



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



**“Efecto de una Dosis de 50 mg de Enantato de Noretisterona y 5 mg de
Valerato de Estradiol en los Niveles de Testosterona Total en Hombres
Mexicanos Sanos”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA:

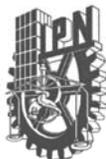
B.Q.F.DORIS DEL CISNE VALLE ALVAREZ

DIRECTORES DE TESIS:

D. en C. FRANCISCO JAVIER FLORES MURRIETA

M EN F. MARÍA TERESA DE JESÚS FRANCISCO DOCE

Mayo de 2011



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIP-14-BIS

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, D.F. siendo las 10:00 horas del día 11 del mes de Mayo del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESM para examinar la tesis titulada:

“Efecto de una Dosis de 50 mg de Enantato de Noretisterona y 5 mg de Valerato de Estradiol en los Niveles de Testosterona Total en Hombres Mexicanos Sanos”

Presentada por el alumno:

<u>Valle</u>	<u>Álvarez</u>	<u>Doris del Cisne</u>
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre(s)

Con registro:

B	0	9	1	9	1	5
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

Maestría en Ciencias de la Salud

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis



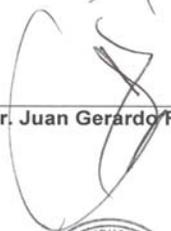
Dr. Francisco Javier Flores Murrieta



M. en F. Maria Teresa de Jesús
Francisco Doce



Dra. Maria Esther Ocharan Hernández



Dr. Juan Gerardo Reyes García



M. en C. Rosalba Alonso Campero

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES



Dr. Eleazar Lara Padilla


 ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA
 I.P.N.
 DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 E INVESTIGACIÓN
 CONTROL ESCOLAR



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 30 del mes Mayo del año 2011, el que suscribe Doris del Cisne Valle Alvarez alumna del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud con número de registro B091915 adscrito a La Escuela Superior De Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de el Dr. Francisco Javier Flores Murrieta y M. en F. Maria Teresa Francisco Doce y cede los derechos del trabajo intitulado "Efecto de una Dosis de 50 mg de Enantato de Noretisterona y 5 mg de Valerato de Estradiol en los Niveles de Testosterona Total en Hombres Mexicanos Sanos", al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección dorisvallea@hotmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

A handwritten signature in cursive script, which appears to read 'Doris del Cisne Valle Alvarez', is positioned above the printed name.

Doris del Cisne Valle Alvarez

Nombre y firma

AGRADECIMIENTO

Al Instituto Politécnico Nacional y en particular a los maestros y personas a cargo de la Maestría en Ciencias de la Salud: por permitirme adquirir y compartir sus conocimientos y experiencias.

A los miembros de mi Comité Tutorial de tesis: por su tiempo y orientación para llevar a buen término este trabajo.

Al Q.F.B. Juan Ángeles Uribe: por su apoyo y consejo de siempre.

A mis compañeros y amigos en mi entorno laboral y académico, por su amistad y su orientación generosa.

DEDICATORIA.

A Dios, a quien le debo todo lo que tengo.

A mi esposo e hijo: Israel Daniel y Diego Israel,
por su amor, comprensión y apoyo a lo largo de la maestría, especialmente por
prestarme el tiempo que muchas veces les pertenecía.

A mis Padres: Lauro y Mariana de Jesús

A mis hermanos: Tatiana y Vladimir

Por su amor incondicional de familia, por recordarme siempre que el deseo de
superación y la perseverancia son los medios para alcanzar las metas personales
y profesionales.

Este trabajo fue realizado en la Asociación Mexicana para la Investigación Clínica
A.C. (AMIC) y en el Centro A. F. de Estudios Tecnológicos (CAFET)
bajo la dirección del Dr. Francisco Javier Flores Murrieta y
M en F. María Teresa de Jesús Francisco Doce.

Contenido

1. ABREVIATURAS.....	9
2. GLOSARIO.....	11
3. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS.....	14
4. RESUMEN.....	17
5. ABSTRACT.....	18
6. INTRODUCCION.....	19
6.1. ANTICONCEPCIÓN MASCULINA.....	19
6.2. ACEPTABILIDAD DE LA ANTICONCEPCIÓN MASCULINA.....	20
6.3. METODOS ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS ACTUALMENTE DISPONIBLES.....	22
6.3.1. CONDON.....	22
6.3.2. VASECTOMÍA.....	23
6.4. FISIOLOGÍA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL MASCULINA.....	24
6.5. MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES MASCULINOS.....	27
6.6. USO DE ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL EN ANTICONCEPCIÓN MASCULINA.....	31
6.7. PROPIEDADES FÍSICO QUÍMICAS E INFORMACIÓN FARMACOCINÉTICA DEL VALERATO DE ESTRADIOL Y ENANTATO DE NORETISTERONA.....	34
7. JUSTIFICACION.....	40
8. HIPOTESIS.....	42
9. OBJETIVOS.....	42
9.1. OBJETIVO GENERAL:.....	42
9.2. OBJETIVOS PARTICULARES:.....	42
10. MATERIAL Y METODOS.....	43
10.1. TIPO DE ESTUDIO.....	43
10.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	43
10.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	43
10.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	44
10.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	45
10.3. TABLA DE VARIABLES.....	46
10.4. TAMAÑO DE MUESTRA.....	47

10.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
10.6. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.....	49
10.6.1. SELECCIÓN Y ACTIVIDADES DE ESTUDIO.....	50
10.6.2. EVALUACIONES CLÍNICAS.....	51
10.6.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	53
10.6.4. TRATAMIENTO PREVIO Y CONCOMITANTE.....	54
10.6.5. DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS.....	55
10.6.6. ADMINISTRACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN.....	56
10.6.7. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS.....	56
10.6.8. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS.....	57
10.6.9. MÉTODO ANALÍTICO.....	57
11. RESULTADOS.....	58
11.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	58
11.2. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA VS TIEMPO.....	59
11.3. PERFILES PLASMÁTICOS DE TESTOSTERONA VS TIEMPO.....	64
11.4. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE NORETIST. VS TIEMPO.....	66
11.5. PERFILES PLASMÁTICOS DE NORETISTERONA VS TIEMPO.....	67
11.6. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ESTRADIOL VS TIEMPO.....	68
11.7. PERFILES PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL VS TIEMPO.....	70
11.8. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS.....	72
11.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE NORETISTERONA.....	72
11.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ESTRADIOL.....	73
11.11. DATOS EXTREMOS.....	74
11.12. EVENTOS ADVERSOS:.....	76
12. DISCUSION.....	77
13. CONCLUSIONES.....	82
14. PERSPECTIVAS.....	83
15. BIBLIOGRAFÍA.....	84
16. ANEXOS.....	95
16.1. ANEXO 1.....	95
16.2. ANEXO 2.....	128

1. ABREVIATURAS.

AMIC	Asociación Mexicana para la Investigación Clínica, A. C.
AMPC	3',5' adenosinmonofosfato cíclico
ALT	Alanino-aminotransferasa
AST	Aspartato-aminotransferasa
ABC _{0-t}	Área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo desde la administración hasta el último tiempo de muestreo con concentración cuantificable.
ABC _{0-∞}	Área bajo la curva de concentración plasmática – tiempo desde la administración hasta el tiempo extrapolado al infinito
BUN	Urea nitrogenada
CAFET	Centro A.F. de Estudios Tecnológicos, S. A.
CEI	Comité de Ética e Investigación.
CI	Consentimiento informado
C _{máx}	Concentración máxima
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
EA	Evento adverso
E-NET	Enantato de noretisterona
E ₂	Estradiol
GGT	Gamaglutamil-transpeptidasa
gl	Grados de libertad
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofina

IMC	Índice de Masa Corporal
Ke	Constante de eliminación
NET	Noretisterona
OMS	Organización Mundial de la Salud.
SSA	Secretaría de Salud
T	Testosterona total
TM	Toma de muestra
tmáx	Tiempo al que se alcanza la Cmáx
t $\frac{1}{2}$	Vida media de eliminación
TMR	Tiempo medio de residencia
VAL-E	Valerato de estradiol
VHB	Virus de la hepatitis B
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

2. GLOSARIO

Área bajo la curva	El área formada bajo la curva resultante de trazar la concentración del fármaco en el plasma vs tiempo.
Antagonista	Fármaco que impide o revierte el efecto de una sustancia natural del organismo o de otro fármaco.
Análisis de Varianza (ANADEVA)	Conjunto de técnicas estadísticas para conocer el modo en que el valor medio de una variable es afectado por diferentes tipos de clasificaciones de datos. Con el análisis de varianza se pueden ajustar las estimaciones del efecto de un tratamiento, según otros factores como sexo, edad, etc.
Azoospermia.	Ausencia de espermatozoides en el semen eyaculado.
Biodisponibilidad	Proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo.
C _{máx}	Concentración plasmática máxima de medicamento tras la administración de una dosis única.
Comité de Ética e Investigación	Cuerpo independiente constituido por miembros médicos, científicos y no científicos, cuya responsabilidad es asegurar la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos humanos implicados en un ensayo mediante, entre otras cosas, la revisión,

aprobación y continua supervisión del protocolo de un ensayo y de sus enmiendas, así como del material y métodos a ser usados en la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes en el ensayo.

Constante de eliminación (K_e)	Una constante que representa la fracción de fármaco eliminado por unidad de tiempo (usualmente en h^{-1})
Enantato de noretisterona	Gestágeno derivado de la <i>19-nortestosterona</i>
Espermatogénesis	Diferenciación de las espermátides hasta la formación de espermatozoides.
Evento adverso	Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quien se le administró un medicamento y que puede o no tener una relación causal con este tratamiento.
Farmacodinamia	Es la relación entre las concentraciones de medicamento en el sitio de acción y el efecto resultante, incluyendo el tiempo y la intensidad de los efectos terapéuticos y adversos.
Gonadotrofinas	Las gonadotropinas o gonadotrofinas son una serie de hormonas secretadas por la hipófisis (glándula pituitaria), y están implicadas en la regulación de la reproducción. Hay tres gonadotropinas: la hormona luteinizante

(abreviada HL o LH), la hormona folículo estimulante (abreviada HFE o FSH) y la gonadotrofina coriónica humana (abreviada GCH o HCG).

Método anticonceptivo	Aquellos que se utilizan para impedir la capacidad reproductiva de un individuo o una pareja en forma temporal o permanente
Monitoreo terapéutico del medicamento	Es la determinación de las concentraciones del medicamento en el plasma para optimizar la terapia del medicamento en los pacientes haciendo un régimen terapéutico efectivo y seguro.
Núcleo arcuato	El núcleo arqueado o arcuato, está ubicado en la base del hipotálamo donde se encuentran las neuronas productoras de GnRH, se ha establecido su función en la producción de péptidos como la kisspeptina.
Oligozoospermia	Se refiere a la baja calidad del semen en cuanto a la cantidad de espermatozoides.
Testosterona total	Cantidad total de testosterona en sangre, incluye testosterona biodisponible y testosterona unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales.
Tiempo medio de residencia	Tiempo medio para que las moléculas intactas transiten a través del cuerpo e involucra todos los procesos

cinéticos, incluyendo la liberación “in vivo” desde la forma farmacéutica, la absorción y todos los procesos de disposición.

Valerato de Estradiol	Estrógeno sintético pro-droga del 17 β -estradiol humano.
Vida media	La cantidad de tiempo necesaria para que la concentración de fármaco en el plasma disminuya a la mitad.

3. RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

	FIGURAS	Pág.
Figura 1	Diagrama del estado natural del eje reproductivo.	24
Figura 2	Diagrama del impacto del anticonceptivo hormonal en el eje reproductivo.	27
Figura 3	Formula estructural del valerato de estradiol	34
Figura 4	Formula estructural de la noretisterona	35
Figura 5	Perfil plasmático de testosterona total n= 32 sujetos	63
Figura 6	Perfil plasmático promedio de testosterona total \pm DE	64
Figura 7	Perfil plasmático promedio de testosterona total (Sub-muestra)	64
Figura 8	Perfil plasmático promedio de noretisterona	66

Figura 9	Perfil plasmático promedio \pm DE de noretisterona	66
Figura 10	Perfil plasmático promedio de noretisterona en escala semilogarítmica	67
Figura 11	Perfil plasmático promedio de estradiol	69
Figura 12	Perfil plasmático promedio \pm DE de estradiol	70
Figura 13	Perfil plasmático promedio de estradiol en escala semilogarítmica	70
Figura 14	Gráfica comparativa NET, E ₂ y T total	77

TABLAS

Tabla 1	VARIABLES DE ESTUDIO	45
Tabla 2	Cronograma de actividades	48
Tabla 3	Terapia concomitante	54
Tabla 4	Desfases en el tiempo de obtención de muestras biológicas.	56
Tabla 5	Estadística descriptiva de las características demográficas	58
Tabla 6	Estadística descriptiva de Testosterona total	59
Tabla 7	Estadística descriptiva de Testosterona total ng/mL (Días 0,1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22,26 y 30)	61
Tabla 8	Estadística descriptiva de las concentraciones	65

	plasmáticas de noretisterona (pg/mL) vs tiempo n=32	
Tabla 9	Estadística descriptiva de las concentraciones plasmáticas de estradiol (pg/mL) vs tiempo n=32 sujetos	68
Tabla 10	Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de noretisterona n=32 sujetos	72
Tabla 11	Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de estradiol n=32 sujetos	73
Tabla 12	Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de noretisterona n= 29 sujetos. (Sin datos extremos)	74
Tabla 13	Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de estradiol n=29 sujetos (Sin datos extremos)	75
Tabla 14	Eventos Adversos.	76

4. RESUMEN

Esta investigación clínica fue un ensayo clínico, analítico, abierto, prospectivo, y longitudinal cuyo objetivo principal fue conocer el efecto de una dosis de 50mg de enantato de noretisterona (E-NET) y 5 mg de valerato de estradiol (VAL-E), en los valores de testosterona total (T) de 32 hombres mexicanos sanos a quienes se les administró por vía intramuscular en el día 0 del estudio una sola dosis de la combinación; se les tomó muestras sanguíneas en los días: -2,-1,0, 1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22,26 y 30 días a fin de cuantificar las concentraciones de testosterona total en los días 0, 14 y 30, los valores de estradiol en los días -2, -1 y 0; y cuantificar las concentraciones de NET y E₂ en los demás días. Asimismo se registró la presencia de eventos adversos.

Los niveles de T total, previo a la administración de la combinación, fueron de 5.03 ± 1.30 ng/mL, estos valores disminuyeron a 0.61 ± 0.55 ng/mL para el día 14 de estudio posteriores a la administración de la combinación y retornaron a valores de 3.75 ± 1.16 ng/mL para el día 30 de estudio ($p < 0.05$) demostrando que la dosis de E-NET y VAL-E administrada logró suprimir los niveles de testosterona total de los sujetos participantes. Los parámetros farmacocinéticos promedio para NET fueron: $C_{\text{máx}} = 523.08 \pm 487.31$ pg/mL, $ABC_{0-30d} = 6459.95 \pm 2982.69$ día*pg/mL, $t_{\text{máx}} = 7.06 \pm 4.85$ y $K_e = 0.0461 \pm 0.0162$. Los parámetros farmacocinéticos para E₂ fueron: $C_{\text{máx}} = 368.31 \pm 146.74$ pg/mL, $ABC_{0-30d} = 2,392.75 \pm 655.12$

dia*pg/mL, $t_{\text{máx}}=2.5\pm 1.16$, $K_e= 0.1707\pm 0.0774$. Se presentaron 9 eventos adversos no serios, de los cuales solo uno tuvo relación dudosa con el medicamento.

5. ABSTRACT

This clinical research was a clinical trial; analytic, open-label, prospective and longitudinal, which primary objective was to determine the effect of a single dose of 50 mg of noretisterone enanthate (E-NET) and 5 mg of estradiol valerate (VAL-E), in total testosterone (T) plasma concentrations from 32 healthy male Mexican subjects. All volunteers received a single-dose of the combination on study day 0; blood samples were drawn on days -2, -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 18, 22, 26 and 30 days with the purpose of measuring total testosterone plasma concentrations on days 0, 14, and 30; estradiol plasma concentrations on days -2, -1, and 0; and the bioavailability of NET y E_2 on every sample from days 0 to 30. The incidence of adverse events was also registered. Total testosterone concentrations before investigational product administration were (mean \pm SD) 5.03 ± 1.30 ng/mL, these values were reduced to 0.61 ± 0.55 ng/mL 14 days after the dose, and recovered to 3.75 ± 1.16 ng/mL for the day 30 of the study ($p<0.05$). These values demonstrated that E-NET y VAL-E dose suppress T plasma concentrations in this subjects.

Noretisterone pharmacokinetics parameters were $C_{\text{máx}}=523.08\pm 487.31$ pg/mL, $AUC_{0-30d}= 6459.95\pm 2982.69$ day*pg/mL, $t_{\text{máx}}=7.06\pm 4.85$ days and $K_e=0.0461\pm 0.0162$. Estradiol pharmacokinetics

parameters were: $C_{\text{máx}} = 368.31 \pm 146.74$ pg/mL, $AUC_{0-30d} = 2,392.75 \pm 655.12$ day*pg/mL, $t_{\text{máx}} = 2.5 \pm 1.16$ days, $K_e = 0.1707 \pm 0.0774$. Study subjects presented 9 non-serious adverse events during the study, from which only one had a relation (uncertain) to the investigational product.

6. INTRODUCCION

6.1. ANTICONCEPCIÓN MASCULINA

A pesar de los avances significativos en métodos de anticoncepción femenina desde ya más de 50 años, la población mundial continúa creciendo rápidamente. La sobrepoblación continúa teniendo una contribución importante a la degradación y sufrimiento humanos en el mundo. Más de la mitad de embarazos son no planeados y el 10% de estos terminan en abortos. Además los embarazos no deseados resultan en niños no deseados quienes sufren desproporcionadamente la pobreza y la negligencia¹.

Los hombres fueron elementos clave en la transición demográfica hacia familias más pequeñas en muchos países desarrollados, usando condones y el método del coito interrumpido antes del uso ampliamente difundido en los años 60 del resto de los anticonceptivos; sin embargo, en la última generación la orientación femenina va a la vanguardia de la planificación familiar; esto es dado por la real amenaza a la salud de la mujer con embarazos sucesivos. Pero los hombres han sido excluidos de muchos programas de planificación familiar bien sea deliberadamente, o por omisión².

Por otra parte, los derechos de la mujer revisados en la III Conferencia de Nairobi "Maternidad Segura", que culminó en 1985 propugnan por los derechos reproductivos y de salud sexual de las féminas pero con mayor participación masculina. En muchas sociedades los hombres toman un papel dominante en la toma de decisiones sobre fecundidad y la planificación familiar. Sin embargo existe una brecha grande entre las actitudes positivas y la práctica de la anticoncepción masculina a la cual le han denominado "la mitad olvidada de planificación familiar"². Lo cierto es que actualmente los hombres solamente cuentan con métodos como el condón, vasectomía y coito interrumpido, a pesar de que obtener un nuevo y efectivo método de anticoncepción masculina ha sido identificado como de alta prioridad por la OMS³.

6.2. ACEPTABILIDAD DE LA ANTICONCEPCIÓN MASCULINA

Podría pensarse que una de las razones por las cuales no han avanzado las investigaciones en anticoncepción masculina es debido a la falta de aceptabilidad que tendrían tales métodos. Al respecto, existen encuestas aplicadas en 4 continentes en donde la mayoría de hombres manifiestan su deseo de usar un método anticonceptivo si estuviera disponible en el mercado^{4 5}.

Adicionalmente algunos estudios multinacionales y multiétnicos de anticonceptivos basados en hormonas demuestran que la mayoría de hombres y sus parejas mujeres desearían usar métodos anticonceptivos^{6 7}. El 98% de mujeres con relaciones estables desearían

dejar en sus parejas la responsabilidad de la anticoncepción^{6,7}. La aceptabilidad de los métodos anticonceptivos sin embargo también está influenciada por el estatus económico, cultural, y religioso, por ejemplo; un mayor ingreso económico y educación están asociados a un mayor deseo de usar anticonceptivos⁸. La mayoría de hombres y sus parejas mujeres aceptan la idea y el hecho de practicar la anticoncepción masculina. En general, una mayoría de hombres sienten que la responsabilidad de la anticoncepción recae mucho en las mujeres⁶ y son receptivos a los métodos anticonceptivos masculinos⁸. Mientras que el 71-97% de mujeres creen que los métodos anticonceptivos masculinos es una buena idea⁷ y que ya es tiempo para introducir un nuevo método al mercado⁹.

En 2006 se realizó un estudio de aceptabilidad de un régimen anticonceptivo inyectable de enantato de noretisterona y undecanoato de testosterona en hombres¹⁰. El estudio duró 72 semanas y fueron evaluados 90 hombres con una edad promedio de 28 años. La mayoría de ellos tenía una relación estable y no tenía hijos. El 92% de los encuestados respondieron que los hombres y las mujeres deberían compartir responsabilidades en la anticoncepción y 75% de ellos contestaron que utilizarían un anticonceptivo hormonal si es que estuviera disponible. Al final de la fase de tratamiento (48 semanas), 66% de los participantes dijeron que les gustaría utilizar ese método, y nadie contestó como inaceptable el método. No fueron detectados

cambios en la función sexual y estado de ánimo, entre los hombres a quienes se les administró las inyecciones con la combinación¹⁰.

6.3. METODOS ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS ACTUALMENTE DISPONIBLES.

6.3.1. CONDON

Los métodos de barrera han sido usados por siglos para prevenir el embarazo. El condón es la forma más efectiva para prevenir el contagio del VIH durante el contacto sexual. Los condones son actualmente usados por aproximadamente el 20% de parejas en Estados Unidos^{11, 12}. Las Naciones Unidas reportó que solo el 5% de mujeres en edad reproductiva dejan la anticoncepción en manos del uso del condón¹³. Los condones están asociados a pocos eventos adversos, sin embargo tienen una eficacia anticonceptiva limitada, esto se debe principalmente a la inconsistencia de su uso^{14, 15}. Adicionalmente a muchos hombres no les gusta usar el condón, porque sienten que disminuye el placer sexual¹⁶. A pesar de un buen uso del condón, la ruptura y deslizamientos, no son infrecuentes y ocurren en el 2-8% de casos¹⁷⁻¹⁹.

Desde 1920, los condones se fabrican de látex, sin embargo este material puede provocar alergias tanto en hombres como en mujeres, irritación en la piel e inclusive la muerte^{20 21}. A fin de evitar estas alergias se crearon los condones de poliuretano los cuales

entraron al mercado en los 90's. Estudios clínicos han demostrado que estos condones tienen un mayor porcentaje de ruptura y deslizamientos comparados con los de látex^{18 19 22 23}. Sin embargo los rangos de efectividad de los dos tipos de condones son similares^{17 22}.

6.3.2. VASECTOMÍA

La vasectomía es una cirugía ambulatoria simple y segura, realizada bajo anestesia local en la cual los conductos deferentes son cortados y ligados a través de una pequeña incisión escrotal. Aproximadamente se realizan unas 500,000 vasectomías anuales en los Estados Unidos²⁴ en donde aproximadamente el 10% de parejas lo utilizan como método de anticoncepción^{11 12}. Alrededor del mundo unos 40 millones de hombres se han realizado este procedimiento²⁵ constituyéndose un 5% de la anticoncepción activa¹³.

La vasectomía es altamente efectiva con un porcentaje de falla de menos del 1% y una baja incidencia de complicaciones²⁶⁻²⁸. El dolor agudo, la pérdida de sangre y las infecciones en el sitio de la cirugía son muy raros²⁹. Aproximadamente el 6% de los hombres quienes se realizaron la vasectomía, sienten algún grado de molestia crónica post quirúrgica³⁰⁻³². En un estudio realizado con estos hombres, la mayoría de ellos sintieron que las molestias cedieron con la reversión del procedimiento denominado vasovasostomía³³.

Del 3 al 5% de hombres que se realizaron la vasectomía, requieren

revertirla, la razón en la mayoría de casos es que se vuelven a casar ³⁴
³⁵. La vasectomía no puede ser considerada como un método anticonceptivo reversible y es lo más apropiado para aquellos hombres que no quieran tener más hijos. Dentro de las desventajas de la vasectomía se encuentran el tiempo de espera posterior a la cirugía, necesario para alcanzar la azoospermia, el riesgo de molestia testicular crónica, y la incapacidad de la cirugía para devolver la fertilidad cuando se desee⁹.

6.4. FISIOLÓGÍA DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL MASCULINA.

Para comprender el mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales masculinos, se revisará brevemente la fisiología de la función testicular y la espermatogénesis y la participación de las gonadotrofinas y los andrógenos, estrógenos y progestágenos, a continuación una descripción general.

Existe un ligando denominado kisspeptina o metastina la cual es expresada en el cerebro y es el ligando para receptores denominados GPR54⁹ que se encuentran localizados en neuronas secretoras de GnRH. (Ver figura 1)

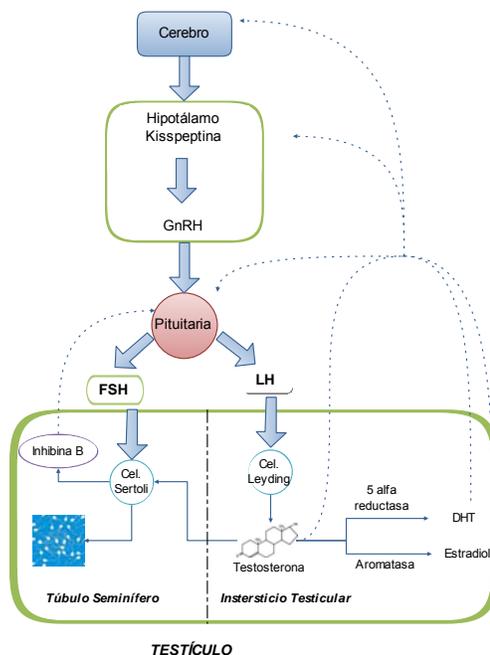


Figura 1. Diagrama del estado natural del eje reproductivo. Tomada de Page ST, Amory JK, Bremner WJ. *Advances in male contraception. Endocr Rev* 2008;29(4):465-93

La retroalimentación negativa de la testosterona y estradiol en la secreción de GnRH es mediada mediante la inhibición de la producción de kisspeptina en el núcleo arcuato del hipotálamo. La testosterona claramente inhibe la transcripción de kisspeptina y la secreción de GnRH y gonadotrofinas. Parte de esta inhibición es estrógeno dependiente³⁶⁻³⁹, pero el estradiol parece jugar un papel importante en la retroalimentación negativa de esteroides en los hombres, particularmente en el decremento de la producción de LH⁴⁰⁻⁴⁴. El hipotálamo sintetiza un decapeptido, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), y lo secreta en pulsos cada 90 a 120 minutos hacia la sangre del sistema porta –hipotálamo-hipofisiario. Después de alcanzar

la hipófisis anterior o glándula pituitaria, la GnRH se une a las células gonadótropas y estimula la liberación de gonadotrofinas como la hormona luteinizante (LH) y, en menor cantidad, de hormona folículo estimulante (FSH) hacia la circulación general. La LH es captada por las células de Leyding donde se fija a receptores específicos de membrana. El receptor de LH es un receptor acoplado con la proteína G que tiene siete dominios trans-membrana con una región citoplásmica abundante en serina y en treonina misma que contiene un dominio extracelular de 350 a 400 aminoácidos para el enlace de la hormona. La unión de la LH con el receptor lleva a la activación de la adenil ciclasa y a la generación de cAMP y otros mensajeros, lo cual finalmente produce secreción de andrógenos. A su vez la elevación de andrógenos inhibe la secreción de LH de la adenohipófisis a través de la acción directa en la hipófisis y por un efecto inhibitor en hipotálamo. Tanto hipotálamo como hipófisis tienen receptores para andrógenos y estrógenos.

Experimentalmente los andrógenos puros como la dihidrotestosterona (DHT), reducen el pulso de LH, mientras que el estradiol reduce la amplitud del pulso de LH. Sin embargo, el principal efecto inhibitor de los andrógenos en el hipotálamo parece estar mediado de manera principal por el estradiol, que puede producirse localmente a través de la aromatización de la testosterona⁴⁵. La testosterona, bajo condiciones fisiológicas normales en hombres jóvenes, se produce diariamente de 4-6 mg de testosterona⁴⁶⁻⁴⁸ con un ritmo circadiano; el nivel más alto de

secreción es temprano en la mañana, y los niveles más bajos se encuentran en la circulación durante la media tarde⁴⁹.

Por otro lado, la estimulación por GnRH también provoca que las células gonadótropas secreten FSH a la circulación sistémica, esta hormona glucoproteínica se une con receptores específicos en las células de Sertoli y estimula la producción de proteína fijadora de andrógenos. La FSH es necesaria para el inicio de la espermatogénesis, sin embargo la maduración total de los espermatozoides parece requerir no solo de la FSH, sino también de la testosterona. De hecho, la principal acción de la FSH en la espermatogénesis puede ser a través de la estimulación de la producción de proteína fijadora de andrógenos, que permite mantener una concentración intratubular elevada de testosterona³³.

6.5. MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES MASCULINOS.

Actualmente, la investigación de la anticoncepción hormonal masculina está basada en la supresión de gonadotrofinas, la interrupción de la espermatogénesis y la suplementación de testosterona únicamente a fin de mantener la función sexual masculina, la mineralización de huesos y la prevención del desgaste muscular³.

