

Domenech, Pilar

Anticoncepción Hormonal: Farmacología aplicada a la Salud de la mujer

De Leo, Vincenzo, Maria Concetta Musacchio, Valentina Cappelli, Paola Piomboni, and Giuseppe Morgante. 2016. "Hormonal Contraceptives: Pharmacology Tailored to Women's Health." *Human Reproduction Update* 22 (5): 634–46.

Resumen

Los anticonceptivos orales (ACO) son utilizados por el 9% de las mujeres en edad reproductiva, constituyen el método anticonceptivo (MAC) más común en los países desarrollados y el tercero en los países en desarrollo. Es un MAC muy eficaz pero también tiene efectos negativos asociados. Para reducir dichos efectos negativos y maximizar los beneficios, se han desarrollado distintos regímenes y formulaciones. Se realizó una búsqueda en la literatura de los trabajos presentados entre el año 2000 y el 2014 para realizar este análisis.

Formulaciones orales

Existen numerosas drogas que se utilizan hoy en día como ACO y, a su vez, existen diversas formas de combinar el componente estrogénico con el progestágeno, e incluso ACO con progestágenos sólo. Los mismos se pueden utilizar con régimen monofásico, bifásico, trifásico o cuadrifásico.

Como componente estrogénico de los ACO podemos encontrar al etinilestradiol (EE), que es el más parecido al estradiol endógeno. La dosis de EE fue reduciéndose con los años y hoy se encuentra disponible desde una dosis de 35 µg hasta 15 µg. La eficacia de los ACO con 30 µg de EE vs los de 15 y 20 µg fueron similares (0.06-0.88 vs. 0.07-0.88 respectivamente). Existe también un estrógeno natural, el valerato de estradiol (E2V), que se asocia a dienogest (DNG) en regímenes cuadrifásicos 26/2 días o con acetato de nomegestrol en regímenes monofásicos de 24/4 días.

Con respecto a los progestágenos, hay varios disponibles en el mercado hoy en día. El levonorgestrel, que inhibe la secreción de gonadotropina y es anti-estrógeno; el gestodeno, que es un excelente anti-estrógeno; el desogestrel, que tiene poca actividad androgénica y es muy antigonadotrófico; el acetato de clormadinona, con buena acción antiandrogénica; y la drospirenona, que es un derivado de la espironolactona siendo antagonista de la aldosterona sin actividad androgénica ni estrogénica.

Efectos metabólicos y riesgos potenciales

Se ha sabido durante años que los ACO en altas dosis aumentan el riesgo de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, principalmente. Este efecto, se debe a que los estrógenos inducen cierta insulino-resistencia (dosis dependiente), y a que los progestágenos modifican la vida media de la insulina. Hoy en día, la reducción de la dosis de ambos componentes (estrógeno y progestágeno) de los

Domenech, Pilar

ACO, está demostrando menor incidencia de intolerancia a la glucosa. Además, progestágenos con efectos anti-androgénicos producen menor resistencia a la insulina. Con respecto a la diabetes, la Organización Mundial de la Salud (OMS), no contraindica los ACO a bajas dosis mientras que las pacientes no tengan otro factor de riesgo cardiovascular (tabaquismo, menopausia, trombosis, etc). Estudios recientes demostraron que la asociación E2V/DNG tiene menos impacto en el metabolismo y la coagulación que las formulaciones de EE/LNG.

La trombosis es otro riesgo potencial de los ACO, principalmente en los primeros 3 meses de uso, y parece ser mayor con las formulaciones que contienen nuevos progestágenos. Existen reportes que avalan que la drospirenona aumenta el riesgo de trombosis comparado a otros progestágenos, pero la FDA aclara que este riesgo sigue siendo menor al riesgo de trombosis asociado al embarazo y puerperio.

El riesgo de cáncer de mama en mujeres perimenopáusicas asociado al uso de ACO es muy estudiado. Una revisión sistemática y meta-análisis de 44 estudios publicado recientemente muestra un aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes que utilizan ACO (OR=1.08 IC95% 1.00-1.17), pero no hubo relación encontrada entre el riesgo y la duración del uso de los ACO (OR= 0.95 IC95% 0.83-1.09). El riesgo hallado desaparece 10 años post utilización de ACO. En términos absolutos, este aumento de riesgo representa pocos casos extra, ya que la incidencia en este grupo etáreo es muy baja. El aumento de riesgo de cáncer de cuello uterino está reportado en pacientes que utilizaron ACO por más de 5 años y también desaparece luego de 10 años desde el último uso. Recientemente, se le atribuye este riesgo de cáncer al riesgo de contagio de HPV de estas pacientes, ya que no se encontró relación independiente entre este tipo de cáncer y los ACO.

