Suplemento
Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S32-S41.

Anticonceptivos inyectables combinados

Combined injectable contraceptives.

María Soledad Vallejo-Maldonado

Resumen

Los anticonceptivos inyectables combinados se desarrollaron para evitar los efectos adversos que provocaban los inyectables con solo progestina, además de la supresión del patrón de sangrado menstrual (efecto que no ocurre con los anticonceptivos inyectables combinados). Esta presentación previene la ovulación en 99% de los casos, siempre y cuando se aplique de manera correcta y regular. En los últimos años los anticonceptivos inyectables combinados han ganado mayor aceptación, debido a la comodidad de su administración y provocan menor riesgo metabólico. Los anticonceptivos inyectables combinados constituyen un excelente método para las mujeres que no tienen buen apego al tratamiento con los anticonceptivos orales y se sienten más cómodas con la inyección mensual.

PALABRAS CLAVE: Anticonceptivos inyectables combinados; progestina; acetato de medroxiprogesterona.

Abstract

Combined injectable contraceptives were developed to avoid the adverse effects caused by progestin injections in monotherapy, in addition to the suppression of the pattern of menstrual bleeding (effect that does not occur with combined injectable contraceptives). This presentation prevents ovulation in 99% of cases, as long as it is applied correctly and regularly. In recent years, combined injectable contraceptives have gained greater acceptance, due to the convenience of their administration and lower metabolic risk. Combined injectable contraceptives are an excellent method for women who do not have good adherence to oral contraceptive treatment and feel more comfortable with the monthly injection.

KEYWORDS: Combined injectable contraceptives; Progestin; Medroxyprogesterone acetate.

Clínica Quilín, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Recibido: agosto 2018

Aceptado: febrero 2019

Este artículo debe citarse como
Vallejo-Maldonado MS. Anticonceptivos inyectables combinados. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S32-S41. https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3844

ANTECEDENTES

Hoy día la anticoncepción permite a la mujer decidir cuántos hijos y cuándo tenerlos (considerado como un "derecho de la mujer"). Puesto que el embarazo no deseado conduce a procedimientos destinados a provocar un aborto, la indicación de anticonceptivos puede evitar la morbilidad y mortalidad que éstos conllevan.

La anticoncepción es una práctica antigua. La primera información de métodos anticonceptivos se encuentra en el papiro egipcio de Petri (1850 A.C.), en el que expone que la mezcla de estiércol de cocodrilo y miel, colocado en la vagina antes del coito, impedía el embarazo. En la Roma antigua se empleaban los intestinos y vejigas de animales para cubrir el pene, y así sucesivamente se fueron aplicando diferentes métodos anticonceptivos de dudosa eficacia a través de los tiempos.[1]

Hace seis décadas aparecieron los anticonceptivos hormonales. En 1959 fue aprobado Enovid®, el primer anticonceptivo oral combinado (10 mg de noretinodrel y 150 µg de mestranol). En 1962, Jordan describió el primer caso de efectos adversos provocados por los anticonceptivos orales en una paciente con tromboembolismo.

Una opción distinta de anticoncepción hormonal, con un perfil similar a los anticonceptivos orales combinados, es el fármaco inyectable administrado mensualmente. El primer reporte de anticonceptivos hormonales inyectables combinados fue publicado en 1968, cuya formulación contenía acetato de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol, aplicado en 104 mujeres brasileñas durante 4-15 meses.[2] Posteriormente, los estudios efectuados por la Organización Mundial de la Salud y otros investigadores establecieron la dosis óptima de anticonceptivos inyectables combinados mensuales disponibles hasta hoy, con alta eficacia y aceptación en diversos países.

