

## Farmacología e indicaciones de los preparados anovulatorios

Paulina Villaseca D.

Profesora asociada adjunta, ginecóloga. Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Pharmacology and indications of anovulatory drugs

Correspondencia a:

Paulina Villaseca D.

Lira 85,2° Piso, Santiago. Teléfono 3543095

E-mail: pvillaseca@med.puc.cl

Recibido: 11 de Marzo de 2010

Aceptado: 16 de Marzo de 2010

Los preparados anticonceptivos hormonales tienen gran aplicación clínica en diversas patologías gineco-endocrinológicas y ginecológicas (Tabla 1). Desde su inicio como anticonceptivos en la década de los 60, han aparecido numerosas formulaciones, cuyas variaciones han tenido la intención de mejorar la tolerancia y la seguridad para sus usuarias.

#### Anovulatorios orales combinados

La más habitual es la combinación de etinil-estradiol con una progestina, que las hay de diversas generaciones.

El estradiol ( $E_2$ ) oral es ineficaz debido a su rápida catabolización en la mucosa intestinal y en el hígado, lo que explica su baja potencia de acción farmacológica, con una vida media de 60 a 90 minutos. A fines de los años 30, se descubrió que la etilación en el carbono 17 del  $E_2$ , lograba una molécula estrogénica de alta potencia farmacológica con vida media de 20 a 26 horas, el etinil-estradiol (EE).

El EE tiene una gran capacidad frenadora de gonadotropinas, principalmente de la FSH (como ocurre con el mecanismo de retroalimentación fisiológico de los estrógenos), inhibiendo así la foliculogénesis, y permitiendo la estabilidad del endometrio, dada su capacidad de inducir proliferación de este tejido. El EE también tiene un importante impacto metabólico a nivel hepático: sólo 5 ug/d de EE son capaces de inducir síntesis de proteínas hepáticas, entre ellas globulinas transportadores de esteroides, lipoproteínas (aumento de HDL, disminución de LDL y aumento de triglicéridos), y modificar la síntesis de diversas proteínas de la coagulación, y otros.

La dosificación del EE se clasifica en macrodosis ( $\geq 50$  ug/d), y microdosis (35, 30, 20 y 15 ug/d). La dosis del EE se relaciona al efecto trombótico arterial de los anticonceptivos (accidente vascular e infarto al miocardio), efecto que sustentó la necesidad de evaluar preparados con menores dosis de EE que las macrodosis iniciales<sup>1</sup>.

Lo mismo ocurría con la progesterona, que también, administrada en forma oral, exhibía una muy rápida catabolización. Recién en la década de los 50 se logró la síntesis de una progestina de alta potencia farmacológica, la noretisterona o noretindrona, que es un derivado progestativo de la testosterona. La demetilación del carbono 19 de la testosterona (19-nor-derivados de testosterona), además de permitir su

Tabla 1. Aplicaciones terapéuticas de los anovulatorios

Patologías gineco-endocrinológicas
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hiperandrogenismo de diversos orígenes (periférico, hiperplasia suprarrenal congénita)
Síndrome premenstrual
Patologías ginecológicas
Dismenorrea
Hipermenorrea (discrasias de la coagulación y otras)
Endometriosis
Quistes ováricos

## Artículo por Invitación

administración por vía oral, otorgaba potencia progestativa a la molécula y disminuía su potencial androgénico. Es así que las primeras progestinas sintéticas (primera generación) con potencia inhibitoria de LH fueron derivados de la testosterona que conservan un potencial androgénico<sup>1</sup>.

Las progestinas nor-derivadas se ordenan como de:

### Primera generación:

Noretindrona o noretisterona.

Noretinodrel, diacetato de etinodiol, linestrenol, cuya actividad biológica se explica por una rápida conversión a noretindrona.

Norgestrel, forma racémica levo y dextrógira, en que sólo la forma levógira es la activa; el levonorgestrel, es el isómero activo del norgestrel.

### Segunda generación:

Corresponden a nor-derivado también con efecto androgénico.

Norgestimato.

Desogestrel y su metabolito activo etonogestrel (este último es la progestina componente del anillo vaginal anti-conceptivo).

Gestodeno.

Existía el pensamiento que la androgenicidad de las progestinas era responsable del riesgo cardiovascular visto en relación a la anticoncepción hormonal; con las nuevas progestinas se logró un mejor manejo de la androgenicidad de los preparados anovulatorios, sin observar disminución del riesgo cardiovascular.

En la década de los 90 se desarrolló la drospirenona, progestina análoga a la espironolactona, lo que le confiere actividad antiminerlocorticoidea y antiandrogénica<sup>2</sup>. Se desarrolló también el dienogest, que tiene la particularidad de combinar propiedades tanto de la familia de los nor-derivados de testosterona como de derivados de la progesterona, con actividad antiandrogénica<sup>3</sup>.

