



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA DE LA
ADMINISTRACION SUBCUTÁNEA E INTRAMUSCULAR
DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (25 mg) Y
CIPIONATO DE ESTRADIOL (5 mg) COMO
ANTICONCEPTIVO INYECTABLE MENSUAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ALEJANDRA HORNA LOPEZ

DR. RUBEN TLAPANCO BARBA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. JOSE ALFREDO SIERRA RAMIREZ

DIRECTOR DE TESIS



INPer IER

MEXICO, D. F.

2009



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.



FIRMAS DE AUTORIZACION

**DR. RUBEN TLAPANCO BARBA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSE ALFREDO SIERRA RAMIREZ
DIRECTOR DE TESIS**



AGRADECIMIENTOS

A Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que me han dado soporte y compañía durante mi periodo de estudio, por ser mi guía, mi proveedor y por lo esencial que has sido en mi posición firme de alcanzar esta meta.

A mis padres por darme cariño, fuerza, guía, confianza y ser el apoyo para seguir adelante en los momentos más difíciles. Mamita gracias por ser mi mejor amiga, serás siempre mi inspiración para alcanzar mis metas, por enseñarme que todo se aprende y que todo esfuerzo al final tiene recompensa. Tu esfuerzo se convirtió en tu triunfo y el mío. TE AMO. Papa gracias por enseñarme la obstetricia y ginecología y ayudarme a ser mejor cada día.

A mi hermana Theyla por enseñarme que sí se puede cuando se quieren hacer las cosas.

A mi familia, mi abuelita, mis guidas, Diego, Camila, mis tías, mis primos, todos y cada uno de ellos. Por depositar la confianza en mí y darme ánimos para seguir adelante.

A todos mis amigos pasados y presentes; pasados por ayudarme a crecer y madurar como persona; presentes por estar siempre conmigo apoyándome en todas circunstancias posibles, también son parte de esto.

A mi director de tesis: Dr. José Alfredo Sierra Ramírez por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza afecto y amistad, fundamentales para la creación de este trabajo.

A mis maestros por su apoyo incondicional y sus consejos para realizar la más grande de mis metas y con la promesa de seguir siempre adelante.

A mi Padrino por apoyarme en todo incondicionalmente, por estar a mi lado en cada momento difícil en el que te necesite, por enseñarme a tener confianza, fe y a salir adelante ante toda adversidad. Es un hecho que sin ti no lo hubiera logrado.



RESUMEN

Objetivo: Establecer si la biodisponibilidad de la asociación de acetato de medroxiprogesterona más cipionato de estradiol (MPA+Cip-E2) es semejante después de su administración intramuscular y subcutánea. Asimismo, evaluar si las mujeres que reciben la primera inyección del anticonceptivo mensual compuesto por MPA+Cip-E2 a las dosis de 25mg/5mg respectivamente, por la vía subcutánea en el quinto día del ciclo menstrual, exhiben el mismo nivel de inhibición de la función ovárica que las mujeres que reciban la inyección en el quinto día del ciclo por la vía intramuscular.

Metodología: Estudio clínico, abierto, experimental, longitudinal, comparativo y aleatorizado. Todas las mujeres fueron citadas para obtener muestras sanguíneas diariamente durante los siete días subsecuentes a partir de la administración del anticonceptivo y posteriormente cada tercer día durante cinco a siete semanas. Además, a cada paciente se le practicaron ultrasonido pélvico en tres ocasiones entre los días 20 y 30 posteriores a la inyección con el objeto de determinar desarrollo folicular y se llevó un registro diario del patrón de sangrado endometrial así como de efectos secundarios.

Resultados: Existe semejanza en los resultados farmacodinámicos de ambos grupos, los cuales son homogéneos. El análisis comparativo de los patrones de sangrado menstrual no mostró diferencias importantes, sin embargo después de la administración por vía SC parece existir un periodo libre de sangrado más definido que en vía IM. No se observaron diferencias respecto a efectos secundarios. Ninguna paciente en ambos grupos presentó desarrollo folicular por ultrasonido. Las concentraciones séricas de progesterona en ambos grupos fueron inferiores a 1.0 ng/mL durante los 30 días de seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de progesterona y estradiol. El análisis comparativo de los parámetros farmacocinéticos señalan que ambas vías de administración a estas dosis son semejantes.

Conclusiones: El presente estudio demostró que ambas rutas de administración IM y SC, son igualmente efectivas para suprimir la función ovárica por el tiempo requerido (cuando menos 30 días). La administración subcutánea indujo perfiles de estradiol semejantes a los observados por vía intramuscular. Se documentaron diferencias significativas en cuanto a los parámetros farmacocinéticos calculados para MPA, mostrando que la administración subcutánea induce un perfil farmacocinético aceptable. Finalmente, el presente estudio demostró la eficacia y seguridad de la administración del anticonceptivo inyectable MPA y Cip-E2 por vía subcutánea y en consecuencia abre la posibilidad de que el inyectable pueda ser administrado por cualquiera de las dos vías de administración estudiadas, sin comprometer su eficacia o seguridad.



ABSTRACT

Objective: To establish whether the bioavailability of the combination of medroxyprogesterone acetate over estradiol cypionate (Cip-E2 + MPA) is similar in an intramuscular and a subcutaneous injection. Also, assess whether women who receive the first monthly contraceptive injection comprising Cip-E2 + MPA at doses of 25mg/5mg respectively, by the subcutaneous method in the fifth day of the menstrual cycle exhibit the same level of inhibition of the ovarian function that women receiving the intramuscular injection on the fifth day of the cycle.

Methodology: Clinical, open, experimental, longitudinal, comparative and randomized. All women were summoned to obtain blood samples every day during the subsequent seven days after administration of the contraceptive and every third day for five to seven weeks. In addition, each patient had a pelvic ultrasound performed on three occasions between days 20 and 30 post-injection to determine follicular development and a daily record was kept of the pattern of endometrial bleeding and side effects.

Results: There are similarities in the pharmacodynamic results of both groups, which are homogeneous. The comparative analysis of menstrual bleeding patterns did not show significant differences. However, after the SC administration there seems to be a bleeding-free period that is more defined than by the IM method. There are no significant differences related to side effects. The ultrasound results showed that no patient in both groups had follicular development. The serum progesterone concentrations in both groups were lower than 1.0 ng / mL for 30 days. There were no statistically significant differences in plasma concentrations of progesterone and estradiol. The comparative analysis of the pharmacokinetic parameters suggest that both methods of administration for these doses are similar.

Conclusions: This study showed that both methods of administration IM and SC, are equally effective to suppress ovarian function by the time period required (at least 30 days). Subcutaneous administration of estradiol induced profiles similar to those observed by intramuscular injection. There were significant differences observed in pharmacokinetic parameters calculated for MPA, showing that subcutaneous administration induces an acceptable pharmacokinetic profile. Finally, this study demonstrated the efficacy and safety of the administration of injectable MPA and Cip-E2 subcutaneously and thus opens the possibility that the injection can be administered by either method of administration studied, without compromising its efficacy or safety.



INDICE DE CONTENIDO

I. Introducción	1
II. Marco teórico	2
III. Justificación	6
IV. Objetivos	7
V. Metodología	8
VI. Resultados	15
VII. Discusión	33
VIII. Anexos	37
IX. Bibliografía	39



I. INTRODUCCION

La planificación familiar es un derecho humano básico que beneficia a todas las personas. El bienestar físico, mental y social de los hombres, las mujeres y los niños suele mejorar cuando las parejas tienen menos hijos a los que pueden prodigar mejores cuidados. También se ha demostrado que el uso apropiado de la planificación familiar ayuda a reducir la mortalidad y la morbilidad materna e infantil.

Existe una variedad de métodos anticonceptivos, los cuales pueden dividirse en hormonales y no hormonales, temporales o definitivos.

Se estima, según el Cuadro de la Población Mundial 2005, que 60% de las mujeres en edad fértil del mundo regula su fecundidad con algún método anticonceptivo y 53% lo hace con métodos modernos (pastilla, inyección, DIU, condón y esterilización), lo que se relaciona con una tasa global de fecundidad de 2.7 hijos por mujer.¹

El uso de anticonceptivos se incrementó en forma sostenida, aunque a ritmos cada vez menores en los últimos años. Así, pasó de 30.7% en 1976, a 37.8% en 1979, 52.7% en 1987, 63.1% en 1992, 68.4% en 1997 y a 70.9% en 2006.¹

Un indicador que refleja la necesidad insatisfecha de métodos de planificación familiar es la proporción de mujeres expuestas a un embarazo y que no usan ningún método anticonceptivo, no obstante su deseo de limitar o dejar un intervalo más amplio entre los nacimientos.

II. MARCO TEORICO

Los anticonceptivos inyectables mensuales han sido objeto de atención de la comunidad médica nacional e internacional porque representaron un gran avance en el desarrollo y comercialización de los métodos anticonceptivos.

La administración parenteral de hormonas esteroidales ha representado una alternativa anticonceptiva que se inició en 1959 con el uso del Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) en formulación de depósito¹. Actualmente se tiene una gran experiencia clínica con dos preparados inyectables de progestágenos puros: Acetato de Medroxiprogesterona Depot y Enantato de Noetisterona. Estos preparados son altamente efectivos, seguros y reversibles. Sin embargo, sus tasas de continuación no son tan satisfactorias como las de otros compuestos orales combinados, debido a la irregularidad menstrual, siendo ésta la causa más frecuente de discontinuación.²

La alta frecuencia de alteración menstrual y la poca aceptabilidad de los progestágenos inyectables puros, lleva a la introducción de compuestos inyectables combinados, iniciada a fines de la década de los 60.