Si bien la anticoncepción ha aumentado ligeramente en todo el mundo, de 54% en 1990 a 57.4% en 2015, en Latinoamérica y el Caribe se ha mantenido estable en 66.7%. Sin embargo, aproximadamente 214 millones de mujeres de países en vías de industrialización, en edad fértil, no son usuarias de anticonceptivos. Este hecho quizá se deba al aumento de la población, la escasez de los servicios de planificación familiar y la falta de información y acceso a los servicios de salud, especialmente en adolescentes y en personas de bajos recursos, ya sea por motivos culturales o religiosos. En África, 24.2% de las mujeres en edad reproductiva no disponen de anticoncepción. En Asia, América Latina y el Caribe, regiones con una prevalencia de anticoncepción relativamente alta, muestran grados de satisfacción mínimos, es decir, 10.2 y 10.7%, respectivamente.[3] En Estados Unidos, a pesar de disponer de varias opciones de fármacos anticonceptivos, se registran, aproximadamente, tres millones de embarazos no deseados al año.[4,5] Un factor determinante es la falta de aceptación y prescripción incorrecta de los fármacos anticonceptivos disponibles actualmente. Los anticonceptivos orales combinados son el método más prescrito de contracepción en ese país; sin embargo, sólo 22% de las mujeres en edad reproductiva es usuaria de este método, con desapego al tratamiento en 32 a 59% de los casos.[6,7] Si bien los efectos colaterales son la principal causa de desapego, el consumo de la píldora diaria y la incapacidad de muchas mujeres para cumplir con este régimen puede explicar su discontinuidad.[8]

Una opción para contrarrestar los problemas de "*compliance*" (apego al tratamiento) y disminuir los efectos adversos consiste en la prescripción de anticonceptivos inyectables combinados,

pues constituyen un método reversible y de prevención del embarazo, y no requieren la administración diaria o aplicarlos durante el coito. Aunque se prescriben con frecuencia en diferentes países, su aceptación puede verse limitada por los cambios en el patrón de sangrado menstrual que provocan.

Esta revisión se efectuó mediante la búsqueda de artículos en español e inglés, entre los años 2015 a 2017, que aluden a los anticonceptivos inyectables combinados indizados en las bases de datos de PubMed, Cocharne, Embase, Ebsco y Lilacs que reunieran los siguientes requisitos, contener los términos relacionados: anticonceptivos inyectables, progestinas, acetato de medroxiprogesterona, efectos metabólicos, ventajas y reacciones adversas de los anticonceptivos inyectables. Se seleccionaron los de mayor nivel de evidencia y recopiló información de 36 documentos.

Mecanismos de acción de los anticonceptivos inyectables combinados

Las mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales suelen tener sangrado por deficiencia de estrógenos, que simula un período menstrual fisiológico. De igual forma, los anticonceptivos inyectables combinados mensuales permiten que la concentración de estrógenos descienda de manera similar y se origine el sangrado por dicha deficiencia hormonal.[9] En cambio, los anticonceptivos inyectables que solo contienen progestina generan en el endometrio sangrado irregular e impredecible. Por tanto, los anticonceptivos inyectables combinados se desarrollaron para evitar los efectos adversos que provocaban los inyectables con progestina en monoterapia, además de la supresión del patrón de sangrado menstrual (efecto que no ocurre con los anticonceptivos inyectables combinados).[10]

Ventajas de los anticonceptivos inyectables combinados

Los anticonceptivos inyectables combinados previenen la ovulación en 99% de los casos, siempre y cuando se apliquen de manera correcta y regular. Se prescriben en dosis única, una vez al mes, lo que facilita el apego al tratamiento; además, son discretos y brindan confidencialidad. Después de suspender el tratamiento se recupera la fertilidad rápidamente, excepto con el protocolo de acetato de medroxiprogesterona (AMP) de 150 mg de aplicación trimestral , que varía de 9 a 10 meses (**Cuadro 1**).[11-13]

Efectos metabólicos

Coagulación y fibrinólisis

Un estudio que evaluó el efecto de 50 mg de enantato de noretisterona (NETE) y 5 mg de valerato de estradiol (Val-E) reportó una disminución del factor X y antitrombina III; sin embargo, este cambio no fue significativo.[14] La OMS realizó un estudio multicéntrico para comparar el efecto de un anticonceptivo oral combinado *versus* dos anticonceptivos inyectables: y uno con NETE

Cuadro 1. Ventajas y desventajas de los anticonceptivos inyectables combinados[13]

Ventajas	Desventajas
Alta efectividad, larga acción, uso fácil, independiente de la relación sexual, discreto.	Es necesario acudir más veces al servicio de salud o a la farmacia comparado con las usuarias que reciben el inyectable durante tres meses.
Provoca menos alteraciones en el patrón de sangrado. Después de su suspensión existe rápido retorno a la ovulación.	Puede causar cambios en el patrón de sangrado, al igual que el inyectable que solo contiene progestina.
	No protege de enfermedades de transmisión sexual, incluido el SIDA.

