



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

TITULO

**Mecanismos de acción del Acetato de Ulipristal, un
nuevo anticonceptivo de emergencia: efectos sobre la
unidad hipotálamo-hipofisaria.**

TESIS

**QUE OPTA POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

PRESENTA

CLAUDIA MARGARITA MARTÍNEZ LÓPEZ

Tutor:

Dra. Marta Margarita Durand Carbajal

México D.F., a 8 de Noviembre de 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RESUMEN

Actualmente los embarazos no planificados son un problema en salud reproductiva y pública de carácter tanto local como mundial, que de manera tanto directa e indirecta, afectan el bienestar personal y económico así como la de una sociedad completa.

La Organización Mundial de la Salud, para 2012, reportó que la cantidad total de abortos inseguros ha aumentado de 20 millones en 2003 a 22 millones en 2008.

De estos aproximadamente 47,000 se relacionan con muertes maternas secundarias a complicaciones de un aborto inseguro.

Además se estima que 5 millones de mujeres sufren incapacidades, como resultado de un aborto inseguro. (Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and association mortality in 2000. 4th ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004).

Desde los años 60's se ha progresado mucho en métodos anticonceptivos hormonales para utilización en humanos de forma segura, tanto para planificación familiar continua como para anticoncepción de emergencia (AE), sin embargo el acceso a estos recursos no está cubierta en su totalidad de forma mundial, predominando la falta de acceso en áreas con limitaciones económicas y donde también puede influir conflictos religiosos y políticos siendo esto otro obstáculo más en el acceso a los servicios de salud en mujeres de edad reproductiva que en condiciones de pobreza o desesperación optan por métodos inseguros que ponen en riesgo su vida para la interrupción de embarazos no deseados.

En éste documento se realizará un breve resumen de cada método disponible para anticoncepción de emergencia y su eficacia; con especial énfasis en Acetato de Ulipristal, progestina sintética que en estudios previos a demostrado una eficacia superior en tiempo y aceptabilidad de la usuaria para la prevención de embarazos no planificados.

Persisten aún incógnitas sobre los mecanismos de acción para un mismo método de AE, esto en función de variables relacionadas al tiempo en que tuvo lugar el coito y la ocurrencia precisa de ovulación durante el ciclo menstrual, así como el momento de la administración del tratamiento en el ciclo. Esta variabilidad entre el coito, el inicio del tratamiento y el tiempo de ovulación significa que un mismo compuesto que interfiere con la maduración folicular pudiera también inhibir el proceso ovulatorio e inclusive la funcionalidad del cuerpo lúteo, la fecundación y el proceso de implantación. Actualmente se propone el uso de nuevos derivados de progestina como el UPA para su uso como AE. El UPA, es un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM) derivado de la 19-norprogesterona de segunda generación específicamente desarrollado para ser utilizado como AE por vía oral. La característica principal de un SPRM es su efecto agonista/antagonista tejido específico sobre el receptor de progesterona, efecto que no sólo depende del tejido donde ejerce su efecto sino de la dosis utilizada. La administración de una dosis única de 30 mg de UPA se absorbe rápidamente alcanzando un pico de

concentración máxima en plasma de 176 ± 89 ng/mL entre 0.5 a 3 horas posterior a la ingesta. En un estudio de efectividad, Creinin y cols., demostraron que el UPA es más efectivo que el LNG cuando es administrado en las primeras 72 horas posteriores al acto sexual. En un estudio clínico de no-inferioridad aleatorizado, multicéntrico y con meta-análisis complementario, se comparó la efectividad de una dosis única de 30 mg de UPA con una sola dosis de 1.5 mg de LNG en 1696 mujeres. Las tasas de embarazo fueron de 1.8% (IC 95% 1.0 - 3.0) para UPA (15 embarazos en 844 usuarias) y de 2.6% (IC 95% 1.7 - 3.9) para LNG (22 embarazos en 852 mujeres) cuando los tratamientos se administraron en las siguientes 72 horas poscoito con una razón de momios (OR) de 0.68, (IC 95% 0.35 - 1.31). Comparando la eficacia de UPA y LNG en el meta-análisis de los dos estudios de efectividad mencionados, el OR de embarazo para UPA versus LNG cuando se administra entre las 0 y 72 horas poscoito fue de 0.58 (IC 95% 0.33 - 0.99; $p=0.046$). La discreta superioridad de UPA sobre LNG fue significativa a las 24, 72 y 120 horas entre el coito y la ingesta.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Evaluar el efecto del anticonceptivo sobre las concentraciones circulantes de hormonas hipofisarias, hormonas esteroides y la proteína glicodelina, en el desarrollo del folículo dominante y la ruptura folicular.

Se planea además el estudio de concentración de glicodelina y otras proteínas de líquido uterino, obtenido el día de la ruptura folicular y la morfología endometrial. Esa fase de estudio se realizará a mediano plazo, por lo que dichos resultados no se expondrán en esta tesis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de anticoncepción de emergencia:

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año se estima que quedan embarazadas 208 millones de mujeres. Entre ellas el 59% (123 millones) se trata de un embarazo planificado que culmina con recién nacido vivo, aborto espontáneo o una muerte fetal intrauterina. El 41% restante (u 85 millones) se trata de embarazos no planificados, es decir no deseados.

La OMS estima que cada año se realizan un aproximado de 20 millones de abortos en condiciones inseguras, provocando la muerte de 78 mil mujeres en edad reproductiva y que muchas de estas condiciones se asocian a países con altos niveles de pobreza y marginación social.

Para el año de 2002 en la región de América Latina y el Caribe se realizó una estimación de 3.7 millones de abortos en forma insegura (Unsafe abortion worldwide estimates for 2002. *Reprod. Health Matters*).