Los primeros de estos compuestos fueron: Acetofenido de Dihidroprogesterona con Enantato de Estradiol y la fórmula de Caproato de 17 hidroxiprogesterona más Valerianato de Estradiol en inyección mensual. Sin embargo, estos mismos mantenían una alta frecuencia de alteración menstrual debido a las variables tasas de absorción intramuscular del estrógeno, lo cual puede provocar hemorragia por disrupción y supresión estrogénica durante el ciclo.³

Durante la década del 80 se desarrollaron los dos últimos preparados combinados inyectables de mejor regularidad en los ciclos. Una fórmula fue con baja dosis de medroxiprogesterona (25mg) y Cipionato de Estradiol (5 mgs.) y la otra con Enantato de Noretisterona (50 mg) y Valerianato de Estradiol (5 mg)¹. Ambos ampliamente usados en el mundo, con alta eficacia, seguridad y posiblemente mejor aceptabilidad.

El principal objetivo del inyectable mensual fue permitir un sangrado único, definido y predecible cada mes asociado con una alta eficacia anticonceptiva. Contiene una combinación de estrógenos y progestágenos y se administran mensualmente simulando una ciclicidad menstrual.

Los ésteres de estradiol contenidos en las formulaciones son de corta o media duración y permiten niveles elevados del estrógeno por períodos alrededor de 15 días; posteriormente la caída en los niveles sanguíneos resulta en sangrado por privación, tres semanas después de la inyección.



La asociación acetofénido de dihidroxiprogesterona-enantato de estradiol ha sido objeto de controversias, especialmente debido a la posible acumulación del estradiol o de sus metabolitos (estrón), permaneciendo aún después de 30 días postinyección.

El cipionato de estradiol, a su vez, demostró menores picos de estradiol y estrón, comparado con los otros dos ésteres; pero demora en media dos a tres días para alcanzar el pico.

Los efectos de la medroxiprogesterona y del enantato de noretisterona han sido documentados, debido su gran uso en varios países. La cantidad de progestina contenida en los inyectables mensuales es la mitad de la dosis mensual cuando el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) es usado en inyecciones trimestrales y del enantato de noretisterona (NET-EN) cuando es utilizado en inyecciones bimensuales. Sin embargo, esta dosis reducida es suficiente para inhibir la maduración folicular y la ovulación por período de por lo menos 30 días.⁶

La inhibición de la ovulación es justamente el mecanismo principal por el cual los inyectables mensuales ejercen su efecto, bloqueando el eje hipotálamo-hipófisis-ovario por el retrocontrol negativo provocado por la hormona. Los mecanismos anticonceptivos considerados como secundarios son las alteraciones del moco cervical y del endometrio. A pesar del rótulo de secundario, estos efectos, en especial sobre el moco cervical, pueden ser importantes para el inicio precoz del efecto anticonceptivo, cuando se aplica la primera inyección.^{4,5}

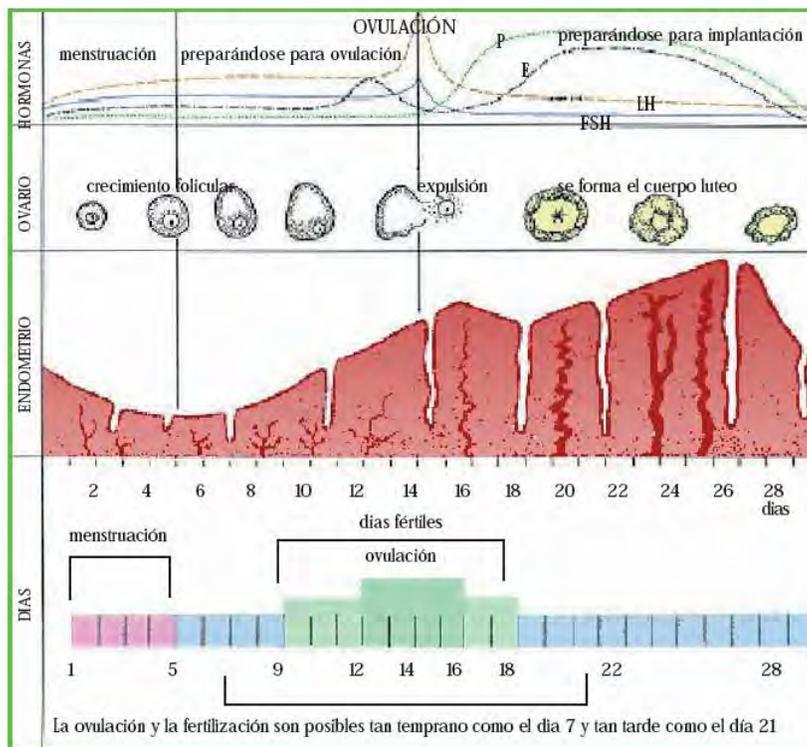
La acción central de los anticonceptivos hormonales es impedir la ovulación. La eficacia anticonceptiva de estos fármacos hormonales se debe a su acción conjunta sobre la función: hipotálamo-hipofisaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado o la intensidad con que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración.

El efecto anovulatorio de los anticonceptivos hormonales combinados se debe al notable efecto bloqueante ejercido sobre la producción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH), que suele ser transitoria y revierte al suspender el tratamiento, aunque en un 10 % de las pacientes esto puede persistir por más tiempo y requerir tratamiento específico.

Centrándonos en la fisiología del ciclo menstrual, al inicio de éste se encuentran elevadas las concentraciones de FSH, siendo bajas las de estradiol y progestágenos. Sin embargo, dosis exógenas de etinilestradiol al inicio del ciclo menstrual provocarán una fuerte inhibición en la producción de FSH impidiendo la diferenciación y maduración del folículo dominante.

La administración de etinilestradiol y progestágenos en la primera fase del ciclo inhibe el pico de estrógenos que tiene lugar a la mitad del ciclo, por lo que el estímulo necesario para que ocurra el pico de LH que desencadena la ovulación desaparece. Al impedir la ovulación, no se produce tampoco el cuerpo lúteo ni se segrega progesterona en la segunda mitad del ciclo.

Por ende, la administración de anticonceptivos combinados inhibe el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Esta inhibición se ve reflejada en una marcada reducción de la secreción de estradiol ovárico y la ausencia de la producción de progesterona.



De forma complementaria, el desequilibrio hormonal provocado por el anticonceptivo origina alteraciones cíclicas en la estructura endometrial. En la fase proliferativa el endometrio crece menos al acortarse esta fase por la menor concentración de estrógenos y el efecto prematuro de los progestágenos. Por otra parte los progestágenos determinan una transformación prematura e incompleta del endometrio, produciendo una rápida transformación secretora del mismo y originando cambios regresivos a partir del 14º día, adelgazando el endometrio que en conclusión impiden la anidación del blastocisto.⁷



El tratamiento con hormonales combinados también impide la penetración de los espermatozoides por alteraciones en el cérvix. El orificio uterino externo y el conducto cervical se estrechan como consecuencia del efecto gestagénico. El moco cervical se mantiene viscoso, que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De manera que se forma un tapón sólido de moco espeso dentro del conducto cervical. Por último, provoca la modificación de la contractilidad uterina y de la motilidad y secreción de las trompas, que disminuye la posibilidad de fecundación

El estudio introductorio en 3457 mujeres llevado a cabo en México se observó una tasa de embarazo de 0.03%

La recuperación de la fertilidad y el retorno de la ovulación después del uso de inyectables mensuales son rápidos, cuando se comparan con los inyectables que contienen sólo progestina. En promedio, la demora para el retorno de la ovulación fue de 60 a 90 días después de la última inyección. También los estudios sobre la recuperación de la fertilidad mostraron que el retorno de la fertilidad es rápido después del uso del inyectable mensual, habiendo una pequeña demora sólo en el primer mes después de la interrupción del uso.⁹

Tanto por las características farmacológicas del compuesto, como por su importancia entre las opciones anticonceptivas disponibles en los servicios de planificación familiar tanto públicos como privados, la composición inyectable de MPA+Cip-E2 fue seleccionada para ser evaluada farmacológicamente y determinar si la primera inyección pudiese ser aplicada por vía subcutánea en cualquiera de los primeros cinco días del ciclo menstrual, sin comprometer su eficacia.

III. JUSTIFICACION

La asociación de acetato de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol en forma de anticonceptivo inyectable mensual tiene tasas de embarazo que oscilan entre 0 y 0,2 por 100 años mujer.

En este estudio compararemos los perfiles farmacocinéticos y biodisponibilidad del anticonceptivo (MPA 25 mg y Cip-E2 5mg), con el objetivo de sustituir la vía de administración, facilitando su autoaplicación para lograr un mayor apego al uso de esta formulación en regulación de la fertilidad en la mujer.

Está bien documentado que la inyección del anticonceptivo combinado mensual que contiene 25 mg de acetato de medroxiprogesterona y 5 mg de cipionato de estradiol por vía intramuscular es seguro, eficaz y reversible.

Se pretende que la vía subcutánea será igualmente eficaz y segura como para proponer esta vía de administración para facilitar la autoaplicación del inyectable y así lograr un mejor apego al tratamiento anticonceptivo.

Las mujeres que reciban el anticonceptivo inyectable mensual compuesto de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona y 5 mg de cipionato de estradiol por la vía subcutánea en el quinto día del ciclo menstrual presentarán la misma biodisponibilidad y el mismo nivel de inhibición de la ovulación que aquellas que recibieron el compuesto por la vía intramuscular.



IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar si las mujeres que recibirán la primera inyección del anticonceptivo compuesto por la asociación de 25mg de acetato de medroxiprogesterona y 5mg de cipionato de estradiol (MPA+Cip-E2) en el quinto día del ciclo menstrual por la vía subcutánea presentan el mismo nivel de inhibición de la función ovárica que las mujeres que reciban la inyección también en el quinto día del ciclo pero por la vía intramuscular y si la biodisponibilidad de los fármacos es semejante por vía subcutánea que cuando se administra por vía intramuscular.

Objetivos específicos

1. Evaluar comparativamente la biodisponibilidad del MPA y estradiol por vía subcutánea y por vía intramuscular.
2. Comparar la función ovárica determinada por el desarrollo folicular evaluado por la ultrasonografía en mujeres que recibieron la inyección de MPA+Cip-E2 en el quinto día del ciclo menstrual por la vía subcutánea o intramuscular.
3. Comparar la función ovárica en términos de ovulación según los valores obtenidos de progesterona sérica en mujeres que recibieron la inyección de MPA+Cip-E2 en el quinto día del ciclo menstrual por la vía subcutánea o intramuscular.

V. METODOLOGIA

Este estudio se diseñó con el objetivo de evaluar comparativamente la administración intramuscular y subcutánea del anticonceptivo inyectable mensual que contiene acetato de medroxiprogesterona 25 mg con cipionato de estradiol 5 mg en mujeres sanas en edad reproductiva. El estudio se inició el día 19 de abril de 2008, en la Clínica de Planificación Familiar del INPerIER, con diseño de estudio ensayo clínico, abierto, experimental, longitudinal, comparativo y aleatorizado.

En un lapso aproximado de tres meses, se incluyeron 30 mujeres sanas en edad reproductiva, asignadas en forma aleatoria y balanceada a uno de dos grupos (15 por grupo), quienes recibieron la inyección del anticonceptivo en una sola ocasión por vía intramuscular (IM) o por vía subcutánea (SC).

El tamaño de muestra fue calculado por medio de la ecuación de Shein-Chung Chow con respecto a los parámetros farmacocinéticos principales de ABCo-t y Cmax de medroxiprogesterona.

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideraron los siguientes aspectos:

$\alpha = 0.05$ $\beta = 0.20$ (Potencia = 80%) Δ (diferencia promedio entre las formulaciones comparadas) = 2.5

Criterios de inclusión:

1. No tener contraindicaciones al uso del anticonceptivo con AMP+Cip-E2
2. No estar amamantando.
3. Tener más de tres meses post parto.
4. Tener entre 18 y 40 años.
5. Estar entre 20 y 25 de índice de masa corporal
6. Estar en el día 5 del ciclo menstrual.
7. Tener ciclos regulares con duración entre 21 y 35 días.
8. No haber usado medicación hormonal o dispositivo intrauterino en los últimos 30 días o haber tenido un sangrado menstrual después de la discontinuación del método.
9. No haber usado acetato de hormonales de depósito en los últimos cuatro meses.
10. No haber usado espermicida en la última semana.
11. No estar expuesta al embarazo por haber sido realizada oclusión tubaria
12. Prueba de embarazo negativa.



Criterios de exclusión

1. Embarazo.
2. Uso de preparados hormonales anticonceptivos (2 meses en el caso de orales o seis meses en el caso de inyectables).
3. Alguna evidencia de ETS o infección vaginal.

VARIABLES EN ESTUDIO.

Variables Farmacocinéticas:

Entendido como el estudio de la absorción distribución metabolismo y eliminación de un fármaco:

Se analizaron en base a la cuantificación de los niveles de MPA en el suero: Tiempo para alcanzar la máxima concentración en suero (T max), Concentración máxima en suero (C max) T1/2 de absorción, Constante de la velocidad de eliminación (Kel) Vida media de eliminación (T1/2 el) y el Área bajo la curva (ABC).

Variables Farmacodinámicas:

Entendiendo farmacodinamia como el estudio del mecanismo de acción del fármaco, en este caso se estudiará comparativamente el grado de supresión de la actividad ovárica a juzgar por los niveles encontrados en suero de las hormonas estradiol y progesterona, definiendo actividad folicular con niveles de estradiol superiores a 150pg/ml y ovulación con niveles superiores a 5 ng/ml.

DESCRIPCION DE LOS EXAMENES

Ultrasonografía transvaginal

A cada sujeto se le practicaron tres estudios ultrasonográficos los días 20-25 y 30 postinyección. Los exámenes se realizaron con un aparato Ultramark-4 (Advanced).

Caracterización de la actividad ovárica y principales variables

Las variables consideradas fueron la actividad ovárica y el desarrollo folicular las cuales se determinaron por la cuantificación sérica de progesterona y la ultrasonografía según es explicado a continuación:



La actividad ovárica fue determinada por el seguimiento ultrasonográfico del crecimiento folicular y por los niveles séricos de progesterona durante las visitas de seguimiento.

Caracterización de la ovulación

1. Sin actividad.
2. Crecimiento folicular limitado.

Tamaño del Folículo (mm) Progesterona (ng/mL)

1. $< 10 < 2,5$ ng/mL
2. $10-16 < 2,5$ ng/mL
3. Crecimiento folicular $12-30 < 2,5$ ng/mL
4. Folículo aumentado
5. $> 30 < 2,5$ ng/mL
6. LUF* $> 10 > 2,5$ ng/mL
7. Ovulación incierta Desaparición del folículo $< 16 \text{ mm} > 2,5$ ng/mL, desaparición del folículo $16 \text{ mm} < 2,5$ ng/mL
8. Ovulación > 16 & ruptura o desaparición súbita del folículo $> 2,5$ ng/mL

*LUF = folículo luteinizado no roto

Todas las mujeres fueron citadas para obtener muestras sanguíneas diariamente durante los siete días subsecuentes a partir de la administración del anticonceptivo y posteriormente cada tercer día durante cinco a siete semanas. Además, a cada paciente se le practicaron ultrasonido pélvico en tres ocasiones entre los días 20 y 30 posteriores a la inyección con el objeto de determinar desarrollo folicular y se llevó un registro diario del patrón de sangrado endometrial así como de efectos secundarios.

De cada muestra sanguínea obtenida, fue separado el suero, alicuotado, debidamente etiquetado y almacenado para su análisis subsecuente. En cada una de las muestras de suero se cuantificaron las concentraciones de Estradiol, Progesterona y Acetato de Medroxiprogesterona por procedimientos inmunoanalíticos.

Los niveles de Estradiol (E2) y Progesterona (PRG) en suero se cuantificaron por el inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (Immulite® diagnostic kit. Siemens, Los Angeles CA). Brevemente, la fase sólida (bola) se encuentra recubierta con anticuerpos policlonales de conejo anti-E2 o anti-PRG. El reactivo contiene la enzima fosfatasa alcalina conjugada con la hormona (E2 o PRG). Las hormonas conjugadas con la enzima compiten con las hormonas presentes en el suero por un número limitado de sitios unión de los anticuerpos de la fase

sólida, al añadir el sustrato quimioluminiscente se genera la señal en proporción a la cantidad de enzima unida. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo para estradiol a 180pg/mL no excedieron el 8%, los coeficientes de variación para PRG no excedieron el 12%. La sensibilidad para E2 fue de 15 pg/ml y para PRG de 100 pg/ml.

La concentración de Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) en suero fue cuantificada a través de radioinmunoanálisis (RIA, Immunometrics UK Ltd, London, United Kingdom). La metodología corresponde al un ensayo competitivo convencional de RIA, utiliza MPA marcado con tritio y carbón activado para separar la MPA libre de la MPA unida al anticuerpo. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo no excedieron el 25%. La elevada variación en los valores observados para MPA refleja por un lado la variación de la metodología empleada más la variación interindividuos, congruentes con diversos reportes bibliográficos.

El límite de detección para MPA, calculado como la mínima dosis detectable que fuera estadísticamente diferente de cero (al 95 %), se calculó en 112 pg/ml, (405pmol/L). Valores por debajo de este límite, fueron considerados como no detectables, así como los valores preinyección (blanco) estuvieron en el mismo rango de no detectables.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis de la actividad ovárica, para cada variable, la proporción de participantes que ovulen y la proporción con actividad ovárica, se utilizo el test exacto de Fisher comparando la proporción observada en el grupo-estudio (inyección subcutánea) con la proporción observada en el grupo-control (inyección intramuscular), con un nivel de significación de 0,05. Los análisis se realizaron con el programa StatExact.

Evaluación farmacocinética

Se utilizo el paquete computacional WinNonlin o alguno semejante. Para cada voluntario y cada tratamiento, los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon con técnicas modelo-independiente:

- **Cmax:** Concentración plasmática máxima obtenida de manera gráfica, a partir del perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo.
- **Tmax:** Tiempo transcurrido desde la administración hasta que se produce la concentración plasmática máxima, obtenido de manera gráfica a partir del perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo.

- **ABC 0-t:** Área bajo la curva de la concentración plasmática desde la administración hasta el tiempo t (último tiempo de muestreo) calculada por el método trapezoidal.

El procedimiento para el cálculo de este parámetro se describe en la siguiente fórmula:

$$ABC_{0-t} = \sum_{i=1}^n \frac{(C_i + C_{i-1})(t_i - t_{i-1})}{2}$$

Donde:

n= número de tiempos de muestreo utilizados en el perfil plasmático.

t_i= tiempo en que se realiza la toma de muestra

C_i= concentración obtenida en el tiempo de muestreo.