Una de las líneas de investigación de anticonceptivos hormonales es la administración crónica de testosterona, la cual suprime la producción de esperma en los hombres⁵⁰. (Figura 2)

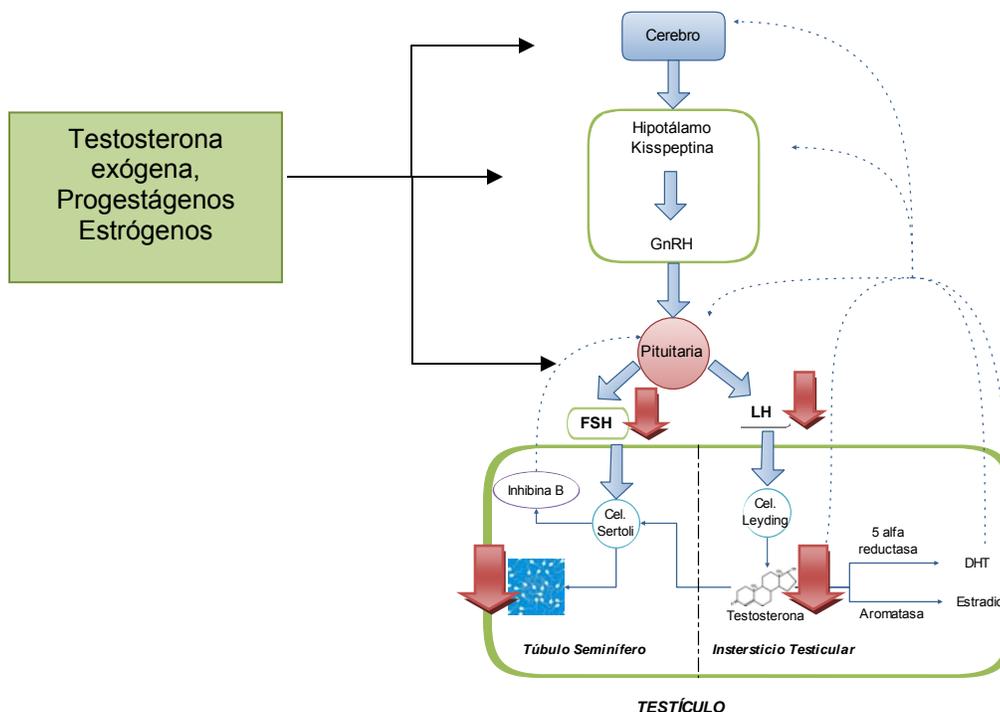


Figura 2. Diagrama del impacto del anticonceptivo hormonal en el eje reproductivo. *Tomada de Page ST, Amory JK, Bremner WJ. Advances in male contraception. Endocr Rev 2008;29(4):465-93*

Sin embargo, únicamente con la testosterona, no se ha logrado la completa supresión de la producción de espermatozoides, por lo cual se la ha asociado a progestágenos o antagonistas de GnRH.

Cuando se utilizan anticonceptivos hormonales masculinos, existen 2 a 3 meses de retraso en alcanzar el total efecto de anticoncepción. Este retraso es similar al visto con la vasectomía, pero es más largo que el período requerido para que los anticonceptivos orales femeninos sean efectivos. Además hay diferencias étnicas en la respuesta de concentraciones de espermatozoides ante regímenes de anticonceptivos masculinos. Por ejemplo, voluntarios estudiados en Asia mostraron

rangos de azoospermia entre 90 y 100% con regímenes de testosterona sola, mientras que hombres caucásicos mostraron rangos de azoospermia cercanos al 60% con el mismo tratamiento^{5 50-52}. La explicación para esta diferencia es desconocida, aunque no parece deberse a los rangos de depuración de testosterona y esto complica la extrapolación de rangos de supresión de concentraciones de espermatozoides entre poblaciones⁹.

Al momento se han realizado varios estudios probando la asociación de andrógenos con progestágenos; una revisión de estudios controlados aleatorizados de anticoncepción hormonal masculina en bases como CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, POPLINE, y LILACS (hasta marzo 2006⁵³, muestra 30 estudios clínicos, en los cuales la proporción de hombres que alcanzaban azoospermia varió ampliamente. Pocas diferencias importantes surgieron de estos estudios, algunos de ellos presentan eficacia promisorias en términos de porcentaje de azoospermia. Sin embargo ningún anticonceptivo hormonal masculino está listo para uso clínico. La mayoría de estudios clínicos fueron exploratorios, por lo cual su poder estadístico para detectar diferencias fue limitado y los resultados imprecisos. Además la definición de oligospermia ha sido imprecisa e inconsistente. Los autores de esta revisión indican que ayudaría contar con estudios con adecuado poder estadístico⁵³.

Existen varios estudios clínicos realizados con Enantato de

Noretisterona (E-NET), con el fin de evaluar su eficacia como anticonceptivo masculino a dosis de 200-400 mg solo o unido a testosterona, estas dosis de E-NET han demostrado suprimir los niveles de FSH, LH y concentración espermática^{3 10 53-55}.

Se ha estudiado la asociación de 200 mg de enantato de noretisterona junto con 750 y 1000 mg de undecanoato de testosterona (UT). Los niveles de gonadotrofinas séricas y la concentración de esperma fueron más consistentemente suprimidos en el grupo de 1000 mg UT + 200 mg de E-NET. El estudio concluye indicando que a pesar de cierta acumulación de testosterona, la asociación mencionada administrada cada 8 semanas podría convertirse en un anticonceptivo eficaz en el futuro, debido a que demostró supresión de gonadotrofinas y espermatogénesis⁵⁴.

Se realizó otro estudio clínico para determinar el intervalo de dosificación más apropiado de 200 mg de enantato de noretisterona más 1000 mg de undecanoato de testosterona como método de anticoncepción masculina administrado por vía intramuscular, en términos de gonadotrofinas, supresión espermática y efectos prostáticos. El estudio se realizó en 50 hombres sanos quienes fueron aleatorizados a cinco grupos (10 sujetos por grupo de tratamiento) con diferentes intervalos de dosificación (grupo 1: cada 8 semanas, grupo 2: cada 12 semanas, grupo 3: cada 6 semanas durante 12 semanas y después cada 12 semanas, y grupo 4: cada 6 semanas por 12 semanas

y después de eso 1000 mg de undecanato de testosterona mas placebo cada 12 semanas y; grupo 5: placebo más placebo cada 6 semanas por 12 semanas y después cada 12 semanas, el estudio tuvo una duración de 48 semanas. Las variables de eficacia y seguridad incluyeron espermatobioscopía, exámenes físicos y ultrasonido prostático. Los resultados del estudio concluyeron que la administración de enantato de noretisterona y undecanato de testosterona administrada en intervalos de 8 semanas representa un régimen efectivo de anticoncepción hormonal masculina⁵⁶.

6.6. USO DE ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL EN ANTICONCEPCIÓN MASCULINA.

Se realizó un estudio preclínico en monos (macaca radiata), en el cual se reportó que una combinación entre E-NET y valerato de estradiol (VAL-E) es superior al E-NET solo, en el rápido bloqueo de la función testicular, también mostró que la testosterona puede ser incluida junto con el E-NET y VAL-E en inyecciones mensuales sin comprometer la eficacia de la combinación para bloquear la espermatogénesis⁵⁷.

Con base en este estudio preclínico, se realizó un estudio clínico⁵⁸ en el cual se administró la combinación de E-NET y VAL-E en 4 hombres sanos a dosis de 200 mg/2 mg respectivamente. La dosis usada no fue arbitraria, fue tomada con base en el estudio preclínico previo así como la dosis recomendada para la supresión de gonadotrofinas pituitarias en mujeres. El estudio duró 180 días y se administraron un total de 7

inyecciones (una inyección cada 25 días) aunque en las últimas 4 inyecciones (en los días 100, 125, 150 y 175) fue excluido el VAL-E y fue administrado solamente el E-NET. Durante las primeras 3 semanas de tratamiento los cuatro voluntarios se quejaron de pérdida de libido y manejo sexual, por ello y para mantener la función accesorio de las glándulas, se administró una suplementación oral de 40 mg de undecanoato de testosterona (UT) a partir del día 30 de tratamiento en días alternos. Esta dosis es muy pequeña y no parece que pueda afectar la supresión de gonadotrofinas pituitarias y espermatogénesis pero si mejoró la pérdida de libido de los voluntarios. Ningún otro problema clínico se presentó salvo por el voluntario No. 3 quien presentó signos de ginecomastia durante un examen clínico de rutina en el día 75. Este evento fue el motivo por el cual quitaran el VAL-E a partir de la quinta inyección.

Dentro de los resultados que arroja este estudio se observa una caída de la testosterona del día 0 (5.33 ± 1.4 ng/mL) vs valores no detectables del día 3. La FSH sérica cayó de Día 0 (5.39 ± 1.4 mIU/mL vs Día 3 (0.89 ± 0.2 mIU/mL, $p < 0.01$). La supresión de los niveles de estas dos hormonas continuó hasta el día 15 y para el día 25 sus niveles (FSH: 4.0 ± 1 MIU/mL; T 2.0 ± 2.8 ng/mL) tendieron a retornar a la normalidad. Para el día 54 de tratamiento los cuatro voluntarios presentaron una marcada y reproducible caída del conteo y movilidad espermática. Una idea del potencial de fertilización del esperma fue obtenido mediante el

cálculo del índice de fertilidad, el producto del conteo de la movilidad espermática (millones/mL) y el rango de movilidad (rango de 0-5). El índice de fertilidad cayó de un valor pre-tratamiento de 268 ± 55.1 para los 4 voluntarios a $<0.2-12.6$ para el día de tratamiento 54, y a $<0.2-5.0$ para el día 105 de tratamiento.

El uso de potentes y específicos inhibidores de aromatasas en monos y en hombres ha mostrado que los oestrógenos más que la testosterona podrían ser los verdaderos reguladores de la retroalimentación de gonadotrofinas en el primate macho^{57 59}. Siendo un estudio exploratorio el uso de muchas variables en la investigación fue inevitable. Sin embargo el hecho de que los resultados de este estudio concuerden con los resultados obtenidos en un estudio preclínico largo y bien controlado es confiable. Aunque se usó el VAL-E y E-NET en una relación de 1:100 en este estudio, el artículo indica que sería factible basado en el estudio preclínico previo, reducir esta relación en el futuro sin comprometer la eficacia y que una vez que la espermatogénesis fuera bloqueada el efecto podría ser mantenido mediante la administración de E-NET solo. Dado que 2 de los 4 sujetos alcanzaron azoospermia⁵⁷ los investigadores de este estudio creen que una continua azoospermia podría ser alcanzada en todos los voluntarios mediante la manipulación de dosis y la frecuencia de administración. Datos previos indican que terapias de combinaciones como estas son útiles también para corregir la pubertad precoz. Su uso como tratamiento de reemplazo en

orquidectomía en algunos tipos de hipertrofia prostática necesita ser verificado. Este estudio sugiere que no hay interacción farmacocinética entre los dos componentes cuando son administrados juntos en una solución oleosa. El uso de un sistema adecuado de liberación como la del inyectable una vez al mes podría asegurar una mayor aceptabilidad y cumplimiento por parte de los hombres a este modo de anticoncepción⁵⁸.

6.7. PROPIEDADES FÍSICO QUÍMICAS E INFORMACIÓN FARMACOCINÉTICA DEL VALERATO DE ESTRADIOL Y ENANTATO DE NORETISTERONA.

Valerato de estradiol⁶⁰

Nombre químico: Pentanoato de (17 β)-estra-1, 3, 5(10)-trieno-3,17-diol. Valerato de 17 β estradiol.

Masa molecular: 356.50

Descripción: Polvo cristalino blanco.

Solubilidad: Soluble en aceite de ricino, metanol, benzoato de bencilo y dioxano; ligeramente soluble en aceite de ajonjolí y en aceite de cacahuete; prácticamente insoluble en agua.

Formula condensada: C₂₃H₃₂O₃

Formula estructural: Es mostrada en la Fig.3

ESTRADIOL, VALERATO DE

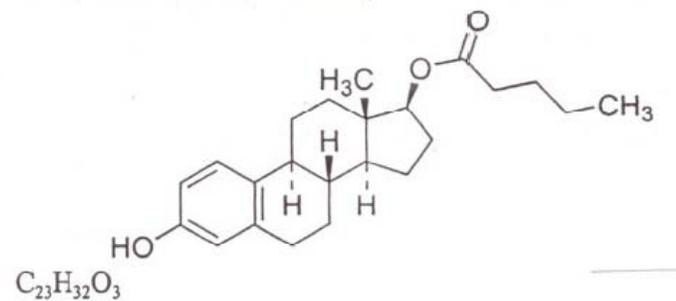


Fig. 3 Formula estructural del valerato de estradiol

PROPIEDADES FÍSICO QUÍMICAS DEL ENANTATO DE NORETISTERONA.

Noretisterona⁶⁰

Nombre químico: 17-Hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4-en-20-in-3-ona.

Descripción: Polvo cristalino blanco o amarillo claro.

Solubilidad: Fácilmente soluble en piridina; poco soluble en acetona y cloroformo; ligeramente soluble en alcohol; casi insoluble en agua y aceites vegetales.

Formula condensada: C₂₀H₂₆O₂

Formula estructural: Es mostrada en la Fig. 4

NORETISTERONA

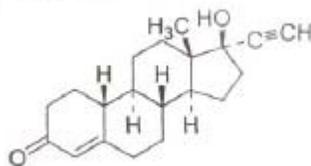


Fig. 4 Formula estructural de la noretisterona

Farmacocinética de la Noretisterona y Estradiol en mujeres ^{61 62}

Los componentes farmacológicamente activos de noretisterona (NET) y estradiol (E_2) se encuentran completamente biodisponibles después de la inyección intramuscular (IM) de enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Después de la inyección IM de 50 mg de NET-EN en combinación con 5 mg de E_2 -V, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de E_2 en un rango de 852 y 1570 pmol/l en promedio, en el término de 2 días y concentraciones plasmáticas máximas de NET en el rango de 4.7 a 10.1 nmol/l aproximadamente 4.1 a 4.8 días después de la inyección intramuscular.

Debido a que la vida media terminal del estradiol es considerablemente más corta que la correspondiente a la noretisterona (lo cual a su vez es debido a diferentes tasas de liberación de ésteres a partir del depósito), la segunda parte del periodo de la inyección es dominada por el componente progestágeno. Ambos componentes se metabolizan completamente. Por varios años se ha reportado la transformación "in vivo" de la noretisterona en

etinilestradiol pero no se había determinado cuantitativamente. Investigaciones recientes han confirmado que la noretisterona y el acetato de noretisterona son parcialmente metabolizados a etinilestradiol. Cada miligramo de noretisterona o de acetato de noretisterona administrado oralmente en humanos se transforma a una dosis equivalente de aproximadamente 4 ó 6 μg respectivamente de etinilestradiol administrado por vía oral.

Dado que siempre se ha asumido y experimentado la estrogenicidad de la noretisterona en la práctica clínica, el reciente descubrimiento de sus características metabólicas no implica cambio alguno en las recomendaciones de uso existentes.

La biotransformación del estradiol sigue la misma vía que la hormona endógena. El estradiol se metaboliza principalmente en el hígado, pero también fuera de él, por ejemplo; en el intestino, el riñón, el músculo esquelético y los órganos blanco. Las esterasas plasmáticas y hepáticas descomponen rápidamente el valerato de estradiol en estradiol y ácido valeriánico. El posterior metabolismo del ácido valeriánico por beta-oxidación resulta en CO_2 y agua como productos finales. El estradiol es sometido a diversos pasos de hidroxilación y sus metabolitos como así también la parte no modificada son finalmente conjugados. Los productos intermedios de su metabolismo son estrona y estriol, los que presentan una menor actividad estrogénica por si mismos de menor magnitud que la del estradiol.

Las proporciones de estos tres estrógenos (estradiol, estrona y estriol) remeda la situación fisiológica. En un estudio empleando valerato de estradiol marcado

radioactivamente, alrededor de un 20 % de la sustancia radioactiva presente en el plasma correspondía a esteroides no conjugados, un 17 % a esteroides glucuronizados y un 33 % a esteroides sulfatados. Alrededor de un 30% de las sustancias no fueron extraídas de la fase acuosa y por lo tanto representan metabolitos de alta polaridad.

En el plasma, el estradiol se encuentra principalmente unido a proteínas. Un 37 % está ligado a SHBG (globulina de unión de hormonas esteroidales) y un 61 % a la albúmina.

El volumen aparente de distribución de estradiol tras una sola administración por vía intravenosa es de 1 l/kg aproximadamente.

La depuración sérica total del estradiol tras una sola administración por vía intravenosa muestra una elevada variabilidad entre 10 a 30 mL/min/kg.

Una cierta proporción de metabolitos de estradiol se elimina por la bilis y es sometida a circulación enterohepática.

En ultima instancia, los metabolitos del estradiol son eliminados principalmente como sulfatos y glucurónidos por la orina.

La noretisterona y sus metabolitos son excretados aproximadamente en partes iguales por las heces y la orina. La excreción de los metabolitos del estradiol se realiza predominantemente por vía urinaria. Por lo menos el 85 % de la dosis de ambas sustancias fueron excretadas dentro de los 28 días siguientes a la inyección.

En cuanto a la farmacocinética y la biotransformación, no hay que esperar ninguna interacción del enantato de noretisterona y del valerato de estradiol, ya

que no es probable que se produzca una sobrecarga del metabolismo debido a las lentas velocidades de liberación y las bajas concentraciones séricas consecutivas de las sustancias activas.

El NET-EN se metaboliza completamente, principalmente en el hígado por hidrólisis enzimática en noretisterona y ácido heptanoico.

En el plasma de las mujeres, el 96 % de la noretisterona se une a las proteínas. Los porcentajes respectivos de unión a SHBG y a la albúmina son aproximadamente del 35 % y 60 %, siempre que los niveles de SHBG estén en límites normales.

La eliminación de los metabolitos de estradiol se produce en el 70 % por vía renal y en el 30 % por vía biliar.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS EN MUJERES⁶³.

Valerato de estradiol:

- Disponibilidad: 100 %
- Tmax: 2 días
- Cmax: 852 y 1570 pmol/l (después de la inyección IM de 50 mg de NET-EN en combinación con 5 mg de E2-V)
- Unión a proteínas: 37 % está ligado a SHBG y un 61 % a la albúmina.
- Depuración: 10 a 30 mL/min/kg
- Volumen de distribución: 1 L/kg

Enantato de noretisterona: ^{64 65}

- Disponibilidad: Aproximadamente 44 % en los primeros 7 días, 48 % entre el día 8 y 21 y el 8 % restante del día 22 al 30.
- Tmax: 5 días
- Cmax: 4.6 ± 1.3 ng/mL (NET)
 - 1.2 ± 0.5 ng/mL (NET-EN)
- Unión a proteínas: 60 % (albúmina) y 35 % (SHBG). La administración con estrógenos incrementa la proporción unida a SHBG.

7. JUSTIFICACION

El obtener un método anticonceptivo masculino es un objetivo que aún no se ha alcanzado en el mundo. Uno de los inconvenientes para establecer un método anticonceptivo hormonal masculino, es el hecho de que ningún producto inhibe la producción de espermatozoides de manera inmediata y siempre es necesario un período previo a lograr la azoospermia. Mientras menor sea el período necesario para alcanzar azoospermia, la eficacia anticonceptiva también se alcanzaría en menor tiempo.

En un estudio clínico previo, se demostró que el incluir VAL-E al inicio de una terapia anticonceptiva con E-NET, ayuda a disminuir más rápidamente la testosterona total y por lo tanto disminuye el tiempo necesario para alcanzar azoospermia. Sin embargo dentro de las conclusiones de este estudio los investigadores reportaron eventos adversos a partir de la cuarta dosis y vieron necesario realizar estudios con mayor población y menores

variables en evaluación.

La combinación de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E es ampliamente utilizada como anticonceptivo en mujeres. El usarlo en hombres permitiría administrar un producto cuya seguridad y eficacia ha sido ampliamente probada y evaluar el impacto en los niveles de testosterona total al incrementarse la dosis de VAL-E de 2 a 5 mg y disminuir la dosis de E-NET de 200 a 50 mg, en búsqueda de la dosis que permita alcanzar la mayor eficacia con el menor riesgo de eventos adversos. Ninguno de los estudios previos estudia la biodisponibilidad del E-NET junto con VAL-E en hombres, el conocerla ayudaría a comprender mejor la farmacodinamia de la combinación.

El presente trabajo, cuantifica la testosterona total como única evaluación de eficacia debido a que primero enfocaremos la atención, en las concentraciones de testosterona total como un indicador de la función testicular y en la biodisponibilidad de la combinación y de acuerdo a los resultados obtenidos, se podrían definir futuros estudios en la línea de anticoncepción masculina, los cuales necesariamente incluirían variables de eficacia como conteo y movilidad espermática, escalamiento de dosis, estudios multidosis, etc.

Actualmente, se desconoce el efecto que tiene una dosis administrada intramuscularmente de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E en los valores de testosterona total de hombres mexicanos sanos.

Lo cual lleva a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuánto disminuyen los niveles de testosterona total de hombres mexicanos sanos, después de la administración intramuscular de una dosis de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E?

8. HIPOTESIS

La administración de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E disminuye la T total a valores no detectables, en los 14 días posteriores a la administración del producto en investigación en hombres mexicanos.

9. OBJETIVOS

9.1. OBJETIVO GENERAL:

Analizar la supresión de testosterona total en hombres mexicanos sanos, después de una dosis intramuscular de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E.

9.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- Describir la biodisponibilidad ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) de una dosis de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E en sujetos mexicanos sanos del género masculino.
- Evaluar el retorno a valores normales de testosterona total en un periodo de 30 días después de una dosis de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E.
- Evaluar la tolerabilidad de la administración de una dosis intramuscular de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E en sujetos mexicanos sanos del género masculino.

10. MATERIAL Y METODOS

10.1. TIPO DE ESTUDIO.

Este trabajo fue un ensayo clínico, analítico, abierto, prospectivo, y longitudinal. Este es un estudio catalogado como “*Riesgo mayor al mínimo*” de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Art. 17.

10.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

10.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Sujetos alfabetizados del género masculino.
- b) Sujetos de entre 18 y 55 años de edad.
- c) Sujetos sanos con base a los resultados de una historia clínica completa, estudios de laboratorio clínico, radiografía de tórax y electrocardiograma de 12 derivaciones.
- d) Sujetos con peso proporcional a su estatura o con una desviación de hasta $\pm 10\%$ del peso ideal, de acuerdo a la determinación del Índice de Masa Corporal (18 a 27.5 kg/m^2).
- e) Sujetos cuyos valores de laboratorio no estén fuera del $\pm 10\%$ del intervalo normal, a menos que a juicio del Investigador Clínico Principal, ésta anormalidad no tenga significancia clínica.
- f) Sujetos que cuenten con valores normales de signos vitales en la visita de selección, a menos de que presenten una anormalidad y ésta, a juicio del Investigador Clínico Principal no tenga significancia clínica. Los valores de presión arterial normal (sentado) son entre

90 y 139 mm Hg para la sistólica y entre 60 y 89 mm Hg para la diastólica; pulso normal entre 55 y 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 14 a 24 respiraciones por minuto y temperatura (oral) de 35.5 a 37.5°C.

- g) Sujetos que hayan sido completamente informados de los posibles riesgos y beneficios de su participación; que hayan aceptado en forma voluntaria y por escrito participar en el estudio, mediante la firma de la Carta de Consentimiento Informado.
- h) Sujetos con disponibilidad para participar durante la totalidad del estudio.

10.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Sujetos con historia de hipersensibilidad al producto en investigación o a cualquier compuesto relacionado.
- b) Sujetos que padezcan o tengan antecedentes de padecimientos que puedan ponerlos en riesgo en el estudio y/o que puedan alterar los resultados del estudio, en opinión del Investigador Clínico Principal.
- c) Sujetos que requieran de cualquier medicamento durante el curso del estudio.
- d) Sujetos que hayan sido expuestos a agentes conocidos como inductores o inhibidores de sistemas enzimáticos hepáticos en los 30 días previos al inicio del estudio.

- e) Sujetos que hayan tomado medicamentos potencialmente tóxicos dentro de los 30 días previos al inicio del estudio.
- f) Sujetos a los que se les haya administrado cualquier medicamento, dentro de los 14 días ó 7 vidas medias previos al inicio del estudio.
- g) Sujetos que hayan sido hospitalizados por cualquier razón o que hayan estado gravemente enfermos dentro de los 60 días previos al inicio del estudio.
- h) Sujetos que hayan participando en un ensayo clínico, con obtención de muestras sanguíneas, dentro de los 60 días previos al inicio del estudio.
- i) Sujetos que hayan donado o perdido una cantidad significativa (aproximadamente 450 mL o más) de sangre, dentro de los 60 días previos al inicio del estudio.
- j) Sujetos que hayan ingerido alcohol en las 48 h previas al inicio del estudio.
- k) Sujetos con antecedentes en los últimos 6 meses de uso de drogas o abuso de alcohol.

10.2.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Sujetos que presenten eventos adversos que interfieran con su participación.
- b) Sujetos que retiren su consentimiento informado.

Todos los sujetos cumplieron con los criterios de inclusión y no incurrieron en ningún criterio de exclusión ni eliminación.

10.3. TABLA DE VARIABLES

Tabla 1. Variables de Estudio

Nombre y tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Independiente E-NET y VAL-E	Anticonceptivo hormonal combinado.	Enantato de noretisterona 50 mg y Valerato de estradiol 5 mg	Cualitativa nominal (Si/No)
Dependiente 1 Testosterona total (T)	Principal andrógeno en la función reproductiva masculina que permite evaluar función testicular.	Cuantificación de T total en los días 0, 14 y 30	Cuantitativa, continua [ng/mL]
Dependiente 2 ABC C _{máx} de NET E ₂	ABC: Área bajo la curva de concentración plasmática Vs. tiempo. C_{máx}: Concentración máxima alcanzada por el fármaco en un tiempo.	ABC: Área bajo la curva obtenida a partir de las concentraciones plasmáticas Vs. Tiempo de NET y E ₂ en los días: 1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22 y 26 C_{máx}: Concentración máxima alcanzada por la NET y E ₂ durante los días 1,2,3,4,5,6,7,10,18,22 y 26	Cuantitativa, continua NET: día*pg/mL E ₂ : día*pg/mL NET: pg/mL E ₂ : pg/mL
Dependiente 3 Eventos Adversos	Cualquier ocurrencia médica desafortunada en el sujeto a quien se le administró el medicamento, con o sin relación causal al Tratamiento	Cualquier ocurrencia médica desafortunada reportada por el sujeto o identificada desde el día -2 del estudio hasta el día 30.	Cualitativa Nominal, Múltiple [No, Si, Nombre]

10.4. TAMAÑO DE MUESTRA

Considerando que no existen datos estadísticos en el estudio clínico previo que permitan tomarlos en cuenta para un cálculo muestral, y tratándose de un estudio fase I, la muestra estudiada a conveniencia fue de 32 sujetos.

10.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

PROGRAMAS COMPUTACIONALES.

Para realizar los cálculos estadísticos y los parámetros farmacocinéticos de este estudio, se utilizaron los siguientes programas: WinNonlin® Professional version 5.0.1. (Marzo 2011) Microsoft ® Office Excel 2007, SPSS® Statistics version 17.0 y Statgraphics ®Plus version 5.0. El análisis estadístico comprendió lo siguiente:

- a) Estadística descriptiva de las características demográficas (media aritmética, desviación estándar, valor mínimo y máximo) de edad, e IMC.
- b) Estadística descriptiva de las concentraciones plasmáticas de testosterona vs tiempo.
- c) Perfil plasmático promedio vs tiempo de Testosterona total.
- d) Estadística descriptiva de las concentraciones plasmáticas de noretisterona vs tiempo.
- e) Perfil plasmático promedio vs tiempo de noretisterona (escala aritmética y semilogarítmica).

- f) Estadística descriptiva de las concentraciones plasmáticas de estradiol vs tiempo.
- g) Perfil plasmático promedio de estradiol vs tiempo (escala aritmética y semilogarítmica).
- h) Cálculo de los parámetros farmacocinéticos por un método no compartimental. (ABC_{0-t} , ABC_{0-inf} , $T_{m\acute{a}x}$, k_e , $t_{1/2}$, TMR)
- i) Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de noretisterona y estradiol
- j) Listado de los eventos adversos.

10.6.1. SELECCIÓN Y ACTIVIDADES DE ESTUDIO

Después de que un candidato para el estudio dio su consentimiento por escrito mediante la firma de la carta de consentimiento informado autorizado por el Comité de Ética e Investigación (CEI), el sujeto fue incluido en el proceso de selección.

El proceso de selección y el total de las evaluaciones, no excedieron los 90 días previos al inicio del estudio. El estudio comprendió dos etapas, la etapa de selección en la que se realizaron las evaluaciones clínicas y paraclínicas correspondientes para determinar el estado de salud de los voluntarios y la segunda, la etapa clínica en la que se les tomó muestras sanguíneas para cuantificación de E_2 endógeno en los días -2, -1 y 0 previo a la administración de la dosis. Posteriormente se les administró el producto en investigación y se les tomaron muestras sanguíneas para el estudio farmacocinético de NET, E_2 y cuantificación de testosterona total.

El día de toma de muestra sanguínea para determinar los niveles endógenos de estradiol pre-dosis en el día -2 fue considerado como el inicio del estudio. El día de inicio del estudio y el día de administración del producto en investigación,

los sujetos se presentaron en la AMIC al menos una hora antes de la toma de muestra sanguínea. El resto de las visitas para toma de muestra sanguínea se realizaron en un horario de 0800 a 0900 horas.

30±3 días naturales después de la última evaluación clínica se realizó un seguimiento telefónico para confirmación del buen estado de salud de los sujetos.

10.6.2. EVALUACIONES CLÍNICAS

a. INTERROGATORIO Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Se realizó una historia clínica que constó de una evaluación del estado actual, interrogatorio de antecedentes relevantes y exploración física durante el proceso de selección.

El día de inicio del estudio en el día -2 y en la salida del estudio se realizó una evaluación clínica que incluyó interrogatorio sobre el estado actual de salud y exploración física

b. SOMATOMETRÍA

Se realizó medición de la estatura del sujeto durante el proceso de selección. Se realizó mediciones del peso del sujeto durante el proceso de selección, el día de inicio del estudio día -2 y a la salida del estudio. Durante el proceso

de selección, se realizó el cálculo del índice de masa corporal, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Kg (Peso)}}{\text{m}^2 \text{ (Estatura)}}$$

c. MEDICIÓN DE SIGNOS VITALES:

Se realizó la medición de signos vitales:

- Durante el proceso de selección
- El día de inicio del estudio día -2
- El día -1 predosis.
- En la hora previa a la administración de la dosis del tratamiento asignado. (Día 0)
- Y a los 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 18, 22, 26 y 30 días posterior a la administración de la dosis.

Las mediciones de signos vitales comprendieron la determinación de presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura oral. Estos valores estuvieron dentro del intervalo de normalidad.

Los tiempos para medición de signos vitales fueron entre las 0730 y 0900 horas de cada día que el voluntario acudió a la AMIC (excepto en la etapa de selección y los días -2 y 0) previo a la toma de su muestra biológica.

No se reportaron incidencias o incumplimientos en las evaluaciones clínicas.

10.6.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Durante el proceso de selección, se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas:

- Electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo.
- Radiografía de tórax
- Exámenes de laboratorio clínico, que incluyó al menos:
 - Hematología: Eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, conteo total de leucocitos con diferencial y conteo de plaquetas.
 - Química sanguínea: Glucosa, urea nitrogenada (BUN), creatinina, proteínas totales, albúmina, globulina, relación albúmina/globulina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, gamaglutamil-transpeptidasa (GGT), aspartato-aminotransferasa (AST o TGO), alanino-aminotransferasa (ALT o TGP), ácido úrico, triglicéridos y colesterol total.
 - Examen General de Orina: Gravedad específica, pH, proteínas, cetonas, glucosa, sangre oculta y examen microscópico del sedimento.
 - Serología: Detección de hepatitis viral B y VIH.