Tanto el embarazo no deseado, como el aborto inducido y realizado en condiciones de riesgo, son dos entidades potencialmente prevenibles, que de satisfacer la demanda de las usuarias, implicaría un impacto positivo en los sistemas de salud, económicos y sociales de un país.

Por tanto, la Anticoncepción de Emergencia representa una alternativa en la prevención de embarazos no planificados, que de otra manera finalizarían casi con seguridad en exposición a abortos inseguros, complicaciones del procedimiento y/o muerte materna; principalmente en países en vías de desarrollo.

Anticoncepción de emergencia

También conocida como contracepción postcoital o la “píldora del día después”, término que se refiere al uso de fármacos o dispositivos como medida de emergencia para prevenir la ocurrencia de un embarazo, en mujeres que recientemente han tenido coito sin protección (incluyendo víctimas de violación) y aquellas con falla de otro método de contracepción, son candidatas potenciales para esta forma de intervención.

Coito sin protección, se define como cualquier situación en la que no se utiliza un método anticonceptivo regular, o bien en los casos como violación, falla u olvido de método.

Se enfatiza que AE se trata de un método para respaldo ocasional y no para uso rutinario o continuo.

1.2 Indicaciones para Anticoncepción de Emergencia

Algunas de las indicaciones propuestas por la OMS para Anticoncepción de Emergencia (AE) son: [*World Health Organization fact sheet No. 244 on Emergency Contraception. 2005*]

- Cuando no se usó ningún método anticonceptivo.

- Cuando ha ocurrido una falla en el método anticonceptivo utilizado o se lo ha utilizado incorrectamente, por ejemplo:
 - Rotura, deslizamiento o uso incorrecto del preservativo;
 - omisión de tres o más píldoras anticonceptivas combinadas consecutivas;
 - tres horas de retraso en la toma de la píldora anticonceptiva que solo contiene progestágeno (minipíldora), o más de 12 horas de retraso en el caso de las píldoras de 0,75 mg de desogestrel;
 - más de dos semanas de retraso en la aplicación de la inyección de progestágeno solo (enantato de noretisterona);
 - más de cuatro semanas de retraso en la aplicación de la inyección de progestágeno solo (acetato de medroxiprogesterona de depósito);
 - la inyección mensual combinada de estrógenos y progestágeno se ha aplicado más de siete días tarde;
 - desplazamiento, colocación tardía o extracción prematura del parche transdérmico o el anillo hormonal vaginal;
 - desplazamiento, rotura o desgarro del diafragma o capuchón cervical;
 - falla del coito interrumpido (eyaculación en la vagina o los genitales externos);
 - la tableta o película espermicida no se ha disuelto antes de la relación sexual;
 - error de cálculo en el método de abstinencia periódica o relaciones sexuales en los días fértiles del ciclo en las que no se ha usado un método anticonceptivo de barrera;
 - expulsión del dispositivo intrauterino o el implante anticonceptivo hormonal;
- Agresión sexual a una mujer que no estaba protegida por un método anticonceptivo eficaz.

Para estas situaciones, existen numerosos métodos, que usados de forma correcta, disminuirán de forma significativa la concepción o el embarazo no planificado.

La OMS únicamente avala el uso para AE de Levonorgestrel (LNG) y Dispositivo intrauterino T de Cobre 380 A (DUI TCu).

1.3 Eficacia de los métodos para Anticoncepción de Emergencia.

Se conoce que la anticoncepción de emergencia muchas veces es subutilizada o no cumple su función en muchas pacientes que optan por el uso de este método, algunas veces por desconocimiento de forma de uso tanto del proveedor como de la usuaria, limitación de acceso a servicios de salud, falta de información oportuna o factores tanto socioculturales, religiosos como económicos.

Es de suma importancia establecer en lo posible el riesgo de embarazo según el día de ciclo, ya que en base a esto se determinará el riesgo total de embarazo después del coito sin protección.

En la tabla 1 se presenta la tasa de embarazo después del coito sin protección de parejas sanas con promedio de edades de 25 años. De acuerdo al día pre ovulatorio en el que ocurra el coito así será la tasa de embarazo. Sin embargo aunque la ventana fértil se reduce a aproximadamente 4 a 3 días del ciclo (Timing of sexual intercourse in relation to ovulation, N Engl J Med 1995), la anticoncepción de emergencia se puede otorgar cuando esta es solicitada, sin importar el día del ciclo menstrual en la que se encuentre la paciente debido a la incertidumbre que puede existir con respecto al momento exacto de la ovulación.

Tabla 1: Tasa de Embarazo después de coito sin protección

3 días antes de ovular	15 %
1 ó 2 días antes de ovular	30 %
El día de la ovulación	12 %
24 horas postovulación	Cercana a 0 %

Trusell, J, et al. Contraception 1998; 57:363.

De acuerdo al método de AE se han establecido tasas de eficacia para prevención del embarazo, donde se toman a consideración día del ciclo menstrual, horas transcurridas desde el coito sin protección, peso de la usuaria y toma adecuada del medicamento o la colocación correcta para el caso del Dispositivo intrauterino T de cobre 380 A. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Eficacia de cada método disponible para Anticoncepción de Emergencia

METODO	DOSIS	EFICACIA REPORTADA
Levonorgestrel	0.75 mg 2 veces al día con 12 h de intervalo o 1.5 mg en dosis única.	89%
Estrógenos + progestagenos (régimen de Yuzpe)	100 µg etinil estradiol + 0.5 mg de levonorgestrel 1 tableta, cada 12 h	75 a 80%
Mifepristona	Dosis única 600 mg.	100%
DIU TCu	Insertado en las 120 h postcoito.	90 a 96%
Acetato de Ulipristal	Dosis única 30 mg.	Aprox. 90%

FDA: Food and Drug Administration. Adaptada de Glasier, A, N Engl J Med 1997; 337:1058.

