

## MÓDULO

## 5

CIENCIA QUE BRINDA SOLUCIONES

ANTICONCEPCIÓN  
HORMONAL

QUINTA ENTREGA DEL CURSO DE CAPACITACIÓN ONLINE PRESENTADO POR LABORATORIO GADOR PARA PROFESIONALES FARMACÉUTICOS. TEMAS DE INTERÉS, DONDE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA SERÁ LA CLAVE PARA BRINDAR PRONTAS SOLUCIONES A LAS ACTUALES PROBLEMÁTICAS SANITARIAS.

OTORGA CRÉDITOS PARA LA RECERTIFICACIÓN PROFESIONAL A TRAVÉS DE

**LA PÍLDORA**

La anticoncepción hormonal oral es un método de planificación familiar anovulatorio, para ser administrado por la propia mujer o usuaria. Es considerada como el método reversible de mayor eficacia para prevenir el embarazo. Se estima que su efectividad es de aproximadamente el 99%. Fue ideado como una combinación de principios activos sintéticos de acción hormonal, en una misma forma farmacéutica (píldora). La asociación comprende a una progestina (progestágeno sintético), más un estrógeno semisintético (etinilestradiol) o natural (estradiol). En la actualidad

también existen anticonceptivos orales sin estrógenos que solo contienen una progestina (ProgesteroneOnlyPill – POP).

**TIPO Y ESQUEMAS**

Desde su introducción en el mercado en los años '70, uno de los principales avances en el desarrollo de los anticonceptivos hormonales, fue la disminución gradual del contenido y la potencia del estrógeno. La evolución del compuesto estrogénico de la píldora llevó al desarrollo del valerato de estradiol y el 17 $\beta$  estradiol micronizado idéntico al ovárico. Estas moléculas denominadas “estrógenos

naturales” resultaron ser tan efectivas como el etinilestradiol, pero con una potencia hormonal sensiblemente inferior, junto a una menor frecuencia de efectos adversos. La introducción de dispositivos intrauterinos, implantes subdermicos, parches transdermicos y anillo vaginal, ha buscado evitar la absorción intestinal y el pasaje hepático. En consecuencia, estas vías alternativas a la oral y parenteral, permiten disminuir la carga hormonal, la intolerancia y los efectos secundarios, para obtener una mejor adherencia de la usuaria.

En la tabla de abajo se describen los distintos tipos y esquemas anticonceptivos:

**femiden**<sup>®</sup>ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG

<b>Anticonceptivos orales</b>	Combinados: Estrógeno Progesterina	Monofásicos	21 días / 24 días
		Bifásico	7 días dosis estrogénica mayor; 15 días progestágeno es mayor.
		Trifásico	Tres dosis diferentes de estrógeno y progesterina.
		Ciclo Extendido	Continuo trimestral. 84 tabletas (EE 30 mcg / LVNG 0.15 mg) y 7 placebo. Esquema anual 28 tabletas (EE 20 mcg / LNG 0.09 mg) 365 días Sin Interrupción. Amenorrea.
	AOC solo Progesterina	Minipíldora	Desogestrel
		POP ProgestinOnlyPill	Drospirenona 4mg; (24 + 4)
<b>Dispositivos intrauterinos</b>	Liberadores de Levonorgestrel		
<b>Inyección de progestágenos</b>	Inyección Mensual.		
<b>Implante</b>	Inyección 3 años		
<b>Parche transdérmico</b>	Aplicación semanal	Parche de 20 cm <sup>2</sup> , 150 mcg- norelgestromina (metabolito activo del norgestimato) y 20 mcg EE /día. No se aplica en la 4 <sup>o</sup> semana.	
<b>Anillo vaginal</b>	Aplicación mensual		

### LA PÍLDORA ANTICONCEPTIVA

La píldora anticonceptiva fue uno de los descubrimientos científicos con mayor impacto social del siglo XX. La píldora consistió en la combinación de un estrógeno sintético (mestranol 150 mcg) y un progestágeno sintético o progesterina derivado de la 19 nortestosterona (noretinodrel 10 mg). La FDA aprobó el uso de la píldora como método anticonceptivo en 1960. A

finis de los '80, la píldora original de dosis alta se retira del mercado y comienza la era de las píldoras combinadas con dosis estrogénicas cada vez más bajas, y progesterinas con propiedades favorables no contraceptivas.