- **ABC 0-inf:** Área bajo la curva de la concentración plasmática desde la administración al tiempo extrapolado al infinito.

$$ABC_{0-inf} = ABC_{0-t} + C_L/Ke$$

Donde:

C_L= concentración de la última muestra

Ke= constante de eliminación

- **Ke:** Constante de eliminación

Se estima a partir de la porción lineal terminal del perfil de concentración plasmática con respecto al tiempo (en escala semilogarítmica), mediante el siguiente modelo regresión lineal:

$$\ln C_i = \text{intercepto} + Ke * t_i$$

Donde:

Ln C_i= logaritmo natural de la concentración de la iésima toma de muestra que corresponde a la fase de eliminación

Ke = pendiente de la regresión lineal (constante de eliminación), estimada por mínimos cuadrados

t_i= tiempo de la iésima toma de muestra correspondiente a la fase de eliminación.

- **$t_{1/2}$** Tiempo de vida media

$$t_{1/2} = \ln(2)/K_e$$

Donde:

K_e = constante de eliminación

- **TMR0-inf:** Tiempo medio de residencia extrapolado a tiempo infinito

$$TMR_{0-inf} = \frac{ABCM_{0-inf}}{ABC_{0-inf}}$$

ABCM 0-inf: Área bajo la curva del primer momento extrapolado a tiempo infinito

$$ABCM_{0-inf} = \sum_{i=1}^n \frac{(t_n C_n + t_{n-1} C_{n-1})(t_n - t_{n-1})}{2} + \frac{t_f C_f}{K_e} + \frac{C_f}{K_e^2}$$

Donde:

t_f = tiempo de la última muestra

C_f = concentración de la última muestra

Análisis estadístico y aspectos biométricos

Se realizó estadística descriptiva para los valores de los signos vitales que se obtuvieron a lo largo del estudio y se reportaron los efectos adversos y su relación con el medicamento.

La evaluación bioestadística se llevó a cabo utilizando el paquete computacional SPSS para Windows y la versión 5.1.1 del WinNonlin o alguno parecido.

Estadística descriptiva de los parámetros objetivo

- Los datos demográficos se presentaron como valores individuales para todas las pacientes en el estudio y en forma de tablas de estadística descriptiva
- Todos los datos de seguridad se presentan en forma tabular o gráfica según aplique para las pacientes.
- Los perfiles de concentración del fármaco en el fluido biológico con respecto al tiempo de muestreo, se presentaron en forma de tablas y gráficas (en escala normal y semilogarítmica), para ambos medicamentos y para cada sujeto (incluyendo los pacientes retirados).
- Para fines de comparación, en el reporte se incluyeron gráficos del perfil de concentración promedio en el fluido biológico \pm error estándar con respecto al tiempo para ambos medicamentos, tanto en escala normal y semilogarítmica.



- La estadística descriptiva conteniendo la media aritmética, la desviación estándar, error estándar, coeficiente de variación y rango (valor mínimo y máximo), de las concentraciones plasmáticas con respecto al tiempo se reportaron en forma de tabla.
- Los parámetros farmacocinéticos de C_{max} , ABC_{0-t} , $ABC_{0-\infty}$, K_e , $t_{1/2}$ y TMR_{0-inf} se presentaron en forma tabular para cada sujeto y ambos medicamentos, así como en forma de tabla de estadística descriptiva conteniendo la media aritmética, la desviación estándar, error estándar, coeficiente de variación y rango (valor mínimo y máximo).

VI. RESULTADOS

El protocolo estuvo diseñado para incluir un total de 60 mujeres, 30 por grupo, dando oportunidad a que se realizara en pequeños grupos balanceados, los cuales serían evaluados para determinar si era factible reducir el número total de participantes a 15 por grupo. Esto fue posible en base a la semejanza de los resultados farmacodinámicos de ambos grupos.

Respecto al análisis de los parámetros clínicos y epidemiológicos no mostró diferencias estadísticas, con lo cual demuestra que los grupos de estudio son homogéneos. (Cuadro I) La paciente 9 correspondiente al grupo intramuscular fue sacada del estudio debido a problemas metodológicos en la inyección del anticonceptivo, ya que se tapó y se tuvo que volver a inyectar, por lo que los datos obtenidos son extremos.

El análisis comparativo de los patrones de sangrado menstrual no mostró diferencias importantes, sin embargo después de la administración por vía subcutánea (SC) parece existir un periodo libre de sangrado más definido que en la vía intramuscular (IM). (Figura 1)

Se presentaron 46 eventos adversos asociados al uso de los medicamentos en 21 sujetos, 11 de los que recibieron la mezcla de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol por vía intramuscular y 10 que recibieron el medicamento por vía subcutánea. Se realizó la prueba exacta de Fisher para determinar si existen diferencias entre los grupos. Número de voluntarios con eventos adversos 11/15 y 10/15. Prueba exacta de Fisher $p=0.5467$. Número de eventos adversos 25/45 y 21/45. Prueba exacta de Fisher $p=0.3820$. Tipo de eventos adversos 25/8 y 21/7. Prueba exacta de Fisher $p=0.5890$. No se observaron diferencias en cuanto a efectos secundarios, por lo que el presente estudio demostró la eficacia y seguridad de la administración del anticonceptivo inyectable MPA y Cip-E2. (Tabla II y Figura 4)

Los resultados de los ultrasonidos pélvicos efectuados a cada paciente entre los días 20 y 30 indican que ninguna paciente de ambos grupos presentó desarrollo folicular, lo cual fue definido por el crecimiento de los folículos inferior a 20mm en todas las pacientes (figuras 2 y 3). Además, las concentraciones séricas de progesterona en ambos grupos fueron inferiores a 1.0ng/mL durante los 30 días de seguimiento del estudio. (Figura 5b)

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de acetato de medroxiprogesterona (Figura 5c), Progesterona (Figura 5b) y Estradiol (figura 5a) entre las dos vías de administración, IM y SC. (Prueba de ANOVA, $p>0.05$)

El análisis comparativo de los parámetros farmacocinéticos del acetato de medroxiprogesterona, progesterona y estradiol (Tablas III, IV, V y VI), mostró que no existen diferencias estadísticas significativas respecto a concentración máxima (Cmax), el tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) y el área bajo la curva (AUC) en ambos grupos, IM y SC (prueba t de Student, $p > 0.05$). Lo que señala que ambas vías de administración, a esta dosis son semejantes.

Se realizó un ajuste del modelo para un compartimiento, con absorción y eliminación de primer grado, mediante el programa WinNonlin Professional (SCI Software, Apex, NJ, EUA), versión 5.2.1 (Pharsight). (Figura 6) Los resultados de este análisis no apoyan el criterio de bioequivalencia ya que el número de sujetos es aún pequeño, lo cual se observa en la potencia del estudio. Sin embargo, el tiempo medio de residencia no muestra diferencias, ya que es independiente de la vía de administración. (Tablas V y VI, Pruebas de Schuirmann y Anderson & Hauck y potencia)

Ecuación del modelo

$$C_t = \frac{D \times K_{01}}{VF \times (K_{01} - K_{10})} \times (e^{-K_{10} \times t} - e^{-K_{01} \times t})$$

Donde:

Ct: concentración de medroxiprogesterona en el tiempo t

K_{01} : constante de absorción

K_{10} : constante de eliminación

VF: volumen de distribución

D: dosis en picogramos

Intramuscular:

$$C_t = \frac{25000000000 \times 0.86358164}{6745579.9 \times (0.86358164 - 0.03890309)} \times (e^{-0.03890309 \times t} - e^{-0.86358164 \times t})$$

Subcutánea:

$$C_t = \frac{25000000000 \times 0.80362492}{8480351.96 \times (0.80362492 - 0.02693525)} \times (e^{-0.02693525 \times t} - e^{-0.80362492 \times t})$$

	INTRAMUSCULAR	SUBCUTÁNEO
Edad (años)	33.5 ± 4.9	32.5 ± 6.4
Peso (Kg)	64.1 ± 13.8	61.4 ± 7.4
Estatura (m)	1.60 ± 0.1	1.60 ± 0.1
IMC (Índice de masa corporal)	25.8 ± 3.8	25.6 ± 3.8
Embarazos	1.9	2.3
Partos	1.2	1.4
Cesáreas	0.5	0.7
Abortos	0.2	0.2

Tabla I. Características clínicas de las mujeres participantes por grupo de estudio. (Media ± DE).