De las progestinas derivadas de la progesterona (acetato de medroxiprogesterona, didrogesterona), sólo el acetato de ciproterona tiene la potencia necesaria para producir la frenación anovulatoria, siendo 1.000 veces más activo que la progesterona oral en cuanto a esta capacidad frenadora de LH.

Las progestinas, a diferencia de los estrógenos, cuya acción biológica es exclusivamente estrogénica, pueden mostrar actividad no sólo progestativa, sino también, androgénica o antiandrogénica, mineralocorticoidea o antiminerlocorticoidea, glucocorticoidea, estrogénica o antiestrogénica, o también neutra. Estas propiedades inducen diferentes respuestas biológicas en las usuarias.

Las progestinas con acción estrogénica son: noretindrona, noretinodrel, y diacetato de etinodiol; su efecto estrogénico es discreto debido a que la unión con el receptor de estrógenos es débil.

El acetato de ciproterona tiene una alta potencia anti-

androgénica, que lo hace muy eficaz en el tratamiento de cuadros de hiperandrogenismo.

De las progestinas nor-derivadas de primera generación, el levonorgestrel es la más potente y con mayor actividad androgénica. A mayor actividad androgénica de una progestina, mayor eficacia en el control de sangrado, pero también mayor antagonismo al estímulo de la síntesis hepática de globulinas transportadoras y de lipoproteínas inducida por estrógenos. También, a mayor actividad androgénica es más notorio el impacto negativo sobre el perfil lipídico (HDL y LDL), y también mayor el cambio negativo sobre la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a insulina.

Así como las progestinas se han clasificado en “generaciones”, también las combinaciones anticonceptivas orales (ACO) se han definido en los siguientes términos<sup>1</sup>:

- ACO de primera generación: productos que contienen EE  $\geq 50$  ug.
- ACO de segunda generación: productos que contienen levonorgestrel, norgestimato u otras progestinas de la familia de la noretindrona, combinados con EE en dosis de 20, 30 ó 35 ug.
- ACO de tercera generación: productos que contienen desogestrel o gestodeno con EE en dosis de 20, 25, ó 30 ug.
- ACO de cuarta generación. Se ha propuesto este término para aquellas combinaciones de EE con drospirenona.

Clásicamente, las combinaciones anticonceptivas contienen 21 grageas en dosificación monofásica con 7 días de privación hormonal, lo que logra una eficaz inhibición de la ovulación y permite la descamación del endometrio con un sangrado mensual escaso. La disminución a 4 días del periodo libre de fármaco se asocia a mayor supresión ovárica aún en combinaciones con EE en dosis muy bajas (20 ó 15 ug)<sup>4</sup>. Esta forma de aporte de la combinación hormonal, así como el hecho de agregar sólo estrógeno en dosis baja durante los 5 de los 7 días de descanso de los anticonceptivos clásicos, permite evitar síntomas de privación hormonal en aquellas pacientes que los presentan, tales como jaqueca, trastorno del ánimo o de la energía vital (experiencia no publicada).

### Aplicación clínica de las diferentes formulaciones

El mecanismo por el cual se logra el manejo de la hipermenorrea y dismenorrea es por el predominio del efecto progestativo que induce atrofia del endometrio; el etinilestradiol en tanto, da estabilidad al endometrio evitando su descamación intercurrente. En el ciclo menstrual primeramente ocurre, en la fase folicular, la proliferación endometrial inducida por estrógenos, y luego, en la fase lútea, la progesterona induce maduración del endometrio con “decidualización” para hacerlo receptivo a un eventual embarazo. La administración combinada de estrógeno y progestina con potencia anovulatoria, produce un endometrio “decidualizado” con glándulas atroficas.

## Artículo por Invitación

En los anovulatorios siempre predomina el efecto de la progestina sobre el estrogénico, no sólo en el endometrio, sino también en el moco cervical, la función tubaria y la mucosa cervical y vaginal<sup>1</sup>. Esto último puede producir sequedad vaginal y otra sintomatología atrófica, que a veces requiere usar lubricantes vaginales o estrógenos locales (experiencia personal no publicada).