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3844

mas Val E y otro con (25 mg de AMP y 5 mg de cipionato de estradiol (Cip-E) en 11 parámetros homeostásicos. Los resultados mostraron que el anticonceptivo oral aumentó la concentración de fibrinógeno, factores VII y X, y plasminógeno. Por su parte, ninguno de los anticonceptivos inyectables combinados mensuales provocó un aumento de los factores procoagulantes.[15] Hace poco, otro estudio multicéntrico, al azar y controlado, efectuado en 378 voluntarias de 4 centros hospitalarios (Bangkok, Hangzhou, Santiago y Singapur) evaluó los efectos de Mesigyna y Cyclofem *versus* Orto-novum 1/35® (noretisterona 1 mg y etinilestradiol 35 mg) en la hemostasis. Se obtuvieron muestras de sangre previas al tratamiento, entre los ciclos (mes) 3 y 9, y después de suspender el anticonceptivo. Las usuarias de Mesigyna® reportaron aumento significativo del tiempo parcial de tromboplastina, sin cambios de este parámetro entre las usuarias de Cyclofem® y disminución significativa en las usuarias de anticonceptivos orales. Estas últimas, además, tuvieron incremento de las concentraciones séricas de fibrinógeno, los factores VII y X, plasminógeno y proteína C, y disminución del inhibidor del activador de plasminógeno y antitrombina. Los anticonceptivos inyectables combinados no provocaron cambios (Cyclofem®) ni disminución (Mesigyna®) de las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno, los factores VII y X, ni antitrombina. Por lo tanto, la aplicación de anticonceptivos inyectables combinados mensualmente pueden provocar menos alteraciones en la hemostasis que los anticonceptivos orales, pero la disminución de antitrombina y proteína C (inhibidores de la coagulación) generan un poco de preocupación. Finalmente, se requieren estudios epidemiológicos para evaluar si estos cambios modifican el riesgo de trombosis venosa o arterial.[16]

Metabolismo de los lípidos

Un estudio multicéntrico de la OMS, llevado a cabo en 357 voluntarias de cuatro centros hospitalarios (Hangzhou, Havana, Jakarta y Shanghai) para valorar el efecto de Cyclofem® y Mesigyna® en el metabolismo de los lípidos, evidenció que ambos hormonales inyectables provocaron cambios después de tres meses de tratamiento, que se mantuvieron durante el periodo de prescripción y retornaron a las concentraciones normales al suspender el anticonceptivo. Con Mesigyna® se observó disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C, -10%), apolipoproteína AI (-9%) y triglicéridos (-15%). No se observaron cambios en LDL, triglicéridos o apolipoproteína B. Con Cyclofem®, los cambios fueron aún más bajos.[17] El efecto de los anticonceptivos esteroides en el metabolismo puede influir en la salud cardiovascular, pues diferentes estudios han mostrado que las concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad y HDL-C aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular.[18-20]

Un estudio realizado en México (**Cuadro 2**), en el que compararon dos anticonceptivos inyectables mensuales en 100 voluntarias, reportó disminución significativa de las concentraciones de colesterol total, HDL-C, LDL-C, VDRL y triglicéridos en ambos grupos después de un año de seguimiento.[21]

Metabolismo de los carbohidratos

Una revisión de Cochrane del 2014 señala que no existen diferencias en el metabolismo de los carbohidratos provocadas por los anticonceptivos orales o inyectables, el anillo vaginal, ni por implantes en mujeres sin diabetes; sin embargo, es importante considerar como factor de riesgo metabólico el sobrepeso.[22]

Los anticonceptivos inyectables combinados contienen una progestina y un estrógeno natural (estradiol) que los diferencian de los anticonceptivos orales, pues casi siempre contienen un estrógeno sintético (etinilestradiol). Esto determina un mejor perfil metabólico y menor riesgo de trombosis.[23]

Cuadro 2. Concentraciones séricas de lipoproteínas en las pacientes evaluadas

Lípidos	Ciclofem®		Mesigyna®	
	Preinyección	A 12 meses	Preinyección	A 12 meses
HDL-C	50 ± 9	42.5 ± 5.5*	52.1 ± 8.8	43.07 ±5 .5*
LDL-C	75.5 ± 35.5	68.4 ± 35.5*	82 ± 42.2	75.2 ± 41.3*
Colesterol	156.5 ± 45.5	152.1 ± 34.3*	165.7 ± 49.2	160.6 ± 44.6*
Triglicéridos	108 ± 45.1	98.2 ± 46.4*	118 ± 50.1	106.3 ± 48.2*
VLDL	24 ± 18.8	20 ± 13.3*	25.9 ± 14.0	21.2 ± 13.2*

¿Cuál es el mejor anticonceptivo inyectable?