* Se aplicó la Prueba t de Student. No se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$)

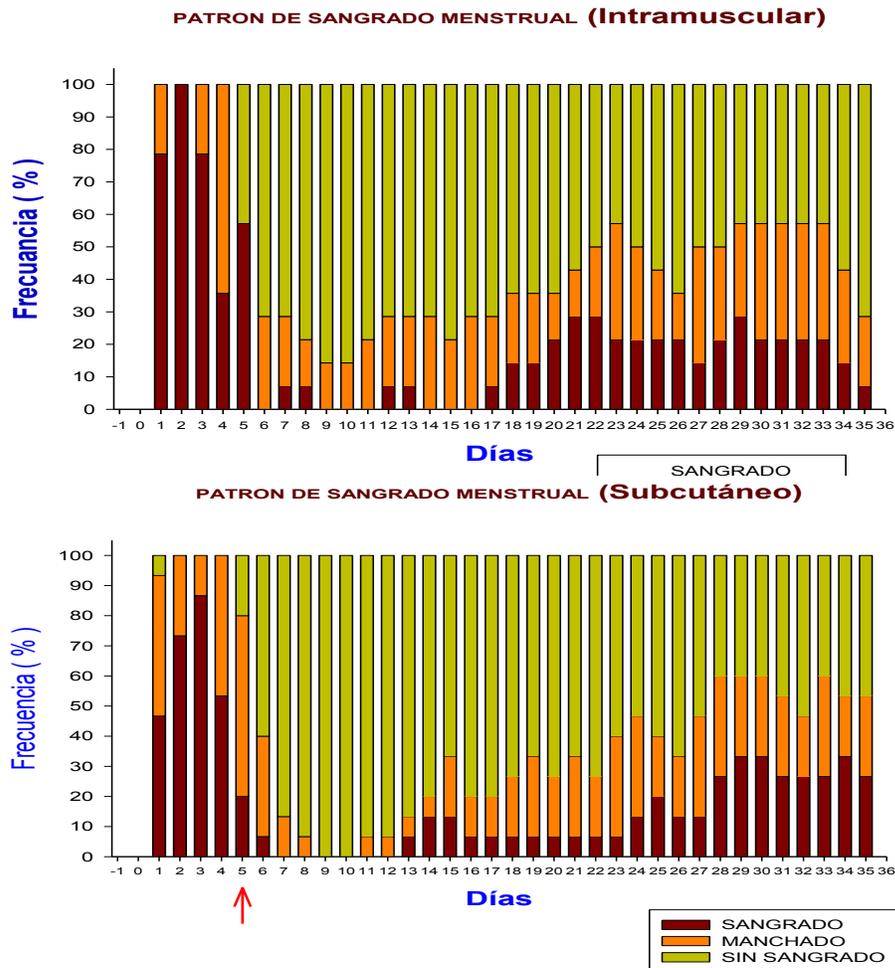


Figura 1. Registro del promedio del patrón de sangrado menstrual por grupo de voluntarias con inyección intramuscular y subcutánea.

TRATAMIENTO INTRAMUSCULAR

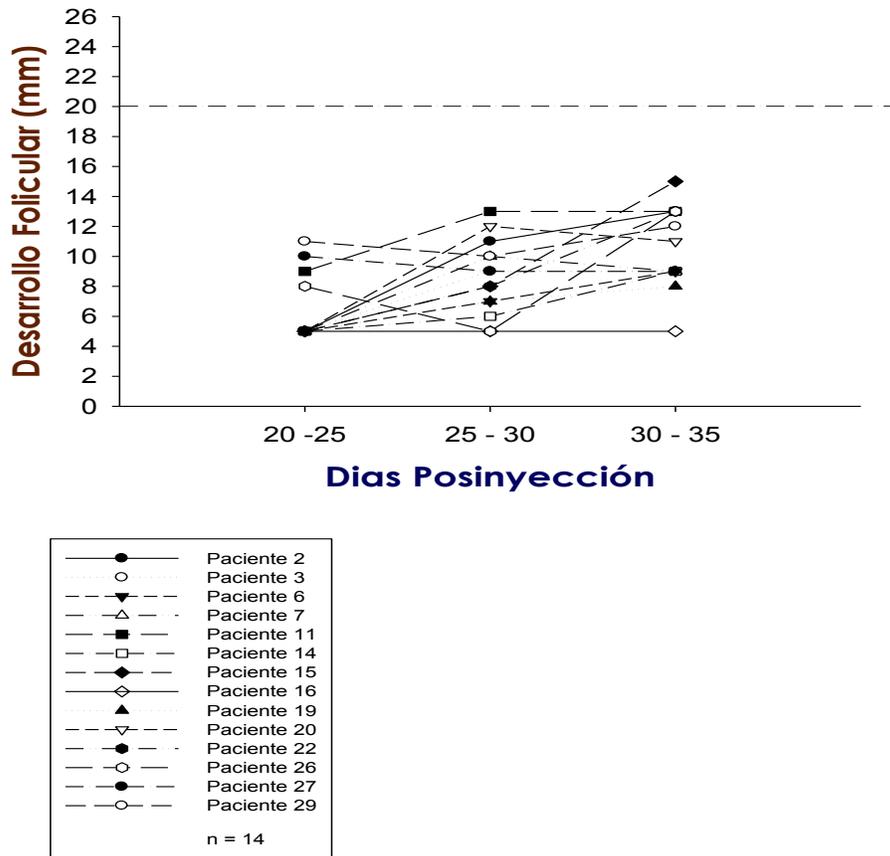


Figura 2. Desarrollo folicular en voluntarias que recibieron el anticonceptivo por vía intramuscular.

TRATAMIENTO SUBCUTÁNEO

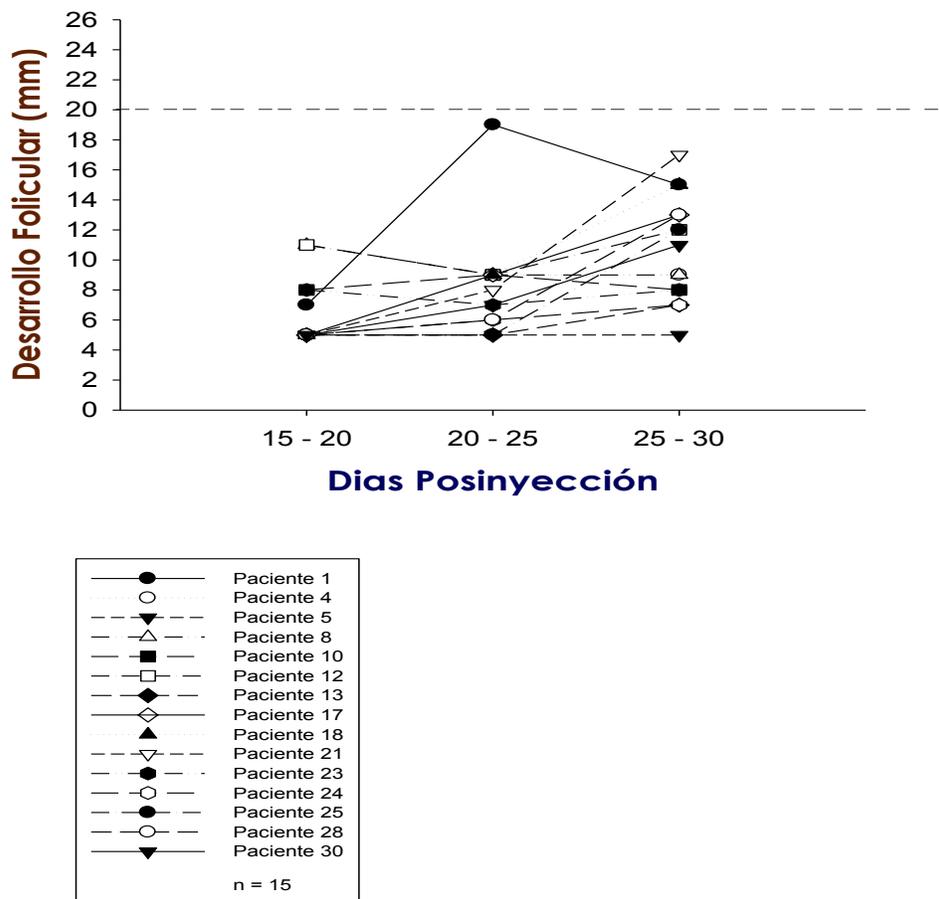


Figura 3. Desarrollo folicular en voluntarias que recibieron el anticonceptivo por vía subcutánea.



VOLUNTARIAS		EFFECTOS ADVERSOS	MEDICAMENTOS CONCOMITANTES
2 IM	MSR	Cefalea, mastalgia	ASA
3 IM	ROM	Ninguno	-
6 IM	EVP	Cefalea, mastalgia, dismenorrea.	-
7 IM	NSP	Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, mastalgia.	-
9 IM	EMT	Dolor en sitio de la inyección, cefalea, mastalgia.	-
11 IM	SHV	Cefalea.	-
14 IM	MMT	Ninguno	-
15 IM	EFC	Dismenorrea, Acné.	-
16 IM	MJG	Cefalea.	-
19 IM	SVR	Mastalgia, dismenorrea.	-
20 IM	AGM	Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, mastalgia.	-
22 IM	KMR	Nausea, acné, cambio de humor.	-
26 IM	NVB	Ninguno	-
27 IM	MRR	Cefalea, nausea.	-

VOLUNTARIAS		EFFECTOS ADVERSOS	MEDICAMENTOS CONCOMITANTES
1 SC	CVM	Dolor en el sitio de inyección, cefalea, alergia, mastalgia.	ASA, Ergotamina
4 SC	PRT	Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, mastalgia.	-
5 SC	CME	Cefalea.	-
8 SC	MAP	Dolor en sitio de la inyección, mastalgia.	-
10 SC	MAP	Ninguno	-
12 SC	MGV	Cefalea.	-
13 SC	STR	Ninguno	-
17 SC	ISM	Cefalea.	-
18 SC	EBR	Ninguno	-
21 SC	MBC	Ninguno	-
23 SC	TVK	Dolor en el sitio de inyección, cefalea.	-
24 SC	JSO	Dolor en el sitio de la inyección, sequedad vaginal.	-
25 SC	ATC	Dolor en el sitio de la inyección, mastalgia.	-
28 SC	KAM	Cefalea, náusea, fosfenos.	-
30 SC	MPC	Ninguno	-

Tabla II. Efectos adversos y tratamiento concomitante en voluntarias que recibieron vía intramuscular y subcutánea.