Otros datos reportados en la literatura refiere que en cuanto a cada uno de los métodos para AE, los resultados de eficacia han demostrado en general que el dispositivo intrauterino T de cobre 380 A es el método anticonceptivo más eficaz entre las opciones para dicho fin, con una tasa de falla 0.04 al 0.19% [Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: a systematic review of 35 years of experience. Hum Reprod 2012; 27:1994.]; en segundo lugar Mifepristona y Acetato de Ulipristal a dosis media de 25 a 50 mg con una tasa de falla de aproximadamente 1.4%. En tercer lugar

Levonorgestrel con una tasa de falla del 2 al 3% [Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev 2008; CD001324.] [Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 375:555.].

En un meta análisis donde se incluyeron a 3,445 mujeres que usaron Acetato de Ulipristal versus Levonorgestrel como anticonceptivos de emergencia, se determinaron tres variables que inferían en el riesgo de embarazo después de usar estos fármacos: el día de coito en relación al día del ciclo ovulatorio, el índice de masa corporal (IMC) y el coito posterior a la toma de la píldora de emergencia. [Glasier A, Cameron ST, Blithe D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception 2011; 84:363.]. Los resultados de éste meta análisis fueron tres:

1. Para ambos fármacos, el riesgo de embarazo estaba relacionado con el día del coito. Las mujeres que tuvieron coito el días previos a la ovulación tenían un riesgo cuatro veces mayor de embarazo (OR, 4.42; 95% CI, 2.33–8.20; $p=0.0001$) comparado con las mujeres que tuvieron coito posterior a la ventana fértil.
2. En comparaciones entre mujeres de bajo peso o peso normal, con respecto a mujeres obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) que tomaron levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia tenían un riesgo 4 veces más alto para quedar embarazadas (OR 4.41; 95% CI 2.05-9.44), en las mujeres con sobre peso ($IMC 25-29.9 \text{ kg/m}^2$) presentaron un riesgo 2 veces más alto de embarazarse (OR 2.09; 95% CI 0.86-4.87). De hecho en las mujeres obesas y con sobrepeso, el uso de levonorgestrel no esta asociado con una reducción significativa de la tasa de embarazo comparada con la esperada en mujeres que no usan anticoncepción alguna.

LNG ha demostrado una rápida disminución en la eficacia con el incremento de Índice de masa corporal.

Con Acetato de Ulipristal (UPA) las mujeres obesas tenían un riesgo dos veces mas alto para quedar embarazadas (OR 2.62, 95% CI 0.89-7.00) y en mujeres con sobrepeso no había incremento del riesgo de embarazo (OR 0.97; 95% CI 0.27-2.83) comparado con mujeres de bajo peso o peso normal que usaban UPA como anticonceptivo de emergencia.

El riesgo de embarazo fue tres veces más alto para mujeres obesas comparadas con aquellas con índice de masa corporal (IMC) normal (OR 3.60; 95% CI 1.96–6.53; $p= 0.0001$) para cualquier fármaco.

Este estudio demostró, por tanto, que el riesgo de embarazo es reducido en casi un 50% en mujeres que usan UPA, comparado con las usuarias de LNG (OR 0.55; 95% CI 0.32–0.93; $p=0.025$). Sin embargo, cabe aclarar, que estos estudios no fueron diseñados para evaluar el rol del índice de masa corporal o

del peso en la eficacia de la anticoncepción de emergencia. Los límites de confianza fueron amplios y habían pocas mujeres así como pocos embarazos en mujeres con IMC > 35kg/m².

3. En mujeres que usaban anticonceptivos de emergencia, había un riesgo cuatro veces más alto de embarazarse asociado a coito sin protección durante el período más fértil (coito en el día anterior a la ovulación cuando la probabilidad de concepción es del 30%) comparado con tener coito cuando la probabilidad de concepción es teóricamente nula (coito 5 días antes a la ovulación) (tasa de embarazo 2.9 versus 1.1 %; OR 4.42, 95% CI 2.33-8.20).

Para ambos fármacos, en las pacientes que tuvieron coito después de la toma de AE, éste se asoció con un incremento a más de cuatro veces de la probabilidad de embarazo comparada con mujeres que no reportaron eventos de coito pos toma de AE (tasa de embarazo 6.4 versus 1.5%; OR 4.64, 95% CI 2.22-8.96).

Las revisiones sistemáticas han concluido que el acceso fácil a la anticoncepción de emergencia conduce a una alta utilización de esta, sin embargo esta no ha resultado en una caída significativa de la tasa de embarazo en la población. Por tanto, y basado en estos hallazgos dichos autores proponen que en aquellas pacientes con mayores factores de riesgo para falla de método de AE (con sobrepeso, obesas o coito pos toma de píldora) se recomienda el uso de métodos más efectivos para evitar en embarazo no deseado, como son el uso de DIU TCu o Acetato de Ulipristal que han demostrado ser más eficaces para éste fin. [Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 109:181.] [Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, et al. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005497.] [Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, et al. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1379.]

1.4 Métodos disponibles para Anticoncepción de Emergencia

El acceso a la Anticoncepción de Emergencia (AE) no es universal y depende principalmente de la legislación de cada nación. (Trussell y coll. 2000).

Los métodos para prevenir embarazo han variado según décadas, utilizándose desde la Coca-Cola como ducha vaginal hasta aspirinas intravaginales entre otros.

La anticoncepción hormonal postcoital es utilizada en humanos desde los años 60's, sin embargo alcanzó su máxima popularidad en los 70's en Estados Unidos.