### SU EFECTO CONTRACEPTIVO

Los anticonceptivos orales actúan principalmente inhibiendo la secreción de las gonadotropinas hipofisarias (Foliculoestimulante -FSH- y Luteinizante- LH-). El componente estrogénico detiene predominantemente la secreción de FSH mientras que la progesterona impide la producción de LH y por lo tanto, la ovulación. Si la administración de anticonceptivos comienza cuando los ovarios solo tienen folículos primordiales, la falta de FSH no permite la maduración folicular (acción anovulatoria indirecta) mientras que el progestá-

sarios (Foliculoestimulante -FSH- y Luteinizante- LH-). El componente estrogénico detiene predominantemente la secreción de FSH mientras que la progesterona impide la producción de LH y por lo tanto, la ovulación. Si la administración de anticonceptivos comienza cuando los ovarios solo tienen folículos primordiales, la falta de FSH no permite la maduración folicular (acción anovulatoria indirecta) mientras que el progestá-

# femiden®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
 ESTRADIOL 1,5 MG

# femiden®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG



## Te acompaña

Primera formulación anticonceptiva oral monofásica combinada con nomegestrol, progestágeno de larga vida media y estradiol, estrógeno natural <sup>(1)</sup>



- Para mujeres de 18 a 50 años <sup>(1-2)</sup>
- Alta eficacia anticonceptiva <sup>(1)</sup>
- Menstruaciones leves, breves y tolerables <sup>(1)</sup>
- Menor impacto metabólico y sobre los factores de coagulación <sup>(1)</sup>
- Esquema sencillo de dosificación 24+4 <sup>(1)</sup>
- Adecuado control de ciclo <sup>(2)</sup>
- Sin efecto significativo sobre la DMO e impacto neutral en el peso y el acné <sup>(1-2)</sup>
- Régimen más aceptable <sup>(1)</sup>



La nueva app de Gador que te recuerda la toma de tu anticonceptivo

Disponible en:



Android



iOS



Para más información sobre FEMIDEN® visite [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)

1. Yang L. and Plosker G.; Nomegestrol Acetate/Estradiol - In Oral Contraception; Drugs 2012; 72 (14): 1917-1928. 2. Mansour D, et al; Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β - oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen; Eur J Contracept Reprod Health Care 2011; 16 (6): 430-443.



geno es responsable de la inhibición de LH y la falta de ovulación.

Si bien el estrógeno contribuye a impedir la ovulación, posee como función principal el control del ciclo menstrual.

Otros efectos anticonceptivos se suman a la anovulación. Por ejemplo, la administración de los anticonceptivos combinados produce un moco cervical inapropiado para el pasaje de los espermatozoides que no podrían ascender por el tracto genital hacia la fecundación.

Además, la nidación o implantación del embrión es poco probable si el endometrio es interferido en su maduración cíclica por la administración conjunta de estrógenos y progesterona. La acción del progestágeno sintético provoca alteración o atrofia del endometrio y deja de ser apto para la implantación.

La supresión brusca de los estrógenos y progestágenos luego de 21, 24 o 26 días de administración produce una hemorragia por "deprivación" o retiro similar a una menstruación normal. Los progestágenos de acción prolongada, terapia mensual o trimestral con hidroxiprogesterona o medroxiprogesterona inhiben la ovulación e inducen un endometrio atrófico o hipotrófico. Los anticonceptivos llamados postcoital o de emergencia consisten en la administración de altas dosis de levonorgestrel (progestina) que impiden o retrasan la ovulación y así interfieren con la fecundación.