10.6.4. TRATAMIENTO PREVIO Y CONCOMITANTE

Durante el estudio los sujetos no estuvieron autorizados para tomar ningún otro tratamiento que no sea prescrito por el investigador. En el caso de requerir algún medicamento durante el estudio, los sujetos debieron consultarlo previamente con el Investigador, quien verificó que no exista interacción medicamentosa con el producto de estudio. Solo un sujeto ingirió subsalicilato de bismuto comprimidos 262 mg (unidosis) para contrarrestar dispepsia en los 14 días previos a la administración del producto en investigación, este fármaco no modifica la cinética del producto en investigación o su cuantificación en el análisis por lo que el sujeto fue incluido en el estudio.

Debido a la presencia de eventos adversos, algunos de los sujetos de estudio recibieron tratamiento, el cual fue considerado como terapia concomitante, el detalle se encuentra en la Tabla 3:

Tabla 3. Terapia concomitante

Sujeto	Tratamiento	Dosis diaria	Duración	Indicación
03	Nifuroxazida cápsulas	200 mg cada 8 horas	4 días	Diarrea
05	Omeprazol cápsulas	20 mg cada 24 horas	15 días	Gastritis
12	Caladryl loción	10 mL cada 6 horas	7 días	Dermatitis por contacto
14	Norfloxacino grageas	400 mg cada 12 horas	7 días	Infección de vías urinarias
37	Paracetamol comprimidos	500 mg cada 8 horas	2 días	Faringitis
44	Amoxicilina tabletas	500 mg cada 8 horas	7 días	Laringitis
44	Celecoxib cápsulas	200 mg cada 12 horas	3 días	Laringitis
50	LM6 comprimidos	1 cada 8 horas	5 días	EA

No se conoce que estos tratamientos concomitantes modifiquen la cinética del producto en investigación o su cuantificación en el análisis por lo que los sujetos fueron autorizados a continuar en el estudio.

10.6.5. DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

Los sujetos fueron instruidos a reportar al personal médico del sitio de investigación, cualquier signo o síntoma que presenten; además,

los médicos participantes en el estudio, realizaron interrogatorios dirigidos a la detección de signos o síntomas que aparezcan en los sujetos durante la conducción del estudio. El detalle de los eventos adversos se encuentra en la Tabla 16.

10.6.6. ADMINISTRACIÓN DEL PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Se inyectó por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo del glúteo derecho, una dosis del producto en investigación. La administración del producto en investigación se llevó a cabo en un horario de 0800 a 0835. El producto de investigación estuvo almacenado a una temperatura de almacenamiento que oscilo entre 19 y 26 °C y la humedad relativa entre 27 y 45%.

10.6.7. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Se extrajeron muestras de sangre venosa en el siguiente esquema:

- 6 mL para cuantificación de estradiol endógeno en los días -2 y -1.
- 18 mL para estudio farmacocinético postdosis en los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 18, 22 y 26.
- 24 mL para determinación de estradiol endógeno, testosterona total y estudio farmacocinético postdosis en los días 0, 14 y 30.

La obtención de las muestras se realizó por medio de venopunción y las muestras se depositaron en tubos con heparina. Las muestras se

obtuvieron en un horario establecido entre 0800 y 0900. Durante el estudio se presentaron desfases en el horario de obtención de muestras, el detalle es el siguiente:

Tabla 4. Desfases en el tiempo de obtención de muestras biológicas

Sujeto	Desfase
19	Retraso de 24 horas en la TM. Día 18
31	Retraso de 24 horas y 29 minutos en la TM. Día 18
41	No acudió a su visita. No se realizó TM. Día 4
	Retraso de 31 horas y 27 minutos en la TM. Día 26
47	No acudió a su visita. No se realizó TM. Día 18
59	Retraso de 7 horas y 16 minutos en la TM. Día 30

TM= Toma de muestra

10.6.8. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Las muestras de sangre se mantuvieron en refrigeración (2 a 8 °C) durante un máximo de 60 minutos antes de la centrifugación. Se centrifugaron a 3000 ± 200 rpm, a 4 ± 2 °C durante 15 minutos. El plasma obtenido se separó del paquete globular y fue depositado en crio tubos. Los tubos se almacenaron inmediatamente a -70 ± 5 °C hasta su envío a la unidad de analítica.

10.6.9. MÉTODO ANALÍTICO

Testosterona Total. El método de cuantificación de testosterona total fue por quimioluminiscencia.

Estradiol. El método de cuantificación de estradiol en plasma por radioinmunoanálisis fue validado previamente. El método fue específico para estradiol y no presentó reacción cruzada con la noretisterona y la testosterona. El método fue selectivo a diferentes fuentes de plasma. El límite de cuantificación (LC) fue de 20 pg/mL y el límite de detección (LD) fue de 0.365 pg/mL. La estabilidad del E2 fue de al menos 137 días en muestras almacenadas a -70°C , a 3 ciclos de congelación-descongelación y en la mesa de trabajo después de ser descongeladas y mantenidas a temperatura ambiente al menos 5 horas.

Noretisterona. Se validó un método comercial (Immunometrics) para la cuantificación de Noretisterona (NET) en plasma por Radioinmunoanálisis (RIA), el límite de cuantificación fue de 93.75 pmol/L y el límite de detección fue de 84.2 pmol/L. El método fue específico para NET y no presentó interferencias con el estradiol. La NET fue estable a un ciclo de congelación-descongelación, en la mesa de trabajo fue de 5 horas y a largo plazo 38 días a -70°C .

11. RESULTADOS

11.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Fueron estudiados 32 sujetos masculinos con edad promedio de 29.16 años con un rango de edad entre 19 y 53 años. El índice de masa

corporal promedio fue de 23.86 Kg/m² con un rango de 18.69 a 27.48 Kg/m². Se calculó la estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, mínimo y máximo) de las siguientes características demográficas: edad, estatura, índice de masa corporal (IMC) y peso de los 32 sujetos en el momento que ingresaron al estudio, los cuales se muestran en la tabla 5:

Tabla 5. Estadística descriptiva de las características demográficas

n=32

Características demográficas	Mínimo	Máximo	Promedio	D.E.
Edad (años)	19.00	53.00	29.16	7.64
Estatura (cm)	154.00	183.00	169.22	7.45
Peso (kg)	54.60	86.50	68.30	8.94
IMC (kg/m ²)	18.69	27.48	23.86	2.34

11.2. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE TESTOSTERONA VS TIEMPO.

Se realizó la estadística descriptiva (promedio y desviación estándar) de las concentraciones plasmáticas de testosterona total, en los días 0,14 y 30 del estudio. El detalle se encuentra en la Tabla 6.

Tabla 6. Estadística descriptiva de T total ng/mL**Día 0,14 y 30****n=32**

DIA	Promedio	D.E.	Máximo	Mínimo	%C.V.
DIA 0	5.03	1.30	7.8	2.9	25.79
DIA 14	0.61	0.55	2.8	0.2	90.88
DIA 30	3.75	1.16	6.1	1.1	31.00

El día 0 muestra un promedio de concentración plasmática de testosterona total de 5.03 ± 1.30 ng/mL. Se observó una disminución de 4.4 ng/mL para el día 14, siendo el promedio de concentración de testosterona total de 0.61 ± 0.55 ng/mL en este día. Para el día 30 de estudio la concentración de testosterona total se incrementó en 3.14 ng/mL con un promedio de 3.75 ± 1.16 ng/mL.

Para confirmar que las diferencias observadas sean estadísticamente significativas, las concentraciones plasmáticas de testosterona total obtenidas se sometieron a una prueba de ANADEVIA para muestras relacionadas, obteniendo con un 95% de confianza que la combinación de 50 mg de enantato de noretisterona y 5 mg de valerato de estradiol provocaron una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de testosterona total de los 32 voluntarios masculinos sanos estudiados ($p < 0.05$).

A lo largo de la investigación se vio que se podría obtener información

más detallada, si se cuantificaba la T total en las muestras biológicas obtenidas en los días 1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22,26 y 30. Por cuestiones logísticas, no fue posible contar con todas las muestras biológicas de todos los 32 sujetos, solamente se dispuso de una sub muestra de 13 sujetos, en las cuales se cuantificó la T total. La estadística descriptiva de estas concentraciones se encuentra en la Tabla 7.

Tabla 7. Estadística descriptiva de Testosterona total

(ng/mL)

(Días 0,1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22,26 y 30)

(Sub-muestra)

DIA	n	Máximo (ng/mL)	Mínimo (ng/mL)	Promedio (ng/mL)	D.E. (ng/mL)	Diferencia en el promedio (ng/mL)	%CV
0	13	6.11	2.54	3.89	0.93		24.03%
1	13	6.31	1.26	3.41	1.51	-0.48	44.29%
2	13	5.90	0.47	2.26	1.70	-1.15	75.10%
3	13	3.03	0.20	1.10	0.91	-1.16	82.76%
4	12*	1.20	0.17	0.49	0.28	-0.61	55.97%
5	13	0.71	0.19	0.38	0.16	-0.11	41.60%
6	13	0.86	0.12	0.38	0.20	0.00	52.67%
7	13	0.52	0.13	0.30	0.13	-0.07	41.48%
10	13	0.65	0.12	0.32	0.17	0.02	52.18%
14	13	1.64	0.19	0.51	0.38	0.19	74.35%
18	12*	3.58	0.23	1.24	1.13	0.72	91.30%
22	13	4.83	0.24	1.96	1.35	0.72	68.89%
26	13	5.20	0.35	2.80	1.19	0.84	42.59%
30	13	5.93	0.57	3.16	1.33	0.36	41.92%

*Dos de los sujetos de estudio no asistieron a su toma de muestra en el día 4 y 18.

Los niveles más bajos de concentración plasmática de testosterona total se observaron en el día 7 con un promedio de 0.30 ± 0.13 ng/mL.

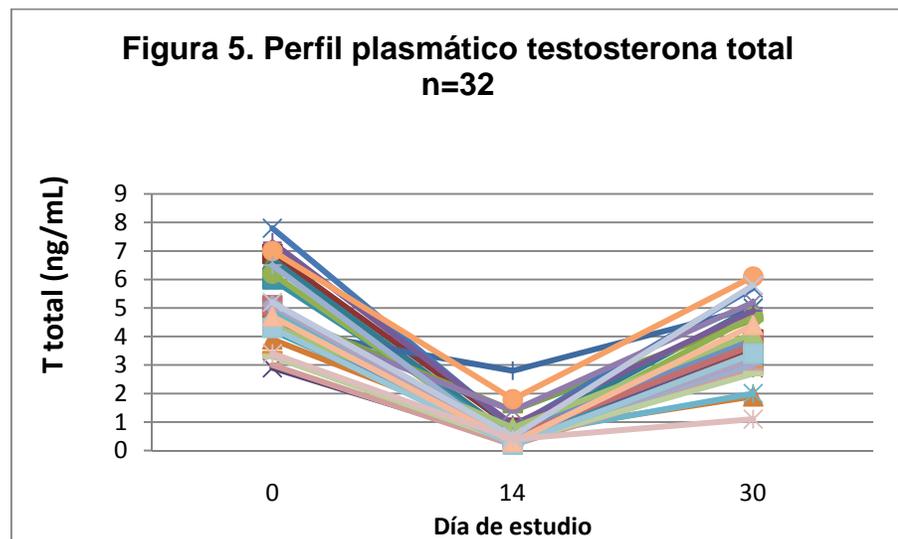
El promedio de la concentración plasmática de testosterona total en el día 0 es de 3.89 ± 0.93 ng/mL, a partir de ese promedio inicia la supresión de las concentraciones plasmáticas de testosterona total. Se observa una supresión paulatina que va de 0.48 ng/mL del día 0 al día 1, 1.15 ng/mL del día 1 al día 2, 1.16 ng/mL del día 2 al día 3, 0.61 ng/mL del día 3 al día 4, 0.11 ng/mL del día 4 al día 5. Se observa que entre el día 5 y 6 no hay supresión de las concentraciones de testosterona, y para el día 7 se suprimen en 0.07 ng/mL más. A partir del día 7 inicia la recuperación de las concentraciones plasmáticas de testosterona total, que aumentan en 0.02 ng/mL en el día 10, 0.19 ng/mL para el día 14, 0.72 ng/mL para el día 18 y 22 respectivamente, 0.84 ng/mL para el día 26 (la máxima recuperación) y en 0.36 ng/mL para el día 30. Podemos observar que la supresión es más rápida que la recuperación de las concentraciones plasmáticas de testosterona total.

Para confirmar que las diferencias observadas sean estadísticamente significativas, las concentraciones plasmáticas de testosterona total obtenidas se sometieron a una prueba de ANADEVIA para muestras relacionadas, obteniendo con un 95% de confianza que la combinación de 50 mg de enantato de noretisterona y 5 mg de valerato de estradiol provocaron una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de testosterona total de los 13 voluntarios masculinos

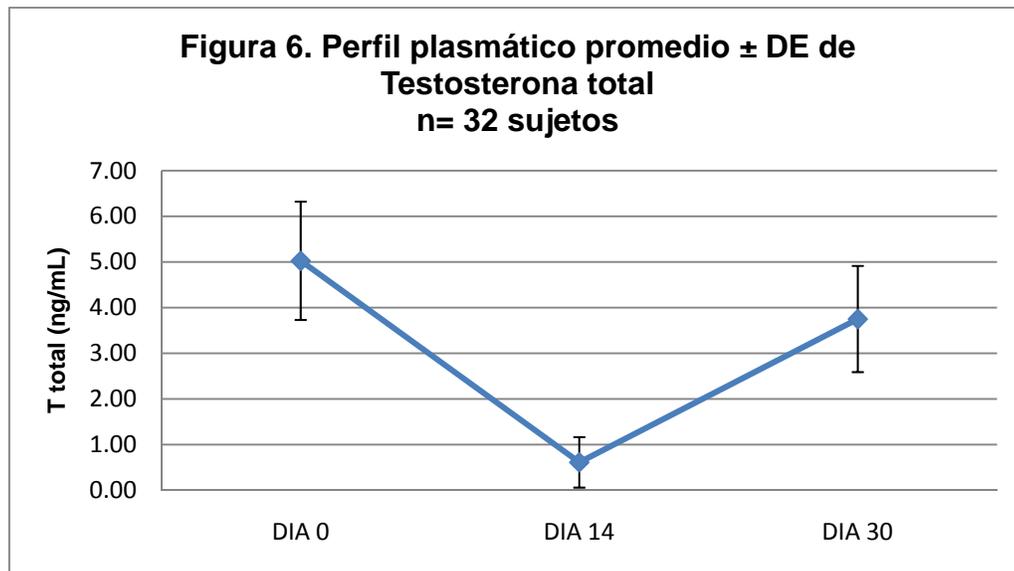
sanos estudiados en esta sub-muestra ($p < 0.05$).

11.3. PERFILES PLASMÁTICOS DE TESTOSTERONA VS TIEMPO

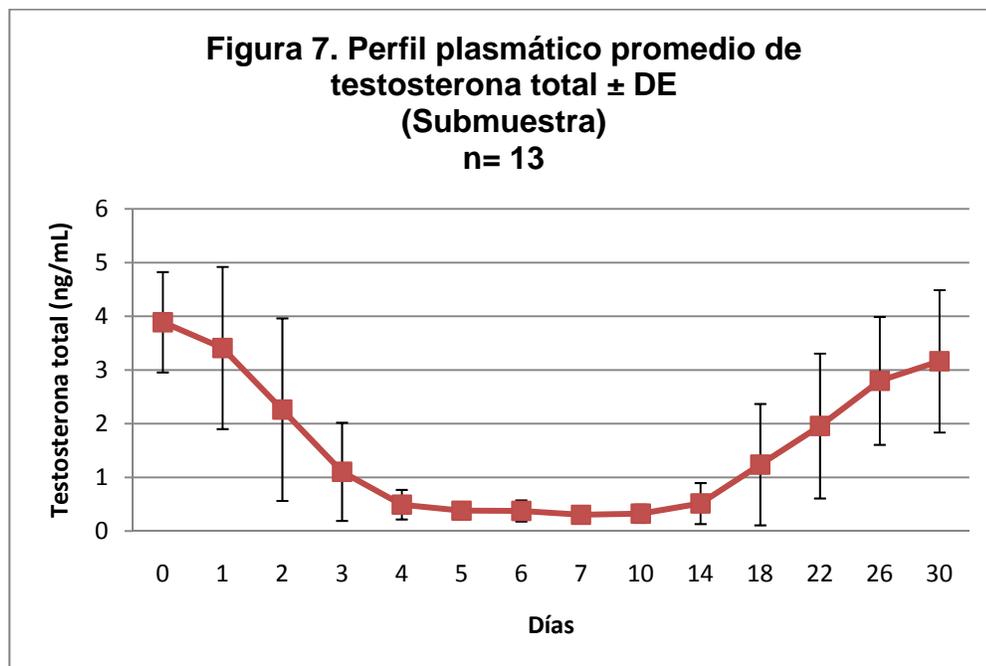
Se realizaron los perfiles plasmáticos de testosterona total de cada uno de los sujetos de estudio para los días 0, 14 y 30, los cuales se presentan acumulados en la Figura 5.



Se realizaron también los perfiles plasmáticos promedio (\pm DE) de las concentraciones plasmáticas de testosterona total, los cuales se presentan en las figuras 6



Asimismo se realizaron los perfiles plasmáticos promedio de las concentraciones de testosterona total en la sub-muestra de 13 sujetos que se muestran en la Figura 7.



11.4. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE NORETIST. VS TIEMPO.

Se realizó la estadística descriptiva (Tabla 8) de las concentraciones plasmáticas de noretisterona en pg/mL alcanzadas en los días 0,1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22,26,28 y 30 de estudio.

Tabla 8. Estadística descriptiva de las concentraciones plasmáticas de noretisterona (pg/mL) vs tiempo n=32 sujetos

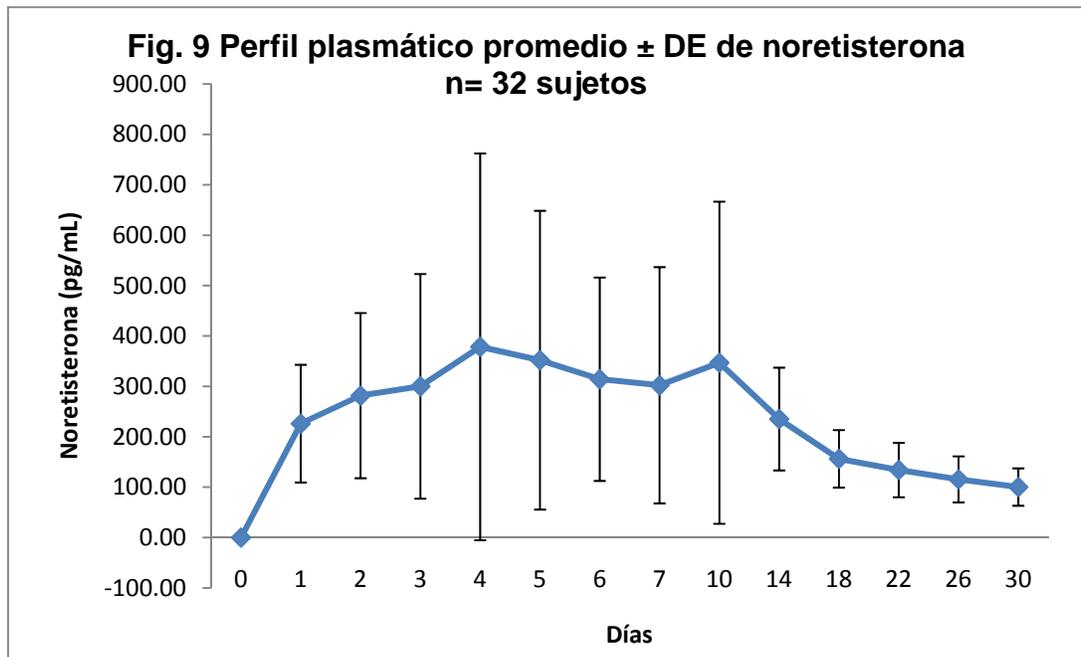
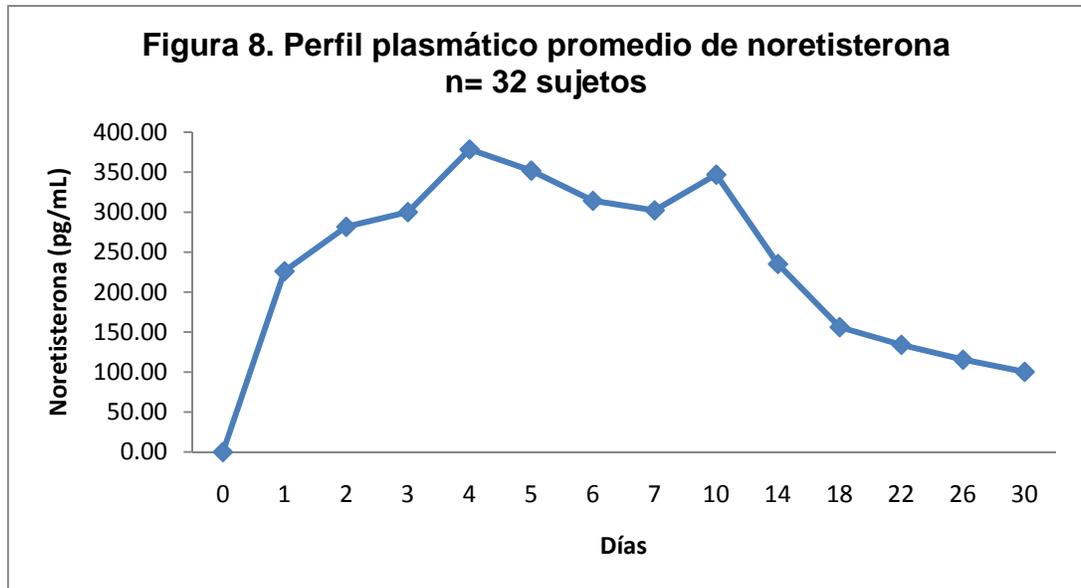
Día	N	Mínimo	Máximo	Promedio	D.E.	CV (%)
0	32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00%
1	32	65.50	517.60	226.12	116.77	51.64%
2	32	93.50	818.80	281.74	163.98	58.20%
3	32	101.60	1,258.30	300.08	222.90	74.28%
4	31*	104.30	1,830.60	378.57	383.77	101.37%
5	32	129.50	1,261.90	351.99	296.43	84.22%
6	32	104.40	1,167.30	314.28	201.86	64.23%
7	32	100.90	1,437.10	302.31	234.43	77.55%
10	32	85.50	1,644.80	347.00	319.67	92.12%
14	32	88.70	562.50	235.20	101.99	43.36%
18	31*	74.70	318.20	156.24	57.02	36.50%
22	32	55.70	269.80	134.10	53.97	40.25%
26	32	39.90	221.10	115.54	45.69	39.54%
30	32	39.20	189.70	100.31	37.05	36.94%

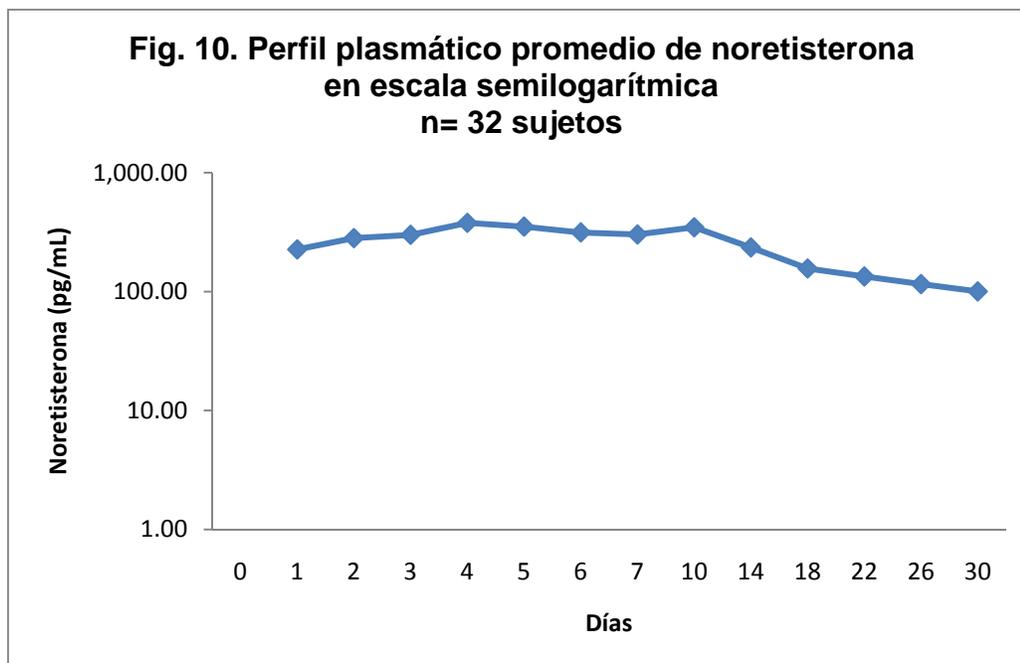
*Dos de los sujetos de estudio no asistieron a su toma de muestra en el día 4 y 18.

En el Anexo 1 se presentan las concentraciones plasmáticas de noretisterona vs tiempo de muestreo por sujeto.

11.5. PERFILES PLASMÁTICOS DE NORETISTERONA VS TIEMPO

Se realizaron los perfiles plasmáticos promedio (\pm DE) de las concentraciones de noretisterona, las cuales se presentan en las Figuras 8,9 y 10 en escala semilogarítmica.





Los perfiles plasmáticos promedio de la noretisterona, muestran alta variabilidad por lo cual se realizó un análisis estadístico para evaluar si existen valores extremos; este análisis se muestra en la sección 11.11.

En el anexo 1 se presentan los perfiles plasmáticos individuales de noretisterona.

11.6. CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE ESTRADIOL VS TIEMPO

Se realizó la estadística descriptiva (Tabla 9) de las concentraciones plasmáticas de estradiol en pg/mL alcanzadas en los días: menos 2, menos 1, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 18, 22, 26, 28 y 30 de estudio.

Tabla 9. Estadística descriptiva de las concentraciones plasmáticas de estradiol (pg/mL) vs tiempo n=32 sujetos

Día	N	Mínimo	Máximo	Promedio	D.E.	CV (%)
-2	32	0.00	73.10	25.21	16.97	67.30%
-1	32	0.00	51.60	20.65	15.93	77.12%
0	32	0.00	45.10	26.16	13.02	49.77%
1	32	61.90	649.70	281.25	156.67	55.71%
2	32	105.20	538.90	289.62	121.53	41.96%
3	32	124.00	762.80	305.02	120.20	39.41%
4	31*	163.70	400.00	243.74	61.71	25.32%
5	32	90.80	300.40	184.65	58.91	31.90%
6	32	73.80	407.50	155.42	66.33	42.68%
7	32	61.10	270.90	115.26	43.74	37.95%
10	32	10.00	148.90	62.42	35.40	56.71%
14	32	0.00	172.90	30.89	34.93	113.08%
18	31*	0.00	71.80	17.49	18.37	105.00%
22	32	0.00	49.60	15.31	15.44	100.87%
26	32	0.00	75.50	19.87	18.85	94.90%
30	32	0.00	97.80	27.27	24.49	89.82%

*Dos de los sujetos de estudio no asistieron a su toma de muestra en el día 4 y 18.