EFFECTOS ADVERSOS

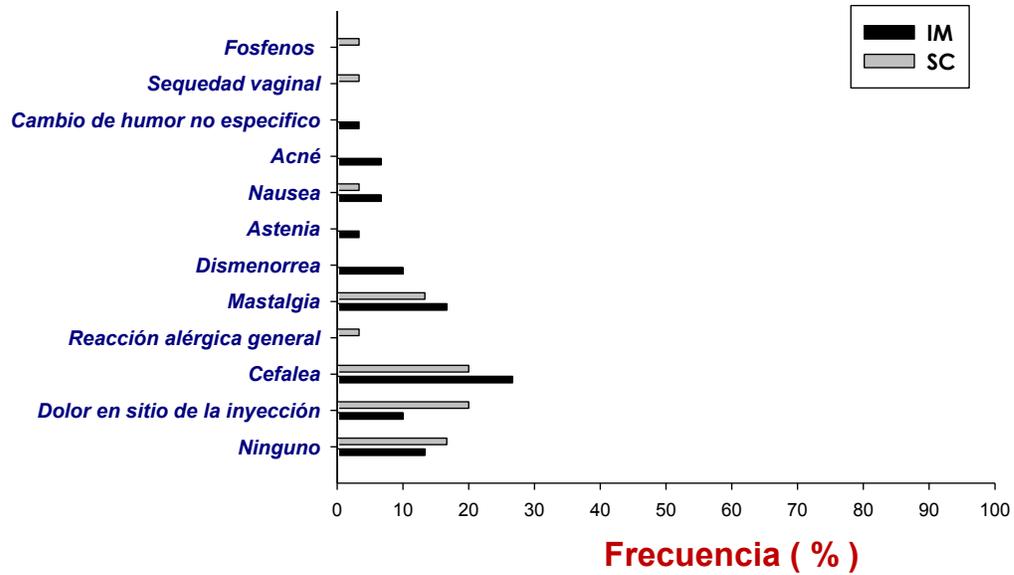


Figura 4. Frecuencia de efectos adversos.

* Se realizo la prueba exacta de Fisher para determinar si existen diferencias entre los grupos. No se encontraron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$).

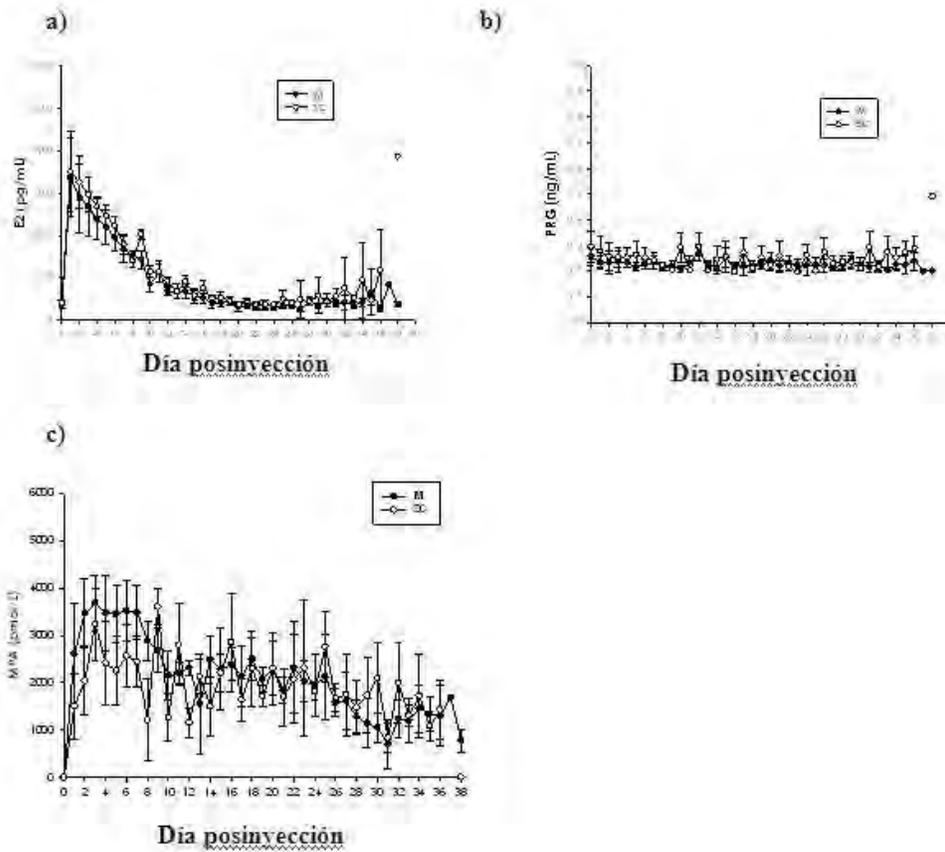


Figura 5. Promedio de las concentraciones séricas de estradiol (a), progesterona (b) y acetato de medroxiprogesterona (c). (Media geométrica \pm intervalo de confianza).

Estradiol					
C_{máx}		T_{máx}		AUC_t	
IM	SC	IM	SC	IM	SC
322.000	543.500	1.0	36.0	2335.85	7305.55
376.000	807.500	3.0	1.0	3166.15	4988.65
195.500	358.000	1.0	1.0	2262.45	3.502.675
223.500	316.000	1.0	2.0	3004.05	5146.75
1.461.500	806.000	7.0	1.0	19203.9	4838.55
563.000	378.500	1.0	3.0	2.533.525	4.515.325
330.000	279.000	36.0	1.0	4765.15	3.517.425
289.000	318.500	1.0	2.0	2903.85	3520.9
391.500	361.500	1.0	1.0	4.289.625	3361.4
313.500	375.000	1.0	3.0	3730.9	3.919.175
744.000	411.500	1.0	1.0	5.108.475	3806.5
319.000	178.500	3.0	2.0	3588.9	2578.9
254.500	299.000	1.0	3.0	2681.35	4054.1
270.000	367.000	7.0	5.0	3.872.175	4648.55
726.500	300.000	1.0	1.0	5389.4	4.394.975

Tabla III. Parámetros farmacocinéticos para Estradiol; concentración máxima (C_{máx}); Tiempo para alcanzar la C_{máx} (T_{máx}); área bajo la curva (AUC_t). (Prueba t de Student $p < 0.05$).

Progesterona					
Cmáx		Tmáx		AUCt	
IM	SC	IM	SC	IM	SC
0.24	0.398	2.0	0.0	73.178	8.939
0.258	0.616	34.0	0.000	72.673	10.612
0.231	0.2	33.0	0.000	73.455	7.2
0.36	0.437	6.0	5.000	83.135	8.116
0.7325	0.563	6.0	2.000	13.025	132.493
0.3765	0.557	17.0	31.000	110.388	14.778
0.3655	0.509	35.0	10.000	94.438	133.735
0.495	0.2	2.0	0.000	109.018	7.2
0.266	0.361	4.0	36.000	7.423	82.535
0.311	0.249	7.0	26.000	7.547	77.445
0.4325	0.308	0.0	0.000	96.125	76.338
0.2	0.469	0.0	5.000	7.2	9.711
0.292	0.236	29.0	0.000	85.603	7.292
0.2	0.312	0.0	5.000	7.2	75.483
0.246	0.417	4.0	3.000	7.352	76.428

Tabla IV. Parámetros farmacocinéticos para Progesterona; concentración máxima (Cmáx); Tiempo para alcanzar la Cmáx (Tmáx); área bajo la curva (AUCt).

(Prueba t de Student $p < 0.05$)



Parámetro	TX	N	Media	DE	Error Est.	Mínimo	Mediana	Máximo	CV %
Tmax	IM	14	7.43	7.83	2.09	1.00	4.00	25.00	105.43
Tmax	SC	15	9.67	8.02	2.07	1.00	6.00	23.00	83.00
Cmax	IM	14	4926.67	1528.37	408.47	2278.50	5287.66	7886.34	31.02
Cmax	SC	15	4116.17	1561.49	403.17	1575.02	3861.40	6907.65	37.94
HL_Lambda_z	IM	14	19.72	13.58	3.63	4.54	15.34	53.64	68.89
HL_Lambda_z	SC	15	25.77	18.09	4.67	5.05	23.47	76.87	70.20
Lambda_z	IM	14	0.05	0.04	0.01	0.01	0.05	0.15	70.07
Lambda_z	SC	15	0.05	0.04	0.01	0.01	0.03	0.14	86.00
MRTINF_obs	IM	14	32.42	19.14	5.12	13.03	24.50	75.17	59.04
MRTINF_obs	SC	15	42.64	24.69	6.38	18.37	41.02	115.72	57.90
MRTlast	IM	14	14.81	2.05	0.55	11.38	14.86	18.67	13.86
MRTlast	SC	15	16.52	1.87	0.48	13.67	16.36	19.41	11.30
Cl_F_obs	IM	14	227552.48	104948.92	28048.78	93908.24	211338.60	455191.51	46.12
Cl_F_obs	SC	15	238950.51	149548.53	38613.26	84334.21	194060.18	617108.12	62.59
Vz_F_obs	IM	14	5404626.45	2917578.81	779755.74	2053593.50	4792991.45	13241410.58	53.98
Vz_F_obs	SC	15	6651694.20	3211816.61	829287.48	2373220.08	6354051.64	11631826.99	48.29
AUCINF_obs	IM	14	133506.69	61595.60	16462.12	54921.94	118313.88	266217.33	46.14

Tabla V. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de acetato de Medroxiprogesterona para el modelo no compartamental.

Dónde:

Tmax: tiempo para alcanzar la concentración máxima

Cmax: concentración máxima

HL Lambda z: vida media de la última fase de eliminación

Lambda z: constante de eliminación

MRTINF_obs: tiempo medio de residencia extrapolado a infinito

MRTlast: tiempo medio de residencia calculado al tiempo t

Cl_F_obs: depuración total

Vz: volumen de distribución

AUCINF_obs: área bajo la curva extrapolada a infinito.