Un ensayo[24] analizó nueve formulaciones empleadas en América Latina, Asia y África, con la finalidad de comparar los anticonceptivos inyectables combinados con otros métodos en mujeres en edad reproductiva, sin contraindicación para recibir este tipo de fármacos. Se analizaron 12 estudios para cuatro tipos de inyectables combinados: cuatro investigaciones compararon los inyectables combinados con inyectables de solo progestina con AMP (Depoprovera), cinco compararon inyectables combinados entre sí y tres compararon inyectables combinados con diferentes dosis de las mismas hormonas *versus* un inyectable de solo progestina y con un dispositivo intrauterino. El objetivo de esta revisión fue valorar la eficacia anticonceptiva, los patrones de sangrado, causas de desapego al tratamiento, preferencias de uso y efectos adversos de los inyectables combinados (**Cuadro 3**).

No se encontraron diferencias en cuanto a efectividad anticonceptiva entre las diferentes combinaciones hormonales. La aceptación a los cambios del patrón de sangrado varió según la cultura y las pacientes de estudio. Algunas mujeres perciben la amenorrea como un beneficio del anticonceptivo, mientras que otras la consideran incierta y piensan en la posibilidad de un embarazo o influyen creencias culturales acerca de la menstruación. La falta de apego al tratamiento

Cuadro 3. Anticonceptivos inyectables evaluados en el estudio

- Acetofénido de dihidroxiprogesterona 75 mg y enantato de estradiol 5 mg.
- Acetofénido de dihidroxiprogesterona 120 mg y enantato de estradiol 10 mg.
- Acetofénido de dihidroxiprogesterona 150 mg y enantato de estradiol 10 mg.
- Acetofénido de dihidroxiprogesterona 150 mg y benzoato de estradiol 10 mg.
- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg y cipionato de estradiol 5 mg.
- Enantato de noretisterona 50 mg y valerato de estradiol 5 mg.
- Progesterona 50 mg y benzoato de estradiol 5 mg.

depende de múltiples y complejos factores. La revisión concluyó que los anticonceptivos que contienen acetato de medroxiprogesterona (25 mg) y cipionato de estradiol (5 mg) o enantato de noretisterona (50 mg) y valerato de estradiol se asociaron con sangrado regular, menor amenorrea y mínimas alteraciones del patrón de sangrado *versus* los anticonceptivos inyectables que solo contienen progestina. La aceptación del método depende de la población estudiada (características culturales) y su percepción de los cambios en el patrón de sangrado.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad para los anticonceptivos inyectables combinados son los mismos que los prescritos por vía oral. De acuerdo con la OMS, antes de indicar algún método anti-

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3844

conceptivo combinado debe evaluarse cada caso y efectuar el cuestionario que aparece en el **Cuadro 4**.

Si la mujer responde "no" a todas las preguntas, puede indicarse el anticonceptivo combinado. Éste, si la mujer lo desea, puede ser inyectable y administrado mensualmente. No se requieren exámenes de laboratorio ni pruebas complementarias adicionales.[25]

Perfil de efectos adversos

La mayoría de las usuarias de anticonceptivos inyectables combinados mensuales reporta cambios en el patrón de sangrado en los primeros meses de tratamiento. En los estudios de la OMS, este efecto se ha reportado en los tres primeros ciclos con acetato de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol, y después de seis meses de tratamiento 70% reporta un patrón de sangrado regular.[26] En Estados Unidos 1% de las usuarias de este régimen ha registrado amenorrea durante el primer mes y 4% a los 15 meses de tratamiento. Este hallazgo contrasta con la alta prevalencia de amenorrea (50%) reportada después de un año de tratamiento con Depo-Provera®. No se han encontrado diferencias significativas en la presión arterial, citología cervical, examen pélvico ni en los exámenes de laboratorio.[27] Teóricamente, la combinación de estrógenos y medroxiprogesterona puede revertir los efectos de las progestinas en los huesos, como se ha evidenciado en algunos estudios que evalúan el efecto de la medroxiprogesterona en monoterapia.[28]

Los beneficios de los anticonceptivos orales también pueden aplicarse para los inyectables combinados; sin embargo, se requieren estudios a largo plazo para confirmar estos datos.