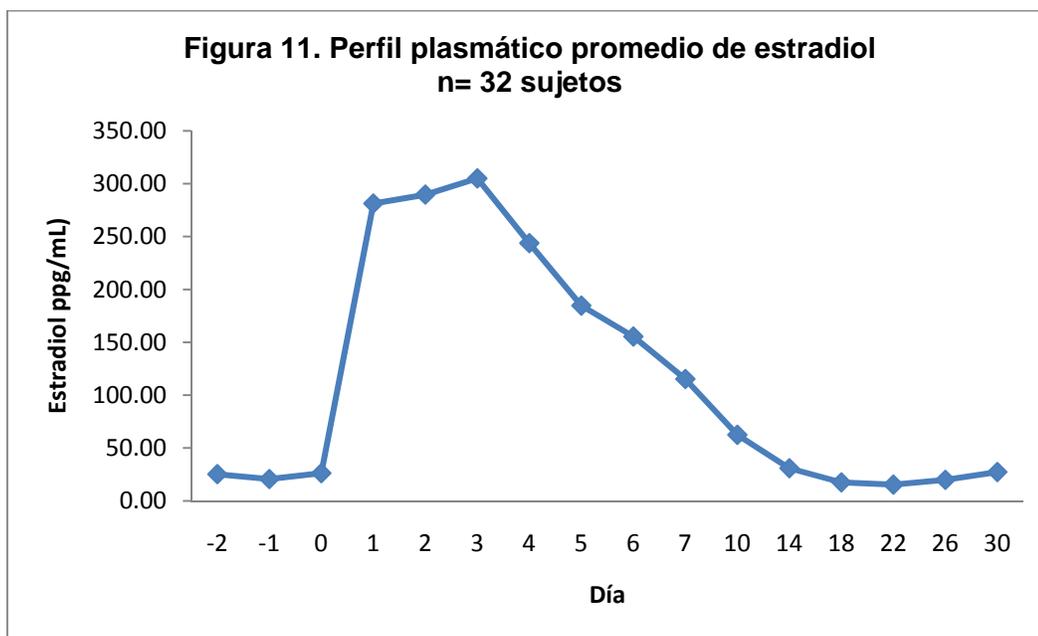
Para el cálculo de la estadística descriptiva de E₂, los datos inferiores a los límites de cuantificación (20 pg/mL) se consideraron como la mitad ⁶⁶ del límite de cuantificación (10 pg/mL) y los datos inferiores a 10 pg/mL se consideraron como no cuantificables, con la finalidad de tener una

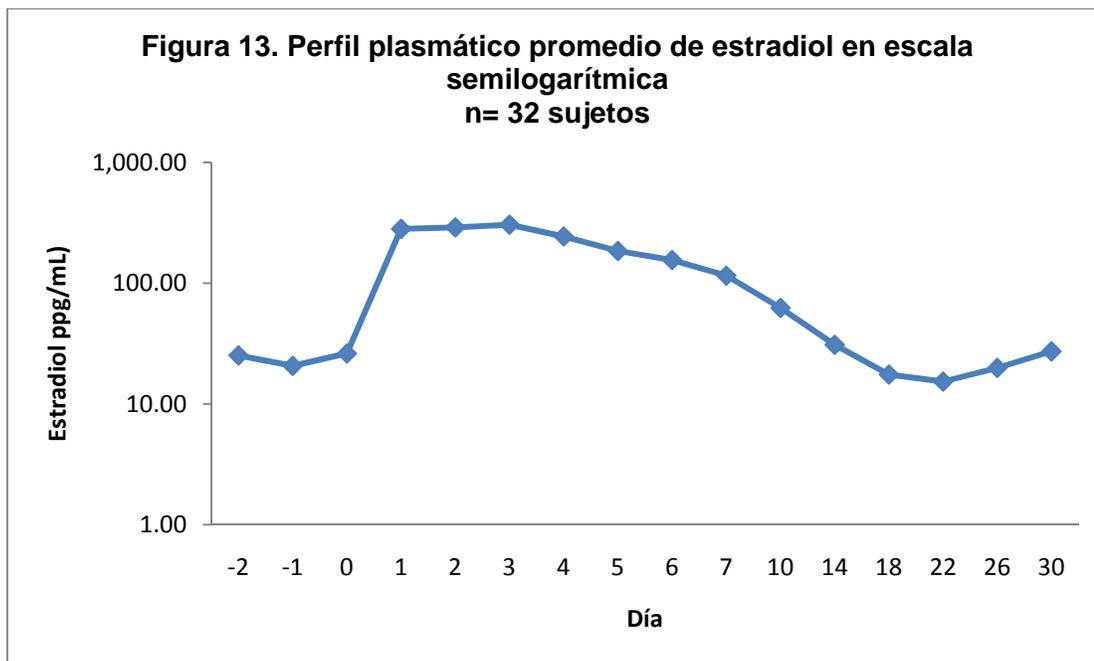
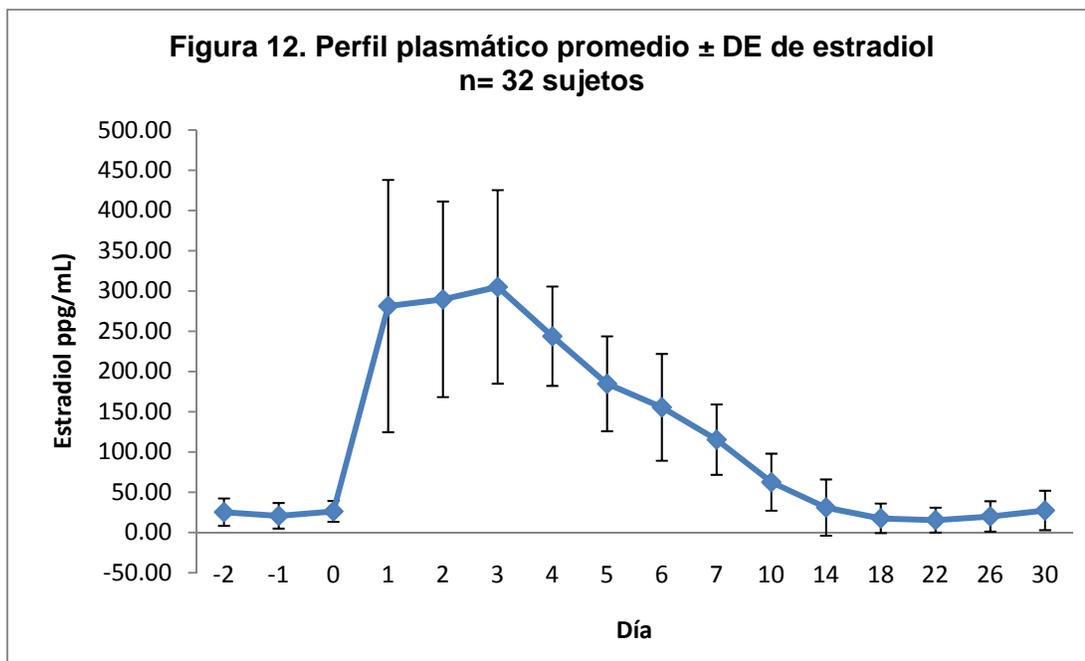
mejor caracterización del ABC_{0-30d} y dado que la sensibilidad del método analítico excluía los datos en los últimos tiempos de muestreo.

En el Anexo 1 se presentan las concentraciones plasmáticas de estradiol vs tiempo de muestreo por sujeto.

11.7. PERFILES PLASMÁTICOS DE ESTRADIOL VS TIEMPO

Se realizaron los perfiles plasmáticos comparativos promedio (\pm DE) de las concentraciones de estradiol, los cuales se presentan en las Figuras 11y 12 y en escala semilogarítmica en la Figura 13.





En el Anexo 1 se presentan los perfiles plasmáticos individuales de estradiol.

11.8. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Se realizó el cálculo de los parámetros farmacocinéticos individuales bajo un método no compartimental, con el software WinNonlin Professional (versión 5.0.1.)

Los parámetros farmacocinéticos calculados tanto para estradiol como para noretisterona, fueron:

- Concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$)
- Área bajo la curva de cero al último tiempo de muestreo con concentración diferente de cero ($ABC_{0-t,}$)
- Área bajo la curva de cero a infinito (ABC_{0-inf})
- Tiempo en que se alcanza la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$)
- Constante de eliminación de la fase terminal (K_e)
- Tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$)
- Tiempo medio de residencia (TMR)

Adicionalmente se calculó, Por ciento del área bajo la curva extrapolado ($\%ABC_{extrap}$). Los parámetros farmacocinéticos para cada uno de los voluntarios se encuentra en detalle en el Anexo 2.

11.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE NORETISTERONA

Se realizó la estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de noretisterona los cuales se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de noretisterona n=32 sujetos

Parámetro	Promedio	D.E.	CV (%)
C _{máx} (pg/mL)	523.08	487.31	93.16%
ABC ₀₋₃₀ (día*pg/mL)	6,459.95	2,982.69	46.17%
ABC _{0-∞} (día*pg/mL)	8,898.71	3,490.80	39.23%
Ke (1/día)	0.0461	0.0162	35.24%
t _{1/2} (día)	16.53	5.01	30.30%
t _{máx} (día)	7.06	4.85	68.61%
ABC extrapolada (%)	27.96	10.47	37.45%
TMR (día)	24.47	7.09	28.99%

11.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE ESTRADIOL

Se realizó la estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de estradiol los cuales se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de estradiol n=32 sujetos

Parámetro	Promedio	D.E.	CV (%)
C _{máx} E ₂ (pg/mL)	368.31	146.74	39.84%
ABC ₀₋₃₀ E ₂ (día*pg/mL)	2,392.75	655.12	27.38%
ABC _{0-∞} E ₂ (día*pg/mL)	2,610.20	774.15	29.66%
Ke E ₂ (1/día)	0.1707	0.0774	45.34%
t _{1/2} E ₂ (día)	4.92	2.15	43.70%
t _{máx} E ₂ (día)	2.50	1.16	46.56%
ABC extrapolada E ₂ (%)	7.66	6.19	80.85%
TMR E ₂ (día)	9.67	3.04	31.46%

11.11. DATOS EXTREMOS

Considerando el alto coeficiente de variación de la noretisterona principalmente en los parámetros de C_{máx} y ABC_{0-t}, se identificaron 3 sujetos como valores extremos (44,50 y 56). El criterio para determinar un valor extremo fue aquel que se encuentre fuera de ± 2 DE. Para evaluar el impacto de estos valores extremos en el coeficiente de variación, se eliminó los datos de estos 3 sujetos y se recalculó la estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de la NET y E₂, obteniendo los resultados mostrados en la Tabla 12 y 13:

Tabla 12. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de NET n=29 sujetos

Parámetro	Promedio	D.E.	CV (%)
C _{máx} NET (pg/mL)	401.37	313.60	78.13%
ABC _{0-30d} NET (día*pg/mL)	5820.33	2105.51	36.18%
ABC _{0-∞} NET (día*pg/mL)	8200.68	2561.21	31.23%
Ke NET (1/día)	0.0463	0.0171	36.88%
t _{1/2} NET (día)	16.62	5.26	31.64%
t _{máx} NET (día)	7.17	5.00	69.72%
ABC extrapolada NET (%)	28.91	10.53	36.42%
TMR NET (día)	25.09	7.15	28.49%

Tabla 13. Estadística descriptiva de los parámetros farmacocinéticos de E₂ n=29 sujetos

Parámetro	Promedio	D.E.	CV (%)
Cmáx E ₂ (pg/mL)	353.08	144.79	41.01%
ABC ₀₋₃₀ E ₂ (día*pg/mL)	2293.19	589.89	25.72%
ABC _{0-∞} E ₂ (día*pg/mL)	2501.80	717.29	28.67%
Ke E ₂ (1/día)	0.1766	0.0785	44.45%
t _{1/2} E ₂ (día)	4.77	2.15	45.08%
tmáx E ₂ (día)	2.59	1.15	44.47%
ABC extrapolada E ₂ (%)	7.59	6.36	83.68%
TMR E ₂ (día)	9.59	3.17	33.08%

Después de eliminar los valores extremos, el coeficiente de variabilidad de la NET, disminuyó, para el Cmáx de 93.16% a 78.13%, para el ABC₀₋₃₀ de 46.17% a 36.18%, el ABC_{0-∞} de 39.23% a 31.23%.

11.12. EVENTOS ADVERSOS:

Durante la conducción del estudio se presentaron eventos adversos, cuya intensidad fue evaluada como leve, moderado y severo. La relación con el medicamento de estudio fue evaluado mediante el Algoritmo de Naranjo, el detalle en la Tabla 14.

Tabla 14. Eventos Adversos.

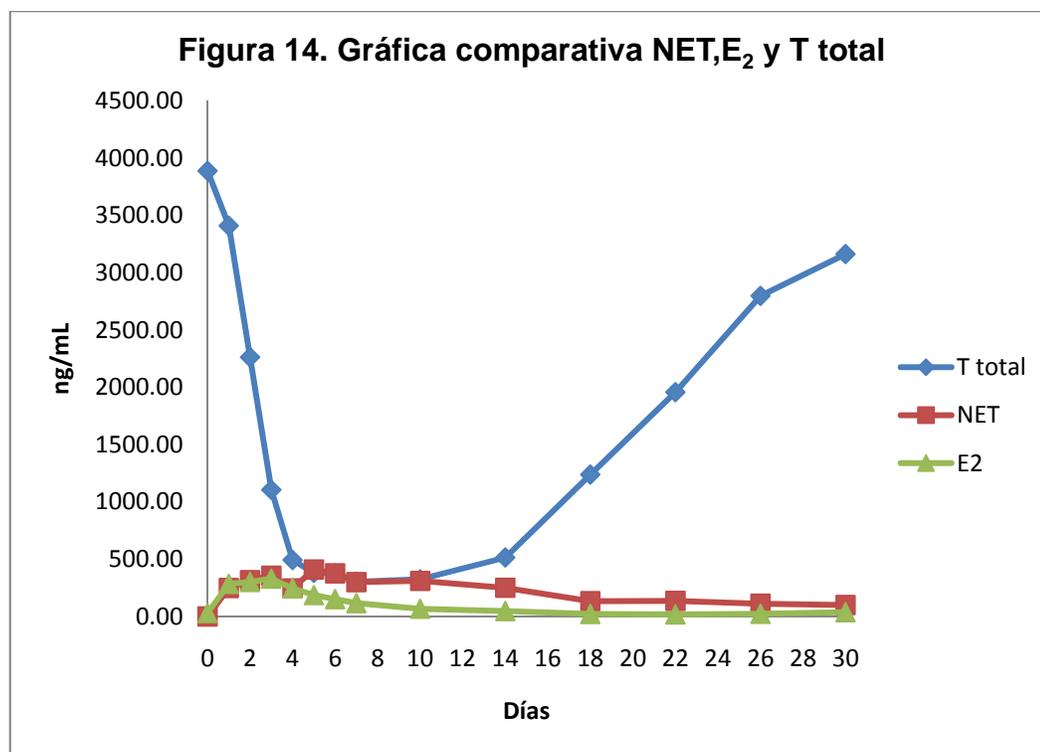
No.	Evento adverso	Duración	Intensidad	Relación con el medicamento de estudio
1	Diarrea	2 días	Leve	No relacionado
2	Gastritis	16 días	Leve	No relacionado
3	Disfunción Eréctil	37 días	Moderada	Dudosa
4	Dermatitis por contacto	10 días	Leve	No relacionado
5	Infección de vías urinarias	11 días	Leve	No relacionado
6	Faringitis	5 días	Leve	No relacionado
7	Faringitis	3 días	Leve	No relacionado
8	Laringitis	11 días	Moderada	No relacionado
9	Rinitis	7 días	Leve	No relacionado

12. DISCUSION

En este estudio se observó que al modificar la relación de la combinación de E-NET y VAL-E de 1:100 (estudio previo)⁵⁷ a 1:10 (presente estudio), y administrarla en hombres mexicanos sanos, los niveles de T total se suprimieron a concentraciones de 0.61 ± 0.55 ng/mL para el día 14 de estudio, logrando así una supresión de T total. Lo anterior se explica por la acción del VAL-E sobre los receptores GPR54 en las neuronas secretoras de GnRH, y la acción del E-NET sobre los receptores de progestágenos que se encuentran en el cerebro, hipotálamo y pituitaria. La acción del E-

NET y VAL-E impide la producción de GnRH, LH, FSH y testosterona.

A lo largo de la investigación se vio que se podría obtener información más detallada, si se cuantificaba la T total en las muestras biológicas obtenidas en los días 1,2,3,4,5,6,7,10,14,18,22,26 y 30. Por cuestiones logísticas, no fue posible contar con todas las muestras biológicas de todos los 32 sujetos, solamente se dispuso de una sub muestra de 13 sujetos, en las cuales se cuantificó la T total. Esto permitió obtener una gráfica comparativa de las concentraciones de NET, E₂ y T total en el plasma (figura 14):



Esta gráfica nos permite ver que el día en el cual se presentó el valor más bajo de T total fue el Día 7 (0.30 ± 0.13 ng/mL), en ningún momento se alcanzaron valores no detectables de T total a diferencia del estudio previo

en el cual, se presentaron valores no detectables desde el Día 3. Sin embargo el alcanzar valores no detectables no sería el objetivo más importante considerando que en el estudio previo, hubo necesidad de suplementar testosterona a fin de mantener sus funciones básicas y evitar los eventos adversos. De modo que para alcanzar la azoospermia y un efecto anticonceptivo, no necesariamente se requieren valores “no detectables” sino más bien un rango de T total suficiente para alcanzar azoospermia y evitar eventos adversos.

La máxima concentración de NET se presentó en promedio en el día 7 coincidiendo con el día en el cual los valores de T estuvieron al mínimo, lo cual confirmaría la relación directa entre la NET y la supresión de T total. En cuanto al E_2 , la máxima concentración en plasma se presentó en promedio en el día 5 coincidiendo con los días en los cuales la T total se suprimía de manera paulatina e intensa; a partir del día 5 y 6 la supresión de T total, se detuvo aunque para continuar en menor cantidad hasta el día 7.

La gráfica permite ver una caída abrupta de los valores de T total (Día 1 al día 5) durante los días en los cuales las concentraciones de E_2 alcanzaban el $t_{máx}$, sugiriendo que efectivamente la administración de VAL-E mejora la velocidad de supresión de T total, lo cual podría ser útil en el caso de un esquema anticonceptivo en el cual las primeras dosis del anticonceptivo integren cantidades mínimas de E_2 , y una vez alcanzados los niveles mínimos necesarios de T total, entonces se mantenga el efecto anticonceptivo únicamente con NET.

En relación a la biodisponibilidad y parámetros farmacocinéticos de la NET y E₂, los datos obtenidos en este trabajo son únicos, pues no hay ningún estudio reportado que muestre la farmacocinética posterior a la administración intramuscular de la combinación de NET junto con el E₂ en hombres. Las concentraciones promedio de NET y E₂ en los días de análisis, permiten obtener en general un perfil plasmático típico con área de absorción, C_{máx} y eliminación.

Sin embargo, los coeficientes de variabilidad (%CV) de la NET alcanzaron un 93.16% para el C_{máx} y un 68.61% para t_{máx}, superiores al 45% y 56% respectivamente, reportado en estudios de farmacocinética de NET en mujeres⁶⁷, el ABC₀₋₃₀ NET no presentó un %CV tan alto como los dos parámetros farmacocinéticos anteriores (46.17%). La eliminación de los 3 sujetos extremos permitió disminuir el % del coeficiente de variabilidad en el C_{máx} de 93.16% a 78.13%, lo cual confirma que estos sujetos son extremos e influyentes.

Por otro lado, los coeficientes de variabilidad (%CV) del E₂ alcanzaron un 39.84% para el C_{máx}, 46.56% para el t_{máx}, y 27.38% para el ABC₀₋₃₀, a diferencia de lo observado con la NET, los parámetros farmacocinéticos de E₂ son muy parecidos a los %CV reportados en estudios de farmacocinética de E₂ en mujeres⁶⁷ (ABC= 57%, C_{máx}=41%, t_{máx}=44%).

Investigaciones previas en mujeres, han reportado una alta variabilidad inter-sujeto con respecto a los niveles de esteroides en plasma⁶⁸, las razones para la variabilidad no han sido completamente elucidadas pero puede

deberse al efecto del primer paso como lo ha sugerido Back⁶⁹.

Algunos de los factores que también podrían afectar la variabilidad fueron evaluados. Todos los sujetos cumplieron con los criterios de selección y todas las muestras fueron tomadas a una hora del día semejante, los desfases en el tiempo de la toma de algunas muestras (Tabla 3) en primer lugar no corresponden a sujetos con valores extremos y por otro lado se presentaron en días en los cuales los medicamentos ya estaban en etapa de eliminación.

Se identificaron 3 sujetos con valores extremos (44,50 y 56), estos sujetos no presentaron ninguna razón clínica que pudiera justificar los valores extremos en sus concentraciones de NET. Salvo que dos de estos tres sujetos ingirieron medicación concomitante para el tratamiento de eventos adversos (Tabla 2); sin embargo, los días en los cuales los sujetos ingirieron la medicación concomitante no corresponden a los días en los cuales presentaron valores extremos y por otro lado no se encontró en la literatura que exista alguna interacción entre la medicación concomitante que ingirieron los sujetos (amoxicilina, celecoxib, LM6) con el metabolismo de la NET o el E₂.

Está reportado que la obesidad (IMC > 30 kg/m²) afecta los niveles normales de gonadotrofinas en adultos⁷⁰. Aunque 12 de los 32 sujetos tienen un IMC mayor a 25 kg/m², lo cual es considerado como sobrepeso, no se considera que esto pueda haber impactado en la concentración y efecto de NET y E₂ en plasma.

En cuanto a los eventos adversos, ninguno se relacionó con el producto en investigación salvo uno (disfunción eréctil), al cual se calificó como relación dudosa. Si bien este evento podría relacionarse con el producto en investigación administrado, la disfunción eréctil integra aspectos médicos, psicológicos y sociales⁷¹ el hecho de estar participando en un estudio de investigación y recibir un producto hormonal que incluye estrógeno, predispone de cierta manera al sujeto a pensar que su sexualidad puede ser afectada, en todo caso sería necesario realizar ensayos clínicos a futuro que incluyan evaluaciones más objetivas de este tipo de efectos.

13. CONCLUSIONES

13.1. La supresión de T total en hombres mexicanos sanos después de una dosis de 50 mg de E-NET y 5 mg de VAL-E se presentó de la siguiente manera: los niveles de T total en el día 0 previo a la administración de la combinación, fueron de 5.03 ± 1.30 ng/mL, estos valores se suprimieron a 0.61 ± 0.55 ng/mL para el día 14 de estudio, posteriores a la administración del producto en investigación y se recuperaron a 3.75 ± 1.16 ng/mL para el día 30 de estudio ($p < 0.05$). La máxima concentración de NET se presentó en promedio en el día 7 coincidiendo con el día en el cual los valores de T estuvieron al mínimo, lo cual confirmaría la relación directa entre la NET y la supresión de T total. En cuanto al E₂, la máxima concentración en plasma se presentó en promedio en el día 5 coincidiendo con los días en los cuales la T total se

suprimía de manera paulatina e intensa; a partir del día 5 y 6 la supresión de T total, se detuvo aunque para continuar en menor cantidad hasta el día 7.

13.2. El promedio del $C_{m\acute{a}x}$ de NET fue de 401.37 ± 313.60 pg/mL, el ABC_{0-30d} fue de $5,820.33 \pm 2,105.51$ dia*pg/mL y el $t_{m\acute{a}x}$ fue de 7.17 ± 5 días. El coeficiente de variación del ABC de NET (36.18%) muestra que la cantidad de NET que ingresó al organismo de los sujetos estudiados fue semejante, sin embargo el coeficiente de variación del $C_{m\acute{a}x}$ de NET (78.13%) nos muestra que la velocidad a la que se absorbió la NET fue muy diferente.

13.3. El promedio de $C_{m\acute{a}x}$ de E_2 fue de 353.08 ± 144.79 pg/mL, ABC_{0-30d} fue de 2293.19 ± 589.89 dia*pg/mL y el $t_{m\acute{a}x}$ fue de 2.59 ± 1.15 días. La cantidad de E_2 que ingresó al organismo es semejante en todos los sujetos estudiados (coeficiente de variación del ABC_{0-30d} = 25.72%) y la velocidad a la cual ingreso el E_2 es diferente aunque no en la medida de la NET (coeficiente de variación del $C_{m\acute{a}x}$ = 41.01%).

13.4. Se presentaron 9 eventos adversos no serios, de los cuales solo uno tuvo relación dudosa con el medicamento.

14. PERSPECTIVAS

Con base en los resultados de este trabajo, sería útil e interesante realizar estudios controlados con brazos que incluyan NET + E_2 , con un grupo control con solamente NET y posiblemente otro grupo con

placebo, y tomar como variables de eficacia, FSH, LH, T total y conteo y movilidad espermática, adicionalmente realizar encuestas que evalúan el impacto de estos medicamentos en la libido de los participantes. Asimismo sería necesario investigar escalamiento de dosis y esquemas anticonceptivos que incluyan de manera inicial una o máximo dos dosis de VAL-E seguido de dosis periódicas y estándares de E-NET. El uso de un sistema adecuado de liberación como la del inyectable una vez al mes podría asegurar una mayor aceptabilidad y cumplimiento por parte de los hombres a este modo de anticoncepción

Combinaciones como estas son útiles también para corregir la pubertad precoz. Su uso como tratamiento de reemplazo en orquidectomía en algunos tipos de hipertrofia prostática necesitaría ser verificado.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Trussell J, Wynn LL. Reducing unintended pregnancy in the United States. *Contraception* 2008;77(1):1-5.
2. González Labrador I, Miyar Pieiga E. Consideraciones sobre planificación familiar: métodos anticonceptivos. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2001;17:367-78.
3. Weber RF, Dohle GR. Male contraception: mechanical, hormonal and non-hormonal methods. *World J Urol* 2003;21(5):338-40.
4. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, Heinemann LA. Expectations toward a novel male fertility control method and potential user types: results of a multinational survey. *J Androl* 2005;26(2):155-62.

5. Handelsman DJ, Farley TM, Peregoudov A, Waites GM. Factors in nonuniform induction of azoospermia by testosterone enanthate in normal men. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. *Fertil Steril* 1995;63(1):125-33.
6. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, Ho PC, van der Spuy Z, Smith KB, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations. *Hum Reprod* 2000;15(3):637-45.
7. Glasier AF, Anakwe R, Everington D, Martin CW, van der Spuy Z, Cheng L, et al. Would women trust their partners to use a male pill? *Hum Reprod* 2000;15(3):646-9.
8. Heinemann K SF, Wiesemes M, White S, Heinemann L Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. . *Hum Reprod* 2005;20:549–56
9. Page ST, Amory JK, Bremner WJ. Advances in male contraception. *Endocr Rev* 2008;29(4):465-93.
10. Meriggiola MC, Cerpolini S, Bremner WJ, Mbizvo MT, Vogelsong KM, Martorana G, et al. Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men. *Hum Reprod* 2006;21(8):2033-40.
11. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ. Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982-2002. *Adv Data* 2004(350):1-36.

12. Piccinino LJ MW. Trends in contraceptive use in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998;30:4 –10, 46.
13. United Nations Department of Economic and Social Affairs PD. World contraceptive use 2005. 2005.
14. Fu H, Darroch JE, Haas T, Ranjit N. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999;31(2):56-63.
15. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2004;70(2):89-96.
16. Grady WR, Klepinger DH, Billy JO, Tanfer K. Condom characteristics: the perceptions and preferences of men in the United States. *Fam Plann Perspect* 1993;25(2):67-73.
17. Potter WD, de Villemeur M. Clinical breakage, slippage and acceptability of a new commercial polyurethane condom: a randomized, controlled study. *Contraception* 2003;68(1):39-45.
18. Steiner MJ, Dominik R, Rountree RW, Nanda K, Dorflinger LJ. Contraceptive effectiveness of a polyurethane condom and a latex condom: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):539-47.
19. Walsh TL, Freziers RG, Peacock K, Nelson AL, Clark VA, Bernstein L. Evaluation of the efficacy of a nonlatex condom: results from a randomized, controlled clinical trial. *Perspect Sex Reprod Health* 2003;35(2):79-86.

20. Levy DA, Khouader S, Leynadier F. Allergy to latex condoms. *Allergy* 1998;53(11):1107-8.
21. Turjanmaa K. Allergy to natural rubber latex: a growing problem. *Ann Med* 1994;26(4):297-300.
22. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Nonlatex vs. latex male condoms for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. *Contraception* 2003;68(5):319-26.
23. Frezieres RG, Walsh TL, Nelson AL, Clark VA, Coulson AH. Evaluation of the efficacy of a polyurethane condom: results from a randomized, controlled clinical trial. *Fam Plann Perspect* 1999;31(2):81-7.
24. Magnani RJ, Haws JM, Morgan GT, Gargiullo PM, Pollack AE, Koonin LM. Vasectomy in the United States, 1991 and 1995. *Am J Public Health* 1999;89(1):92-4.
25. Peterson HB, Curtis KM. Clinical practice. Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med* 2005;353(20):2169-75.
26. Jamieson DJ, Costello C, Trussell J, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. The risk of pregnancy after vasectomy. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 1):848-50.
27. Philp T, Guillebaud J, Budd D. Complications of vasectomy: review of 16,000 patients. *Br J Urol* 1984;56(6):745-8.
28. Schmidt SS. Vasectomy by section, luminal fulguration and fascial interposition: results from 6248 cases. *Br J Urol* 1995;76(3):373-4; discussion 75.

29. Kumar V, Kaza RM, Singh I, Singhal S, Kumaran V. An evaluation of the no-scalpel vasectomy technique. *BJU Int* 1999;83(3):283-4.
30. Awsare NS, Krishnan J, Boustead GB, Hanbury DC, McNicholas TA. Complications of vasectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87(6):406-10.
31. Morris C, Mishra K, Kirkman RJ. A study to assess the prevalence of chronic testicular pain in post-vasectomy men compared to non-vasectomised men. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28(3):142-4.
32. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000;73(5):923-36.
33. Myers SA, Mershon CE, Fuchs EF. Vasectomy reversal for treatment of the post-vasectomy pain syndrome. *J Urol* 1997;157(2):518-20.
34. Jequier AM. Vasectomy related infertility: a major and costly medical problem. *Hum Reprod* 1998;13(7):1757-9.
35. Potts JM, Pasqualotto FF, Nelson D, Thomas AJ, Jr., Agarwal A. Patient characteristics associated with vasectomy reversal. *J Urol* 1999;161(6):1835-9.
36. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Rogol AD. Androgen-receptor blockade enhances pulsatile luteinizing hormone production in late pubertal males: evidence for a hypothalamic site of physiologic androgen feedback action. *Pediatr Res* 1994;35(1):102-6.

37. Knuth UA, Hano R, Nieschlag E. Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59(5):963-9.
38. Veldhuis JD, Urban RJ, Dufau ML. Evidence that androgen negative feedback regulates hypothalamic gonadotropin-releasing hormone impulse strength and the burst-like secretion of biologically active luteinizing hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1227-35.
39. Vermeulen A, Deslypere JP. Long-term transdermal dihydrotestosterone therapy: effects on pituitary gonadal axis and plasma lipoproteins. *Maturitas* 1985;7(3):281-7.
40. Finkelstein JS, Whitcomb RW, O'Dea LS, Longcope C, Schoenfeld DA, Crowley WF, Jr. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. I. Effects of testosterone administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(3):609-20.
41. Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley WF, Jr. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3027-35.
42. Raven G, de Jong FH, Kaufman JM, de Ronde W. In men, peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo-pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3324-8.

43. Rochira V, Zirilli L, Genazzani AD, Balestrieri A, Aranda C, Fabre B, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in two men with aromatase deficiency: evidence that circulating estrogens are required at the hypothalamic level for the integrity of gonadotropin negative feedback. *Eur J Endocrinol* 2006;155(4):513-22.
44. Bagatell CJ, Dahl KD, Bremner WJ. The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotropin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol. *J Androl* 1994;15(1):15-21.
45. Greenspan F-GD. *Endocrinología básica y clínica*.
46. Anderson RA, Wallace AM, Wu FC. Comparison between testosterone enanthate-induced azoospermia and oligozoospermia in a male contraceptive study. III. Higher 5 alpha-reductase activity in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(3):902-8.
47. Horton R. Sex steroid production and secretion in the male. *Andrologia* 1978;10(3):183-94.
48. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhausl W. Determination of testosterone production rates in men and women using stable isotope/dilution and mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1492-6.
49. Leymarie P, Roger M, Castanier M, Scholler R. Circadian variations of plasma testosterone and estrogens in normal men. A study by frequent sampling. *J Steroid Biochem* 1974;5(2):167-71.