El primer método para AE hormonal era conocido como Método Yuzpe. Sin embargo, los efectos secundarios con el Método de Yuzpe representaban un

reto para la aceptabilidad, ya que aproximadamente 46 % de las usuarias presentaban náuseas y un 25% vómitos, entre otros síntomas.

Por tanto, desde 1980 se efectuaron modificaciones en la AE con la finalidad de disminuir estos efectos secundarios, efecto de las dosis elevadas de estrógenos; introduciendo así el Levonorgestrel (LNG). Progestina derivada de la 19-nortestosterona de segunda generación, siendo este compuesto la “nueva generación”, en su tiempo, para AE por tratarse de un componente a base de progestina sola.

Actualmente se disponen de varios regímenes aprobados desde 1997 por la FDA para AE que van desde dispositivos intrauterinos y diversidad de métodos hormonales, todos con diferentes mecanismos de acción, eficacia y aceptabilidad para cada paciente. Se discutirá de manera breve cada uno de ellos, con especial énfasis en Acetato de Ulipristal.

1.4.1) Etinil estradiol más levonorgestrel (Metodo Yuzpe).

En los regímenes iniciales de la contracepción post coital se administraban altas dosis de estrógenos.

En 1974, un régimen de “baja” dosis que consistía en etinil estradiol 200 µg más levonorgestrel 1 mg dosis total, fue introducido y subsiguientemente denominado como método de Yuzpe [Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contracepción--A pilot study. J Reprod Med 1974; 13:53.].

Progestinas como norgestrel (2 mg) podrían sustituir al LNG.

Este método se podía administrar hasta 72 horas posteriores al coito sin protección.

Tabla 3. Algunas formulaciones y dosis para AE.

Presentación Comercial	Formulación Hormonal	Dosis requerida
NEOGYNON-NORDIOL-OVIDON	LNG 0.25 mcg + EE 50 mcg	2 pastillas cada 12 horas
OVRAL 21-EUGYNON 50	Norgestrel 0.50 mg+ EE 0.050 mg	2 pastillas cada 12 horas
MICROGYNON NORDET	LNG 0.15 mg + EE 0.03 mg	4 pastillas cada 12 horas

Como ya se dijo este régimen mostro menor efectividad y se asoció con mayor número de efectos secundarios que el levonorgestrel solo, por ello se descontinuó su uso [Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contracepción. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352:428.].

Sin embargo, a pesar de estas desventajas, algunas mujeres encuentran a las píldoras anticonceptivas de estrógenos-progestágenos más cómodas y accesibles que el levonorgestrel.

1.4.2) Levonorgestrel (LNG):

Componente activo de la AE de progestina sola. Progestina sintética, derivado de 19 nortestosterona de segunda generación, su nombre bioquímico es 13-etil-17 β -etinil-17 β -hidroxi-4-gonen-3-ona; que actúa como agonista del receptor de progesterona.

Aprobado para su uso en AE por la FDA en 2006 en Estados Unidos. Introducción al mercado en 2006 como “Plan B” y en 2009 como “One-Step” y “Next Choice” el primero como dosis de 0.75 mg cada 12 horas y el segundo como dosis única de 1.5 mg administrado dentro de un período no mayor de 72 horas poscoital. Requería de prescripción médica para mujeres menores de 17 años. Y de venta libre para mayores de 18 años. Su mecanismo de acción es prevención de la ovulación, cuando se administra en fase pre ovulatoria. Su efectividad es proporcionalmente dependiente del día del ciclo menstrual (Contraception 64 2001). Sin embargo, su efectividad ha sido bien ilustrada en una revisión sistemática de ensayos aleatorizados y controlados [Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev 2008;CD001324.]. En ellos, levonorgestrel fue más efectivo que el régimen Yuzpe en prevenir embarazos (dos ensayos, RR 0.51, 95% CI 0.31-0.83) y se asoció a una baja tasa de efectos secundarios.

1.4.3) Dispositivo intrauterino T de cobre 380 A.

Estos dispositivos también pueden utilizarse como anticoncepción de emergencia [Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, et al. Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. BJOG 2010; 117:1205.] [Zhou L, Xiao B. Emergency contraception with Multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. Contraception 2001; 64:107.]. Las ventajas de este método es que provee efectividad continua como método anticonceptivo después del evento inicial y es más efectivo que los regímenes orales, especialmente en mujeres obesas o con sobre peso [Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, et al. Interventions for emergency contraception. Cochrane Database Syst Rev 2008; :CD001324.], [Glasier A, Cameron ST, Blithe D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. Contraception 2011; 84:363.].

En un estudio multi-centrico que incluyo 1013 mujeres que solicitaron anticoncepción de emergencia, la tasa de embarazo con el uso del DIU en las 120 horas posteriores al coito sin protección fue de 0.20 por 100 mujeres [Zhou L, Xiao B. Emergency contraception with Multiload Cu-375 SL IUD: a multicenter clinical trial. Contraception 2001; 64:107]. La eficacia total en cuanto a prevenir el embarazo fue de 96.9%.

En un estudio prospectivo de una cohorte de 1,963 mujeres que utilizaron el DIU hasta 5 días después del coito sin protección no reportaron haber quedado embarazadas (100% de efectividad) [Wu S, Godfrey EM, Wojdyla D, et al.

Copper T380A intrauterine device for emergency contraception: a prospective, multicentre, cohort clinical trial. BJOG 2010; 117:1205.]. La limitante principal de éste método es la necesidad de atención por personal de salud capacitado para su inserción.

1.4.4) Anti progestágenos.

El Acetato de Ulipristal (UPA, Ulipristal Acetate) y la mifepristona actúan como anti progestágenos y ambos comparten una estructura química similar. También son altamente efectivos como anticonceptivos de emergencia e incluso pueden ser más efectivos que la progestina sola debido a su capacidad para retardar la ovulación e inhibir la implantación [Glasier A. Emergency postcoital contraception. N Engl J Med 1997; 337:1058.].