Este efecto tendiente a la atrofia endometrial explica la eficacia del tratamiento anovulatorio en casos de endometriosis. Para estas indicaciones (endometriosis, hipermenorrea, dismenorrea) puede ser útil prolongar la administración de los preparados anovulatorios con ciclos de 12 semanas ininterrumpidas de medicación y luego 7 días libres de hormona. También es eficaz el uso de progestágenos puros, que son anticonceptivos que contienen exclusivamente progestágenos. Se prescriben en forma continua, actúan frenando el pico del alza de LH, y producen cambios atróficos en el endometrio, manteniendo un moco cervical progestativo impermeable al paso de los espermatozoides. Las fórmulas con levonorgestrel 30 ug/d y linestrenol 0,5 mg/d producen anovulación en sólo el 40% de las usuarias, y generan goteo en 30 a 40% de ellas debido a atrofia endometrial. También existe un preparado exclusivo con desogestrel, el cual tiene una significativa potencia anovulatoria.

En lo que concierne al síndrome premenstrual, diversos preparados anovulatorios señalan eficacia en el tratamiento de esta patología, pero sus datos adolecen de carencia de grupo control u otras fallas metodológicas. La supresión del ciclo es una herramienta útil especialmente en aquellas pacientes que tienen síntomas físicos, aunque también puede ser útil en aquellos de la esfera síquica.

Los anovulatorios también han demostrado utilidad en el tratamiento del hiperandrogenismo, la que es mayor cuanto más acción antiandrogénica tenga la progestina y más elevada sea la dosis del estrógeno. Los reparos metabólicos respecto de estas formulaciones en estas pacientes demandan especial atención de la trigliceridemia que es aumentada por los ACO, de la resistencia a la insulina que pudiere empeorarse en pacientes aisladas<sup>5</sup>, y cautela en su indicación en pacientes con mayor riesgo de tromboflebitis profunda como en obesas.

Los ACO de macrodosis (50 ug/d de EE) aumentan significativamente el riesgo de trombosis arterial y venosa. El riesgo arterial es mayor en mujeres mayores de 35 años y fumadoras, pero también en no fumadoras con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial, diabetes)<sup>6,7</sup>.

El riesgo relativo de trombosis venosa se redujo desde 6,0 con las macrodosis a 2,0 con las microdosis y con una mejor selección de pacientes para su indicación, evitando el uso en mujeres de alto riesgo<sup>8</sup>. Por otro lado, se ha observado que este riesgo es mayor en las combinaciones anovulatorias que contienen progestinas más modernas: desogestrel, gestodeno, drospirenona (ACO de tercera o cuarta generación), en comparación con las con progestinas de primera generación (ACO de segunda generación: microdosis de EE + levonorgestrel, noretindrona, norgestimato).

Esta observación puede deberse a sesgo de selección de las usuarias, si bien puede relacionarse también a diferencias en la inducción de la síntesis de SHBG por las distintas formulaciones. La SHBG se asocia a inducción de resistencia a la proteína C activada, pudiendo constituir por esto un marcador de riesgo trombótico. Las combinaciones anovulatorias con acetato de ciproterona, drospirenona, gestodeno-desogestrel, y levonorgestrel tendrían riesgo trombótico venoso en orden decreciente, y han confirmado en ese orden mayor incremento de SHBG, y mayor resistencia a la proteína C activada<sup>9,10</sup>.

### Contraindicaciones para la terapia con anticonceptivos

#### Absolutas:

- Antecedente o predisposición para tromboflebitis, enfermedad coronaria o cerebro vascular.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de endometrio; metrorragia no diagnosticada.
- Embarazo.
- Hábito tabáquico >10 cigarrillos/d en mujer > 35 años de edad.
- Función hepática alterada, daño hepático agudo.

#### Relativas:

- Hipertensión arterial.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedad biliar.
- Antecedente de colestasia intrahepática del embarazo.
- Cirugía electiva.
- Miomatosis uterina.
- Jaquecas (el aumento de la frecuencia e intensidad de las jaquecas se ha asociado a mayor riesgo de trombosis cerebral).

### Referencias

1. Speroff L, Fritz MA. 2005. Chapter 22: Oral contraception, En: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 861-942.
2. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzscheimer KH. 1996. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 54: 243-251.
3. Foster RH y Wilde MI. 1998. Dienogest. *Drugs* 56: 825-833.
4. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. 1999. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 ug) and ethinyl estradiol (15 ug) on ovarian activity, *Fertil Steril* 72: 115-120.
5. Villaseca P, Hormaza P, Oestreicher E, Arteaga E. 2004. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes, *Eur J Contracept Reprod Health Care* 9: 155-165.

## Artículo por Invitación

6. Lidegaard O. 1993. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *Br Med J* 306: 956-963.
7. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, et al. 1980. Oral contraceptive use in relation to nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 111: 59-66.
8. Porter JB, Hershel J, Walker AM. 1987. Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 70: 29-32.
9. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. 2009. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339: b2890.
10. van Vliet HA, Frolich M, Christella M, et al. 2005. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Human Reprod* 20: 563-568.