50. Organization WH. Contraceptive efficacy of testosterone- induced azoospermia and oligospermia in normal men. *FertilSteril* 1996;65:821–29.
51. Handelsman DJ. Editorial: hormonal male contraception--lessons from the East when the Western market fails. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):559-61.
52. Wang C, Wang XH, Nelson AL, Lee KK, Cui YG, Tong JS, et al. Levonorgestrel implants enhanced the suppression of spermatogenesis by testosterone implants: comparison between Chinese and non-Chinese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(2):460-70.
53. Grimes DA, Lopez LM, Gallo MF, Halpern V, Nanda K, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD004316.
54. Qoubaitary A, Meriggiola C, Ng CM, Lumbreras L, Cerpolini S, Pelusi G, et al. Pharmacokinetics of testosterone undecanoate injected alone or in combination with norethisterone enanthate in healthy men. *J Androl* 2006;27(6):853-67.
55. Vogelsong KM. Métodos hormonales de regulación de la fertilidad masculina. *Boletín Médico de IPPF* Septiembre 2006;40(3):4.
56. Meriggiola MC CA, Saad F, D'Emidio L, Morselli L, Bertaccini A et al. . Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: Effects of various injection intervals on

- spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;90(1):2005-14.
57. Shetty G, Krishnamurthy H, Krishnamurthy HN, Ramachandra SG, Moudgal NR. Use of norethisterone and estradiol in mini doses as a contraceptive in the male. Efficacy studies in the adult male bonnet monkey (*Macaca radiata*). *Contraception* 1997;56(4):257-65.
58. K. M. Prasanna Kumar HK, H. N. Krishnamurthy, G. Shetty and N. R. Moudgal Once-a-month injection of norethisterone enanthate and estradiol valerate combination suppresses pituitary FSH/LH secretion and testicular function in man. *Current Science* 2002;82(5):550-53.
59. Trunet PF, Mueller P, Bhatnagar AS, Dickes I, Monnet G, White G. Open dose-finding study of a new potent and selective nonsteroidal aromatase inhibitor, CGS 20 267, in healthy male subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(2):319-23.
60. Salud Sd. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. In: México SdS, editor. Septima Edición ed. Tomo I, 2000:766,67, 888,89.
61. www.shering.com.ar AeM.
62. PLM. T. Diccionario de especialidades farmacéuticas. In: PLM E, editor. *Diccionario de especialidades farmacéuticas.*, 2010:1790, 2287-90, 543-4,912-3.
63. Bulent T NV, Fener N, Guner H, Yildirim M, Darney PD. Effects of a monthly injectable steroidal contraceptives, Mesigyna, on menstrual pattern, lipoproteins, and coagulation parameters. Gazi University

School of Medicine; Dept. of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey. .

64. Sang GW, Liu XH. Pharmacokinetics of norethindrone oenanthate in 5 women after a single dose of norethindrone oenanthate and estradiol valerate. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1986;7(3):255-9.
65. Sang GW LX. Pharmacokinetics of norethindrone oenanthate 200 mg after intramuscular injection in 25 Chinese woman. . *Act Pharmacol Sin* 1991 1991:12:184.
66. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001;28(5):481-504.
67. Brody SA, Turkes A, Goldzieher JW. Pharmacokinetics of three bioequivalent norethindrone/mestranol-50 micrograms and three norethindrone/ethinyl estradiol-35 micrograms OC formulations: are "low-dose" pills really lower? *Contraception* 1989;40(3):269-84.
68. Fotherby K, Hamawi A, Howard G, Bye PG, Elder M. Pharmacokinetics of different doses of norethisterone oenanthate. *Contraception* 1984;29(4):325-33.
69. Back DJ, Breckenridge AM, Crawford FE, MacIver M, Orme ML, Rowe PH, et al. An investigation of the pharmacokinetics of ethynylestradiol in women using radioimmunoassay. *Contraception* 1979;20(3):263-73.

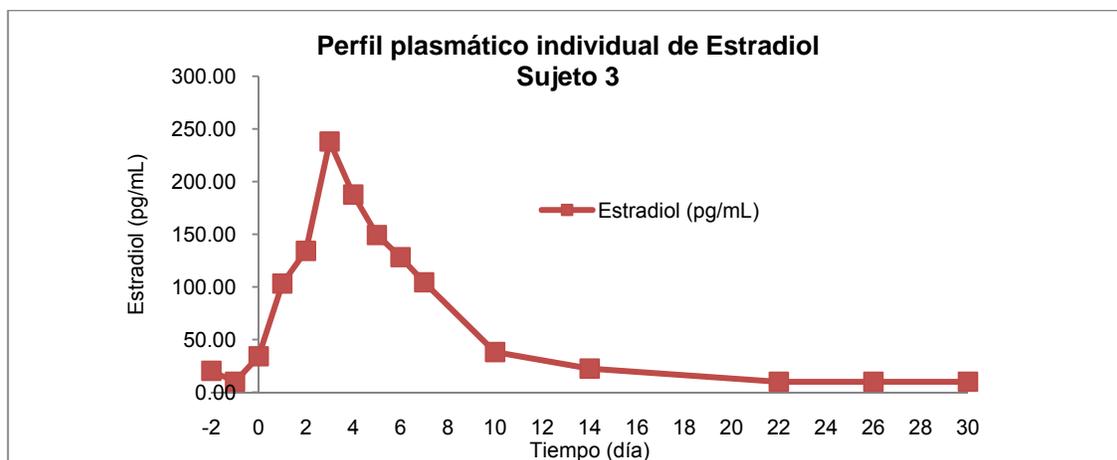
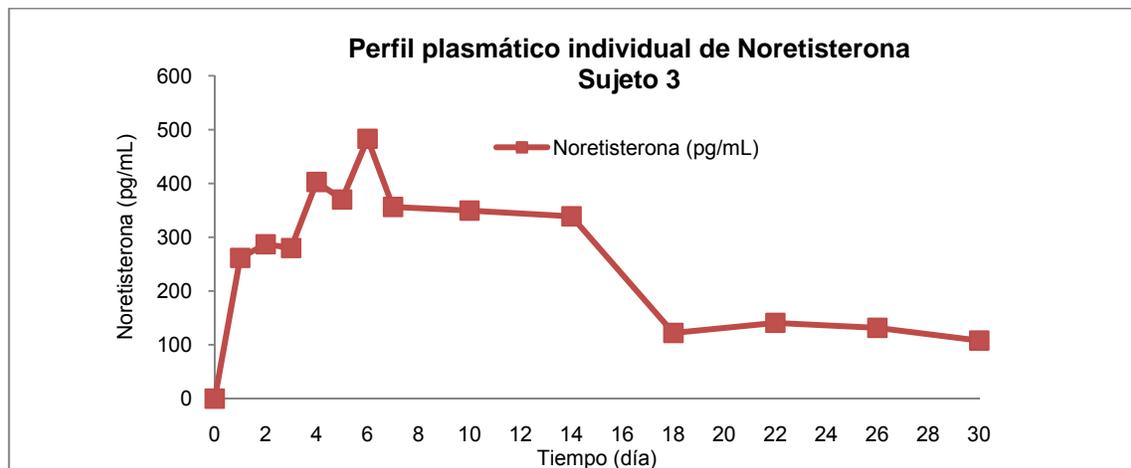
70. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res* 2010;1364:186-97.
71. Borrás-Valls JJ, González-Correales R. Specific aspects of erectile dysfunction in sexology. *Int J Impot Res* 2004;16 Suppl 2:S3-6.

16. ANEXOS

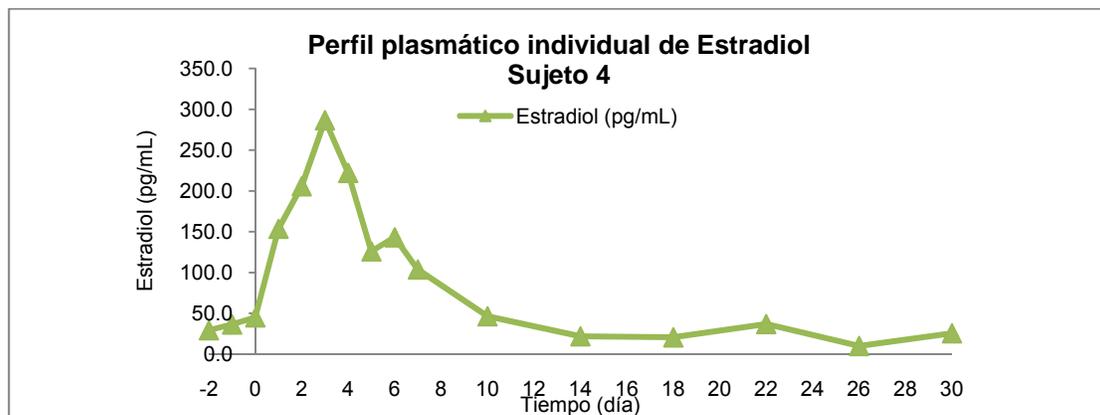
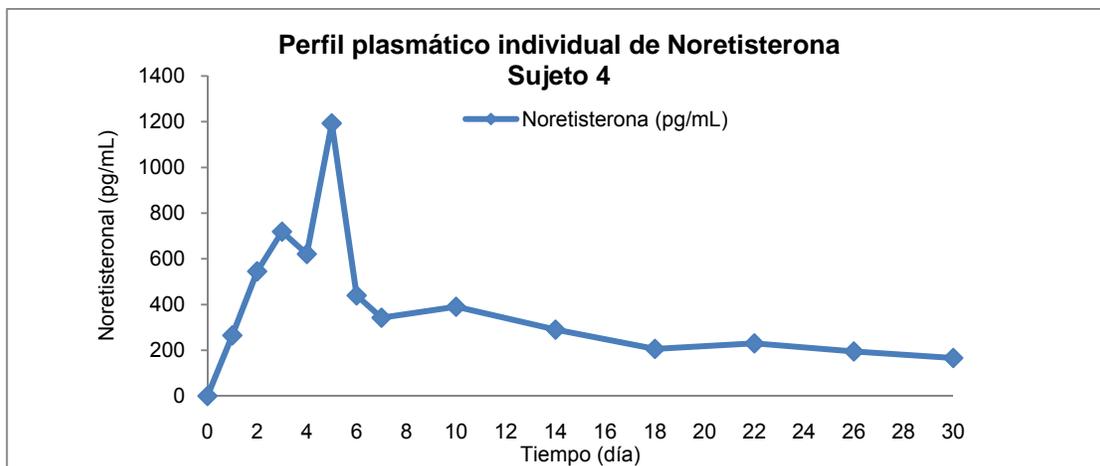
16.1. ANEXO 1

Datos de las concentraciones plasmáticas de noretisterona y estradiol vs tiempo por sujeto y los perfiles plasmáticos individuales.

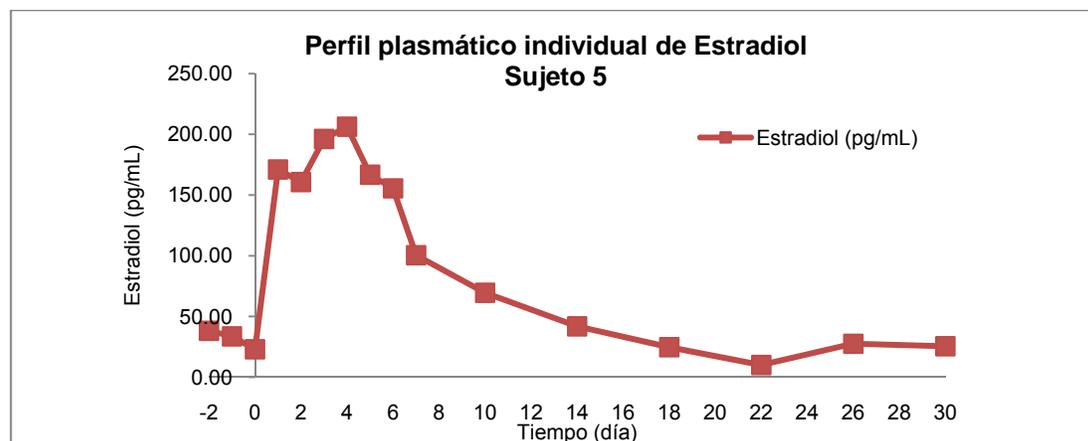
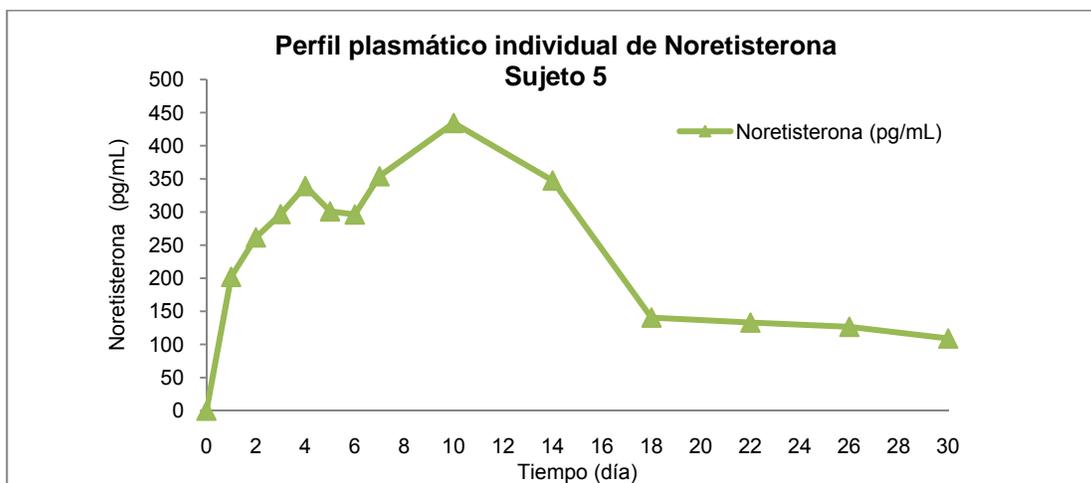
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
3	-2		20.40	20.4
3	-1		10.00	14.2
3	0	0.00	34.20	34.2
3	1	261.60	103.20	103.2
3	2	287.00	134.30	134.3
3	3	279.90	238.10	238.1
3	4	402.70	187.70	187.7
3	5	370.10	149.30	149.3
3	6	483.00	128.30	128.3
3	7	356.30	104.40	104.4
3	10	349.60	38.20	38.2
3	14	338.80	22.50	22.5
3	18	122.10	0.00	4.7
3	22	140.90	10.00	17.3
3	26	131.70	10.00	16.3
3	30	107.90	10.00	14.8



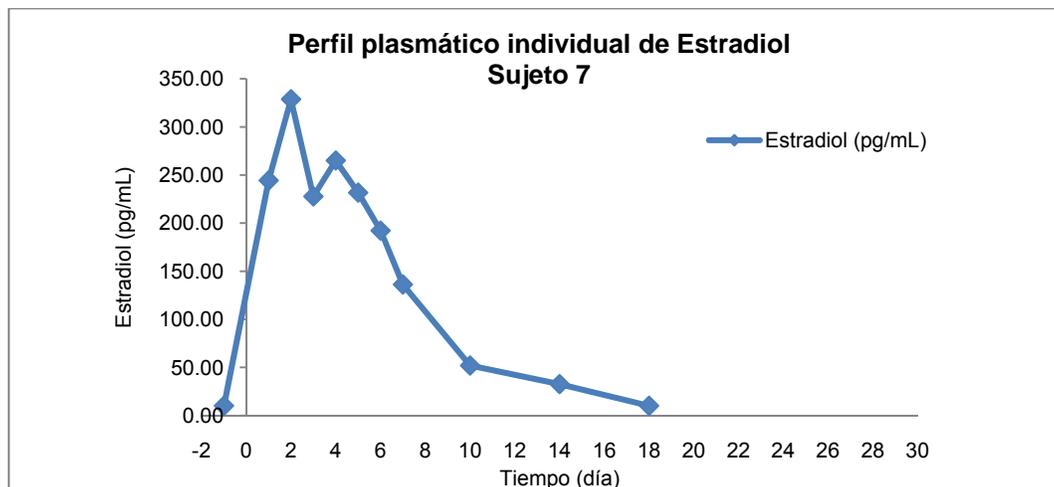
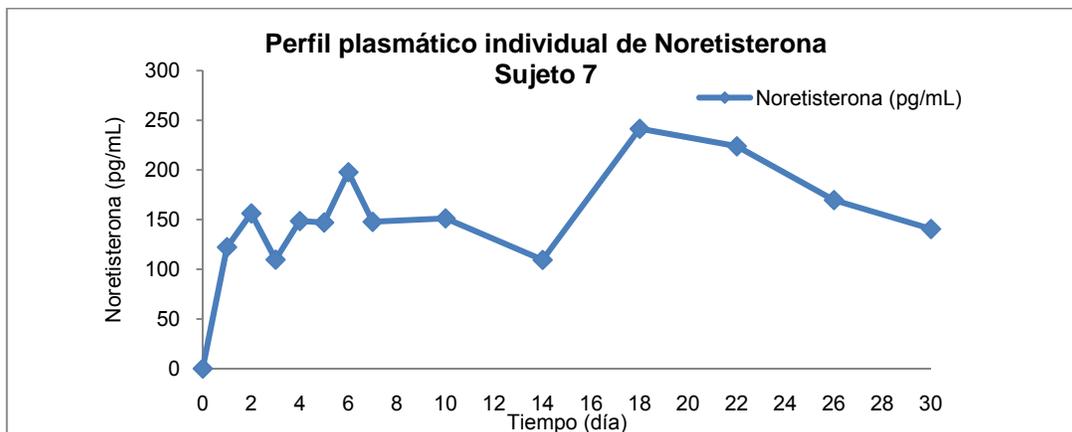
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
4	-2		29.30	29.3
4	-1		36.40	36.4
4	0	0.00	45.10	45.1
4	1	265.30	153.60	153.6
4	2	545.30	205.80	205.8
4	3	719.10	286.70	286.7
4	4	621.20	222.20	222.2
4	5	1,193.00	125.90	125.9
4	6	439.90	143.20	143.2
4	7	342.40	103.80	103.8
4	10	390.50	46.40	46.4
4	14	290.50	21.90	21.9
4	18	206.00	20.60	20.6
4	22	230.20	36.90	36.9
4	26	194.90	10.00	15.0
4	30	166.40	25.60	25.6



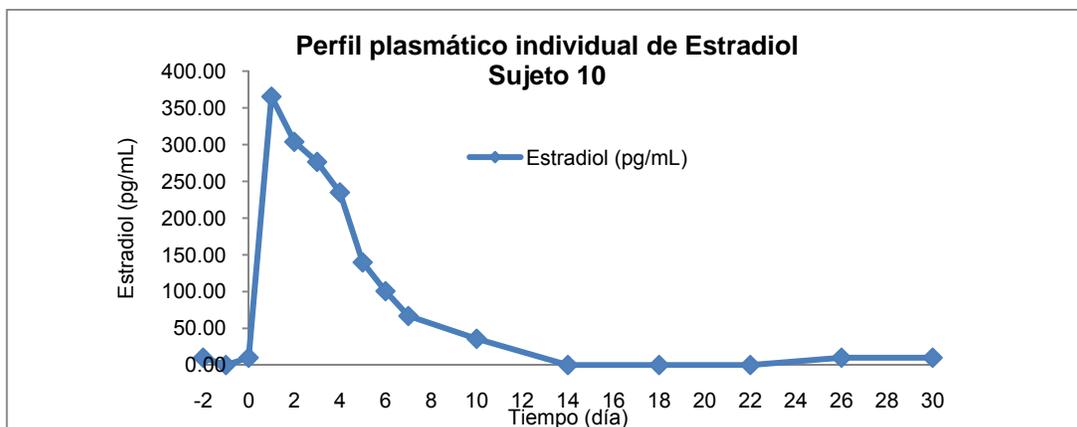
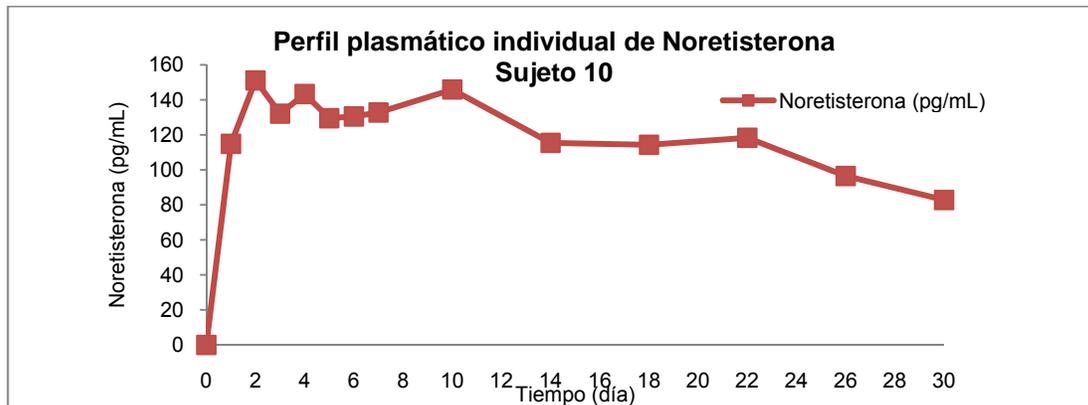
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
5	-2		38.20	38.2
5	-1		33.60	33.6
5	0	0.00	23.00	23.0
5	1	202.00	171.00	171.0
5	2	261.70	160.70	160.7
5	3	296.80	196.20	196.2
5	4	339.20	206.30	206.3
5	5	301.00	166.70	166.7
5	6	296.20	155.50	155.5
5	7	354.00	100.40	100.4
5	10	434.40	69.50	69.5
5	14	347.50	41.80	41.8
5	18	140.60	24.70	24.7
5	22	133.00	10.00	14.8
5	26	126.70	27.50	27.5
5	30	109.00	25.50	25.5



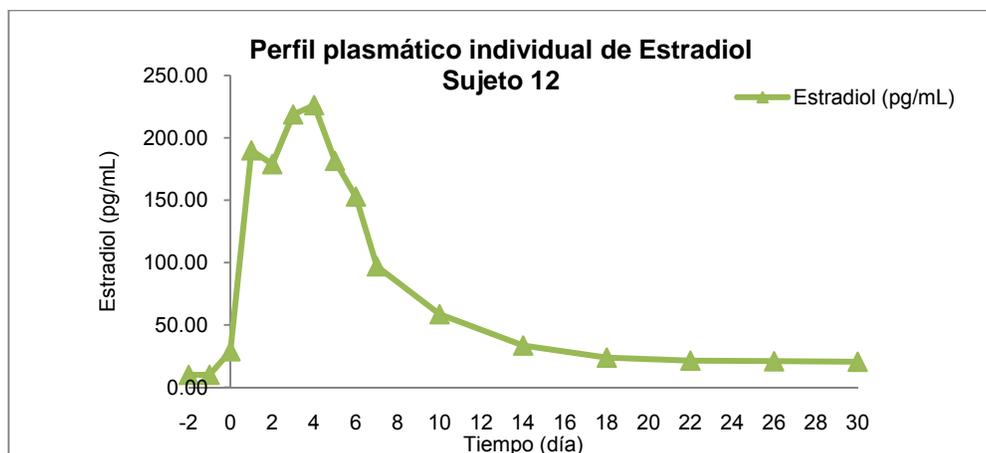
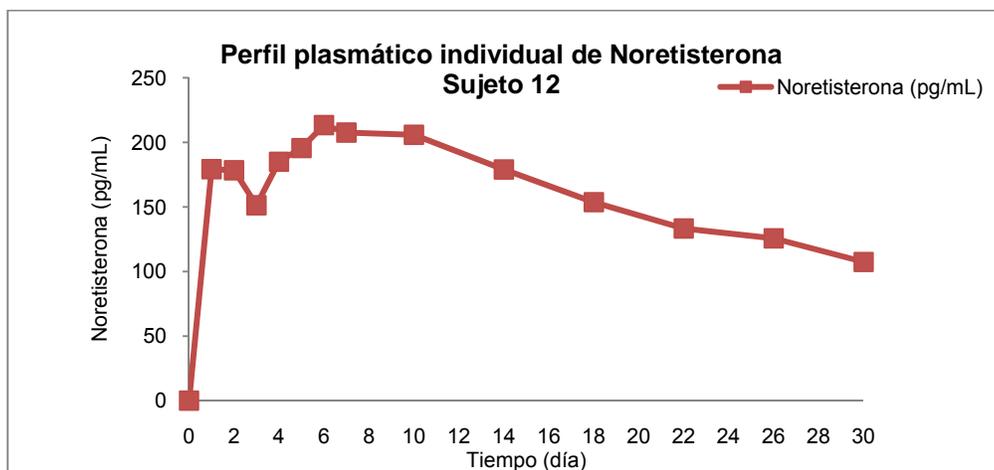
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
7	-2		0.00	1.3
7	-1		10.00	17.3
7	0	0.00	0.00	7.2
7	1	122.30	244.40	244.4
7	2	156.30	328.90	328.9
7	3	109.70	227.80	227.8
7	4	148.60	265.10	265.1
7	5	147.10	231.70	231.7
7	6	197.80	192.20	192.2
7	7	147.80	136.20	136.2
7	10	151.20	51.90	51.9
7	14	109.40	32.60	32.6
7	18	241.50	10.00	13.9
7	22	223.90	0.00	4.6
7	26	169.70	0.00	7.6
7	30	140.60	0.00	4.0



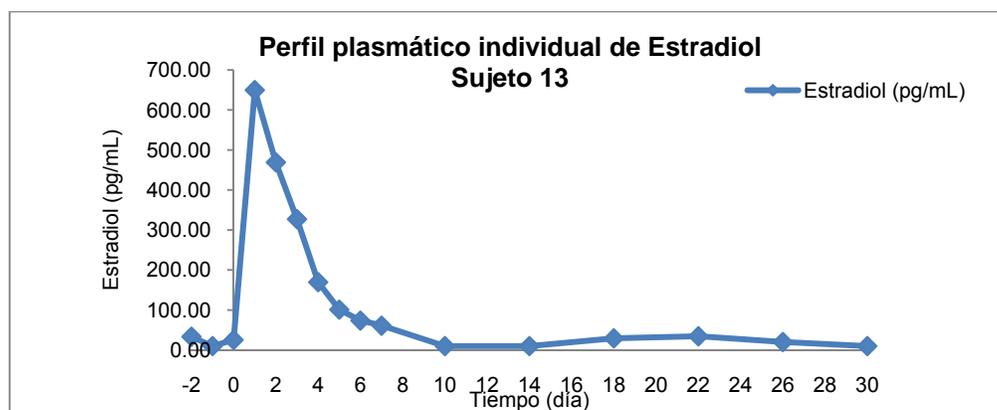
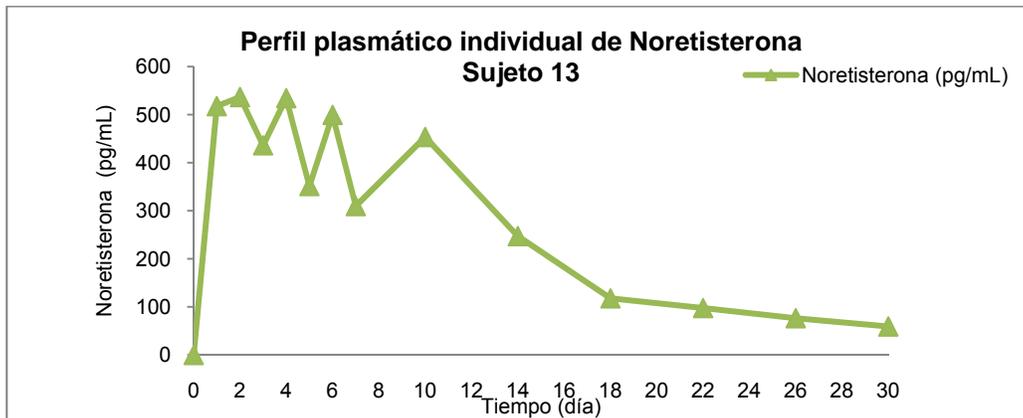
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
10	-2		10.00	11.6
10	-1		0.00	1.9
10	0	0.00	10.00	11.4
10	1	114.90	365.40	365.4
10	2	151.10	303.90	303.9
10	3	132.10	276.50	276.5
10	4	143.30	235.00	235.0
10	5	129.50	139.80	139.8
10	6	130.50	100.60	100.6
10	7	132.80	66.80	66.8
10	10	145.90	35.80	35.8
10	14	115.40	0.00	4.7
10	18	114.30	0.00	7.7
10	22	118.30	0.00	7.0
10	26	96.50	10.00	16.2
10	30	82.80	10.00	13.5



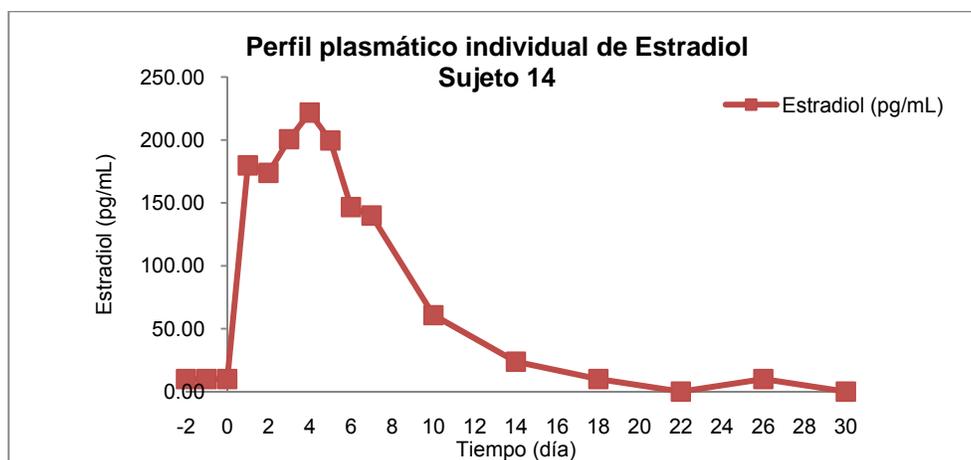
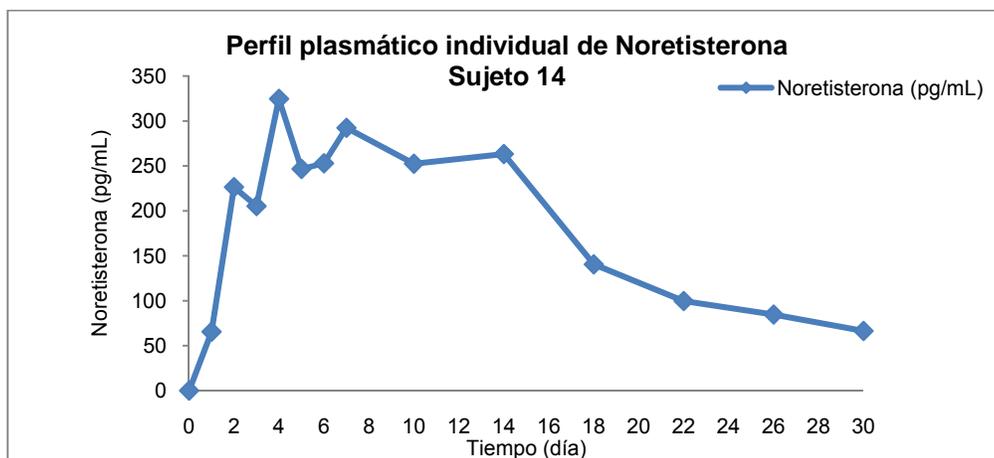
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
12	-2		10.00	16.4
12	-1		10.00	15.2
12	0	0.00	28.90	28.9
12	1	179.30	189.90	189.9
12	2	178.40	178.90	178.9
12	3	151.30	218.70	218.7
12	4	185.00	226.20	226.2
12	5	195.60	181.50	181.5
12	6	213.40	152.90	152.9
12	7	207.60	97.00	97.0
12	10	205.90	58.60	58.6
12	14	179.00	33.50	33.5
12	18	153.70	23.80	23.8
12	22	133.30	21.40	21.4
12	26	125.70	20.90	20.9
12	30	107.40	20.50	20.5