Una desventaja de estos es que al retardar la ovulación también se retrasa la subsiguiente menstruación, lo cual puede crear ansiedad ante un posible embarazo [Glasier A, Thong KJ, Dewar M, et al. Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. N Engl J Med 1992; 327:1041.].

Estudios aleatorizados mostraron que la siguiente menstruación después del uso de UPA ocurrieron con una media de 2.1 días más tarde de lo esperado, mientras que 1.2 días antes de lo esperado en las usuarias de levonorgestrel [Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. Lancet 2010; 375:555.].

1.4.5.1) Mifepristona (RU-486):

El primer reporte como antiprogestágeno fue en 1981. Compuesto modulador selectivo de receptor de progesterona, derivado de 19 norprogesterona.

RU-486 actúa principalmente como antagonista competitivo el receptor de progesterona, sin embargo puede tener efecto agonista, así como anti glucocorticoide y anti androgénico, dependiente de la dosis.

Efectivo para AE hasta 120 horas post coito, sin embargo por efecto de estigma social y controversia política no se ha aprobado su uso para AE en Estados Unidos ni en México.

Los mecanismos por los cuales ejerce el efecto de AE, son mediante retraso o prevención de la ruptura folicular por mecanismo todavía no bien establecidos, se cree que podría derivar de un efecto hipotalámico-pituitario más que de efecto ovárico. Si es administrado en fase lútea, impide el desarrollo favorable del endometrio pre implantacional tipo secretor y se inicia la menstruación, también por efecto de privación hormonal.

En Estados Unidos, se encuentra a la venta como MIFEPREX, aprobado para la interrupción del embarazo del primer trimestre utilizado en combinación de Prostaglandinas. También disponible en México desde el 2011, con el nombre de ZACAFEMYL; venta únicamente con prescripción médica, pero sin indicación para AE.

En estudios aleatorizados la administración a dosis entre 5 a 600 mg de mifepristona para prevenir embarazo tuvo una efectividad de 99 a 100 %, tanto o más efectiva que otros anticonceptivos orales de emergencia [Glasier A, Thong KJ, Dewar M, et al. Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1992; 327:1041.], [von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1803.] [Webb AM, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *BMJ* 1992; 305:927.] [Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1999; 353:697.] [Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, et al. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1307.]. En la mayoría de series, mifepristona se asoció a una baja incidencia de eventos secundarios. Se destaca como efecto secundario principal el sangrado transvaginal que puede tener una duración de hasta 1 a 2 semanas de administrad el fármaco, sin embargo, solo se presentó en 0.1% de pacientes.

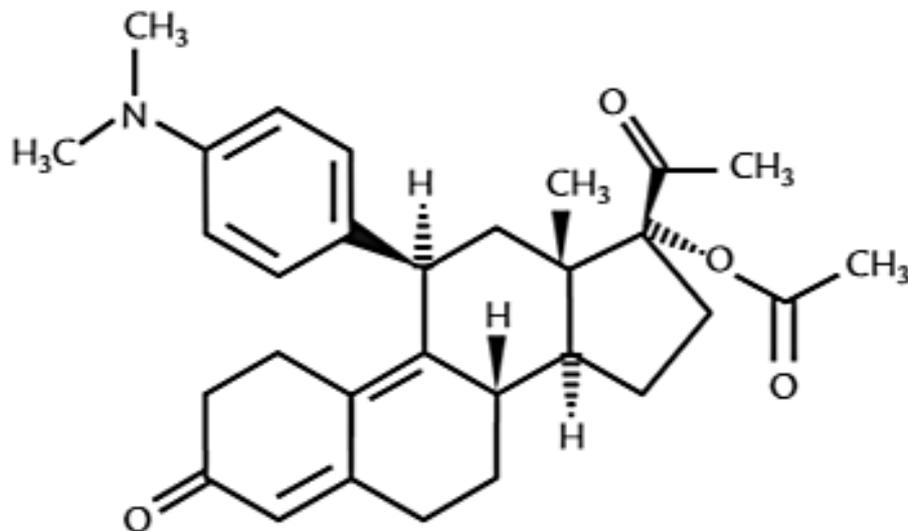
1.4.5.2) Acetato de Ulipristal (UPA):

El UPA, es un modulador selectivo del receptor de progesterona (SPRM) derivado de la 19- norprogesterona de segunda generación y específicamente desarrollado para ser utilizado por vía oral como anticonceptivo de emergencia. El nombre sistemático del UPA es 17 α -acetoxo-11 β -[4-N,N- dimetilaminofenil-19-norpregna-4,9-dieno-3, 20-diona y para fines de investigación es también conocido como compuesto CDB-2914. Ver figura 1.

Primer medicamento de la categoría Moduladores Selectivos del Receptor de Progesterona aprobado para anticoncepción de emergencia en Estados Unidos por la FDA, Agosto de 2010, (Ella, Laboratoire HRA Pharma/Watson Laboratories).

Actualmente en México amerita prescripción médica, únicamente indicado para patologías uterinas como leiomiomas por su efecto hipotrófico. Aún no ha sido aprobado para AE.