A. Intervalos de confianza clásicos y de Westlake

Parámetro	B/A %	Cla 90 inf	Cla 90 sup	WL 90 inf	WL 90 sup
Ln(Cmax)	122.46	96.46	155.46	52.8	147.2
Ln(AUClast)	112.89	87.04	146.42	62.01	137.99
Ln(AUCINF_obs)	96.96	68.45	137.34	66.23	133.77
Ln(Vz_F_obs)	81.77	58.77	113.76	62.9	137.1
Ln(CI_F_obs)	103.14	72.81	146.09	63.07	136.93
Ln(Lambda_z)	126.13	80.31	198.08	21.36	178.64
Ln(HL_Lambda_z)	79.28	50.48	124.51	54.57	145.43
Ln(MRTlast)	89.38	82.46	96.88	83.99	116.01
Ln(MRTINF_obs)	136.75	50.04	112.45	53.49	146.51
Tmax	150.53	14.27	139.43	24.39	175.61
Criterio		> 80	< 125	> 80	< 125

B. Probabilidades de las pruebas de Schuirmann y Anderson & Hauck y potencia

Parámetro	p < 80 %	p > 125 %	Schuirmann	Anderson & Hauck	Potencia
Ln(Cmax)	0.0026	0.4423	0.4449	0.4397	0.4578
Ln(AUClast)	0.0162	0.255	0.2712	0.2389	0.4072
Ln(AUCINF_obs)	0.1776	0.1123	0.2899	0.0653	0.2776
Ln(Vz_F_obs)	0.4555	0.0187	0.4742	0.4368	0.2967
Ln(CI_F_obs)	0.1123	0.1776	0.2899	0.0653	0.2776
Ln(Lambda_z)	0.0486	0.5134	0.562	0.4648	0.2068
Ln(HL_Lambda_z)	0.5134	0.0486	0.562	0.4648	0.2068
Ln(MRTlast)	0.0134	0	0.0134	0.0134	0.9972
Ln(MRTINF_obs)	0.6266	0.0077	0.6343	0.6189	0.2902
Tmax	0.5408	0.0842	0.625	0.4566	0.1649
Criterio			< 0.05	< 0.05	> 0.80

Tabla VI. A-B Intervalos de Confianza y pruebas límite para los parámetros farmacocinéticos transformados logarítmicamente.

Dónde.

- Tmax: tiempo para alcanzar la concentración máxima
- Cmax: concentración máxima
- HL Lambda z: vida media de la última fase de eliminación
- Lambda z: constante de eliminación
- MRTINF_obs: tiempo medio de residencia extrapolado a infinito
- MRTlast: tiempo medio de residencia calculado al tiempo t
- CL_F obs: depuración total
- Vz: volumen de distribución
- AUCINF_obs: área bajo la curva extrapolada a tiempo infinito.

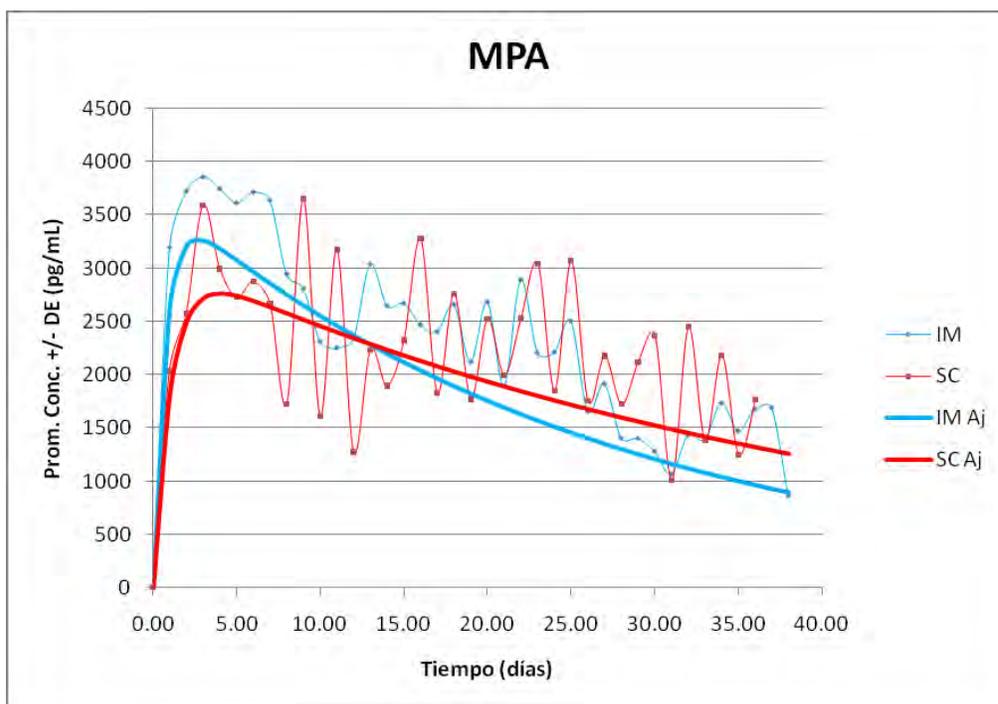


Figura 6. Ajuste del modelo farmacocinético para un compartimiento, con absorción y eliminación de primer grado, mediante el programa WinNonlin Professional (SCI Software, Apex, NJ, EUA), versión 5.2.1 (Pharsight).

VII. DISCUSION

La elección de algún método anticonceptivo reversible depende de diversas circunstancias, frecuentemente influenciadas tanto de la edad como las condiciones sociales. Muchas mujeres buscan posponer su embarazo mientras preserven su fertilidad; incluyendo mujeres adolescentes y adultas jóvenes que desean posponer su embarazo hasta alcanzar metas; sociales, educativas, profesionales o financieras. Por otro lado, otras desean espaciar sus embarazos de acuerdo a sus expectativas familiares. Otras prefieren evitar el embarazo, pero no desean algún procedimiento definitivo de esterilización, especialmente aquellas de 35 años o más que los utilizan hasta la menopausia.

Es importante considerar el grado de conformidad con el régimen anticonceptivo. Los métodos hormonales inyectables mensuales fueron diseñados para incrementar la satisfacción, mantener la eficacia anticonceptiva y disminuir los efectos adversos. Estos métodos pueden tener desventajas, incluyendo reacciones en el sitio de aplicación, la necesidad de inyecciones mensuales, los eventos asociados al dispositivo. Sin embargo, mantienen la eficacia y la presencia de efectos adversos similares a los anticonceptivos hormonales orales actuales.

El acetato de medroxiprogesterona (MPA) es una progestina utilizada ampliamente a nivel mundial y es considerada un anticonceptivo seguro, conveniente y eficaz. Se encuentra en formulación para inyección mensual intramuscular y actúa inhibiendo la liberación de gonadotropinas y en consecuencia suprime la producción de estradiol, previniendo la ovulación.¹⁴⁻¹⁵

Este anticonceptivo hormonal es administrado intramuscularmente cada 28-33 días. La suspensión acuosa contiene cipionato de estradiol 5mg y MPA 25mg. Debe utilizarse solo después de una prueba de embarazo negativa y al quinto día de menstruación, 10 días después de un aborto de primer trimestre o 4-6 semanas posparto.¹⁸

Algunos estudios previos han evaluado los parámetros farmacocinéticos después de la inyección intramuscular. Existe una amplia variación dependiendo del grupo étnico, encontrando valores de MPA desde Cmax 9200 pmol/L y Tmax 2.3 días en mujeres de Bangkok, Tailandia,¹⁰ hasta Cmax de 2900 pmol/L en Estocolmo.⁸ En México, se han encontrado para MPA; Cmax entre 3700 – 3900 pmol/L y Tmax 7.8 días.¹⁰

El presente estudio muestra parámetros farmacocinéticos de MPA similares a los reportados en la literatura para la inyección IM; Cmax 4926.67 pmol/L y Tmax 7.43 días, y para la inyección SC; 4116.17 pmol/L y Tmax de 9.67 días.

Durante los ensayos clínicos, la ovulación fue definida por los niveles séricos de MPA mayores de 11600-18100 pmol/L.^{8,11,12} Aún cuando el combinado MPA-E2 es efectivo como anticonceptivo después de la primera inyección, su farmacocinética fue evaluada después de 3 inyecciones. La concentración máxima promedio (Cmax) de MPA (rango 4320-5790 pmol/L) se alcanzó en 1-10 días^{8,11,12,13} y de estradiol (rango 673-706 pmol/L) en 2-4 días.^{8,13,17} Todos estos datos corresponden a los parámetros farmacocinéticos encontrados en nuestro estudio, tanto para la inyección por vía IM como SC, a la vez que es importante señalar que no existieron diferencias estadísticas entre ambas rutas de administración, IM y SC.