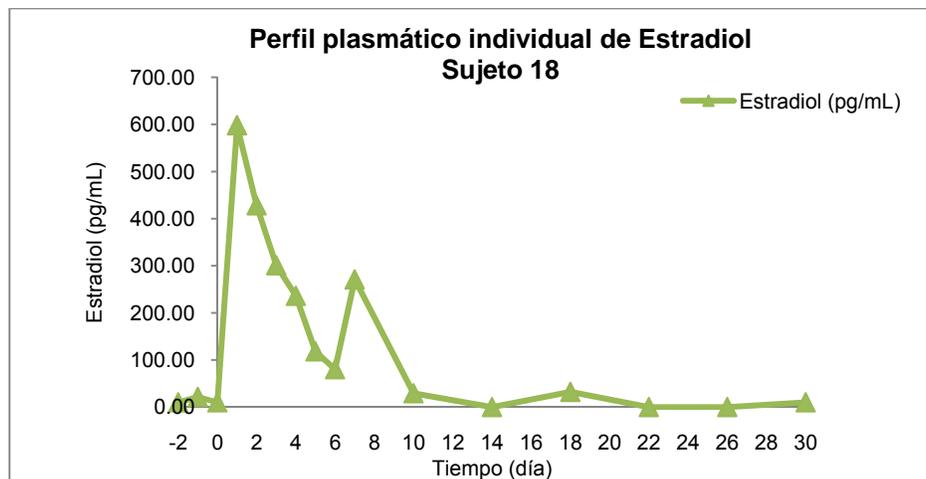
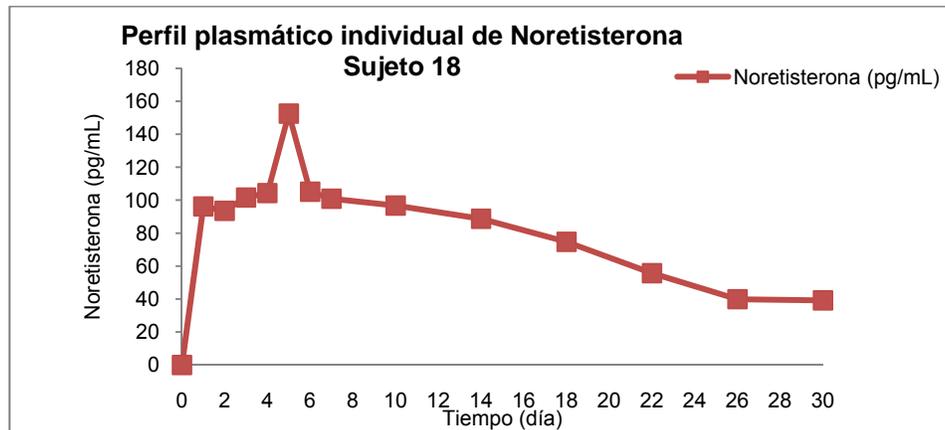
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
13	-2		33.50	33.5
13	-1		10.00	14.8
13	0	0.00	25.40	25.4
13	1	517.60	649.70	649.7
13	2	536.50	469.10	469.1
13	3	436.00	327.30	327.3
13	4	534.20	169.70	169.7
13	5	351.30	101.20	101.2
13	6	499.30	73.80	73.8
13	7	309.80	61.10	61.1
13	10	453.50	10.00	14.7
13	14	247.20	10.00	16.1
13	18	117.70	29.40	29.4
13	22	97.60	34.50	34.5
13	26	76.60	20.20	20.2
13	30	59.30	10.00	19.8



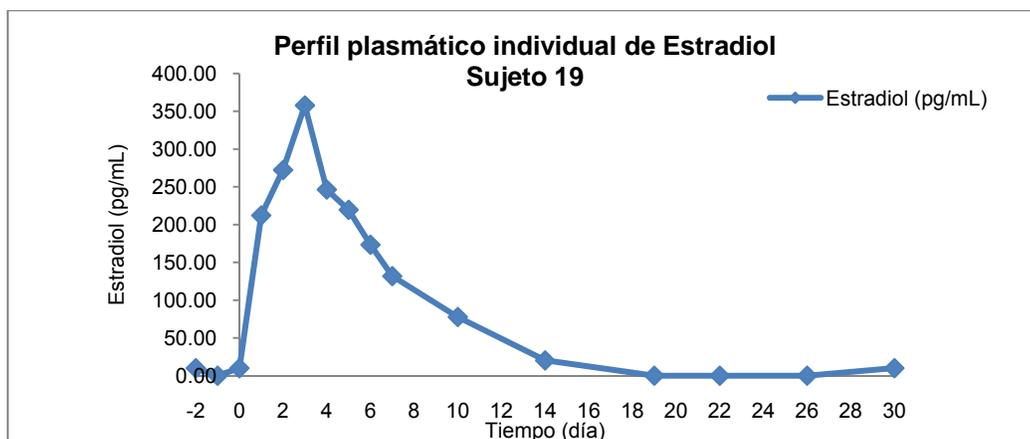
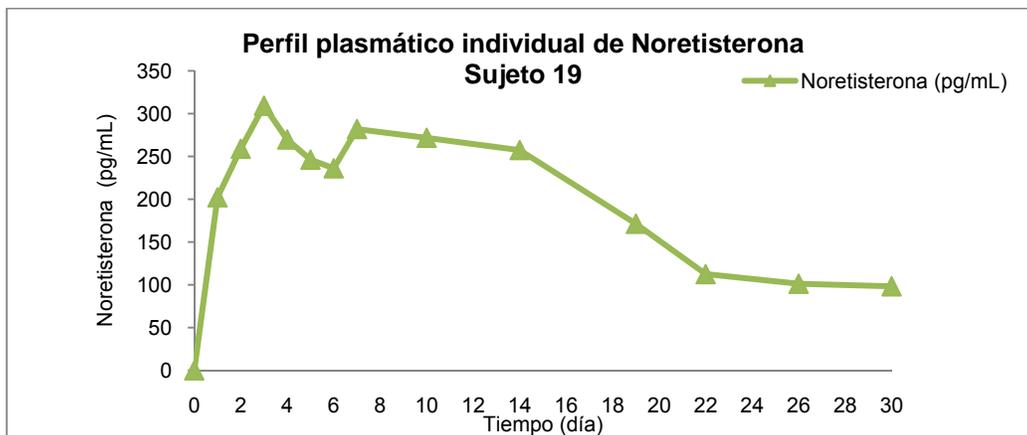
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
14	-2		10.00	17.5
14	-1		10.00	18.1
14	0	0.00	10.00	18.7
14	1	65.50	179.80	179.8
14	2	226.50	173.90	173.9
14	3	205.30	200.60	200.6
14	4	324.70	221.80	221.8
14	5	246.70	199.60	199.6
14	6	253.00	146.70	146.7
14	7	292.40	140.00	140.0
14	10	252.50	60.80	60.8
14	14	263.30	23.80	23.8
14	18	140.50	10.00	11.2
14	22	99.70	0.00	5.7
14	26	84.70	10.00	10.6
14	30	66.40	0.00	5.0



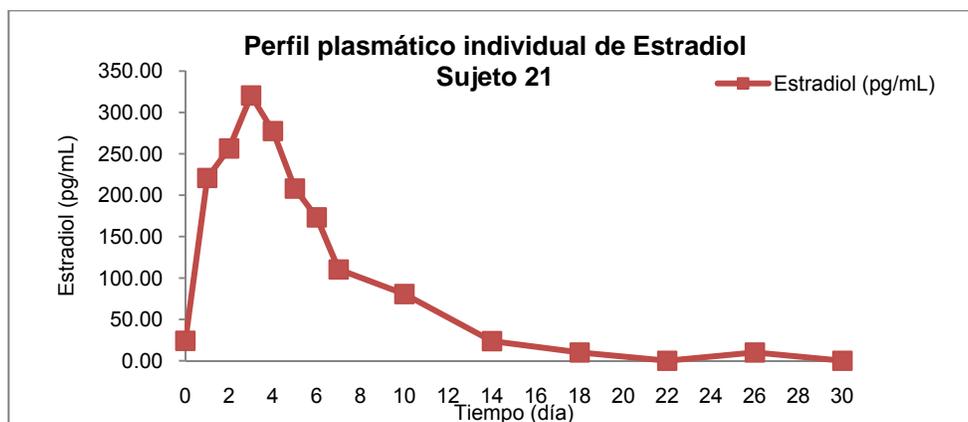
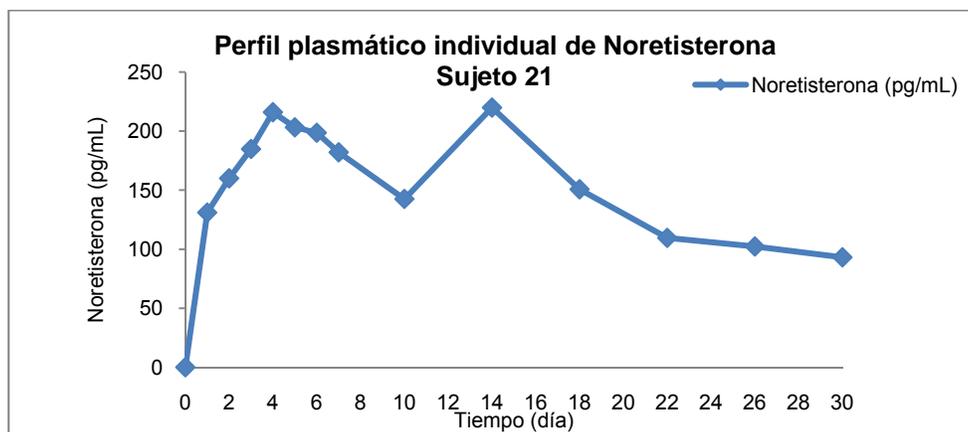
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
18	-2		10.00	17.7
18	-1		21.50	21.5
18	0	0.00	10.00	16.8
18	1	96.20	598.20	598.2
18	2	93.50	428.10	428.1
18	3	101.60	300.90	300.9
18	4	104.30	236.10	236.1
18	5	152.50	118.10	118.1
18	6	105.10	80.30	80.3
18	7	100.90	270.90	270.9
18	10	96.70	29.30	29.3
18	14	88.70	0.00	2.6
18	18	74.70	32.20	32.2
18	22	55.70	0.00	6.7
18	26	39.90	0.00	8.6
18	30	39.20	10.00	16.9



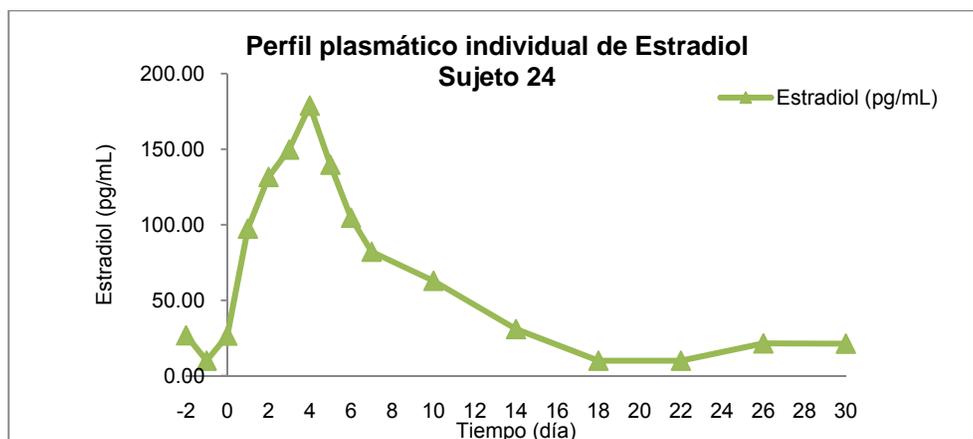
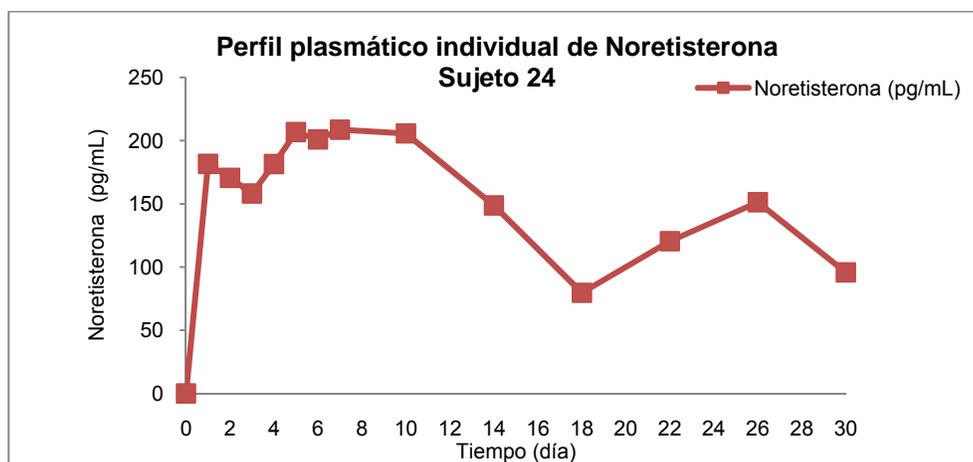
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
19	-2		10.00	14.4
19	-1		0.00	8.2
19	0	0.00	10.00	18.8
19	1	202.20	212.20	212.2
19	2	258.90	272.40	272.4
19	3	309.20	357.90	357.9
19	4	269.70	246.40	246.4
19	5	246.20	219.60	219.6
19	6	236.10	173.40	173.4
19	7	282.00	131.80	131.8
19	10	271.70	77.70	77.7
19	14	257.40	20.30	20.3
19	19	171.30	0.00	6.2
19	22	112.40	0.00	0.2
19	26	101.20	0.00	6.4
19	30	98.20	10.00	16.6



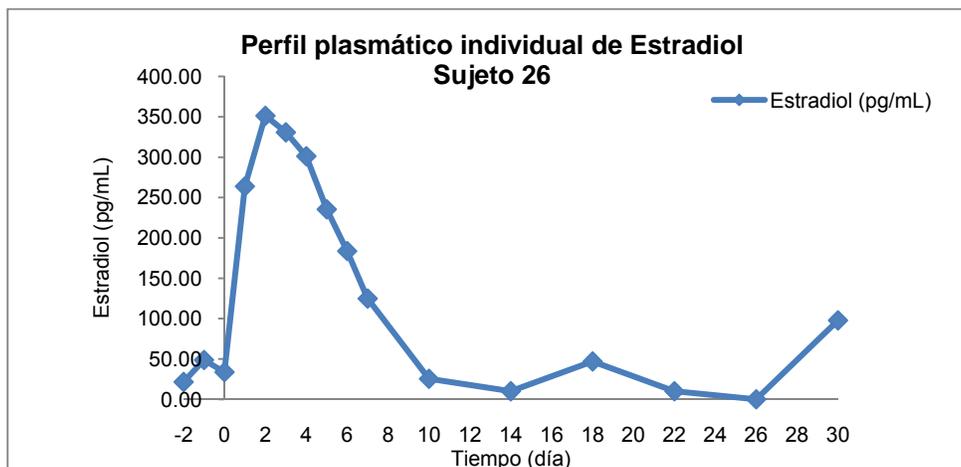
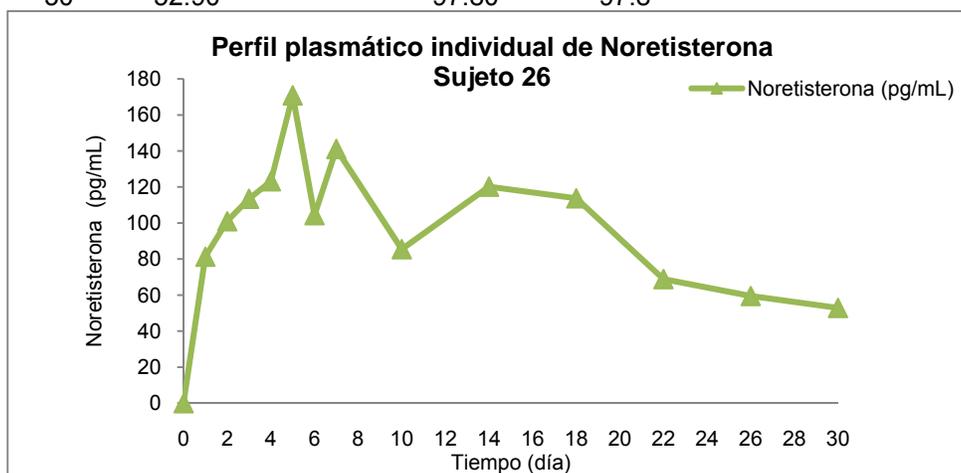
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
21	-2		25.00	25.0
21	-1		28.50	28.5
21	0	0.00	24.10	24.1
21	1	131.00	220.80	220.8
21	2	160.00	256.50	256.5
21	3	184.80	320.50	320.5
21	4	216.00	277.50	277.5
21	5	203.20	208.00	208.0
21	6	198.60	173.20	173.2
21	7	182.00	110.30	110.3
21	10	142.50	80.60	80.6
21	14	219.90	23.70	23.7
21	18	150.70	10.00	19.1
21	22	109.60	0.00	9.5
21	26	102.30	10.00	12.8
21	30	93.10	0.00	7.2



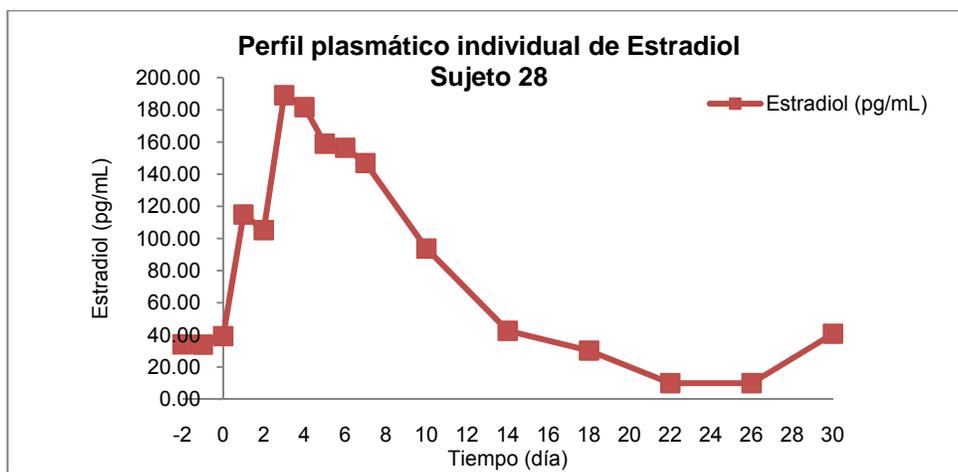
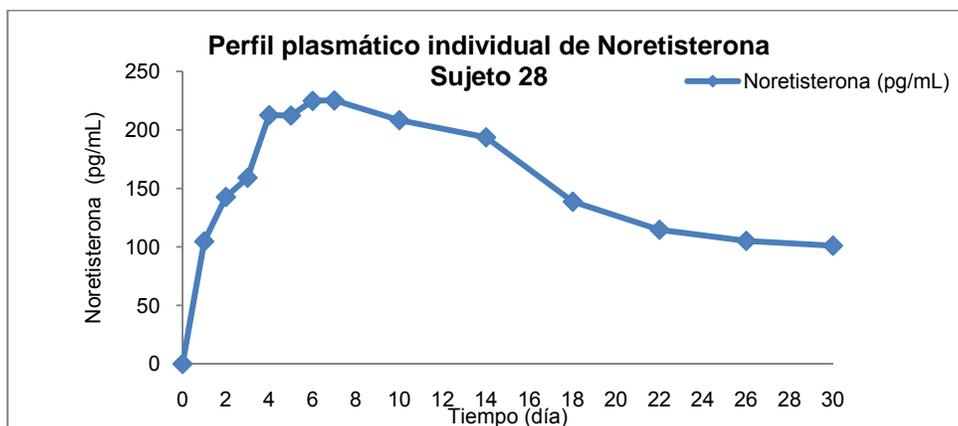
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
24	-2		26.80	26.8
24	-1		10.00	14.3
24	0	0.00	26.60	26.6
24	1	181.60	97.40	97.4
24	2	170.50	131.60	131.6
24	3	158.20	149.70	149.7
24	4	181.50	178.80	178.8
24	5	206.80	139.70	139.7
24	6	201.00	104.60	104.6
24	7	208.70	82.10	82.1
24	10	205.70	62.90	62.9
24	14	148.80	30.90	30.9
24	18	79.60	10.00	18.9
24	22	120.40	10.00	17.4
24	26	151.30	21.50	21.5
24	30	95.80	21.30	21.3



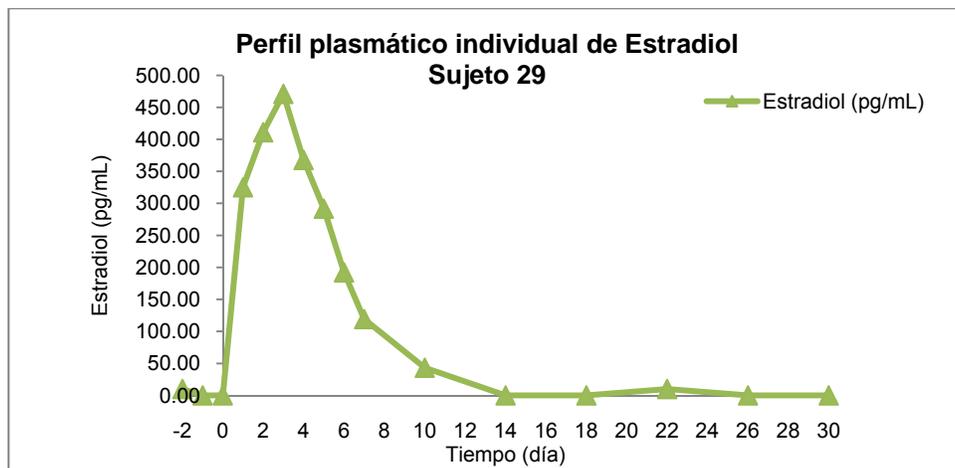
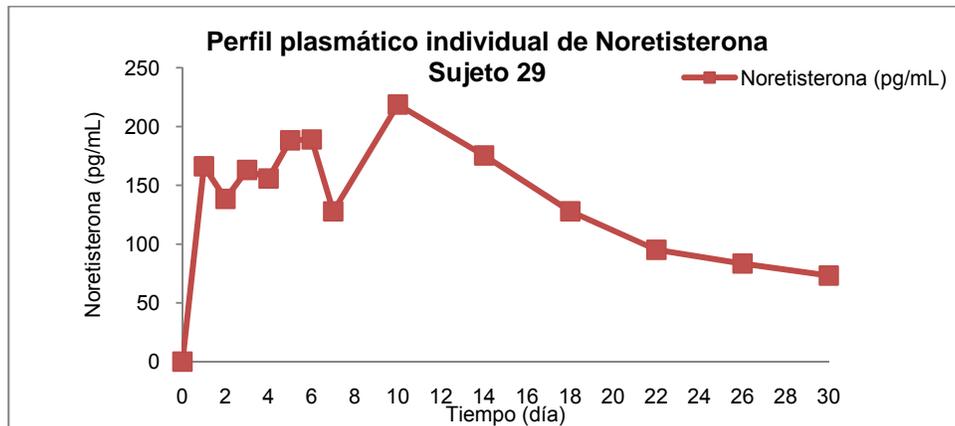
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
26	-2		21.50	21.5
26	-1		48.70	48.7
26	0	0.00	33.70	33.7
26	1	81.30	263.90	263.9
26	2	101.00	351.40	351.4
26	3	113.50	330.90	330.9
26	4	123.20	301.30	301.3
26	5	170.90	235.40	235.4
26	6	104.40	183.70	183.7
26	7	141.10	124.80	124.8
26	10	85.50	25.40	25.4
26	14	120.20	10.00	15.9
26	18	113.70	46.90	46.9
26	22	68.90	10.00	11.6
26	26	59.50	0.00	8.4
26	30	52.90	97.80	97.8



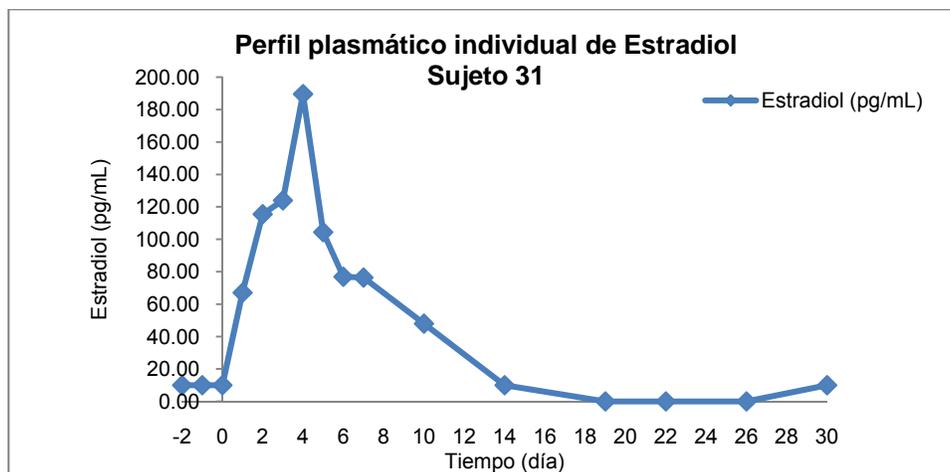
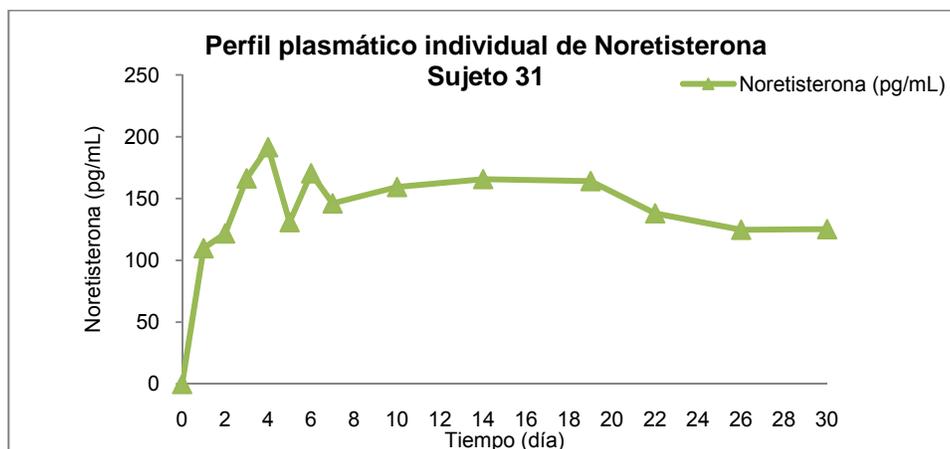
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
28	-2		34.10	34.1
28	-1		33.90	33.9
28	0	0.00	39.20	39.2
28	1	104.70	114.90	114.9
28	2	142.70	105.20	105.2
28	3	159.20	189.10	189.1
28	4	212.70	181.70	181.7
28	5	212.30	158.90	158.9
28	6	224.90	156.40	156.4
28	7	225.30	146.90	146.9
28	10	208.40	93.70	93.7
28	14	193.70	42.50	42.5
28	18	138.70	30.20	30.2
28	22	114.70	10.00	17.6
28	26	105.20	10.00	18.6
28	30	101.10	40.70	40.7



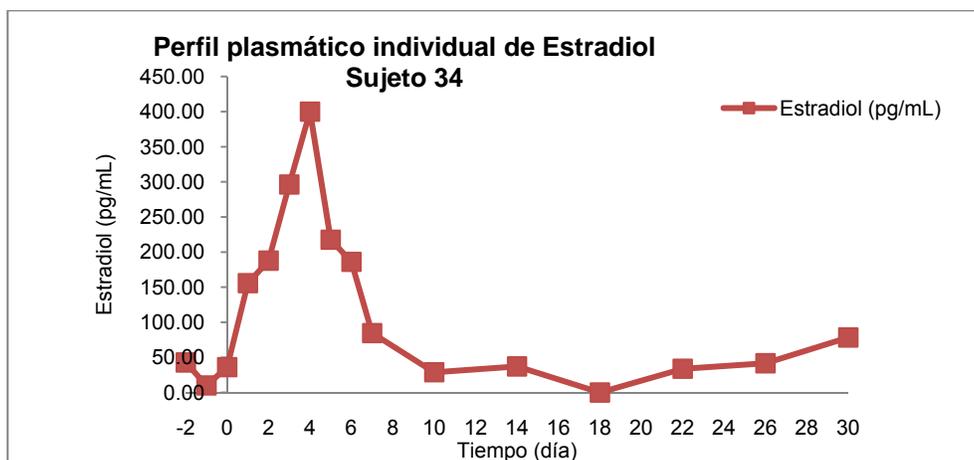
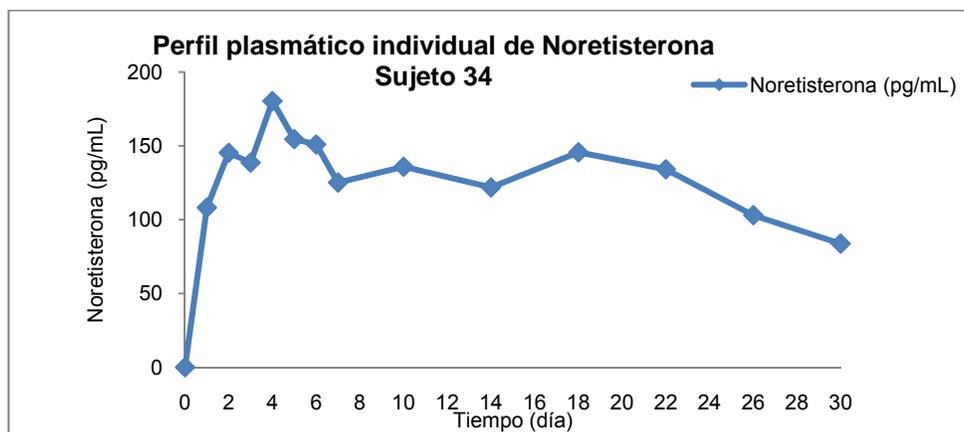
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
29	-2		10.00	12.3
29	-1		0.00	4.7
29	0	0.00	0.00	4.5
29	1	166.20	325.10	325.1
29	2	138.40	411.00	411.0
29	3	163.10	471.00	471.0
29	4	155.80	367.90	367.9
29	5	188.20	291.70	291.7
29	6	189.00	192.20	192.2
29	7	127.80	119.20	119.2
29	10	218.70	43.20	43.2
29	14	175.40	0.00	6.3
29	18	127.90	0.00	2.0
29	22	95.10	10.00	17.5
29	26	83.40	0.00	0.0
29	30	73.20	0.00	3.4