Fig. 1 Estructura bioquímica de Acetato de Ulipristal



Como describimos anteriormente, la característica principal de un SPRM es su efecto agonista/antagonista tejido específico sobre el receptor de progesterona, efecto que no sólo depende del tejido donde ejerce su efecto sino de la dosis utilizada. La administración de una dosis única de 30 mg de UPA se absorbe rápidamente alcanzando un pico de concentración máxima en plasma de 176 ± 89 ng/mL entre 0.5 a 3 horas posterior a la ingesta. En un estudio de efectividad, Creinin y cols., demostraron que el UPA es tan efectivo como el levonorgestrel (LNG) cuando es administrado en las primeras 72 horas posteriores al acto sexual sin protección anticonceptiva. En un estudio clínico de no-inferioridad aleatorizado, multicéntrico y con meta-análisis complementario, se comparó la efectividad de una dosis única de 30 mg de UPA con una sola dosis de 1.5 mg de LNG en 1,696 mujeres. Las tasas de embarazo fueron de 1.8% (IC 95% 1.0 - 3.0) para UPA (15 embarazos en 844 usuarias) y de 2.6% (IC 95% 1.7 - 3.9) para LNG (22 embarazos en 852 mujeres) cuando los tratamientos se administraron en las siguientes 72 horas poscoito con una razón de momios (OR) de 0.68, (IC 95% 0.35 - 1.31). Comparando la eficacia de UPA y LNG en el meta-análisis de los dos estudios de efectividad mencionados, el OR de embarazo para UPA versus LNG cuando se administra entre las 0 y 72 horas poscoito fue de 0.58 (IC 95% 0.33 - 0.99; $p=0.046$). La discreta superioridad de UPA sobre LNG fue significativa a las 24, 72 y 120 horas entre el coito y la ingesta.

Recientemente, un estudio de mecanismo de acción con UPA demostró que a diferencia del LNG, la administración de este nuevo compuesto en la fase pre-ovulatoria es capaz de retrasar la ruptura del folículo aun cuando es administrado en etapas avanzadas de la fase folicular, cuando el folículo dominante ya ha alcanzado más de 18 mm de diámetro por medición con ultrasonido transvaginal. Este hallazgo podría explicar la superioridad en la efectividad del UPA sobre el LNG, ya que este último no inhibe la ovulación cuando el desarrollo folicular rebasa dicho diámetro (18 mm).

En cuanto al efecto de UPA sobre la maduración endometrial, existen tres estudios que utilizan dosis crecientes de 10, 50 y 100 mg de UPA micronizado administradas durante la fase lútea temprana. Se observó un retraso significativo de la maduración endometrial en los grupos que recibieron 50 y 100 mg comparado con los grupos placebo y de 10 mg en biopsias tomadas 4 a 6 días posterior a la ovulación. En conclusión, el tratamiento con UPA disminuyó significativamente y de manera dosis dependiente el grosor del endometrio. Sólo en un estudio se evaluaron algunos marcadores de receptividad uterina encontrando incremento de los receptores de progesterona a nivel del epitelio glandular. Una debilidad de estos estudios es que la ventana de implantación ocurre aproximadamente entre 7 y 11 días posteriores a la ruptura folicular y las biopsias endometriales fueron tomadas antes de este periodo.

Actualmente, la identificación y caracterización de diferentes genes y proteínas inducidas y reguladas por progesterona en el endometrio humano, cuya expresión coincide temporalmente con los periodos de máxima secreción de progesterona, se han convertido en el principal objetivo de estudio para comprender los mecanismos de regulación hormonal involucrados en el establecimiento del embarazo. Entre ellas se encuentran el receptor- α y β de estrógenos, los receptores A y B de progesterona, el factor de crecimiento vascular endotelial, el factor inhibidor de la leucemia, la interleucina-1 β , y la ciclooxigenasa-2, así como también la expresión de la intergrina $\alpha\beta$ 3, la mucina-1, glicodelina y algunos genes HOXA. Estos genes y proteínas se utilizan como marcadores de receptividad uterina ya que se expresan durante la ventana de implantación del ciclo ovárico.

Para sustentar el efecto de UPA como un nuevo método de AE, otros autores han reportado de igual manera que UPA es utilizado para prevenir embarazo no deseado hasta 5 días posterior al coito sin protección. El mecanismo de acción, administrado propuesto durante la fase folicular tardía es mediante inhibición o retraso de la ovulación, probablemente resultado de la supresión de los niveles de estradiol. Si es administrado durante el pico de LH, la ruptura folicular y salida del ovocito puede ser diferida (Gemzell-Danielsson K, Meng C. Emergency contraception: Potential role of ulipristal acetate. *Int J Womens Health* 2010;4:53–6). Y administrada en fase lútea, disminuye el grosor endometrial, actuando como efecto antiimplantatorio. (Ella (ulipristal acetate), package insert. Morristown, N.J.: Watson Pharma, Inc.; August 2010)

El acetato de Ulipristal puede ser usado como anticonceptivo de emergencia hasta 120 horas después del coito.

1.5 Administración de AE

1.5.1) Prerrequisitos.

No son necesarios exámenes físicos o de laboratorio previos al uso de anticonceptivos orales de emergencia [American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 112: Emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1100.]

No es necesario efectuar un test de embarazo antes de la administración, a menos que haya sospecha de embarazo ya sea por historia clínica, síntomas o por pérdida o periodo menstrual anormal. La anticoncepción oral de emergencia no tiene efectos adversos conocidos sobre el embarazo o el feto. Sin embargo la colocación de un DIU o el uso de ulipristal podría afectar adversamente un embarazo ya establecido, por lo que antes de usar estos métodos debe descartarse un posible embarazo.

1.5.2) Contraindicaciones.

Aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), utilizan criterios médicos para la prescripción de cualquier anticonceptivo, ya sea hormonal o DIU TCu, de acuerdo a condición clínica y factores de riesgo de la usuaria, estos no son aplicables hasta la fecha para la utilización de AE. [www.who.int/reproductive-health/publications/mec/] [CDC. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Classification for emergency contraception].

2. HIPÓTESIS

El UPA a dosis anticonceptivas de emergencia (30 mg en dosis única) posee mecanismos de acción diferentes a la inhibición de la ovulación cuando es administrado tardíamente en la etapa fértil del ciclo ovárico (ventana de fertilización).

3. OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de la administración pre-ovulatoria en fase folicular tardía de una dosis de 30 mg de UPA sobre la secreción de hormonas hipofisarias, hormonas esteroides y de glicodelina, la ruptura folicular.

Objetivos específicos

1. Cuantificar las concentraciones circulantes de LH, estradiol, progesterona y glicodelina durante la fase periovulatoria y lútea completa del ciclo control y tratado con UPA.
2. Caracterizar los hallazgos ultrasonográficos de desarrollo y ruptura folicular durante la fase periovulatoria del ciclo control y tratado con UPA.
3. Evaluar el efecto de la administración pre-ovulatoria de UPA sobre el patrón de sangrado menstrual de la población estudiada.
4. Evaluar los efectos secundarios de la administración de este esquema de anticoncepción poscoital en las mujeres del estudio.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo del estudio

Se propone un estudio clínico auto-controlado donde cada sujeto será evaluado durante un ciclo control sin tratamiento y uno tratado con UPA. Los fenómenos que ocurren durante el ciclo ovárico, los cuales serán evaluados en este estudio, presentan una variabilidad biológica amplia, no sólo de mujer a mujer, también de ciclo a ciclo en un mismo sujeto. Por este motivo no se propone un estudio aleatorizado, se utilizará un diseño auto-controlado donde cada mujer es su propio control con el fin de disminuir la ocurrencia de factores confusores.

Procedimientos del estudio

Las mujeres fueron invitadas a participar en el estudio después de haber explicado con detalle los objetivos del mismo y los procedimientos a los cuales tendrán que someterse. Las mujeres firmaron la carta de consentimiento informado para ser citadas posteriormente a una visita formal de admisión al estudio durante los primeros 10 días posteriores al inicio de su menstruación. Se llenó una forma de admisión a cada paciente para corroborar que cumpliera con los criterios de admisión. Se asignó un número de participante para cada sujeto al ser admitido al estudio. Cada sujeto fue estudiado durante un ciclo control y uno tratado con UPA.

En cada paciente se le realizaron los siguientes procedimientos:

- Prueba de orina para determinar el pico de máxima secreción de LH en orina mediante el uso de un kit comercial Ovuquick (Corne S.A. de C.V.)
- Ultrasonidos transvaginales seriados hasta que se presentó la ruptura folicular realizados por el mismo observador utilizando un equipo ultrasonográfico Antares Sonoline Siemens (Siemens Medical Solutions EUA, CA) con transductores de multifrecuencia de 5 y 7.5 Hz.
- En el ciclo control no se administró ningún tratamiento. Durante el ciclo tratado la paciente recibió UPA 30 mg (EllaOne ELEA México S.A. de C.V.) en la fase folicular tardía cuando el folículo dominante alcanzó 20 mm de diámetro (UST) y sin ruptura folicular.
- Muestras de sangre total (5mL) diariamente en ambos ciclos de estudio durante las fases peri-ovulatoria y lútea completa (aproximadamente 20 muestras por ciclo) tomadas mediante punción directa (BD Vacutainer Push Button) para cuantificar las concentraciones en suero de LH, estradiol, progesterona y glicodelina por radioinmunoanálisis (RIA). Las muestras se centrifugaron a 3300rpm durante 10 minutos y se realizaron las alícuotas mismas que se almacenaron a -35°C para su posterior procesamiento.
- Para la evaluación de la secreción intrauterina de glicodelina se tomó una muestra de líquido uterino el día de la ruptura folicular utilizando un catéter

de inseminación intrauterina (Corne S.A. de C.V). Dichas muestras se analizarán a mediano plazo y los resultados no serán incluidos en esta tesis.

Reclutamiento de los sujetos

El estudio se realizó en la Clínica de Salud Reproductiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Grupos de estudio

Solo existe un grupo de estudio. Treinta mujeres fueron estudiadas durante la ventana de fertilización. Cada mujer fue estudiada durante un ciclo control y uno tratado con 30 mg de UPA administrado por vía oral durante la fase folicular tardía cuando el folículo dominante alcance 20 mm de diámetro mayor por ultrasonido transvaginal y en el que aún no se hubiese observado la ruptura folicular.

Duración del estudio

Treinta mujeres fueron reclutadas en un periodo aproximado de 12 meses. Cada sujeto tuvo un seguimiento de 2 meses de duración aproximado.

Criterios de admisión

Inclusión

Las mujeres elegibles al estudio fueron identificadas por los siguientes criterios:

- Mujeres sanas, informadas, voluntarias y con método anticonceptivo permanente o sin vida sexual activa.
- Entre 18-35 años.
- Eumenorreicas (ciclos menstruales entre 25 a 35 días, según criterio OMS)
- Al menos seis meses de posparto o posaborto y al menos haber tenido un ciclo menstrual normal desde el evento obstétrico.
- No estar lactando.
- Sin uso actual de anticonceptivos hormonales.
- Carta de consentimiento informado firmada.

Exclusión

- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Neoplasia ginecológica.
- Sangrados endometriales disfuncionales.
- Galactorrea.
- Portadora de enfermedad inflamatoria pélvica.
- Problemas médicos asociados con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Historia o presencia actual de trombosis venosa profunda.
- Historia o presencia de enfermedad cerebrovascular.
- Hipertensión arterial.

- Enfermedades cardiovasculares.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedad hepática aguda o crónica.
- Neoplasia hepática y/o vesicular.
- Enfermedad renal severa.
- Uso de anticonvulsivos, antidepresivos, rifampicina o griseofulvina, antiretrovirales, o cualquier otro medicamento que interfiera con el metabolismo hepático de las hormonas esteroides.
- Sin otra contraindicación para el uso de anticonceptivos.

