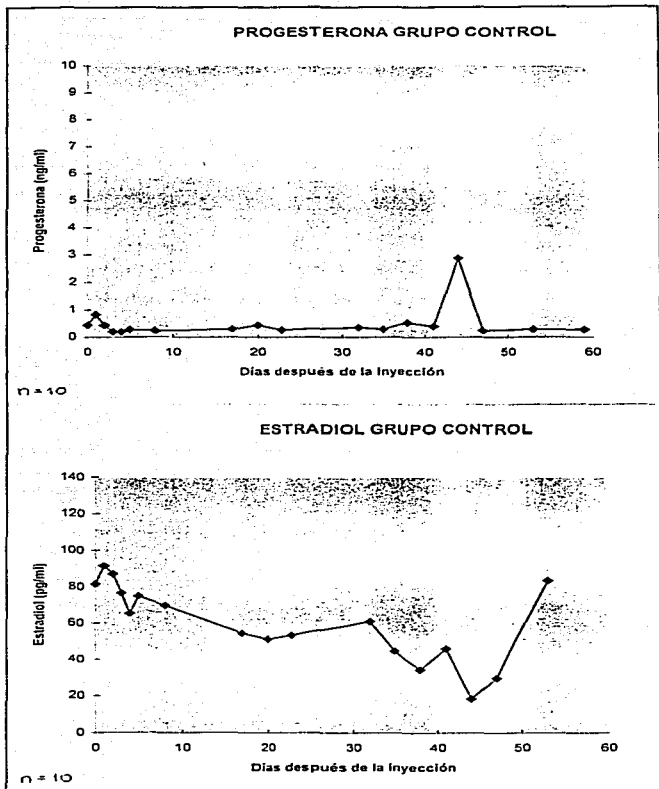
ESTUDIO CON
FALLA DE REGISTRO

Gráfica 1 y 2



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

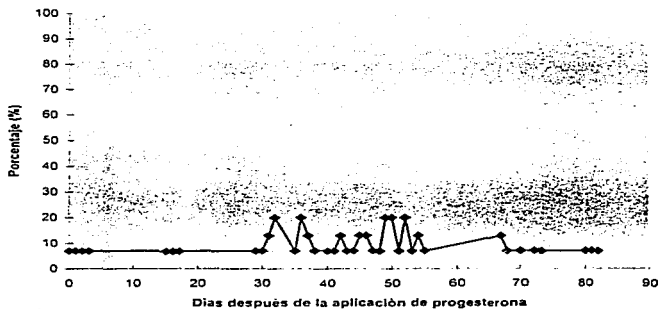
Gráfica 344



SISTEMA CON
FALLA DE INGEN

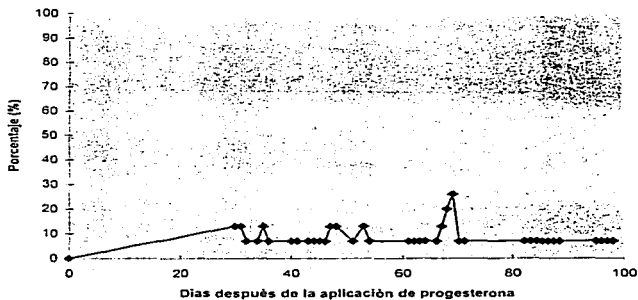
Gráfica 5 y 6

PATRON DE SANGRADO (MANCHADO). GRUPO ESTUDIO



n = 10

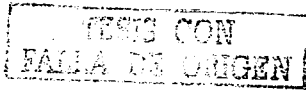
PATRON DE SANGRADO (SANGRADO). GRUPO DE ESTUDIO



