

# ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA MÁS CIPIONATO DE ESTRADIOL: EVALUACIÓN EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA

Juan Trelles, Eduardo Maradiegue, Juan Mauricio, Víctor Sernaque

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Estudio introductorio de un anticonceptivo de depósito mensual, 25 mg de acetato de medroxiprogesterona (AM) más 5 mg de cipionato de estradiol (CE), en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, para evaluar su eficacia, continuidad y razones de discontinuación. **DISEÑO:** Estudio prospectivo, longitudinal descriptivo de 159 mujeres que acudieron a la clínica de planificación familiar y que después de recibir consejería eligieron voluntariamente AM + CE como método anticonceptivo. Se les aplicó una inyección cada 30 días y fueron seguidas hasta por dos años, evaluando la eficacia y efectos colaterales. Para análisis de datos se usó una tabla de vida. **RESULTADOS:** No se observó embarazos. Los efectos colaterales más frecuentes fueron irregularidad en el patrón de sangrado mensual, amenorrea, cefalea y náuseas. La tasa de continuidad al segundo año fue de 43,3 y las causas de discontinuación incluyeron sangrado, amenorrea, razones médicas y el deseo de embarazo. **CONCLUSIONES:** AM + CE es un anticonceptivo hormonal de depósito eficaz y bien aceptado por las usuarias.

**Palabras clave:** Anticonceptivo de depósito mensual, anticoncepción, embarazo.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46 (2): 152-156

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** Introductory study of a monthly deposit contraceptive, medroxyprogesterone acetate (MA) and estradiol cypionate (EC), at Cayetano Heredia National Hospital, to determine efficacy, continuity, collateral effects, and reasons for discontinuation. **DESIGN:** Prospec-

ive, longitudinal descriptive study of 159 women attended at the family planning clinic and who voluntarily chose MA + EC as contraceptive method following counseling. The drug was given intramuscular every 30 days and patients were followed for two years. Data were analyzed by life table. **RESULTS:** No pregnancies were observed. Most frequent collateral effects were menstrual irregularity, amenorrhea, headache and nausea. Second year continuity rate was 43,3 and causes of discontinuation included bleeding, amenorrhea, medical reasons and wish to conceive. **CONCLUSIONS:** MA + EC is an efficacious and well accepted deposit hormonal contraceptive.

**Key words:** Monthly deposit contraceptive, contraception, pregnancy.

Ginecol Obstet (Perú) 2000; 46 (2): 152-156

## INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos de los programas de investigación en Reproducción Humana ha sido el desarrollo de nuevos y mejores métodos anticonceptivos, que tengan como características principales alta efectividad y reversibilidad, que permitan su uso prolongado.

Hace 40 años aparecieron los anticonceptivos orales combinados, seguidos por progestágenos de larga acción, cuya principal causa de abandono del método se relacionaba con alteraciones del patrón de sangrado vaginal<sup>1</sup>. Después de los '60 aparecieron las combinaciones, que contenían progestágenos y estrógenos de depósito, de un mes de duración<sup>2,7</sup>. Pero el riesgo de problemas secundarios al exponer a la usuaria a dosis de estrógenos elevadas por largo tiempo, ha dirigido la investigación hacia asociaciones de progestágenos y estrógenos en dosis mínimas.

Dr. Juan Trelles Yenque  
San Ignacio 306 Monterrico, Surco. Lima, Perú.  
Teléfono 434-4150. Fax 221-3984. E-mail juan.trelles@stramedia.com



En la actualidad existen dos combinaciones de progestágenos y estrógenos que se usa como anticonceptivos inyectables de depósito mensual: a) el acetato de medroxiprogesterona (25 mg) más cipionato de estradiol (5 mg), Cyclofem<sup>®</sup>, seleccionado por OMS y el Programa de Reproducción Humana para estudios introductorios en varios países, incluyendo América Latina, y b) el enantato de noretisterona (50 mg) más valerianato de estradiol (5 mg), Mesigyna<sup>®</sup>, Schering AG Berlin. Son productos ampliamente usados en diferentes partes del mundo, que ofrecen alta eficacia, baja incidencia de efectos secundarios, menos alteraciones del patrón de sangrado vaginal (sangrado menstrual irregular e imprevisible o amenorrea) y diferente grado de aceptabilidad<sup>8-10</sup>.