## ESTRÓGENO

### Evolución desde la Síntesis a lo Idéntico

Los anticonceptivos hormonales combinados (AOC) poseen estrógeno natural o sintético junto a una progestina. **El propósito del estrógeno es provocar un sangrado por deprivación "predecible".**

#### • **Etinilestradiol (EE)**

Es el tipo más común de estrógeno sintético usado en anticonceptivos hormonales combinados. Se administra por vía oral en la misma forma farmacéutica (píldora) combinada con una progestina. Tiene una alta biodisponibilidad y se necesita una dosis muy inferior vs el 17 $\beta$ -estradiol exógeno, para producir efectos similares en el organismo.

#### • **Valerato de Estradiol (E2V)**

Este estrógeno semi-sintético se toma por vía oral y es modificado a estradiol (la forma "natural" del estrógeno) por las enzimas de la flora intestinal. El valerato de estradiol se encuentra disponible combinado con una progestina potente (dienogest, Rubi®) y solo tienen dos píldoras de placebo. Las usuarias de estos anticonceptivos experimentan un sangrado mensual más leve que el ciclo menstrual. Por esta razón, el valerato de estradiol está indicado en sangrado menstrual abundante o hipermenorrea.

#### • **Estradiol: (Estrógeno Natural)**

El estradiol contenido en los AOC tiene la misma estructura química que el

producido por el ovario. También se lo menciona como 17 $\beta$ -estradiol.

Su eficacia es similar al EE con menor potencia estrogénica y disminución de efectos secundarios. La disponibilidad de progestinas como el Dienogest o el NOMAC ha permitido incorporar al 17 $\beta$ -estradiol en los AOC, con aceptable perfil de sangrado.

En los últimos 30 años los AOC evolucionaron hacia la disminución de la dosis y la elección del estrógeno. Esta estrategia ha permitido reducir los efectos secundarios y el riesgo de eventos adversos; mientras que contribuye con la acción anovulatoria de la progestina. Una duda que siempre ha rondado al uso de AOC es su relación con el cáncer. Una publicación que analiza múltiples estudios al respecto (Burk-manet, Am J ObstetGynecol, 2004), habla de que hay un aumento mínimo de la incidencia de cáncer de mama a 4 y a 8 años de uso, y una reducción del cáncer de ovario, endometrio y colorrectal así como de artritis reumatoide. En términos generales, la relación entre cáncer y consumo de AOC es irrelevante.

## PROGESTINAS

### Acción Anovulatoria...y Otras

Las progestinas sintéticas derivan de moléculas similares a la testosterona y entre sus efectos adversos se observan: retención de líquidos, reducción de los niveles de colesterol HDL, dolores de cabeza y alteraciones del

# femiden®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG

CLASIFICACIÓN HABITUAL POR GENERACIÓN *				
CLASIFICACIÓN POR ESTRUCTURA	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	CUARTA
Estranos	Diacetato de etinodiol Noretindrona Acetato de noretindrona			
Gonanos	Norgestrel	Levonorgestrel	Desogestrel Gestodeno Norgestimato	
Pregnanos	Acetato de medroxiprogesterona			
Espironolactona				Drospirenona
Estrano/Pregnano Híbrido				Dienogest

\*La clasificación tradicional se basa en el tiempo desde la introducción en el mercado y no en diferencias estructurales y fisiológicas o eficacia.

estado de ánimo. Según el orden cronológico en el que fueron sintetizadas e introducidas en el mercado y no en diferencias o eficacia estructural y fisiológica, las progestinas se agruparon en primera, segunda, tercera y cuarta generación.