Prescripción de anticonceptivos inyectables combinados en Latinoamérica

En Chile existen tres anticonceptivos inyectables combinados disponibles: Mesigyna®, Novafem® y Daiva®. El **Cuadro 5** expone que la cantidad de unidades de anticonceptivos inyectables combinados supera ampliamente a las de progestina en monoterapia indicada en el medio privado.

Cuadro 4. Preguntas que debe plantearse a las pacientes antes de indicar algún fármaco anticonceptivo

1. ¿Está amamantando a un neonato menor de 6 meses?
2. ¿Tuvo usted un recién nacido en las últimas 3 semanas y no lo está amamantando?
3. ¿Fuma 15 cigarrillos o más por día?
4. ¿Tiene cirrosis hepática grave, infección hepática o tumor hepático? (¿Tiene los ojos o la piel inusualmente amarillos? [signos de ictericia])
5. ¿Padece hipertensión?
6. ¿Tiene antecedente de diabetes de 20 años, o más, o alguna lesión provocada por la diabetes en las arterias, visión, riñones o sistema nervioso?
7. ¿Alguna vez ha sufrido un evento de accidente cerebro vascular (ACV), coágulo sanguíneo en las piernas o pulmones, infarto de miocardio u otro problema cardíaco grave?
8. ¿Padece o ha padecido cáncer de mama?
9. ¿Alguna vez ha percibido áreas brillantes de pérdida de visión en el ojo, antes de manifestar dolor de cabeza intenso (aura migrañosa)? ¿A menudo sufre dolor de cabeza severo o pulsátil, algunas veces en un lado de la cabeza, que puede durar horas o días y que puede producir náuseas o vómitos (migrañas, jaquecas)? ¿Esos dolores de cabeza a menudo empeoran con la luz, el ruido, o al moverse?
10. ¿Está programada para algún tipo de cirugía que le impida caminar durante una semana o más?
11. ¿Padece alteraciones que aumenten la probabilidad de cardiopatía coronaria o accidente cerebrovascular (paciente de edad avanzada, antecedente de tabaquismo, hipertensión o diabetes?
12. ¿Permanece en tratamiento con lamotrigina o ritonavir?

Cuadro 5. Anticonceptivos inyectables disponibles en los sistemas de salud privados de Chile

Marca comercial	Laboratorio	Principio activo	Año 2016[1]
Novafem®	Grünenthal	Estradiol + medroxiprogesterona	214.202
Mesigyna®	Bayer	Estradiol + noretisterona	157.025
Daiva®	Eurofarma	Acetofénido de algestona + estradiol	1.650
Depo-Prodasone®	Pfizer	Acetato de medroxiprogesterona (150 mg)	8.476
Sayana®	Pfizer	Acetato de medroxiprogesterona (104 mg)	34.857

1: Unidades vendidas. Centro hospitalario privado (Lab. Grunenthal). Fuente: Point 2017

Hasta el momento no existen, a nivel institucional, datos de las unidades vendidas al sistema de salud estatal; sin embargo, se cuenta con información de dinero invertido por el estado en anticonceptivos inyectables. En el **Cuadro 6** se observa que en el año 2013, la mayor compra estatal fue de Novafem® (estradiol cipionato más medroxiprogesterona). En cambio, de 2017 a la fecha, Mesigyna® (valerato de estradiol más noretisterona) superó ampliamente a Novafem®.