MPA se une especialmente a la albumina, pero no a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), mientras que E2 se une a la albumina, SHBG, α 1-glicoproteína y transcortina, quedando solamente el 3% de estrógeno libre. Tanto MPA como E2 siguen un metabolismo hepático normal.¹⁸

La concentración mínima (Cmin) para MPA para mantener su eficacia anticonceptiva es de menos de 387 pmol/L.¹¹ Después de la inyección, el compuesto MPA-E2 parece dejar residuos mínimos, con niveles promedio de Cmin después del primer y tercer mes de la inyección de 1741 pmol/L y 1818 pmol/L para MPA y 133 pmol/L y 150 pmol/L para E2 respectivamente.^{13,16,17}

La eficacia de la inyección del combinado MPA (25mg) y E2 (5mg) es óptima cuando se administra cada 28-33 días. Con una tasa de falla atribuida al método muy baja.¹⁶ El retorno de la ovulación se presenta entre los días 63 y 112 después de suspender el anticonceptivo mensual inyectable.¹⁷ Desde el punto de vista de las pacientes, la principal limitación de utilizar la vía intramuscular para la aplicación del anticonceptivo hormonal mensual, es la que se requiere la visita en la clínica para aplicarse la inyección cada 4 semanas, habitualmente en horas de oficina. La vía subcutánea abre la posibilidad de la autoaplicación y mejora el apego al tratamiento, eliminando la necesidad de acudir periódicamente al centro de salud para su aplicación.¹⁹

Actualmente una opción para la aplicación del inyectable trimestral de solo progestina (acetato de medroxiprogesterona Depot, DMPA) utilizado por vía intramuscular (150 mg/mL) se encuentra disponible para su aplicación por vía subcutánea a dosis más baja (104 mg/0.65mL)²² que es igualmente efectiva para suprimir la función hipofisaria y la producción de estradiol. La formulación subcutánea de DMPA tiene menor tasa de absorción y el mismo nivel de eficacia anticonceptiva y tolerabilidad que la formulación intramuscular.²¹

Nuestros resultados confirman la posibilidad de utilizar la vía subcutánea sin comprometer la eficacia del anticonceptivo mensual inyectable MPA-E2, eliminando el ritual diario de la toma de pastillas de los anticonceptivos orales²³, y los efectos

adversos asociados al uso de anticonceptivos de solo progestinas (DMPA) como son los cambios en la densidad mineral ósea²⁰ y la ganancia de peso.²⁴

Los principales motivos de insatisfacción de algún método anticonceptivos son variables, generalmente su discontinuación se asocian con la magnitud de los efectos adversos, alteraciones del ciclo menstrual, disminución del placer sexual, insatisfacción de la pareja, falta de protección contra enfermedades de transmisión sexual, la dificultad para adquirirlo, los inconvenientes de toma diaria de pastillas o la necesidad de acudir periódicamente al centro de salud, los costos, etc.²⁵

Los eventos adversos que se presentan son semejantes a los reportados con una sola dosis de medroxiprogesterona más cipionato de estradiol e incluyen entre otros dolor de cabeza, acné, dismenorrea, dolor en el sitio de aplicación, entre otros.^{21,25} En el presente estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en los diferentes eventos adversos asociados al uso de este anticonceptivo, incluyendo la evaluación por tipo de evento adverso o bien por aparatos y sistemas. El dolor que se presenta a la inyección es semejante con el anticonceptivo administrado por vía subcutánea que por vía intramuscular solo bajo la condición de estar presente o ausente (Prueba exacta de Fisher $p= 0.0953$). Se debe señalar que el dolor no se puede evaluar adecuadamente con solo cuantificar presencia o ausencia, debería ser necesario otro tipo de estudio para establecer el nivel de dolor producido por la inyección del anticonceptivo por estas dos vías.

Los resultados obtenidos demostraron que ambas rutas de administración son igualmente efectivas para inhibir ovulación cuando menos por 30 días. Los perfiles farmacocinéticos de estradiol son semejantes en ambos grupos, tanto en su absorción, concentración máxima y área bajo la curva.

En contraste, los parámetros farmacocinéticos obtenidos para el acetato de medroxiprogesterona (MPA) fueron diferentes en ambas vías de administración. Las concentraciones máximas en suero (C_{max}) fueron menores en el grupo que recibió la inyección por vía subcutánea. Además se observó una mayor concentración de MPA hacia el final del tratamiento, sin mostrar diferencias en las áreas bajo la curva en ambos grupos.

En conclusión, el presente estudio demostró que ambas rutas de administración IM y SC, son igualmente efectivas para suprimir la función ovárica por el tiempo requerido (cuando menos 30 días). La administración subcutánea indujo perfiles de estradiol semejantes a los observados por vía intramuscular. Se documentaron diferencias significativas en cuanto a los parámetros farmacocinéticos calculados para MPA, mostrando que la administración subcutánea induce un perfil farmacocinético aceptable.



Finalmente, el presente estudio demostró la eficacia y seguridad de la administración del anticonceptivo inyectable MPA y Cip-E2 por vía subcutánea y en consecuencia abre la posibilidad de que el inyectable pueda ser administrado por cualquiera de las dos vías de administración estudiadas, sin comprometer su eficacia o seguridad.



VIII. ANEXOS

INFORMACIÓN PARA LA MUJER EMBARAZADA.

Estimada señora:

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, se llevan a cabo estudios de investigación

En esta ocasión se realizará un estudio sobre:

BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA DE LA ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA E INTRAMUSCULAR DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (25mg) Y CIPIONATO DE ESTRADIOL (5mg) COMO ANTICONCEPTIVO INYECTABLE MENSUAL.

Domicilio: Montes Urales # 800, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, Del. Miguel Hidalgo. Teléfono: 5520 9900 ext. 344.



TEXTO DECLARATORIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO _____
(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar (en que participi mi representado cuyo nombre aparece abajo) en esta investigación titulada. **BIODISPONIBILIDAD COMPARATIVA DE LA ADMINISTRACION SUBCUTANEA E INTRAMUSCULAR DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (25 mg) Y CIPIONATO DE ESTRADIOL (5mg) COMO ANTICONCEPTIVO INYECTABLE MENSUAL.**

Cuyo objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos se especifican en este documento (protocolo).

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho. Cualquier alteración a mi salud a consecuencia de mi participación en el estudio será atendida y reestablecida por el INPer

En el caso que yo decida retirarlo, deberán seguir las siguientes indicaciones:

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar, que puedo retirarme del estudio cuando yo lo desee y que toda la información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización

Mexico D.F. a _____ de _____ del 20__

NOMBRE

FIRMA

PARTICIPANTE

REPRESENTANTE

INVESTIGADOR

BIBLIOGRAFIA

1. Mojarro O, Mendoza D. Tendencias y cambios determinantes en las políticas de anticoncepción en México y el mundo: ¿que hemos logrado y a donde se pretende llegar? *Salud Pública Mex*, 2007;49:E238-E240.
2. Peterson HB. Sterilization. *Obstet Gynecol* 2008; 111:189-203.
3. Rioux JE, Daris M. Female sterilization: an update. Current opinion. *Obstet Gynecol*, 2001;13: 377-381.
4. Tolaymat L., Kaunitz. A. Long-acting contraceptives in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19: 435-460.
5. Meirik O, Farley T, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol*. 2001; 97: 539-547.
6. WHO Special programme of research, development and research training in human reproduction. Facts about once-a-month injectable contraceptives: memorandum from a WHO meeting. WHO, 1993: 677–689.
7. Coutinho EM, De Souza JC. Conception control by monthly injections of medroxyprogesterone suspension and a long-acting oestrogen. *J Reprod Fertil*, 1968, 15:209–214.
8. Aedo AR, Landgren BM, Johannisson E, Diczfalusy E, Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. *Contraception*, 1985; 31: 453–469.
9. Hall PE. Long-acting injectable formulations. New York: Serono Symposia Publications, Raven Press. 1987:119–141.
10. Garza-Flores J, Hall PE, Sang G-W. Population and delivery systems: variability in the pharmacokinetics of long-acting injectable contraceptives. New York: Plenum Press, 1994:69–83.
11. Rahimy MH, Ryan KK, Hopkins NK. Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): steady-state pharmacokinetics of MPA and E₂ in surgically sterile women. *Contraception* 1999; 60:209-14.

12. Fotherby K, Benagiano G, Topozada HK, et al. A preliminary pharmacological trial of the monthly injectable contraceptive Cycloprovera. *Contraception* 1982; 25:261-72.
13. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation, Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. A multicentred pharmacokinetic, pharmacodynamic study of once-a-month contraceptives. I. Different doses of HRP112 and of Depoprovera. *Contraception* 1987; 36:441-57.
14. Mishell DR Jr. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med* 1996; 41:381-90.
15. Clark MK, Sowers M, Levy BT, Tenhundfeld P. Magnitude and variability of sequential estradiol and progesterone concentrations in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Fertil Steril* 2001; 75:871-7.
16. Sang GW, Shao QX, Ge RS, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and injectable no. 1 given monthly by intramuscular injection to Chinese women. I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception* 1995; 51:167-83.
17. Rahimy MH, Ryan KK. Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): assessment of return of ovulation after three monthly injections in surgically sterile women. *Contraception* 1999; 60:189-200.
18. Pharmacia. Lunelle (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate) package insert. Kalamazoo, MI; 2001
19. Prabhakaran S. Self-administration of injectable contraceptives. *Contraception* 2008; 77:315-7.
20. Kaunitz AM, Darney PD, Ross D, Wolter KD and Speroff L. Subcutaneous DMPA vs intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception*. 80 (2009) 7-17.
21. Kaunitz AM, Garceau RJ, Cromie MA, et al. Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic). *Contraception* 1999; 60:179-87.



22. Jain J, Dutton C, Nicosia A, Wajszczuk C, Bode FR, Mishell DR Jr. Pharmacokinetics, ovulation suppression and return to ovulation following a lower dose subcutaneous formulation of Depo-Provera. *Contraception* 2004; 70:11–8.
23. Jain J, Jakimiuk AJ, Bode FR, Ross D, Kaunitz AM. Contraceptive efficacy and safety of DMPA-SC. *Contraception* 2004; 70:269–75.
24. Westhoff C, Jain KJ, Milsom I, Ray A. Changes in weight with depot medroxyprogesterone acetate subcutaneous injection 104mg/0.65mL. *Contraception* 75 (2007) 261-267.
25. Moreau C, Cleland K, Trussell J. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. *Contraception* 76 (2007) 267-272.