Los cambios en la estructura química redujeron los efectos secundarios importantes como la retención de agua, alteraciones metabólicas, hirsutismo, etc., y se transformaron en moléculas con efectos anti-androgénicos con los correspondientes beneficios "off label" (metabolismo neutral, mejora de piel, seborrea, hirsutismo y acné). Entre las progestinas más usadas en AOC contamos con:

**Levonorgestrel:** tiene efectos a nivel central siendo recomendada cuando hay pérdida de la libido. Además, tiene un muy buen perfil de seguridad por su bajo riesgo de TEV.

**Ciproterona acetato:** es un antiandró-

geno con acción progestacional que inhibe la acción de la 5 alfa-reductasa (enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona). Es considerado para mujeres con hirsutismo, acné y en poliquistosis ovárica. Se ha observado una asociación entre ciproterona y TEV.

**Drospirenona:** es un derivado de la espironolactona con efecto anti-mineralocorticoide; que puede contrarrestar la retención de agua y sodio propia de los estrógenos, y que conlleva al aumento del peso corporal. Por su efecto antigonadotrófico inhibe la secreción androgénica ovárica; además bloquea los receptores de andrógenos y aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Su acción antiandrogénica es un tercio menor que la ciproterona. No altera los niveles de triglicéridos ni de HDL, reduce el colesterol total y las LDL.

**Dienogest:** tiene acción antiandrogénica clínicamente significativa que equivale al 40% de la ciproterona. El dienogest ha mostrado eficacia en el tratamiento de la endometriosis y la combinación de EE/dienogest disminuye el sangrado menstrual abundante.

**Clormadinona:** es una progestina con un leve efecto anti-androgénico que beneficia a las usuarias con acné, seborrea e hirsutismo; también ha demostrado un efecto favorable en hipermenorrea y dismenorrea, sin afectación de la libido.

**Desogestrel y Gestodeno:** son progestinas que fueron asociadas a eventos tromboembólicos y generaron un consenso adverso. Solo sigue vigente el desogestrel como contraceptivo durante la lactancia (minipíldora).

**Nomegestrol acetato (NOMAC):** progestina de cuarta generación fuertemente recomendada en los últimos años combinada con estradiol Tiene

# femiden®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
 ESTRADIOL 1,5 MG

efecto antigonadotrófico con una vida media de cerca de 40 horas que permite un mayor margen de seguridad ante los “olvidos”.

Las asociaciones de Valerato de Estradiol/Dienogest y de Estradiol/Nomegestrol se recomiendan en mujeres con abundante sangrado menstrual, y han obtenido una percepción favorable entre las usuarias por su buena tolerabilidad.

## CONTRAINDICACIONES

### Cuando el Riesgo Supera al Beneficio

En ocasiones la mujer no es candidata a la anticoncepción hormonal combinada. Son casos donde el riesgo de sufrir una complicación severa está aumentado en modo significativo y debe ser desaconsejada.

Según los Criterios de Elegibilidad de la OMS para la Categoría 4 de uso de anticonceptivos (2015), algunas afecciones médicas representan un “riesgo inaceptable” para el inicio de AOC:

- Edad  $\geq 35$  años y fumar  $\geq 15$  cigarrillos por día
- Migraña con aura
- Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (edad avanzada, tabaquismo, diabetes e hipertensión)
- Hipertensión (sistólica  $\geq 160$  mmHg o diastólica  $\geq 100$  mmHg)
- Tromboembolismo venoso.
- Cardiopatía Isquémica conocida
- Antecedente de ACV.
- Enfermedad cardíaca valvular complicada (hipertensión pulmonar,

riesgo de fibrilación auricular, antecedentes de endocarditis bacteriana subaguda)

- Cáncer de Mama en curso.
- Cirrosis severa (descompensada).
- adenoma hepatocelular o hepatoma maligno
- Diabetes mellitus de  $> 20$  años de duración o con nefropatía, retinopatía o neuropatía.
- Trastornos convulsivos

Los trastornos convulsivos no son una contraindicación para el uso de AOC. Sin embargo, algunos medicamentos anticonvulsivos inducen enzimas hepáticas que aumentan el metabolismo de los esteroides AOC lo que aumenta el riesgo de ovulación avanzada sangrado vaginal e insuficiencia anticonceptiva.