Desde finales de la década del '60, la Organización Mundial de la Salud ha publicado una serie de trabajos referentes al uso y dosificaciones diversas de AM + CE, anticonceptivo inyectable mensual, hasta llegar a la fórmula actual del producto. Este proceso incluyó estudios preclínicos que indicaron la seguridad del uso de AM + CE en humanos, considerando diferentes dosis, estudios metabólicos, estudios clínicos de fase III y el ensayo introductorio<sup>8-15</sup>.

Los estudios farmacológicos mostraron gran variación entre los niveles séricos de los esteroides en los sujetos de estudio, pero se lograba supresión de la ovulación en todas las mujeres, con pocas alteraciones del patrón del sangrado vaginal<sup>16,17</sup>. El retorno de la ovulación ocurre aproximadamente tres meses después de suspendidas las inyecciones<sup>18,19</sup>.

Los estudios clínicos confirmaron la eficacia de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona más 5 mg de cipionato de estradiol (AM + CE), cuya tasa de embarazos es menor a 0,2<sup>15</sup> y la tasa acumulativa de embarazos después de un año de suspendido el tratamiento 81,9%, similar a otros métodos<sup>12</sup>.

Este estudio introductorio tiene como objetivo familiarizar a los organismos oficiales y a los profesionales de la Salud en el manejo del producto, además de evaluar la efectividad, continuidad y razones para discontinuar el uso de este anticonceptivo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Previa coordinación entre las autoridades del Ministerio de Salud y del Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud (OMS/HRP), se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal, en 159 mujeres que acudieron al Consultorio Externo de Planificación Familiar, del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Cayetano Heredia, como parte de un estudio multicéntrico internacional (Brasil, Chile, Colombia y Perú).

En el estudio se incluyó mujeres de 18 a 40 años de edad con buen estado de salud, que acudieron al Consultorio de Planificación Familiar en demanda de un método anticonceptivo, con posibilidad de retorno mensual al consultorio y que voluntariamente eligieron AM + CE como método anticonceptivo.

Fueron excluidas del estudio aquellas mujeres embarazadas, en período de lactancia, portadoras de diabetes, Papanicolaou grado 3, 4 ó 5, hipertensión arterial confirmada, historia de tromboembolismo (incluyendo accidente cerebrovascular), migraña incapacitante, sangrado vaginal de etiología no diagnosticada y/o patología menstrual, enfermedad hepática severa o reciente, diagnóstico o sospecha de neoplasia o secreción anormal por los pezones.

Las pacientes fueron seguidas mensualmente durante dos años.

El personal que participó en el estudio fue entrenado en el uso de la droga y el manejo de los formatos proporcionados por OMS/HRP, previamente traducidas al castellano. Éstos incluyeron datos relacionados con edad, paridad, historia anticonceptiva, último período menstrual (UPM), peso y presión arterial. Los formatos de seguimiento incluían datos de UPM, peso y presión arterial y efectos colaterales o adversos.

Se desarrolló un paquete de material información, educación y comunicación (IEC), de acuerdo a la población, que incluyó un libro para los usuarios de AM + CE, un panfleto para usuarios potenciales, un manual para médicos y enfermeras y un libro con instrucciones para llenar el formato. Todos los materiales fueron preaprobados.



A todas las usuarias potenciales, se les dio consejería sobre las opciones anticoncepcionales disponibles de la Clínica de Planificación del Departamento (anticonceptivos orales, inyectables de depósito, acetato de medroxiprogesterona DMPA, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos y anticoncepción quirúrgica voluntaria femenina y masculina), incluyendo AM + CE, así como los beneficios y riesgos de los mismos. Aquella mujer que voluntariamente escogió AM + CE tuvo la oportunidad de leer y firmar su consentimiento informado, antes de ingresar al estudio.