Enantato de noretisterona y valerato de estradiol (Mesigyna®)

En el Centro de Medicina Reproductiva de Adolescentes, de la Universidad de Chile (CEMERA), se realizó un estudio que comparó la eficacia, el grado de aceptación y continuación de Mesigyna® *versus* un anticonceptivo oral que contenía 0.03 mg etinilestradiol y 0.15 mg levonorgestrel, administrado a 251 adolescentes de 14 a 19 años de edad durante 12 meses. El grupo que recibió el anticonceptivo inyectable combinado reportó disminución de peso y mayor hipermenorrea, mientras que en el grupo de anticonceptivos orales se observaron ciclos menstruales más regulares. Después de un año de seguimiento, 41.9% de las adolescentes continúo con el método de anticonceptivos inyectables *versus* 37.8% de anticonceptivos orales. Se concluyó que el inyectable combinado mensual es una opción recomendada en adolescentes, particularmente para quienes tienen factores de riesgo psicosocial y mayor posibilidad de desapego al tratamiento.[29]

En América Latina se encuentra disponible un anticonceptivo que contiene 50 mg de enantato de noretisterona y 5 mg de valerato de estradiol 5 mg (Mesigyna®, Bayer) para aplicación mensual. En 1970, la Organización Mundial de la Salud evaluó todos los estudios clínicos de este inyectable y llevó a cabo un ensayo multicéntrico en Argentina, Ecuador, Colombia, Brasil, Perú y México, con la finalidad de comparar la experiencia respecto del control de los ciclos

Cuadro 6. Compra institucional de anticonceptivos inyectables

Laboratorio	Producto	Año 2013 ($)	Año 2017 ($)
Bayer	Mesigyna®	19,264,700	2,164,878,409
Biosyntec	Genérico mensual	389,495,327	17,569,500
Silesia	Novafem®	807,882,036	147,210,330
Pfizer Chile	Depo-Prodasone®/Soyana®	5,257,802	-
Total		1,221,899,865	2,329,658,239

Fuente. Point 2017. 1 US$: 645 pesos CLP

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3844

menstruales, efectos colaterales y eficacia del tratamiento. Entre los resultados reportaron un riesgo de embarazo de 0 x 100 mujeres/año, para un total de 4688 mujeres/mes. El desapego al tratamiento por sangrado irregular fue de 5.1%. Las mujeres colombianas tuvieron más problemas de sangrado y 1.1% de amenorrea, comparadas con las del resto de los países. Después de un año de seguimiento, el aumento de peso fue de 1.02 kg. El despago o descontinuación global al año fue de 17.9%. Se concluyó que Mesigyna® es un anticonceptivo inyectable combinado efectivo y apropiado en mujeres de América Latina, pues provoca sangrado menstrual regular (aspecto importante en nuestras poblaciones).[30]

Novafem®: acetato de medroxiprogesterona y cipionato de estradiol

Otra estrategia de anticonceptivos inyectables combinados consiste en 25 mg de acetato de medroxiprogesterona y 5 mg de cipionato de estradiol (Novafem®, Silesia). Esta formula es conocida en otros países como Cyclofem® (Sun Pharmaceuticals, India). Se administra mensualmente y entre sus efectos importantes que provoca un sangrado cíclico en la mayoría de las usuarias.[31] Su componente estrogénico favorece un patrón de sangrado más predecible que el observado con el protocolo inyectable de progestina en monoterapia.[32] Los estudios realizados con Cyclofem® en todo el mundo, con aproximadamente 100,000 mujeres/mes, han demostrado alta efectividad, con falla de 0.1 por cada 100 mujeres/año.[9] En Estados Unidos inició su prescripción a partir del año 2000, con el nombre de Lunelle® (Pfizer). Se estimó que 350,000 mujeres eran usuarias de Lunelle antes de su retiro del mercado, debido a problemas de producción.

Thurman y su grupo[33] evaluaron la farmacocinética de Cyclofem® mediante cromatografía líquida y espectrometría de masa, y compararon los datos previos de esta formulación en mujeres norteamericanas. Se seleccionaron 50 mujeres en ovulación, esterilizadas quirúrgicamente, para recibir 3 inyecciones de Cyclofem cada 28 días, con mediciones de estradiol y medroxiprogesterona los días 1, 29 y 57 previo a cada aplicación de la inyección. Se determinaron las concentraciones de medroxiprogesterona y estradiol durante el tercer mes de tratamiento. La concentración más alta de medroxiprogesterona fue de 1.31 ng/mL a los 4.1 días; mientras que el pico máximo de estradiol fue 254 pg/mL a los 3.3 días. Se observó, además, que Cyclofem no provocó la sobreproducción de hormonas de un ciclo a otro, resultado consistente con el estudio de Lunelle® de Rahimy.[34]