## EFFECTOS ADVERSOS Y SECUNDARIOS

### Riesgo y Abandono de los AOC

En algunas usuarias los AOC no son agentes inocuos y la tolerabilidad está disminuida. En estos casos, el abandono u olvido de las tomas exponen a la usuaria a un embarazo no deseado.

**La causa más frecuente de fallo del método es el olvido de la toma de las píldoras**

Entre los efectos adversos más importantes se encuentran:  
Fenómenos tromboembólicos, tromboflebitis, flebotrombosis.  
El aumento de la producción de facto-

res de la coagulación por estimulación estrogénica de la síntesis hepática, inducida predispone a la trombosis. Este efecto se observa con mayor frecuencia en los primeros meses de uso y con preparados comerciales que contienen una mayor concentración de estrógenos.

Los factores de riesgo agregados como el tabaquismo, la hipertensión y la edad incrementan el tromboembolismo.

Las mujeres mayores de 35 años con riesgo cierto de enfermedad cardiovascular deben ser aconsejadas médicamente para usar otros métodos de anticoncepción.

### Hipertensión Preexistente

Los anticonceptivos hormonales pueden también complicar o agravar una hipertensión preexistente o leve, por la acción mineralocorticoides de los estrógenos (retención de sodio y agua) y con un incremento de la producción de angiotensinógeno por el hígado.

### Alteraciones Metabólicas: Lípidos y Glucemia

Los AOC pueden afectar negativamente el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, pero por lo general no son clínicamente significativos. Los AOC aumentan los triglicéridos séricos, con un cambio estimado de 25 mg/dL después de seis meses de uso, pero esta diferencia generalmen-

# femiden®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG

te no es clínicamente significativa en mujeres sanas. Se ha demostrado que los AOC aumentan los niveles de insulina y glucosa en plasma y reducen la sensibilidad a la insulina; sin embargo, estos efectos son **insignificantes** para las formulaciones actuales y entre las mujeres de peso normal sin síndrome de ovario poliquístico. No hay evidencia de que el uso de AOC influya en el riesgo de desarrollar diabetes o afecte el control glucémico.

#### Efectos Carcinogénicos:

Los temores iniciales por el uso de anticonceptivos hormonales fueron descartados con el correr de los años, sin embargo, algunas precauciones deben ser tenidas en cuenta.

El efecto estrogénico puede aumentar la aparición de hepatomas benignos.

La incidencia de cáncer de endometrio en edad fértil disminuye.

En la actualidad se acepta que no existe relación entre la incidencia de cáncer de mama y el uso de anticonceptivos hormonales.

Existen varios trabajos con respecto al cáncer de ovario que tienden a demostrar una menor incidencia con el uso de los anticonceptivos, al igual que el cáncer de endometrio.

El uso de anticonceptivos hormonales puede provocar con frecuencia, efectos menores como:

Náuseas, vómitos, mareos, hipersensibilidad de las mamas, aumento de peso y nerviosismo. Se atribuyen a los estrógenos, son de moderada intensi-

dad y tienden a desaparecer en ciclos sucesivos.

Puede presentarse intolerancia a los hidratos de carbono y en pacientes diabéticas puede haber un aumento de las dosis de insulina o hipoglucemiantes orales.

Depresión, fatigabilidad y falta de iniciativa se relacionan con las progestinas.