Cyclofem<sup>®</sup>, manufacturado y empacado en México D.F., es una suspensión microcristalina de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona más 0,5 mL de cipionato de estradiol en 0,5 mL de solución acuosa, suficiente para una sola inyección.

A toda paciente se le hizo una historia clínica, especialmente diseñada para el estudio y se le instruyó para que acudiera a recibir su primera inyección, en el brazo, dentro de los cinco primeros días de iniciado el ciclo menstrual, a excepción de las mujeres que usaron DMPA, quienes recibieron AM + CE en el tiempo estimado para recibir la siguiente inyección de DMPA. Las inyecciones subsiguientes de AM + CE fueron aplicadas en la clínica en intervalos de  $30 \pm 3$  días (27 a 33) de la inyección previa. Las mujeres fueron instruidas para regresar a la clínica dentro de los 5 primeros días del próximo ciclo menstrual, para recibir su siguiente inyección. Aquellas que llegaron a la clínica antes del día 27 de la inyección previa fueron instruidas para regresar en la fecha correcta y de lo que tenían que hacer ante las diferentes eventualidades.

Cuando la paciente dejó de concurrir al centro, se le realizó una visita domiciliaria, para tratar de determinar su retorno o las causas de su eventual discontinuación en el estudio.

La usuaria pudo no continuar el método en cualquier momento y por cualquier razón y el investigador debía especificar en el formato respectivo las razones de su decisión. Sólo en el caso que el personal de salud tomó la decisión de no continuar el estudio, se consideró una causa médica de no continuación.

Los datos recolectados en los formatos de admisión y seguimiento fueron introducidos en una base de datos proporcionada por el Centro Latinoamericano de Coordinación del Estudio, ubicado en el Centro das Pesquisas Materno-Infantis de Campinas (CEMICAMP), en Campinas, Brasil, donde fueron enviados los disquetes para su corrección y procesamiento. Un análisis de tabla de vida se realizó para evaluar las tasas de continuación y discontinuación por causas.

## RESULTADOS

Se incluyó 159 pacientes voluntarias, con un total de 957 ciclos.

La edad de las usuarias fluctuó predominantemente entre los 20 y los 30 años, con el antecedente de uno o más embarazos (83%) (Tabla 1).

El 31% de las pacientes seleccionadas tenía antecedentes de uno o dos abortos y el 11,9% nunca se había embarazado (Tabla 1).

El 44% de las usuarias de AM + CE manifestó haber usado anticonceptivos orales y DIU en el 12,6% (Tabla 2).

**Tabla 1.** Edad, total de partos, antecedente de abortos y resultado del último embarazo de la usuaria de AM + CE

	Casos	Porcentaje
Total	159	100,0
Edad (años)		
• < 20	13	8,2
• 20 – 24	56	35,2
• 25 – 29	55	34,0
• 30 – 34	22	13,9
• > 35	13	8,2
Partos		
• 0	27	17,0
• 1	73	45,9
• 2 – 5	59	37,1
Abortos		
• 0	109	68,6
• 1	40	25,2
• > 2	10	6,2
Resultado		
• Nacido vivo	107	67,3
• Aborto	33	20,8
• Nunca se embarazó	19	11,9



**Tabla 2.** Último método anticonceptivo empleado por las usuarias de AM + CE

Método anticonceptivo	Casos	%
• Medroxiprogesterona	7	4,4
• Norestisterona enantato	2	1,3
• AM + CE	2	1,3
• Dispositivo intrauterino	20	12,6
• Anticoncepción oral	70	44,0
• Otro	44	27,7
• Ninguno	14	8,8
• Total	159	100,0

La presión arterial sistólica y diastólica al igual que el peso de las usuarias no han sufrido variación a lo largo de todo el tiempo de uso de AM + CE, que en algunos casos llega hasta los 18 ciclos (Tabla 3).