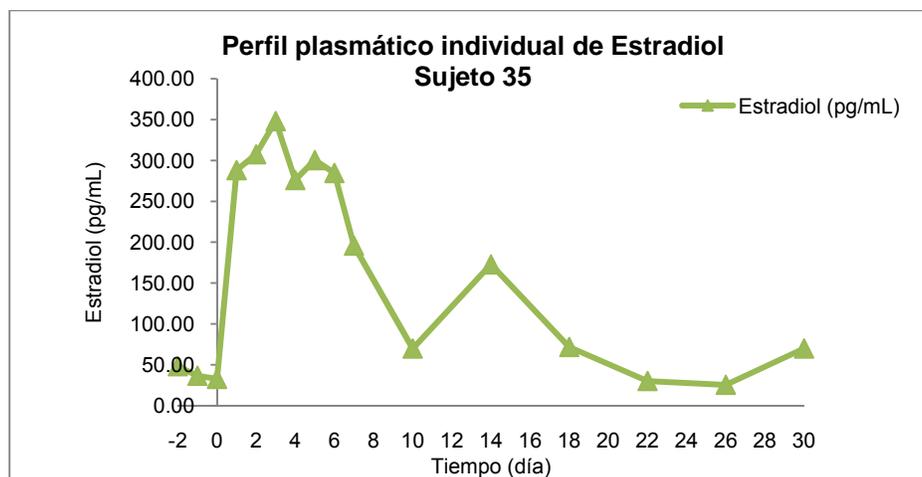
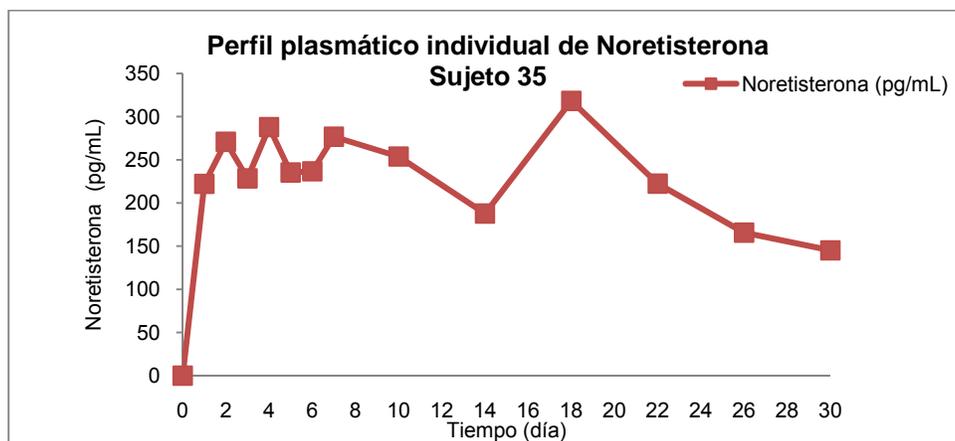
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
31	-2		10.00	10.9
31	-1		10.00	17.3
31	0	0.00	10.00	17.5
31	1	109.80	67.10	67.1
31	2	121.70	115.50	115.5
31	3	166.30	124.00	124.0
31	4	191.50	189.60	189.6
31	5	130.90	104.40	104.4
31	6	170.40	76.90	76.9
31	7	146.10	76.40	76.4
31	10	159.30	48.00	48.0
31	14	165.70	10.00	10.1
31	19	164.10	0.00	7.2
31	22	138.00	0.00	3.1
31	26	124.70	0.00	8.5
31	30	125.20	10.00	13.4



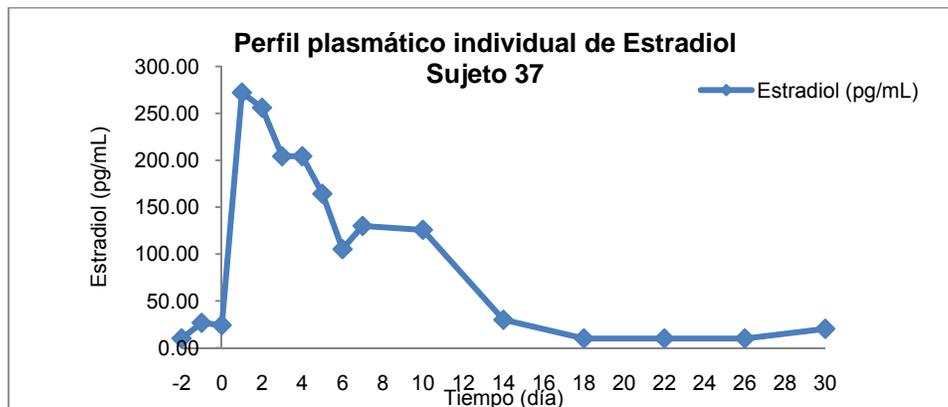
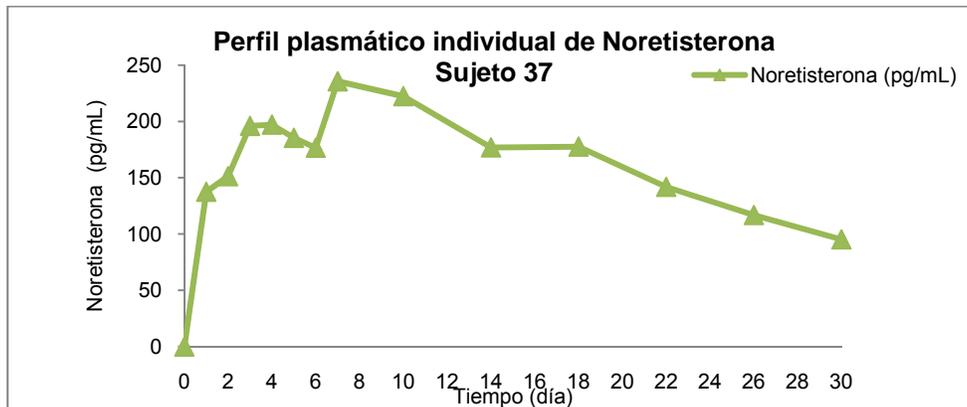
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
34	-2		42.80	42.8
34	-1		10.00	17.2
34	0	0.00	36.10	36.1
34	1	108.10	155.70	155.7
34	2	145.30	187.80	187.8
34	3	138.60	296.20	296.2
34	4	180.30	400.00	400.0
34	5	154.50	217.60	217.6
34	6	150.90	186.10	186.1
34	7	125.10	84.60	84.6
34	10	135.80	28.80	28.8
34	14	121.80	37.10	37.1
34	18	145.60	0.00	4.1
34	22	134.10	33.80	33.8
34	26	103.00	41.60	41.6
34	30	83.70	78.40	78.4



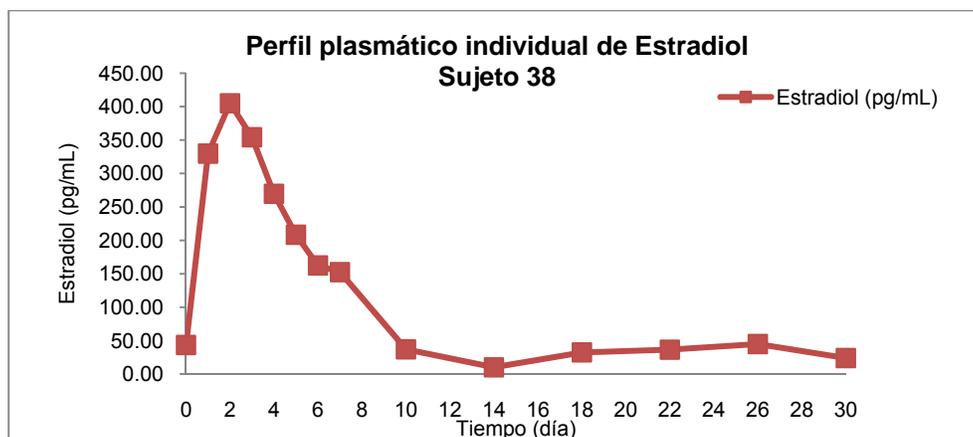
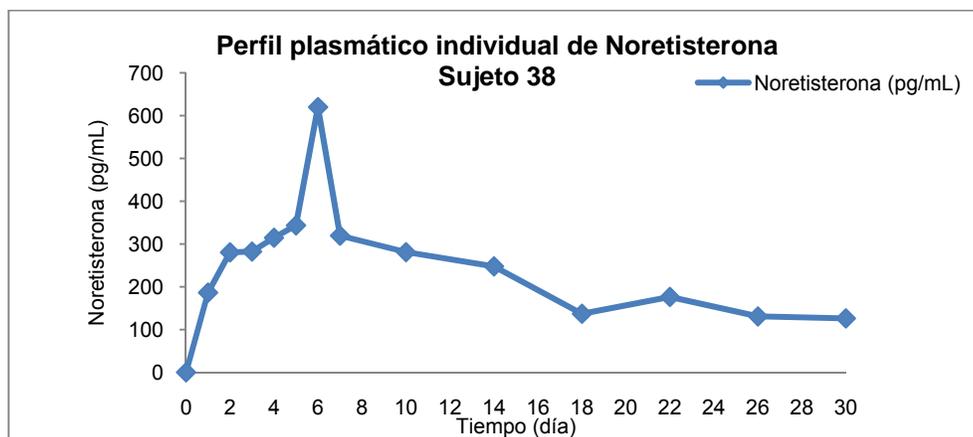
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
35	-2		48.20	48.2
35	-1		36.50	36.5
35	0	0.00	32.80	32.8
35	1	222.10	288.20	288.2
35	2	270.90	307.60	307.6
35	3	228.50	348.20	348.2
35	4	287.90	276.00	276.0
35	5	235.30	300.40	300.4
35	6	236.70	284.70	284.7
35	7	276.70	195.80	195.8
35	10	253.80	69.80	69.8
35	14	187.70	172.90	172.9
35	18	318.20	71.80	71.8
35	22	222.40	30.10	30.1
35	26	165.70	25.50	25.5
35	30	145.10	69.90	69.9



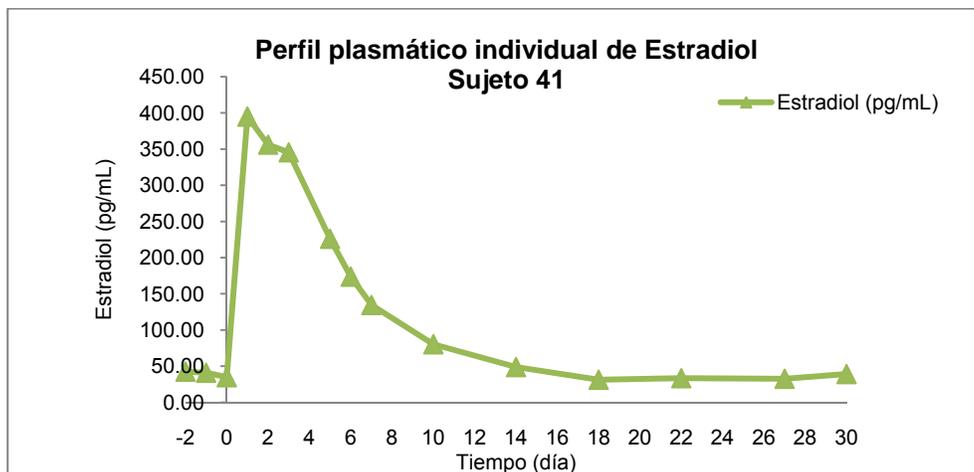
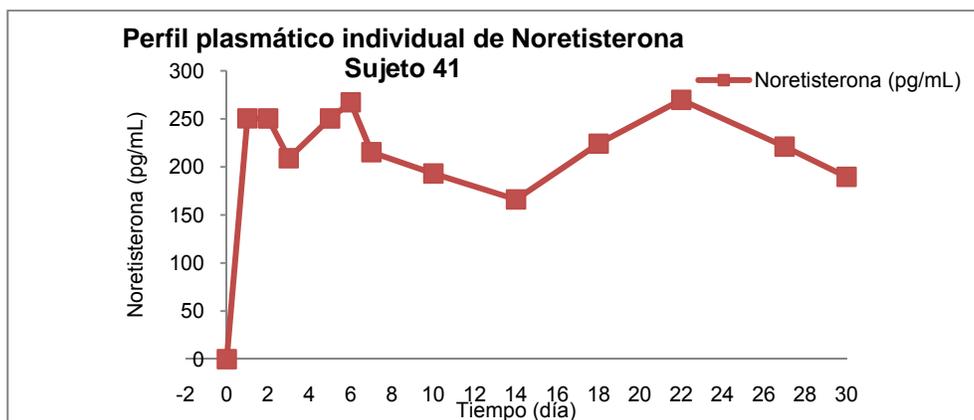
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
37	-2		10.00	15.5
37	-1		26.70	26.7
37	0	0.00	24.20	24.2
37	1	137.50	272.10	272.1
37	2	151.30	256.00	256.0
37	3	196.00	204.20	204.2
37	4	197.10	204.30	204.3
37	5	185.40	164.20	164.2
37	6	176.60	105.20	105.2
37	7	235.60	130.00	130.0
37	10	222.40	125.80	125.8
37	14	176.90	29.90	29.9
37	18	177.60	10.00	14.3
37	22	141.80	10.00	17.1
37	26	116.80	10.00	12.8
37	30	95.20	20.30	20.3



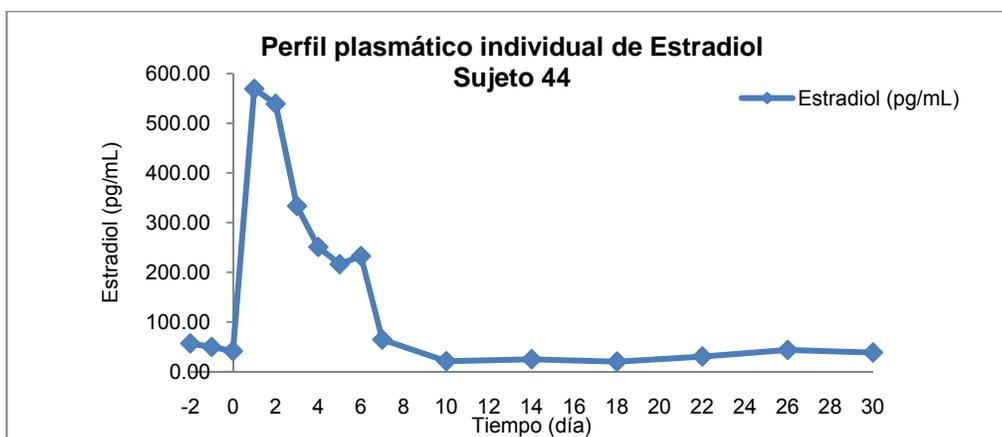
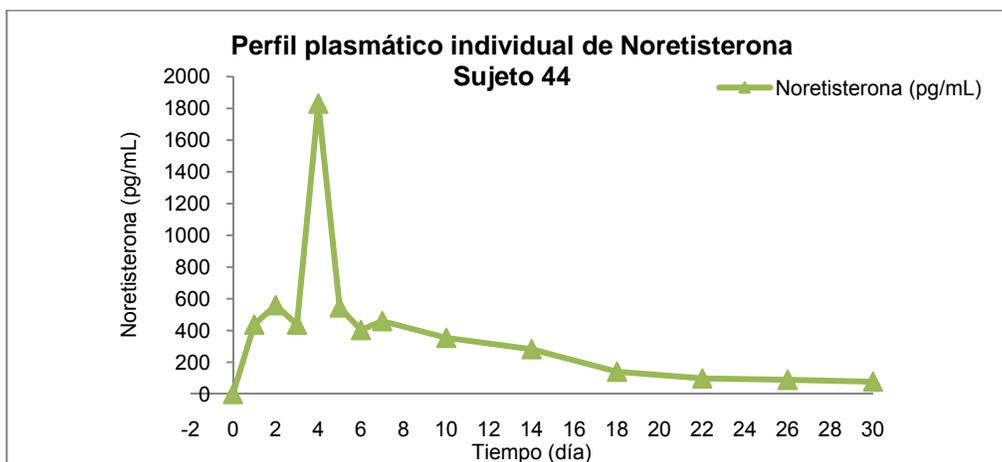
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
38	-2		30.60	30.6
38	-1		26.30	26.3
38	0	0.00	43.40	43.4
38	1	186.40	329.80	329.8
38	2	280.40	405.10	405.1
38	3	282.40	354.30	354.3
38	4	314.60	269.60	269.6
38	5	343.50	208.40	208.4
38	6	620.10	162.40	162.4
38	7	319.60	152.40	152.4
38	10	281.00	36.90	36.9
38	14	247.80	10.00	12.0
38	18	137.00	32.30	32.3
38	22	176.20	36.40	36.4
38	26	130.70	44.80	44.8
38	30	126.10	23.90	23.9



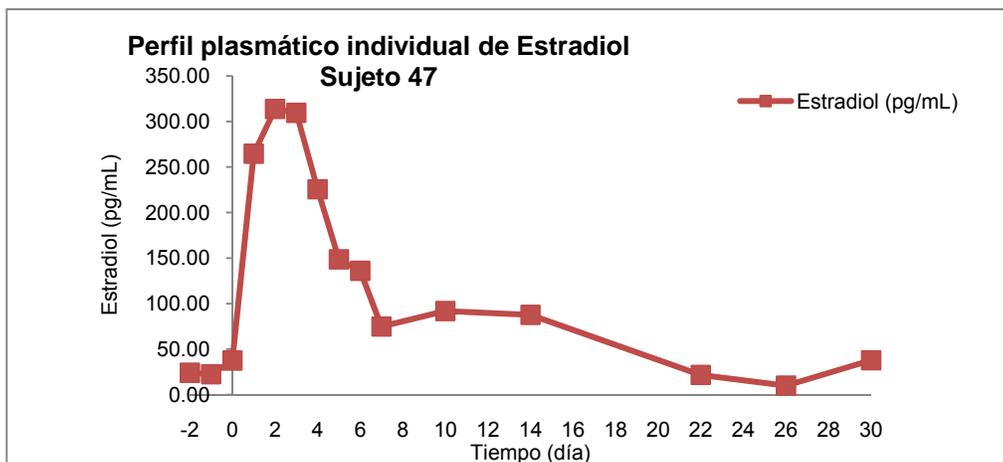
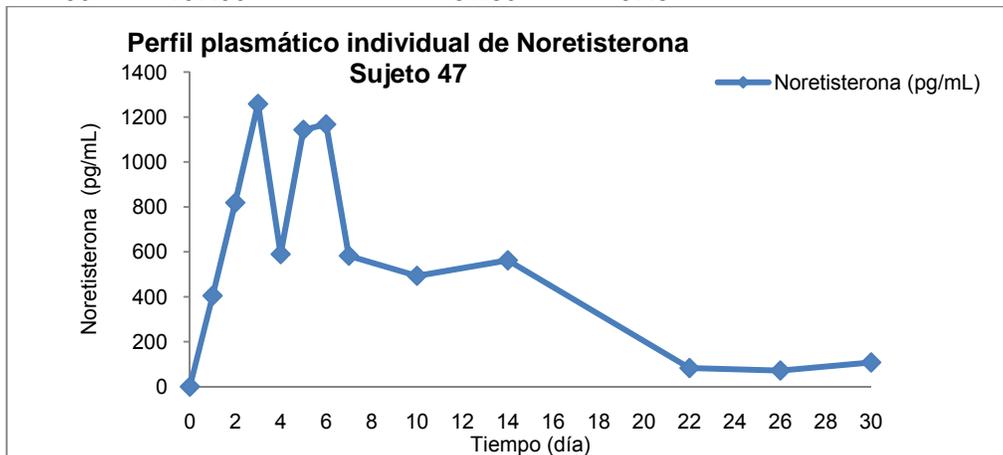
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
41	-2		42.50	42.5
41	-1		41.00	41.0
41	0	0.00	34.80	34.8
41	1	250.50	394.90	394.9
41	2	250.40	356.10	356.1
41	3	209.00	345.50	345.5
		Sin muestra		Sin muestra
41	4	250.40	226.00	226.0
41	6	267.20	173.70	173.7
41	7	215.30	134.50	134.5
41	10	193.10	80.40	80.4
41	14	166.20	48.80	48.8
41	18	224.20	31.30	31.3
41	22	269.80	33.40	33.4
41	27	221.10	32.60	32.6
41	30	189.70	39.20	39.2



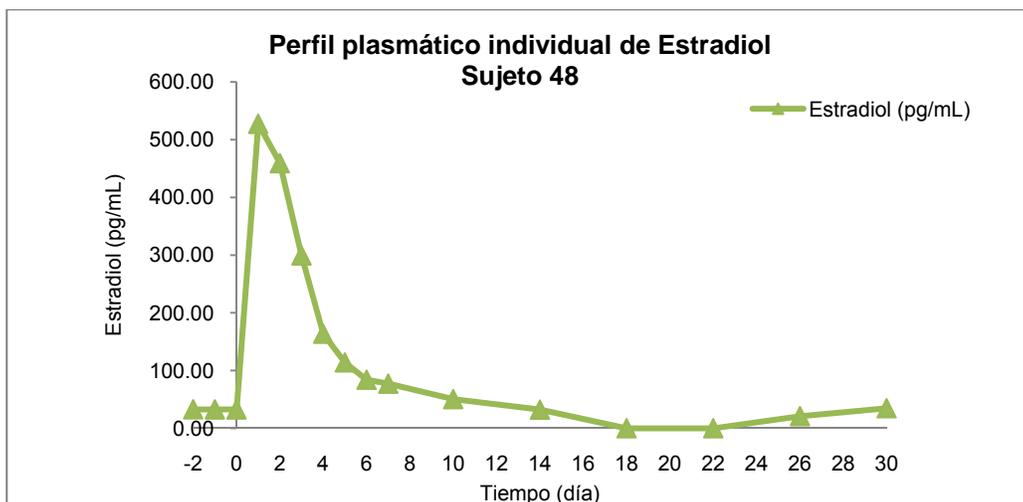
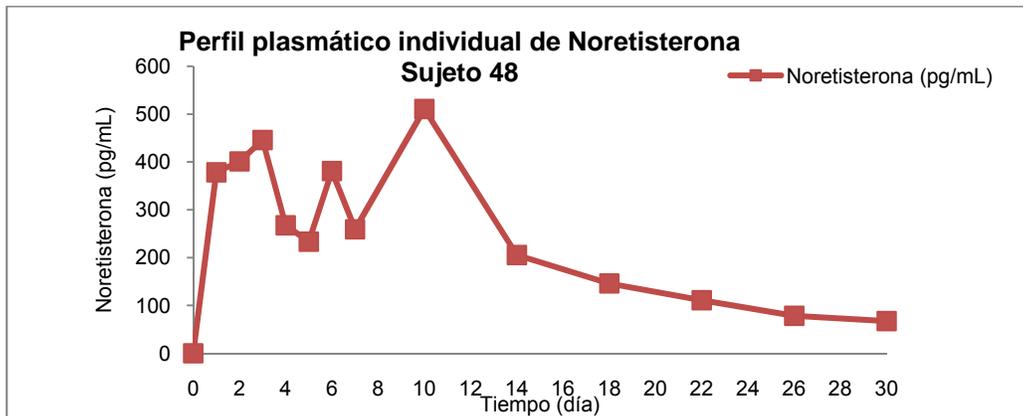
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
44	-2		56.80	56.8
44	-1		49.50	49.5
44	0	0.00	41.30	41.3
44	1	437.50	569.20	569.2
44	2	559.90	538.90	538.9
44	3	437.60	333.30	333.3
44	4	1,830.60	250.70	250.7
44	5	545.80	216.20	216.2
44	6	403.20	232.50	232.5
44	7	459.40	64.40	64.4
44	10	353.80	20.90	20.9
44	14	282.40	24.80	24.8
44	18	140.30	20.10	20.1
44	22	98.10	30.30	30.3
44	26	89.70	43.60	43.6
44	30	77.80	38.30	38.3



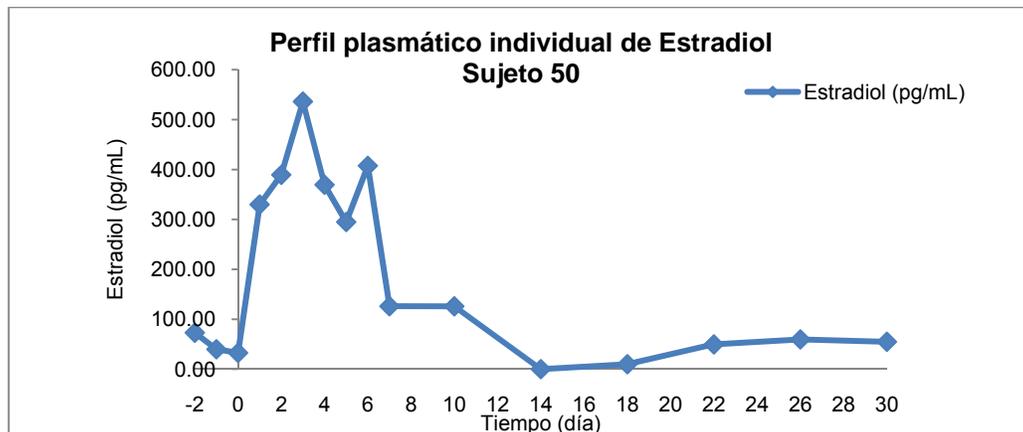
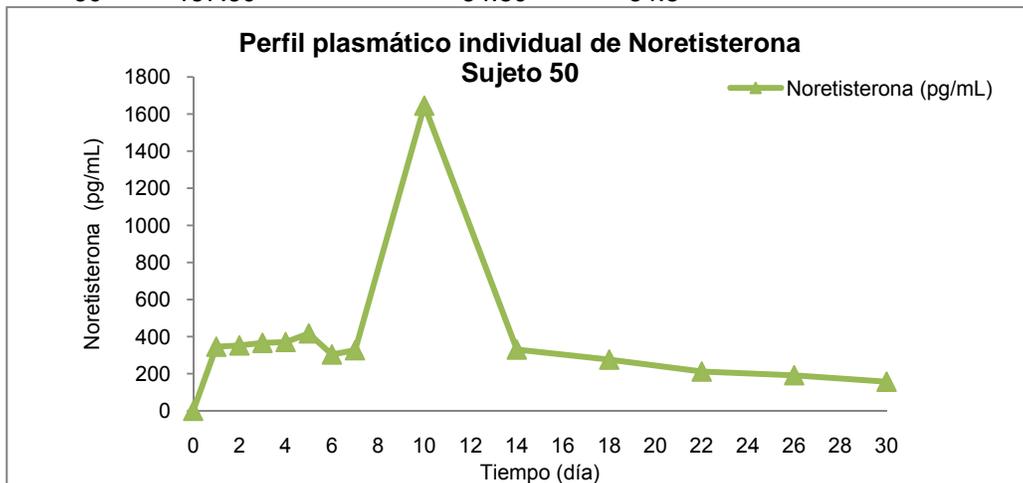
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
47	-2		24.10	24.1
47	-1		22.40	22.4
47	0	0.00	37.50	37.5
47	1	404.70	264.60	264.6
47	2	818.80	313.80	313.8
47	3	1,258.30	309.50	309.5
47	4	589.60	225.60	225.6
47	5	1,143.00	148.60	148.6
47	6	1,167.30	136.10	136.1
47	7	582.50	74.80	74.8
47	10	493.30	91.80	91.8
47	14	562.50	87.70	87.7
		Sin muestra		Sin muestra
47	18	muestra	Sin muestra	muestra
47	22	83.00	21.70	21.7
47	26	72.00	10.00	19.4
47	30	107.90	37.80	37.8



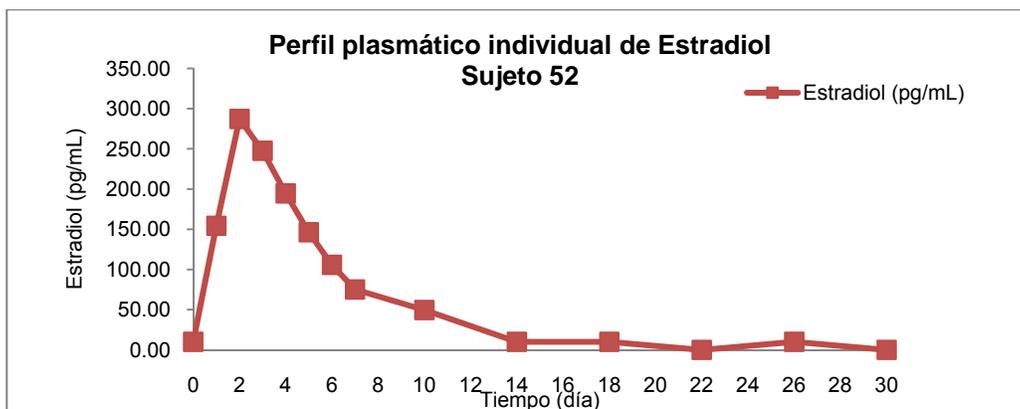
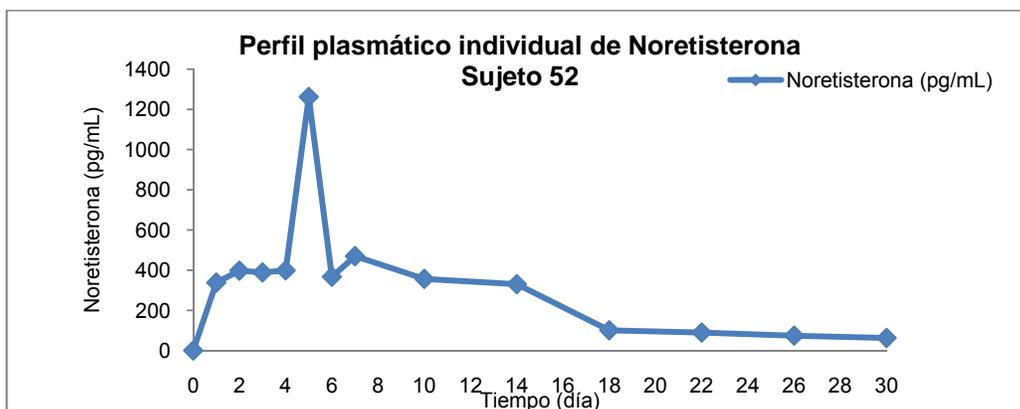
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
48	-2		32.80	32.8
48	-1		32.60	32.6
48	0	0.00	32.60	32.6
48	1	378.40	527.50	527.5
48	2	401.10	459.40	459.4
48	3	445.90	299.40	299.4
48	4	267.60	163.70	163.7
48	5	233.30	114.00	114.0
48	6	381.10	84.00	84.0
48	7	259.10	77.20	77.2
48	10	510.80	50.40	50.4
48	14	205.30	32.30	32.3
48	18	146.00	0.00	1.9
48	22	111.00	0.00	9.3
48	26	78.40	20.90	20.9
48	30	67.30	34.60	34.6