Un estudio multicéntrico, controlado, efectuado en 2328 mujeres, con 10,969 ciclos con uso de Novafem, reportó, en promedio, aumento y disminución del peso corporal de 840 g en 12 meses, con IC95% de 710-940 g. Los autores señalan que si la paciente no altera su dieta, no debería suponer una variación en el peso corporal inicial (**Figura 1**).[26]

Daiva®: acetofénido de algestona (dihidroxiporgesterona) y enantato de estradiol

Se compararon dos regímenes de anticonceptivos inyectables mensuales con 150 mg de acetofénido de dihidroxiprogesterona y 10 mg de enantato de estradiol durante un año en 365 adolescentes que fueron asignadas al azar en dos grupos. El grupo 1 recibió el anticonceptivo inyectable entre el día 1-5 de su ciclo menstrual y las subsecuentes, cada 30 días; mientras que el grupo 2 recibió la primera inyección entre el día 7-10 del ciclo y las subsecuentes, 7-10 días después del primer día de sangrado. No hubo diferencia respecto a la tolerancia o número de embarazos entre los grupos (dos en el grupo 1 y tres en el grupo 2). Se concluye que la administración mensual de este régimen (12 inyecciones al año) es eficaz y tiene buena tolerancia.[35]

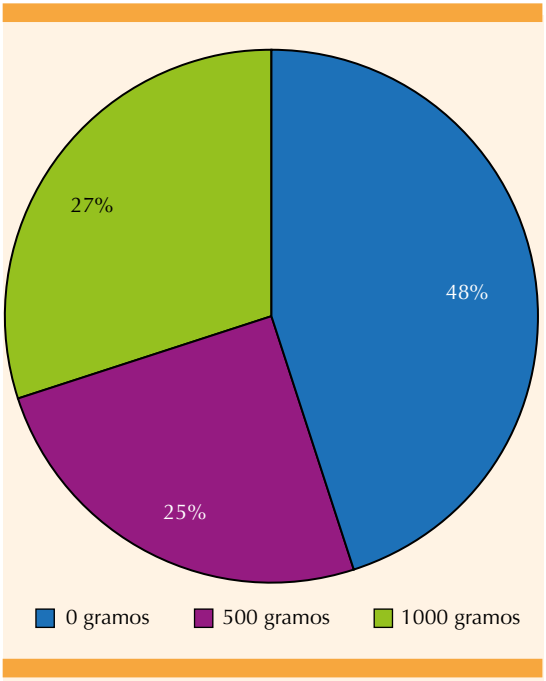


Figura 1. Variación del peso corporal.

CONCLUSIÓN

Aunque diversos países, incluso los industrializados, disponen de múltiples opciones de fármacos anticonceptivos, aún ocurren millones de embarazos no deseados cada año. Los anticonceptivos orales combinados representan uno de los métodos más prescritos para el control del embarazo; sin embargo, la mayoría de las usuarias reporta desapego al tratamiento. En los últimos años los anticonceptivos combinados inyectables han ganado mayor aceptación, debido a la comodidad de su administración y provocan menor riesgo metabólico. Sin embargo, aunque la mayoría de las usuarias mantiene sangrados menstruales regulares, en otras puede generar cambios importantes, lo que limita su aceptabilidad.

Los anticonceptivos inyectables combinados constituyen un excelente método para las mujeres que no tienen buen apego al tratamiento con los anticonceptivos orales y se sienten más cómodas con la inyección mensual. Esta vía de administración se asocia con la mayor parte de los efectos positivos que generan los anticonceptivos orales combinados.