Las usuarias de AM + CE refirieron haber presentado problemas de salud hasta en 38% de los casos, sin que exista un incremento de las molestias asociado a algún período de tiempo en especial (Tabla 4). Los problemas más comúnmente referidos incluyen cefaleas, mareos, náuseas, discreto aumento de peso, hiper e hipomenorrea, amenorrea, dolor pélvico, hemorragia uterina anormal, aumento de sueño.

**Tabla 3.** Variación de la presión arterial y el peso por ciclos de las usuarias de AM + CE

	N	3°	6°	9°	12°	15°	18°
<b>Presión arterial</b>							
• PA sistólica media	100	97	97	97	96	95	96
• Desviación estándar	9,4	7,6	7,6	7,1	4,9	7,2	5,7
• Diastólica media	63	62	61	62	60	59	56
• Desviación estándar	8,2	7,3	6,0	7,1	6,5	4,2	5,7
<b>Peso</b>							
• Peso medio	53,3	53,0	53,5	55,0	54,0	53,4	46,3
• Desviación estándar	7,7	6,7	6,4	6,1	6,5	5,7	4,0
• Casos	159	124	81	51	37	17	4

N = ciclos administrados

**Tabla 4.** Problemas de salud de las usuarias de AM + CE

Casos	124	81	51	37	17	4
• No	70,8	72,2	61,3	68,5	74,5	75
• Sí	29,2	27,8	38,7	31,5	25,5	25
Ciclos	387	252	157	111	51	12

No se informó sobre algún embarazo durante el período de estudio y la tasa de no continuación fue aproximadamente de 50%. Las causas de no continuar mencionadas por las pacientes incluyeron razones médicas (sangrado, amenorrea, otras razones médicas y el deseo de otro embarazo) y razones personales (problemas logísticos, cambio de domicilio y pérdida de seguimiento). Tabla 5.

## DISCUSIÓN

El uso de los anticonceptivos hormonales de depósito mensual no es muy frecuente en nuestro país, en relación al empleo de anticonceptivos orales o DIU<sup>21</sup>, probablemente por la escasa difu-

**Tabla 5.** Motivos para suspender AM + CE (tabla de vida)

	Año 1	Año 2
<b>Razones médicas</b>		
• Embarazo	0,00	0,00
• Sangrado	4,10	4,10
• Amenorrea	0,88	0,88
• Otras razones médicas	24,47	23,10
• Deseo de embarazo	1,95	6,31
<b>Razones personales</b>		
• Problemas logísticos	0,00	0,00
• Cambio de domicilio	0,00	0,00
• Continuación	60,45	50,33
• Pérdida de seguimiento	3,82	3,82
• Otras	0,00	0,00
Años mujer	110	139
Total de mujeres	53	



sión del método o por los efectos secundarios que causa el único producto existente en el mercado, como consecuencia de las elevadas concentraciones de estrógenos en su composición.

En términos generales, los resultados obtenidos en este estudio, en lo que se refiere a eficacia, demuestran que no hubo embarazo, similar a lo encontrado en países como Tailandia y Tunicia y menor al 0,2 publicado<sup>17-20</sup>.

En lo referente a efectos secundarios o colaterales, se identificó mareos, náuseas, trastornos menstruales y amenorrea, en frecuencia similar a la encontrada en otros estudios<sup>12,14,18,19</sup>. Con respecto al peso de las usuarias, nuestros hallazgos no se correlacionan con la literatura, la cual refiere un incremento discreto de peso<sup>1</sup>, probablemente por el escaso número de pacientes o porque el peso inicial de nuestras usuarias fue menor de 64 k, por encima del cual sí se encuentra un marcado incremento del peso durante el uso de Cyclofem<sup>22</sup>.

Las tasas de no continuación halladas en el estudio son similares a las encontradas en la literatura<sup>12-15</sup> y las razones mencionadas priorizaron amenorrea y trastornos menstruales, otras razones médicas y el deseo de embarazo, hallazgos similares a los de otros estudios introductorios<sup>12-15</sup>.

En resumen, Cyclofem es un anticonceptivo hormonal de depósito mensual, bien aceptado y tolerado por las pacientes y de eficacia comprobada, pues no hubo embarazo entre las usuarias de Cyclofem.