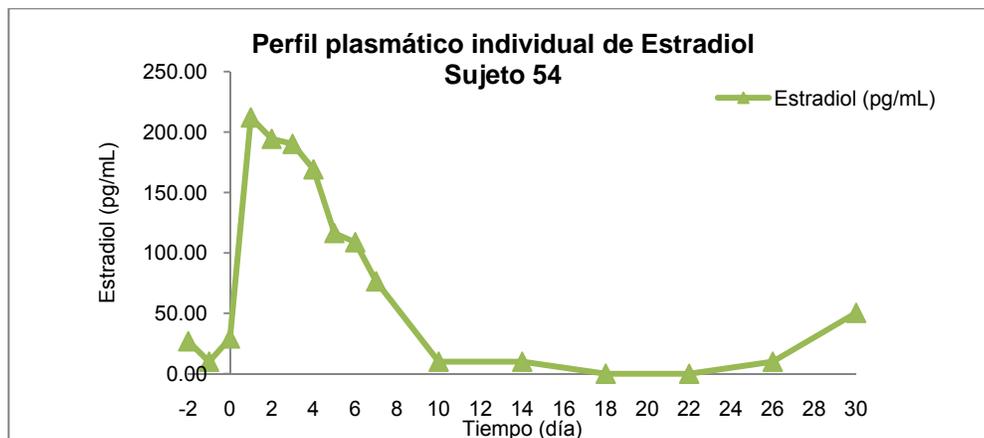
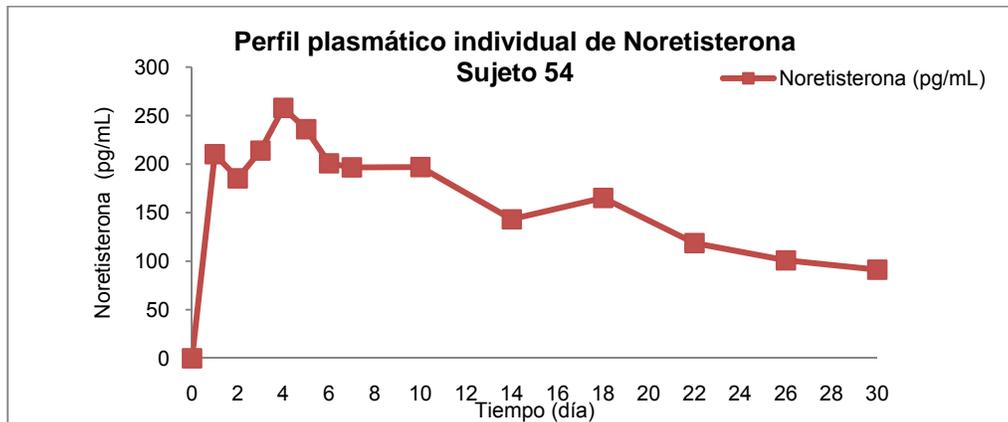
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
50	-2		73.10	73.1
50	-1		39.90	39.9
50	0	0.00	32.70	32.7
50	1	345.40	330.00	330.0
50	2	352.30	389.30	389.3
50	3	366.50	536.20	536.2
50	4	370.90	369.40	369.4
50	5	417.30	294.90	294.9
50	6	303.60	407.50	407.5
50	7	326.60	126.10	126.1
50	10	1,644.80	125.90	125.9
50	14	330.40	0.00	3.8
50	18	276.10	10.00	18.7
50	22	211.70	49.60	49.6
50	26	191.70	59.70	59.7
50	30	157.30	54.80	54.8



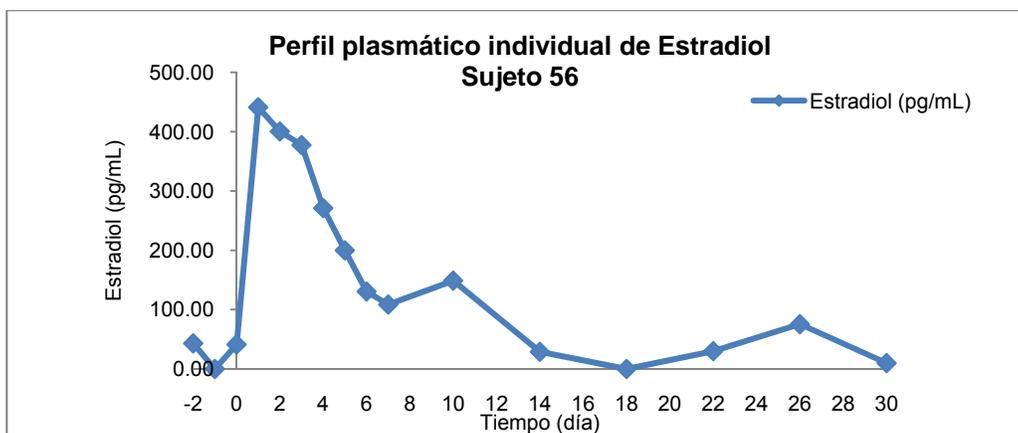
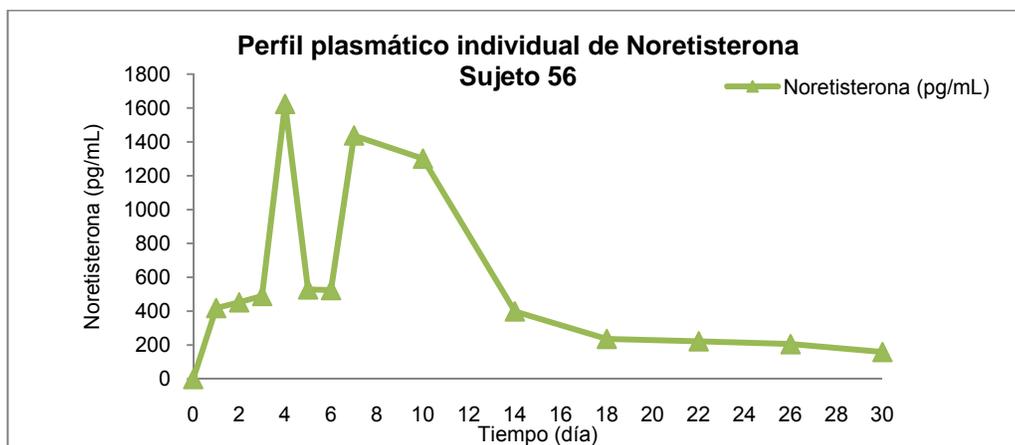
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
52	-2		0.00	6.6
52	-1		10.00	10.2
52	0	0.00	10.00	11.6
52	1	337.90	154.30	154.3
52	2	397.70	287.20	287.2
52	3	388.60	247.60	247.6
52	4	398.80	194.50	194.5
52	5	1,261.90	146.30	146.3
52	6	367.10	105.70	105.7
52	7	469.90	75.10	75.1
52	10	356.70	49.60	49.6
52	14	330.30	10.00	16.1
52	18	100.90	10.00	15.6
52	22	89.60	0.00	1.1
52	26	74.30	10.00	14.2
52	30	63.00	0.00	6.3



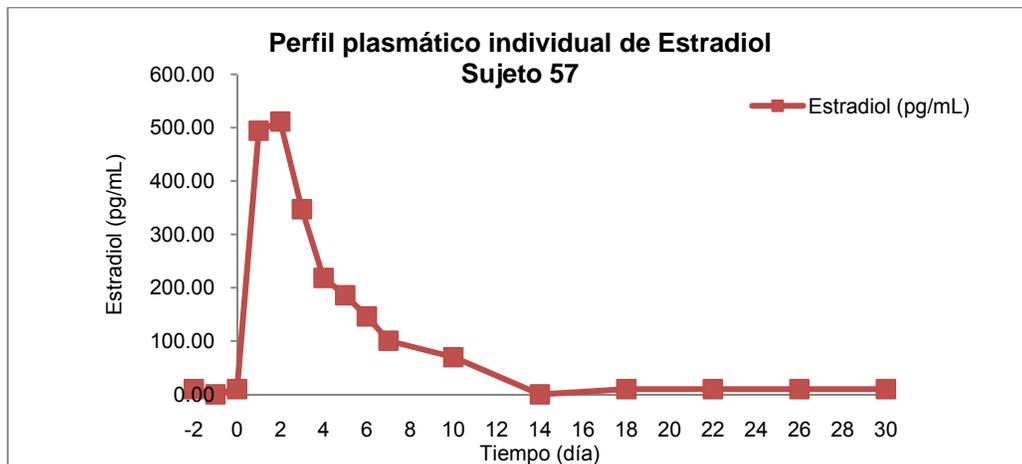
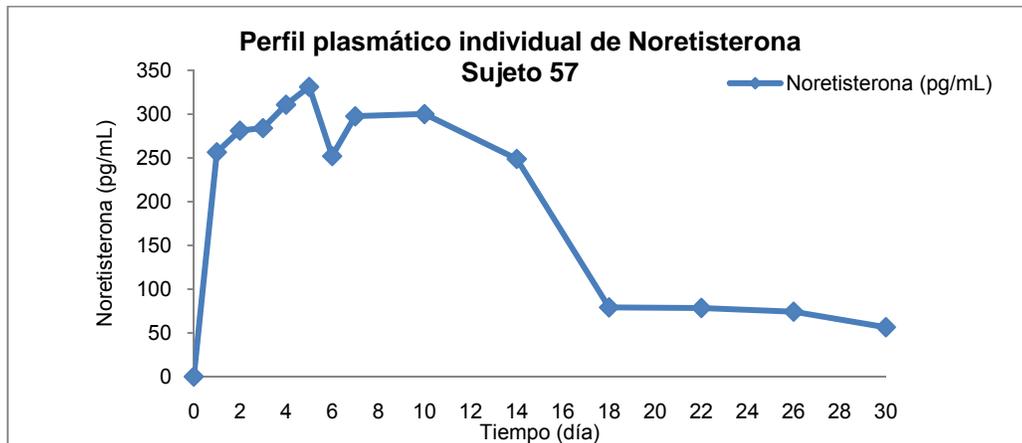
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
54	-2		26.90	26.9
54	-1		10.00	11.5
54	0	0.00	29.20	29.2
54	1	210.30	212.00	212.0
54	2	185.40	194.30	194.3
54	3	214.00	190.10	190.1
54	4	258.00	169.10	169.1
54	5	236.10	116.40	116.4
54	6	200.90	108.80	108.8
54	7	196.70	76.50	76.5
54	10	197.10	10.00	12.0
54	14	143.20	10.00	11.4
54	18	165.20	0.00	5.9
54	22	118.70	0.00	8.1
54	26	100.90	10.00	17.8
54	30	91.30	50.40	50.4



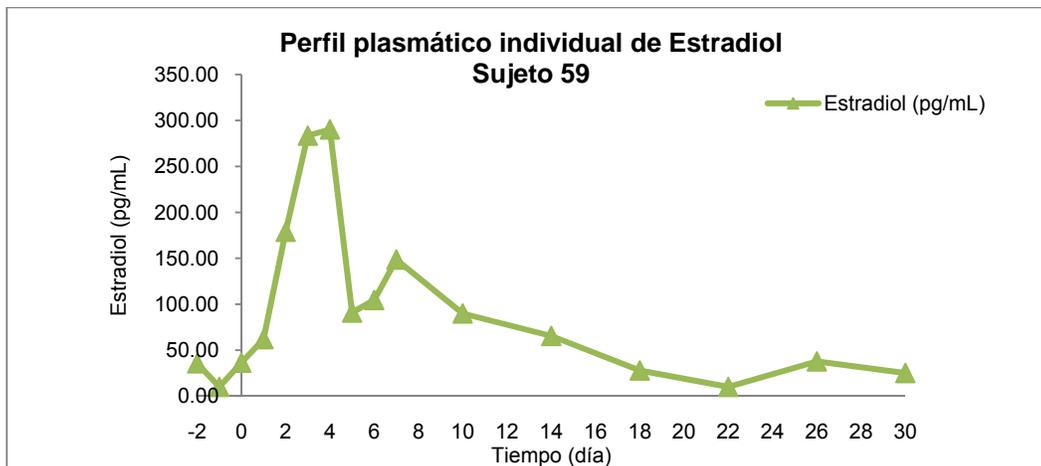
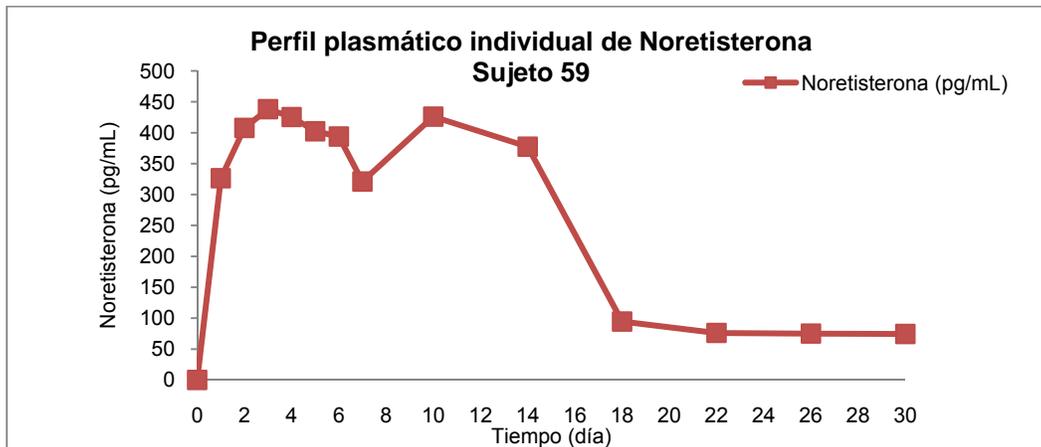
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
56	-2		43.20	43.2
56	-1		0.00	9.8
56	0	0.00	41.30	41.3
56	1	418.90	441.10	441.1
56	2	452.30	400.30	400.3
56	3	490.00	377.40	377.4
56	4	1,623.30	271.10	271.1
56	5	528.80	199.90	199.9
56	6	524.80	130.50	130.5
56	7	1,437.10	108.60	108.6
56	10	1,300.30	148.90	148.9
56	14	399.30	28.90	28.9
56	18	236.80	0.00	6.0
56	22	222.30	30.10	30.1
56	26	206.00	75.50	75.5
56	30	159.20	10.00	19.4



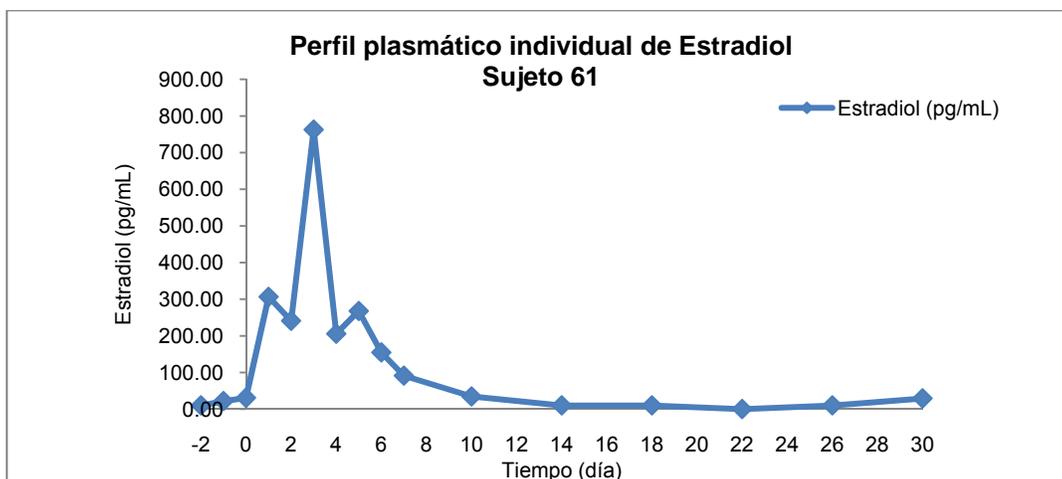
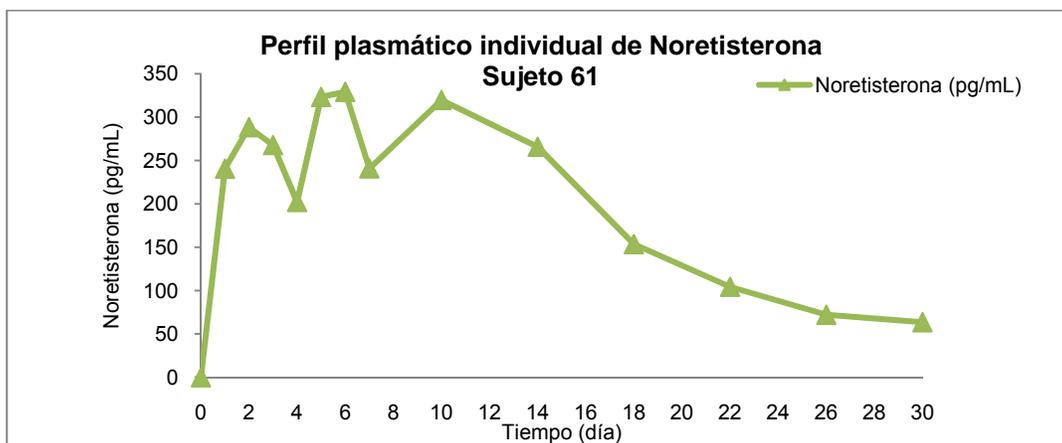
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
57	-2		10.00	17.1
57	-1		0.00	3.8
57	0	0.00	10.00	16.4
57	1	256.50	494.20	494.2
57	2	281.20	511.40	511.4
57	3	284.00	347.20	347.2
57	4	310.80	218.40	218.4
57	5	331.20	185.80	185.8
57	6	252.00	146.20	146.2
57	7	297.60	100.60	100.6
57	10	300.10	69.70	69.7
57	14	248.80	0.00	5.4
57	18	79.10	10.00	18.4
57	22	78.50	10.00	13.2
57	26	74.20	10.00	13.7
57	30	56.50	10.00	14.6



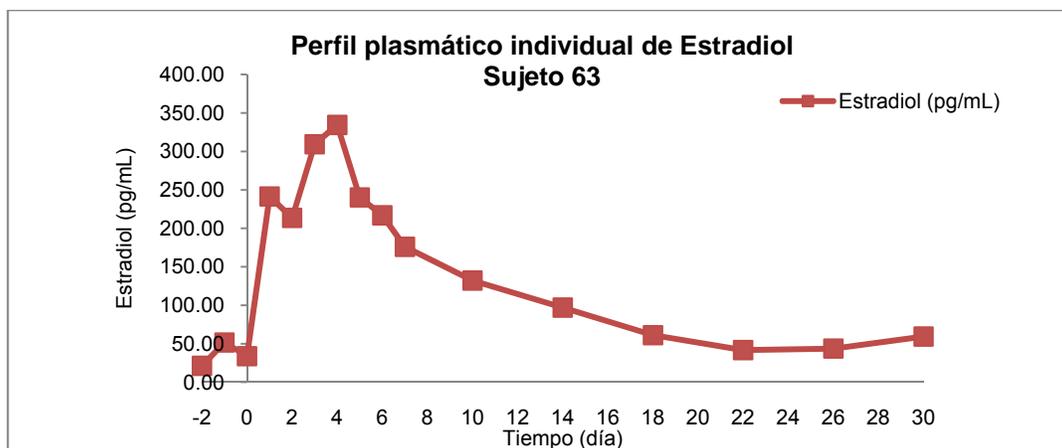
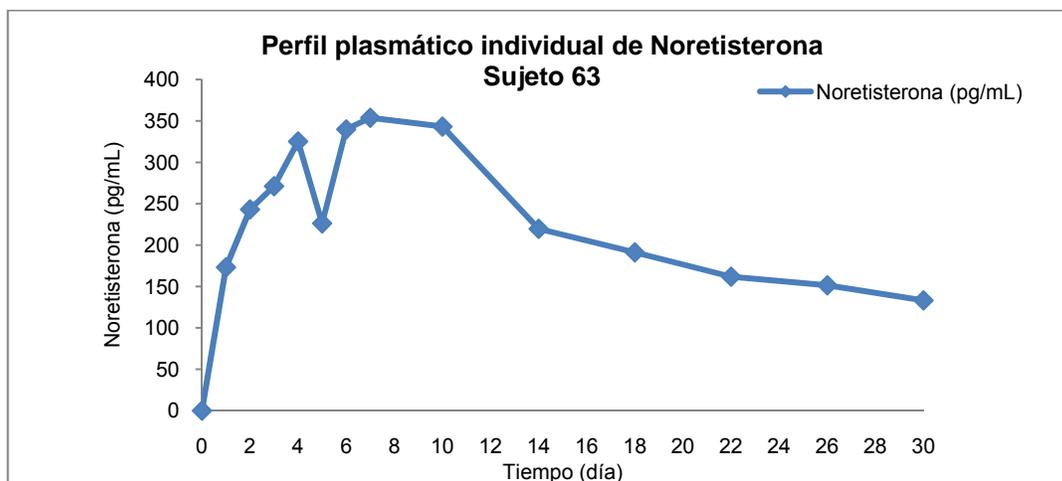
Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
59	-2		35.60	35.6
59	-1		10.00	17.8
59	0	0.00	36.40	36.4
59	1	326.50	61.90	61.9
59	2	407.70	178.80	178.8
59	3	438.20	283.50	283.5
59	4	425.40	290.30	290.3
59	5	402.40	90.80	90.8
59	6	393.90	104.60	104.6
59	7	321.00	148.60	148.6
59	10	426.10	89.90	89.9
59	14	377.40	65.50	65.5
59	18	94.50	27.90	27.9
59	22	76.10	10.00	14.8
59	26	75.10	37.70	37.7
59	30	74.50	25.10	25.1



Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
61	-2		10.00	11.8
61	-1		21.70	21.7
61	0	0.00	30.70	30.7
61	1	240.50	306.40	306.4
61	2	288.30	240.90	240.9
61	3	267.70	762.80	762.8
61	4	202.10	205.50	205.5
61	5	323.20	267.70	267.7
61	6	329.10	154.50	154.5
61	7	240.80	91.10	91.1
61	10	319.70	34.40	34.4
61	14	265.70	10.00	17.3
61	18	153.60	10.00	17.9
61	22	104.30	0.00	0.0
61	26	72.10	10.00	16.0
61	30	63.50	29.10	29.1



Sujeto	Tiempo (día)	NET (pg/mL)	E2_10 (pg/mL)	E2 (pg/mL)
63	-2		21.30	21.3
63	-1		51.60	51.6
63	0	0.00	33.80	33.8
63	1	173.20	241.40	241.4
63	2	243.10	213.60	213.6
63	3	271.20	309.30	309.3
63	4	325.20	334.40	334.4
63	5	226.30	240.20	240.2
63	6	339.90	216.90	216.9
63	7	353.90	176.00	176.0
63	10	343.20	132.10	132.1
63	14	219.70	97.00	97.0
63	18	191.20	61.10	61.1
63	22	161.90	41.70	41.7
63	26	151.50	43.70	43.7
63	30	133.20	59.30	59.3



16.2. ANEXO 2

PARÁMETROS FARMACOCINETICOS INDIVIDUALES DE NORETISTERONA Y
ESTRADIOL

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS INDIVIDUALES DE NORETISTERONA

Sujeto	C _{máx} (pg/mL)	ABC ₀₋₃₀ (día*pg/mL)	ABC _{0-inf} (día*pg/mL)	Ke (1/día)	t _{1/2} (día)	t _{máx} (día)	ABC extrapolada (%)	TMR (día)
3	483.00	7,170.30	10,405.13	0.0334	20.78	6.00	31.09	26.87
4	1,193.00	9,854.55	13,956.18	0.0406	17.09	5.00	29.39	24.28
5	434.40	7,134.50	11,516.38	0.0249	27.87	10.00	38.05	34.30
7	241.50	4,965.80	7,925.77	0.0475	14.59	18.00	37.35	29.15
10	151.10	3,521.25	5,377.77	0.0446	15.54	2.00	34.52	27.37
12	213.40	4,820.45	8,333.83	0.0306	22.67	6.00	42.16	34.41
13	536.50	7,356.75	8,388.56	0.0575	12.06	2.00	12.30	14.46
14	324.70	5,275.85	6,377.20	0.0603	11.50	4.00	17.27	18.17
18	152.50	2,307.85	2,999.20	0.0567	12.22	5.00	23.05	20.63
19	309.20	5,875.35	8,003.49	0.0461	15.02	3.00	26.59	22.88
21	219.90	4,472.55	6,932.62	0.0378	18.32	14.00	35.49	28.77
24	208.70	4,428.95	7,758.54	0.0288	24.09	7.00	42.92	35.55
26	170.90	2,830.75	4,432.25	0.0330	20.98	5.00	36.13	30.33
28	225.30	4,647.90	6,648.56	0.0505	13.72	7.00	30.09	24.38
29	218.70	4,095.35	5,717.11	0.0451	15.36	10.00	28.37	24.16
31	191.50	4,374.60	9,321.29	0.0253	27.39	4.00	53.07	43.85
34	180.30	3,788.60	5,209.21	0.0589	11.76	4.00	27.27	23.28
35	318.20	6,789.30	9,507.45	0.0534	12.98	18.00	28.59	24.12
37	235.60	4,936.30	6,780.71	0.0516	13.43	7.00	27.20	23.45
38	620.10	6,669.10	9,684.54	0.0418	16.58	6.00	31.14	25.36
41	269.80	6,520.32	10,918.39	0.0431	16.07	22.00	40.28	30.57
44	1,830.60	8,969.30	10,643.82	0.0465	14.92	4.00	15.73	15.88
47	1,258.30	12,683.75	13,639.10	0.1129	6.14	3.00	7.00	11.42
48	510.80	6,710.80	7,786.80	0.0625	11.08	10.00	13.82	15.67
50	1,644.80	12,920.20	16,441.06	0.0447	15.51	10.00	21.42	20.71
52	1,261.90	7,846.65	9,277.57	0.0440	15.74	5.00	15.42	16.39
54	258.00	4,682.55	6,563.58	0.0485	14.28	4.00	28.66	23.74
56	1,623.30	16,039.35	19,854.05	0.0417	16.61	4.00	19.21	18.96
57	331.20	5,396.65	6,771.10	0.0411	16.86	5.00	20.30	19.65
59	438.20	7,191.29	9,785.08	0.0287	24.13	3.00	26.51	24.98
61	329.10	5,761.25	6,784.97	0.0620	11.17	6.00	15.09	16.83
63	353.90	6,680.40	11,017.45	0.0307	22.57	7.00	39.37	32.57

PARÁMETROS FARMACOCINETICOS INDIVIDUALES DE ESTRADIOL

Sujeto	C _{máx} (pg/mL)	ABC ₀₋₃₀ (día*pg/mL)	ABC _{0-inf} (día*pg/mL)	Ke (1/día)	t _{1/2} (día)	t _{máx} (día)	ABC extrapolada (%)	TMR (día)
3	238.10	1,555.50	1,646.23	0.1102	6.29	3.00	5.51	8.84
4	286.70	1,938.75	2,190.96	0.1015	6.83	3.00	11.51	11.62
5	206.30	1,978.95	2,149.89	0.1492	4.65	4.00	7.95	10.78
7	328.90	2,094.55	2,143.13	0.2058	3.37	2.00	2.27	5.59
10	365.40	2,019.90	2,127.16	0.0932	7.44	1.00	5.04	7.50
12	226.20	2,001.05	2,201.64	0.1022	6.78	4.00	9.11	10.99
13	649.70	2,357.10	2,422.07	0.1539	4.50	1.00	2.68	6.68
14	221.80	1,815.40	1,857.32	0.2385	2.91	4.00	2.26	6.84
18	598.20	2,851.65	2,949.63	0.1021	6.79	1.00	3.32	7.21
19	357.90	2,305.45	2,342.36	0.2709	2.56	3.00	1.58	6.83
21	320.50	2,166.05	2,204.38	0.2609	2.66	3.00	1.74	6.28
24	178.80	1,531.65	1,624.31	0.2299	3.02	4.00	5.70	9.99
26	351.40	2,700.75	2,977.26	0.3537	1.96	2.00	9.29	11.47
28	189.10	1,999.75	2,230.53	0.1764	3.93	3.00	10.35	11.58
29	471.00	2,681.30	2,746.72	0.1528	4.53	3.00	2.38	5.37
31	189.60	1,183.30	1,217.09	0.2960	2.34	4.00	2.78	8.29
34	400.00	2,480.05	3,206.16	0.1080	6.42	4.00	22.65	16.39
35	348.20	3,798.40	4,494.90	0.1004	6.91	3.00	15.50	14.16
37	272.10	2,198.60	2,294.03	0.2127	3.26	1.00	4.16	8.17
38	405.10	2,727.05	2,883.59	0.1527	4.54	2.00	5.43	9.23
41	394.90	3,008.78	3,341.20	0.1179	5.88	1.00	9.95	10.91
44	569.20	2,915.20	3,366.61	0.0848	8.17	1.00	13.41	11.57
47	313.80	2,662.07	2,872.02	0.1800	3.85	2.00	7.31	10.29
48	527.50	2,489.90	3,032.02	0.0638	10.86	1.00	17.88	13.76
50	536.20	3,895.10	4,256.63	0.1516	4.57	3.00	8.49	10.57
52	287.20	1,604.40	1,639.63	0.2838	2.44	2.00	2.15	6.17
54	212.00	1,454.10	1,942.73	0.1031	6.72	1.00	25.15	15.51
56	441.10	3,255.30	3,351.02	0.1045	6.64	1.00	2.86	9.14
57	511.40	2,652.75	2,698.19	0.2201	3.15	2.00	1.68	5.80
59	290.30	2,263.97	2,408.59	0.1736	3.99	4.00	6.00	10.88
61	762.80	2,473.95	2,566.25	0.3153	2.20	3.00	3.60	6.49
63	334.40	3,507.30	4,142.16	0.0934	7.42	4.00	15.33	14.59