Eliminación

- Embarazo.
- Presentación de un evento adverso severo que requiera hospitalización, esté o no relacionado a los procedimientos del estudio.
- Violación a protocolo, definido como la ingesta inadecuada del anticonceptivo, o cuando los procedimientos del estudio no fueron completados satisfactoriamente para el análisis estadístico.
- El sujeto no presenta prueba en orina positiva para LH y se encuentra ya en el día 21 de su ciclo, o si toma esteroides o cualquier otro medicamento que pudiera interferir con los resultados del estudio.

Será llenada una forma de discontinuación explicando la razón de la discontinuación prematura del estudio. Los datos de los sujetos excluidos del estudio fueron recopilados en la base de datos e incluidos en el análisis según se consideró apropiado.

5. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis comparará las diferencias entre las concentraciones en suero diarias e integradas de LH, estradiol, progesterona y glicodelina durante las fases periovulatoria y lútea completas entre los ciclos control y los ciclos tratados. La concentración integrada de las diferentes hormonas se basa en el cálculo del área bajo la curva de las concentraciones diarias y representa la cantidad acumulada total de las hormonas secretadas a la circulación. Las concentraciones integradas serán calculadas por el método de trapezoide con ayuda de un programa de computadora.

Se utilizará una prueba t pareada para determinar las diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las concentraciones de LH, estradiol, progesterona y glicodelina sérico y entre ciclos control y tratados. La prueba t pareada es adecuada ya que se espera que estos parámetros presenten una distribución normal y porque cada sujeto es su propio control. La evaluación estadística de la ruptura folicular será realizada con una prueba de McNemar para variables dicotómicas en muestras pareadas. Se espera que los cambios en los diferentes parámetros evaluados durante los ciclos tratados ocurran en una sola dirección por lo que se utilizarán pruebas de una cola.

Para reportar patrones de sangrado y efectos secundarios se utilizará un análisis descriptivo.

6. RESULTADOS

Más de 150 mujeres fueron invitadas a participar en el estudio. De estas, se reclutaron 39 mujeres que cumplían con criterios de inclusión (Sanas, de 18 a 35 años, sin exposición actual o 3 meses previos de terapia hormonal, ciclos menstruales entre 25 a 35 días, sin riesgo o estado actual de embarazo o lactancia); además de aceptar libremente la participación en el estudio y firma de carta de consentimiento. Completaron ambos ciclos de estudio 30 mujeres. Las otras 9 pacientes que fueron admitidas, 3 abandonaron el estudio por motivos personales, 5 fueron eliminadas por razones médicas no relacionadas con los procedimientos del estudio y 1 por pérdida de seguimiento.

Las características basales de éstas 30 mujeres que completaron el estudio son las siguientes:

La edad media y la DS fue de 29 ± 4.97 años, con una edad mínima de 18 y máxima de 36 años. En los antecedentes obstétricos, la media y DS fue de 0.633 ± 1.06 ; un mínimo de 0 gestas y un máximo de 4. (Sin tomar en cuenta el desenlace de la gestación).

De acuerdo al IMC, la población se encontraba en límite inferior de lo considerado como sobrepeso, con una media y DS de 25.76 ± 4.58 Kg/m². En cuanto a la duración del ciclo menstrual (sin UPA) la media y DS fue de 28.5 días ± 1.81 , con una rango mínimo de duración de 25 días y un máximo de 33 días.

Durante el ciclo control, el día de ruptura folicular con respecto al día de ciclo menstrual tuvo una media y DS de 16.8 ± 2.12 , un mínimo de 14 días hasta un máximo de 23 días para desarrollo de folículo dominante. (Estos datos únicamente se presentan como resultado de los datos clínicos sin haber normalizado con el pico sérico de LH). Respecto al diámetro folicular máximo alcanzado tuvo una media y DS de 22.6 ± 5.26 mm con un valor mínimo de 15.5 y valor máximo de 45.8 mm. Por otro lado, durante el ciclo tratado con UPA, el día de ruptura folicular con respecto al día del ciclo menstrual, sin normalización con pico de LH sérico, se observó una media y DS de 15.26 ± 2.75 días, con un mínimo de 12 días y un máximo de 26 días.

Además el máximo diámetro folicular alcanzado previa ruptura folicular tuvo una media y DS de 21.17 ± 2.61 mm, con un diámetro mínimo de 15 mm y un máximo de 26 mm.

Se observó variación en la duración del ciclo ovárico posterior al tratamiento con UPA, donde se obtuvo una media y DS de la duración del ciclo tratado de 30 ± 4.24 días, con un intervalo mínimo de 23 días y un máximo de 43 días.

A continuación se presentan en la Tabla 4 los resultados preliminares de las características basales de las 30 mujeres que completaron el seguimiento del estudio.

Tabla 4. Características clínicas basales del grupo estudiado (n=30) [¶]

Edad (años)	29.9 ± 4.9 (18 - 36)
Peso (Kg)	64.8 ± 12.09 (47.2 - 95.5)
Talla (m)	1.57 ± 5.84 (1.46 - 1.68)
IMC (Kg/m²)	25.7 ± 4.6 (19.1 - 39.3)
Tensión Arterial (mmHg) Sistólica	104.8 ± 13.7
Diastólica	64.1 ± 6.8
Duración del ciclo (días)	28.7 ± 1.9 (25 - 33)
Diámetro Folicular Máximo (Previo a la ruptura)	22.6 ± 5.3 (15.5 - 45.8)
Ruptura Folicular[‡] (Día del ciclo)	16.8 ± 2.1 (14 - 23)

[¶]Resultados expresados en media ± desviación estándar (valor máximo y mínimo)

[‡]Corroborada por UST (Día del Lavado Uterino)