REFERENCIAS

1. Ginecología y planificación familiar. Historia de los métodos anticonceptivos. http://www.insexbcn.com/html/anticonceptivos.html.
2. Coutinho EM, et al. Contraception control by monthly injections of medroxyprogesterone suspension and long- acting oestrogen. J Reprod Fertil 1968;15:209-14.
3. Department of Economy and Social Affairs. Trends in Contraception Worldwide 2015, UNDESA. http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf.
4. Henshaw SK. Abortion incidence and services in the United States, 1995-1996. Fam Plann Perspect 1998;30:263-70, 287.
5. Moreau C, et al. Contraceptive discontinuation attributed to method dissatisfaction in the United States. Contraception 2007;76:267-72.
6. Hatcher RA, et al. Contraceptive technology 1990-1992, 15th Ed. New York: Irvington Publishers, 1994.
7. Trussell J, et al. Contraceptive failure, method related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. Fam Plann Perspect 1999;31:64-93.
8. Shulman LP. Contraception 2000: Lunelle, an injectable combination contraceptive option. J Womens Health Gend Based Med 2000;9:725-729. https://doi.org/10.1089/15246090050147637
9. Kaunitz AM. Injectable contraception. New and existing options. Obstet Gynecol Clin North Am 2000;27:741-80.
10. Goldberg AB, et al. Injectable contraceptives. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart F, Kowal D, editors. Contraceptive Technology. 19th ed. New York: Irvington Publishers, 1998.
11. Bassol S, et al. Review of ovulation return upon discontinuation of once-a-month injectable contraceptives. Contraception 1994;49:441-53.
12. Bahamondes L, et al. Return of fertility after discontinuation of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. Contraception 1997;55:307-10.
13. World Population Crisis Committee Injectable Contraceptives: safe, effective but neglected. Population policy information kit. Quest Answ 1992;7:1-3.
14. Haiba NA, et al. Clinical evaluation of two monthly injectable contraceptives and their effects on some metabolic parameters. Contraception 1989;39:619-32.

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3844

15. Meng YX, et al. Hemostatic changes in women using a monthly injectable contraceptive for one year. Contraception 1990;42:455-66.
16. United Nations Development Programme United Nations Populations Fund/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research training in Human Reproduction. Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once a month injectable contraceptive (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho novum 1/359 on coagulation and fibrinolysis. Contraception 2003;68:159-76.
17. United Nations Development Programme/United Nations Populations Fund/Word Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Comparative study of the effects of two once a month injectable steroidal contraceptive (Mesigyna and Cyclofem) on lipid and lipoprotein metabolism. Contraception. 1997;56:193-207.
18. Gordon DJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease, four prospective American studies. Circulation 1989;79:8-15.
19. Jacobs DR, et al. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. Am J Epidemiol 1990;131:32-47.
20. Bass KM, et al. Plasma lipoprotein levels as predictors of cardiovascular death in women. Arch Intern Med 1993;153:2209-16.
21. Canto de Cetina TE, et al. Menstrual pattern and lipid profiles during use of medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate and NET-EN (200 mg) as contraceptive injections. Contraception 2004;69:115-9.
22. Lopez LM, et al. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2014;30:CD006133. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006133.pub5
23. Farris M, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. Expert Rev Clin Pharmacol 2017;10:1129-44. https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1356718.
24. Gallo MF, et al. Combination injectable contraceptives for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2008;8:CD004568. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004568.pub3.
25. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use Fifth edition, 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf.
26. World Health Organization, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproductions. Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation. A multicenter phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once a month by intramuscular injection. Contraceptive efficacy and side effects. Contraception 1988;37:1-20.
27. Kaunitz AM. Injectable contraception. In: Sciarra JJ. Gynecology and Obstetrics. 1st ed. Philadelphia: Lippincott, 1999.
28. Roy G. Injectable contraception. Semin Reprod Med 2010;28:126-32. https://doi.org/10.1055/s-0030-1248137.
29. Molina RC, et al. Comparative performance of a combined injectable contraceptive (50 mg norethisterone enanthate plus 5mg estradiol valerate) and a combined oral contraceptive (0.15 mg levonorgestrel plus 0.03 mg ethinyl estradiol) in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2009;22:25-31. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.07.010.
30. Bassol S, et al. Mesigyna Once-a-month combined injectable contraceptive: Experience in Latin America. Contraception 2000;61:309-316. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2008.07.010.
31. A multicenter phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once a month by intramuscular injection. II The comparison of bleeding patterns. World Health Organization, special programme of research development and research training in human reproduction. Task force on long -acting systemic agents for fertility regulation. Contraception 1989;40:531-51.
32. Fotherby K, et al. A preliminary pharmacological trial of the monthly injectable contraceptive cycloprovera. Contraception 1982;25:261-72.
33. Thurman A, et al. Medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspensión (Cyclofem) monthy contraceptive injection: steady state pharmacokinetics. Contraception 2013;87:738-43.
34. Rahimy MH, et al. 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.
35. Coutinho EM, et al. Comparison of two regimens of a monthly injectable contraceptive containing dihydroxyprogesterone acetophenide and estradiol enanthate. Contraception. 2006; 73:249-52. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.08.016