#### RESUMEN Y RECOMENDACIONES

En caso de tener que seleccionar un AOC con una determinada progestina, podríamos decir que, si el objetivo es controlar el peso corporal, lo ideal es elegir Drospirenona. Si el objetivo es controlar los síntomas asociados a la menstruación (dismenorrea, hipermenorrea, síndrome disfórico menstrual), deberíamos usar un AOC con Dienogest. Si lo importante es un marcado efecto antiandrogénico (hirsutismo, acné, seborrea, ovario poliquístico), lo ideal es usar Ciproterona. Si se busca un efecto anti-androgénico "suave" que favorezca la piel, cabello y dismenorrea, sería conveniente usar la clormadinona. Por supuesto que estas sugerencias responden a casos hipotéticos; la elección del mejor AOC para cada usuaria, requiere de una historia clínica completa, una evaluación clínica y una individualización criteriosa.

Las preocupaciones comunes de los pacientes incluyen el aumento del peso, el estado de ánimo, la libido, la fertilidad futura y los efectos no anticonceptivos. En general, el uso de

AOC posee poco efecto sobre estas variables. Los efectos secundarios tempranos comunes del uso de AOC incluyen náuseas, mastalgia, cefalea y sangrado no programado. Estos síntomas suelen ser leves y se resuelven en unos pocos ciclos. El sangrado no programado también puede ocurrir alejado del inicio de AOC, y también se puede presentar amenorrea.

#### Para concluir:

Según datos relacionados con el riesgo de las píldoras anticonceptivas orales combinadas el riesgo absoluto de eventos tromboticos venosos y arteriales es bajo en la mayoría de las mujeres sanas que no fuman.

Cualquier efecto secundario o riesgos para la salud atribuibles a AOC deben evaluarse contra el riesgo propio de la gestación.

La recomendación y uso de los anticonceptivos hormonales debe realizarse según los **Criterios de Elegibilidad Médica** (MEC; WHO MEC 5th Edition y US MEC 2016). Estos criterios dividen en cuatro categorías de riesgo según el método anticonceptivo y las condiciones médicas subyacentes del paciente.

- El uso de AOC se encuentran contraindicados en enfermedades con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular o tromboembolismo.
- El uso de AOC disminuye los riesgos de cáncer de ovario y endometrio. No está comprobado que los AOC aumenten el riesgo de cáncer de mama.

# femiden®

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG

### Bibliografía consultada

Recommendations for contraceptive use, 3rd edition]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Implementation guide for the medical eligibility criteria and selected practice. Recommendations for contraceptive use guidelines. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018.

Bastianelli C, Farris M, Rosato E, Bro-sens I, Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 1. Effects on metabolism. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(3):315-326.

Contraception: Counseling and selection. Dehlendorf C. Uptodate, June 2020.

De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Piomboni P, Morgante G. Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. HumReprodUpdate. 2016;22(5):634-646.

Cosentino A. Anticoncepción, drospirenona y riesgo de eventos cardiovasculares. Revista AMAA. Volumen 14, N°2 (2016)

## EVALUACIÓN MÓDULO 5

### 1) ¿Cuál es el estradiol más potente combinado en los AOC?

- a) Estradiol Micronizado
- b) 17 B estradiol
- c) Etil Etil Estradiol
- d) Nomegestrol

### 2) En caso de olvido, ¿qué progestina nos otorga mayor margen de eficacia anticonceptiva?

- a) Levonogestrel
- b) Nomegestrol
- c) Dienogest
- d) Drospirenona

### 3) La única píldora indicada en el prospecto (aprobada) para el tratamiento de la endometriosis es:

- a) Dienogest
- b) Drospirenona
- c) Dienogest con drospirenona
- d) Etil Etil Estradiol con Drospirenona

### 4) La triple acción "no anticonceptiva" (antimineralocorticoide, anti-androgénica, antiglucocorticoidea) se observa en la combinación:

- a) EE +Dienogest
- b) EE+ Drospirenona
- c) EE + Levonorgestrel
- d) 17  $\beta$  Estradiol + Nomegestrol

# femiden<sup>®</sup>

ACETATO DE NOMEGESTROL 2,5 MG  
ESTRADIOL 1,5 MG