Por razones de diseño, la edad de la usuaria, considerada en este estudio, excluía a las menores de 18 y mayores de 40 años. Pero, teniendo en cuenta la aceptabilidad del método y los pocos efectos secundarios, deberíamos considerar la posibilidad de usar este método anticonceptivo en los extremos de la vida reproductiva.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Facts about injectable contraceptives: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1982; 60: 210.
2. Benagiano G. Long acting systemic contraceptives in regulation of human fertility. En: Diczfalusy E, editor. Regulation of Human Fertility. Copenhagen: Scriptor, 1977: 323-60.
3. Topozada M. The clinical use of monthly injectable contraceptive preparation. Obstet Gynecol Surv 1977; 32: 335-47.
4. Hall PE, Fraser IS. Monthly injectable contraceptives. En: Mishell DR, editor. Long acting steroid contraception. New York: Raven Press, 1983: 65-88.
5. Hall PE. Once a month injectable contraceptive. IPPF Med Bull 1987; 21: 1-2.
6. Liskin L, Blackburn R. Hormonal contraception: New long acting methods. The Johns Hopkins University Popul Rep 1987; 15: k57-k87.
7. Siegel Y. Conception control by long acting progesterogens. Preliminary report. Obstet Gynecol 1963; 21: 666-8.
8. United Nations Population Fund. Contraceptive requirements and demand for contraceptive commodities in developing countries in the 1990s. New York: United Nations Population Fund (UNFPA), 1991.
9. Hall P, for the World Health Organization. The introduction of Cyclofem into national family planning programmes: Experience from studies in Indonesia, Jamaica, Mexico, Thailand and Tunisia. Contraception 1994; 49: 489-507.
10. World Health Organization. Facts about once a month injectable contraceptives: Memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1994; 70: 677-89.
11. WHO. Task force on long acting systemic agents for fertility regulation. Multicentered phase III comparative clinical trial of depot medroxyprogesterone acetate given three monthly at doses of 100 mg or 150 mg: I. Contraceptive efficacy effects. Contraception 1986; 34: 223-35.
12. WHO. Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation. A multicentered phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month intramuscular injection: I. Comparative efficacy and side effects. Contraception 1988; 37: 1-20.
13. Cuong DT, My Hyong NT. Comparative phase III clinical trial of two injectable contraceptive preparations, depot medroxyprogesterone acetate and MPA/E2C, in vietnamese women. Contraception 1996; 54: 169-177.
14. Hall P, Bahamondes L, Díaz J, Petta C, et al. Introductory study of the once-a-month, injectable contraceptive Cyclofem in Brazil, Chile, Colombia and Perú. Contraception 1997; 56: 353-9.
15. Kaunitz AM, Mishell DR Jr. The role of monthly combined contraceptives. Intern J Gynecol Obstet 1998; 62 (Suppl. 1): S1-S5.
16. Fotherby K, Benagiano G, Topozada HK, Abdel-Rahman A, Navaroli B, et al. A preliminary pharmacological trial of the monthly injectable contraceptive Cycloprovera. Contraception 1982; 25: 261-72.
17. Aedo AR, Landgren BM, Johannisson E, Diczfalusy E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. Contraception 1985; 31: 453-69.
18. Bassol S, Garza-Flores J. Return of ovulation upon discontinuation of once a month injectable contraceptives. Contraception 1994; 49: 441-53.
19. Bahamondes L, Lavin P, Ojeda G, Petta C, Diaz J, Maradiegue E, et al. Return of fertility after discontinuation of the once-a-month injectable contraceptive cyclofem. Contraception 1997; 55: 307-10.
20. Zinaman MJ, Clegg DE, Brown CC, O'Conner J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. Fertil Steril 1996; 65: 503-9.
21. Peru. Demographic and Health Survey, 1991/1992. Instituto Nacional de Estadística e Informática, Prisma and Macro International Inc., 1992.
22. Bahamondes L, Diaz J, Petta C, Hall P, et al. Weight variation in users of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. Adv Contraception 1998; 14: 185-92.