El anticonceptivo correcto

Cada mujer debe poner en la balanza los riesgos y beneficios de cada MAC para elegir el más adecuado para ella, y en el caso de que sea un ACO, también se debe proceder de esa manera.

En el caso de las adolescentes, es importante que el MAC sea de acción prolongada y reversible. Hay que tener en cuenta que no es apropiado administrar ACO antes de los 2 años post-menarca, ya que todavía el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal no está del todo desarrollado y los caracteres sexuales secundarios tampoco. Luego de este período, pueden administrarse formulaciones con estrógenos naturales o bajas dosis de EE. Entre los primeros 5-7 años post-menarca, las pacientes deben mantener un buen tenor estrogénico para no interferir con la formación ósea. Es importante siempre en este grupo el uso del doble método anticonceptivo.

Además de la anticoncepción, existen otros beneficios no contraceptivos de los ACO. Se pueden utilizar para las irregularidades menstruales, para disminuir la cantidad del sangrado menstrual principalmente con la combinación de E2V/DNG, y para la dismenorrea. El síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual también pueden tratarse con ACO ya que se relacionan principalmente con la ovulación. Se

Domenech, Pilar

recomiendan regímenes de 24/4 para lograr menos días sin aporte hormonal o regímenes continuos también.

Los ACO pueden controlar, asimismo, los síntomas causados por el descenso de estrógenos antes del período menstrual, como por ejemplo: cambios de humor, cefaleas, náuseas, dolor mamario, etc. Sirven también para reducir el acné y el hirsutismo, tanto en el contexto de pacientes con síndrome de ovario poliquístico o sin él. Se recomienda que el progestágeno utilizado tenga mínima o nula actividad androgénica, o asociarlos a un anti-andrógeno como flutamida o finasteride.

Otra utilidad de los ACO es el control y sincronización del ciclo en pacientes en tratamiento para fertilidad. El progestágeno dienogest, sólo o en combinación con EE, podría producir una cavidad uterina perfectamente regular previa a la estimulación ovárica.

Efectos colaterales

El spotting es un evento colateral muy molesto para las pacientes, y ocurre más frecuentemente en reducciones de la dosis a 20 µg de EE que a 15 µg. La aparición de amenorrea, sin embargo, fue más frecuente en la formulación de 15 µg de EE.

El aumento de peso podría ser el mayor discomfort asociado a los ACO. Una revisión Cochrane reciente no demostró diferencias en este aspecto entre las distintas combinaciones de ACO. Los estrógenos naturales ofrecen ciertos beneficios desde el punto de vista metabólico y la drospirenona, al ser natriurética, favorece a la eliminación de líquidos. Este efecto anti-mineralocorticoide de la drospirenona, puede evidenciarse únicamente luego de 3 meses de tratamiento. Es importante destacar que en pacientes con IMC > 30 kg/m², el tratamiento con ACO debe monitorearse siempre y cuando la obesidad no se asocie a otro factor de riesgo cardiovascular, en cuyo caso el ACO está contraindicado.

Conclusiones

Los ACO son un MAC muy utilizado pero pueden ser poco tolerados debido a los efectos colaterales. Por este motivo, es adecuado evaluar a cada paciente y a su contexto a la hora de elegir un ACO. Se debe personalizar la elección al máximo para evitar los eventos colaterales que más le molesten a la paciente, controlar los riesgos potenciales oncológicos y cardiovasculares según su historia clínica, y lograr la mayor eficacia anticonceptiva posible.

Los ACO reducen el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colon; mientras que aumentan el riesgo de cáncer de mama aunque en la población en edad fértil el mismo es muy bajo. El uso prolongado de ACO puede asociarse a mayor riesgo de contagio de HPV de alto riesgo, por lo tanto, riesgo aumentado de cáncer de cuello uterino.

El CDC contraindica los ACO a pacientes mayores de 35 años con algún factor de riesgo cardiovascular.