n = 10

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

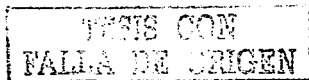
BIBLIOGRAFIA



- 1) Yen J. Endocrine-metabolic adaptations in pregnancy. Reproductive endocrinology, 1991; 936-981.
- 2) Liu J.H. and Park K.H. Gonadotropin and prolactin secretion increases during sleep during the puerperium in nonlactating women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, 66: 839-845.
- 3) Gray R.H., Campbell O.M., Zacur H.A., Labbok M.H. and MacRae S. L., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987, 64 : 645-650.
- 4) Gordon K., Hodgen G., Richardson D.W. Postpartum lactational anovulation in a nonhuman primate: Endogenous opiate mediation of suckling induced hyperprolactinemia 1992, 75: 59-67.
- 5) Keye W., Jaffe R., Changing patterns of FSH and LH response to gonadotropin-releasing hormone in the puerperium. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42: 1133.
- 6) Delvoye P., Demaegd M. and cols. Serum prolactin, gonadotropin, and estradiol in menstruating and amenorrheic mother during two years' lactation. Am. J. S. Bases biológicas de la lactancia materna. Bol. Med. Infant. Mex. 1993, 50(9): 889-89
- 8) Gordon L.N., Suh H. K. and Frantz A.G., J. Clin. Endocrinol. Metab. Prolactin release during nursing and breast stimulation in post-partum y non postpartum subject, 1974, 38: 413-423.
- 9) Tyson J.E., Khojandi M., Huth and Andreassen B. The influence of prolactin secretion on human lactation. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 40: 764-773.
- 10) yson J.E., Hwang P., Guyda H. and Friesen H.G., Am J. Obstetric. Gynecol. Studies of prolactin secretion in human pregnancy, 1972, 113(1): 14-20.

- 11) Canto De Cetina T, Polanco Reyes L, Vera Gamboa L. Lactancia y amenorrea en mujeres de las áreas rural y urbana de Yucatán. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex, 1993, 50(9): 627-632.
- 12) Díaz S, Serón Ferré M, Cardenas H, Schiappacasse V, Brandeis A, and Croxatto H. B. Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling, and length of amenorrhea in nursing women. J. Clin. Endocrinol. Metab 1989, 68: 946-954.
- 13) Peralta O, Díaz S, Juez G, Herreros C, Casado M. E., Long term influence of low dose combined oral contraceptive initiated at day 90 postpartum upon lactation and infant growth. Contraception. 1983, 27(1): 27-39.
- 14) Díaz S, Peralta O, Herreros C. and cols., Short term influence of a low dose combined oral contraceptive upon lactation and infant growth. Contraception. 1983, 27(1): 1-11
- 15) Croxatto H. B. and Díaz S., Postpartum contraception. Fertility regulation, today and tomorrow, 1989, 36: 181-195.
- 16) Croxatto H. B., Díaz S, Peralta O., Long-term influence of a low dose combined oral contraceptive initiated at day 30 post-partum upon lactation and infant growth. Contraception, 1983, 27(1): 13-25.
- 17) Nilsson S, Nygren K. G., Johnsson D. B., Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. Contraception. 1978, 17(12): 131-139.
- 18) Tankeyoon M, Dusitsin N, Chalapati S., Effects of hormonal contraceptives on milk volume and infant growth. Contraception. 1984, 30(6): 505-521.
- 19) Sas M, Gellen J. J., Dusitsin N, Tankeyoon M. and cols., An investigation on the influence of contraceptives on milk lipid and fatty acids in Hungary and Thailand. Contraception, 1986, 33(2): 159-179.

- 20) OMS.Progestogen-only contraceptives during lactation infant growth, Contraception,1994, 50:35-53.
- 21) Toddywalla V.S.Patel S.B.Betrabet S.Kulkarni R.D.Saxena B.Is time-interval between mini-pill ingestion and breast-feeding essential?.Contraception.1995,51:193-195.
- 22)Rojnik B.Kosmelij K.Andolsek-Jeras L.Initiation of contraception postpartum. Contraception 1995,51:75-81.
- 23) Todywalla V.S.Mehta S.Virkar K.D. and SaxenB.N.,Release of 19 Nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. Contraception. 1980,21(3):217-223.
- 24) Shaaban M.M.Salem H.T. and cols,Influence of levonorgestrel contraceptive implants,norplant inicated early postpartum upon lactation and infant growth. Contraception.1985,32(6):623-635.
- 25)Shikary Z.K.Betrabet S.S.Patel Z.M.Joshi J.V.,Transfer of levonorgestre(LNG) administered through different drug delivery systems from the maternal circulation into the new born infant circulation via breast milk.Contraception,1987,35(5):477-485.
- 26) Landgren B.M.Jonhsson B.Cekan S.Z.The effects of small doses of progesterone released from two types of vaginal rings on ovarian activity and bleeding patter during the first postpartum year.Contraception,1995,51:255-260.
- 27)Heikkilä M. Haukamaa M. Luukkainen T.,Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with levonorgestrel relasing IUD.Contraception.1982,25(1):41-49.



28) Croxatto B. Díaz S. Fertility regulation in nursing women. Am J. Obstret.Gynecol,1982:144,201.

29) Beck L.R.Cawsar D.Lewis D.H. and cols.A new long-acting injectable microcapsula system for the administration of progesterone. Fertility and Sterility,1979,31(5):545-551.

30) Garza F.J. Vazquez E.L. Progesterona postparto inyectable, datos en tramite de publicación.

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN