Suplemento
Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S1-S12.

Anticoncepción oral libre de estrógenos

Oral estrogen free contraception.

Cuauhtémoc Celis-González,[1] Santiago Palacios,[2] Marta Durand-Carbajal,[3] Pedro Antonio-Regidor[4]

Resumen

ANTECEDENTES: Las píldoras de solo progestágeno, tradicionalmente se han asociado con un control del ciclo insuficiente, reglas estrictas para la ingesta y con indicación exclusiva para las mujeres con contraindicaciones para los estrógenos.

OBJETIVO: Revisar la evolución de los anticonceptivos de solo progestágeno en relación con su formulación, limitaciones e indicaciones.

MÉTODO: Búsqueda en las bases de PubMed de artículos originales publicados entre 1980 y 2019 con los MeSH: Estrogen-free oral hormonal contraception; Progestogen-only contraceptives; antimineralocorticoide estrogen; Drospirenone.

RESULTADOS: Se encontraron 65 artículos y se descartaron 34 por limitaciones en la metodología, poblaciones de estudio limitadas, o no representativas.

CONCLUSIONES: Los anticonceptivos con solo progestágeno, que contienen levonorgestrel, acetato de noretisterona o desogestrel, tradicionalmente se han asociado con reglas estrictas de horario para su ingesta y un patrón de sangrado subóptimo. La drospirenona es un progestágeno y anticonceptivo libre de estrógeno en dosis de 4 mg en un régimen 24/4. La molécula tiene propiedades antigonadotrópicas, antimineralocorticoides, antiestrogénicas y antiandrogénicas. Los estudios clínicos han demostrado eficacia comparable a los anticonceptivos orales combinados, una tasa nula de efectos secundarios cardiovasculares, en particular eventos tromboembólicos y un patrón de sangrado favorable.

PALABRAS CLAVE: Progestágenos; contraindicación de estrógenos; anticonceptivos orales, combinados; progestinas; desogestrel; levonorgestrel; noretindrona; drospirenona.

Abstract

BACKGROUND: Progestogen-only pills have traditionally been associated with insufficient cycle control, strict rules for intake and with exclusive indication for women with estrogen contraindications.

OBJECTIVE: To review the evolution of progestogen-only contraceptives in relation to their formulation, limitations and indications.

METHOD: Search PubMed bases for original articles published between 1980 and 2019 with the MeSH: Estrogen-free oral hormonal contraception; Progestogen-only contraceptives; estrogen antimineralocorticoid; Drospirenone

RESULTS: 65 articles were found and 34 were discarded due to limitations in the methodology, limited or non-representative study populations.

CONCLUSIONS: Progestogen-only contraceptives, which contain levonorgestrel, norethisterone acetate or desogestrel, have traditionally been associated with strict schedule rules for intake and a suboptimal bleeding pattern. Drospirenone is a progestogen and estrogen-free contraceptive at a dose of 4 mg in a 24/4 regimen. The molecule has antigonadotropic, antimineralocorticoid, antiestrogenic and antiandrogenic properties. Clinical studies have demonstrated efficacy comparable to combined oral contraceptives, a zero rate of cardiovascular side effects, in particular thromboembolic events and a favorable bleeding pattern.

KEYWORDS: Progestogen; Estrogen contraindications; Contraceptives, Oral, Combined; Progestins; Desogestrel; Levonorgestrel; Norethindrone; Drospirenone.

[1]Ginecoobstetra.
[2]Director del Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España.
[3]Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Biología de la Reproducción.
[4] Exeltis, México.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia
Pedro Antonio Regidor
pedro-antonio.regidor@exeltis.com

Este artículo debe citarse como
Celis-González C, Palacios S, Durand-Carbajal M, Antonio-Regidor P. Anticoncepción Oral libre de estrógeno. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S1-S12.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i-Supl1.3856

Los anticonceptivos con solo progestágeno, que contienen levonorgestrel, acetato de noretisterona o desogestrel tradicionalmente se han asociado con reglas estrictas de horario para su ingesta y un patrón de sangrado subóptimo.[1] La ingesta en horario fijo, particularmente para la formulación de levonorgestrel, cuya variación horaria permitida es de 3 horas, y el consumo estricto de las píldoras retrasadas u olvidadas, exige un alto nivel de disciplina por parte de las usuarias. Esta situación puede conducir a un mal apego al tratamiento y, por lo tanto, a falla del anticonceptivo.[1] Otra desventaja de esa formulación son las irregularidades menstruales, que se traducen en interrupción del método.[1] Estos cambios incluyen: sangrado irregular, ciclos cortos o largos, manchado, sangrado prolongado o amenorrea. En general, los anticonceptivos con solo progestágeno se asocian con más días de sangrado y manchado que los anticonceptivos orales combinados, pero esto también depende de la cantidad y tipo de estrógeno. Los anticonceptivos orales combinados también se asocian con sangrados uterinos irregulares en los primeros tres meses de consumo en máximo 35% de los casos (Desogestrel Study Group 1999).[2]

Desogestrel 0.075 mg es una píldora libre de estrógeno: una alternativa segura y eficaz[2,3,4] con un margen de efectividad más estrecho después de 12 horas de ingesta olvidada *vs* las 24 horas de otras formulaciones combinadas y mayor tasa de interrupción debido a las irregularidades del ciclo.[1,5,6]

Esquema 24/4 de drospirenona 4 mg

La drospirenona, no micronizada, de 4 mg tiene las siguientes características:

1. Eficacia anticonceptiva comparable a la de los anticonceptivos orales combinados.
2. Mejor perfil de sangrado en comparación con otras formulaciones libres de estrógeno. Su régimen es de 24 días consecutivos de ingesta de comprimidos, seguido de 4 días de placebo, para inducir sangrados programados y reducir los no programados y los manchados.
3. La formulación de 4 mg de drospirenona tiene una ventana de seguridad de 24 horas al olvidar la ingesta de comprimidos: una ventaja no sólo en comparación con los anticonceptivos de solo progestágeno existentes, sino también con casi todos los anticonceptivos orales combinados.
4. Perfil de seguridad favorable, sobre todo un riesgo bajo de efectos secundarios cardiovasculares; por ejemplo, eventos tromboembólicos venosos o arteriales que se asocian clásicamente con los estrógenos de la anticoncepción.
5. Ventaja de los efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos.
6. Apego y aceptación debido a la idoneidad de su administración.

Propiedades farmacológicas de la píldora de solo drospirenona

Es un progestágeno sintético, perteneciente al grupo de la espirolactona. A diferencia de otros progestágenos, este compuesto tiene actividades parciales antimineralocorticoides, antiestrogénicas, antiandrogénicas y antigonadotrópicas.[7] Su perfil bioquímico y farmacológico coincide con el de la progesterona. Estas propiedades ofrecen ventajas en relación con otros progestágenos, como desogestrel.[8,9]

Los estudios de las interacciones de los receptores de esteroides en animales y seres humanos muestran que el perfil bioquímico de este compuesto es similar al de la progesterona. Los resultados indican que ambos progestágenos

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3856

tienen altas afinidades de unión al receptor mineralocorticoide y una afinidad similar al receptor de andrógenos. Además, la afinidad relativa con el receptor de glucocorticoides es baja.[7]

Farmacocinética

Puesto que los resultados de los estudios preclínicos iniciales predijeron que 4 mg del compuesto proporcionarían un área bajo la curva en el rango de 3 mg con 0.02 mg de etinil estradiol, se eligió la dosis de 4 mg. Estos resultados se lograron porque el compuesto tiene farmacocinética lineal.[8]

En un estudio se comparó la biodisponibilidad de la dosis de 4 mg de drospirenona no micronizada con un combinado de 3 y 0.02 mg de etinil estradiol, en condiciones de ayuno y después de administraciones únicas y repetidas. Se demostró que la farmacocinética de la dosis de 4 mg permaneció lineal en el tiempo, lo que genera una cinética con concentraciones máximas más bajas, a pesar de la dosis de 4 mg, en comparación con 3 y 0.02 mg de etinil estradiol. A pesar de la dosis más alta de drospirenona en la nueva formulación, la exposición sistémica, después de la administración repetida, fue menor (77% de biodisponibilidad) en comparación con 3 y 0.02 mg de etinil estradiol.[10] Esto puede ser causado por el efecto inhibitorio del etinil estradiol en la sulfotransferasa (SULT1A1). La enzima participa en el eje metabólico de la drospirenona, que cataliza la formación del metabolito 4.5-dihidro-drospirenona-3-sulfato.[8,11]

Eficacia

Estudios de fase II

El efecto antigonadotrópico de la dosis de 4 mg de drospirenona se demostró en estudios de fase II. La inhibición de la ovulación (concentraciones sanguíneas de progesterona inferiores a 16 nmol/L) se demostró en 100% de las mujeres del estudio (n = 20) durante un periodo de dos ciclos.[11]

Esos resultados se confirmaron en un estudio posterior que evaluó la inhibición de la ovulación con la dosis de 4 mg durante dos ciclos en un régimen de 24/4 días en mujeres sanas de 18 a 35 años *versus* una administración continua de desogestrel 0.075 mg.[12]

Los resultados mostraron que la inhibición de la ovulación, según el *score* de Hoogland[13] (tamaño del folículo, concentraciones de progesterona y 17ß-estradiol) fue de 100% en el ciclo 1 en ambos grupos y de 96.3% en ambos grupos en el ciclo 2, con sospecha de ovulación en cada uno de los grupos (Hoogland puntuación 6). Las puntuaciones de Landgren[13] fueron negativas y, por lo tanto, la ovulación no pudo verificarse definitivamente. En este sentido, la tasa de inhibición de la ovulación en ambos grupos fue de 100%.[12] Con estos resultados se demuestra que la dosis de 4 mg de drospirenona inhibe eficazmente la ovulación.

Inhibición de la ovulación a pesar de la ingesta tardía de la dosis de 4 mg de drospirenona

La eficacia de los anticonceptivos orales para inhibir la ovulación puede afectarse cuando hay un retraso en la ingesta de las píldoras. En la práctica clínica, el olvido de la píldora es común, en algunos estudios incluso del 50% de una o más píldoras por ciclo.[14] Los anticonceptivos de solo progestágeno tradicionales, como los que contienen 0.03 mg de levonorgestrel, permiten un retraso de solo 3 horas, mientras que desogestrel tiene un límite de 12 horas de retraso y en los anticonceptivos orales combinados el retraso permitido es de 12 horas (24 horas en los casos de 3 mg drospirenona con 0.02 mg de etinil estradiol).[5]

En este contexto, se diseñó un estudio abierto, con asignación al azar, con el propósito de eva-

luar el potencial de mantener la inhibición de la ovulación en mujeres jóvenes sanas (n = 127), a pesar de varios días con 24 horas de retraso en la ingesta de la dosis de 4 mg de drospirenona.[15]

Las mujeres incluidas en el estudio se asignaron al azar a dos grupos que ingirieron la dosis de 4 mg de drospirenona durante 2 ciclos (24/4). En el grupo A (n = 62) los retrasos en la ingesta se programaron los días 3, 6, 11 y 22 durante el ciclo 2; mientras que en el grupo B (n = 65) el retraso de la ingesta se programó en el ciclo 1, en los mismos días que para el ciclo 2. La ovulación se definió como persistencia o desaparición de un gran folículo y concentraciones de progesterona superiores a 5 ng/mL durante al menos cinco días consecutivos. El análisis de los resultados mostró una tasa de ovulación global de 0.8% (IC95%). Solo una participante en el grupo A cumplió con los criterios de ovulación durante el ciclo 2. Con estos datos pudo demostrarse que la tasa de ovulación con la dosis de 4 mg fue mucho menor que la del progestágeno tradicional (30-40%); fue comparable o, incluso, ligeramente inferior a la tasa de ovulación de los anticonceptivos orales combinados (1.1 – 2.0%) y la tasa de ovulación de 0.075 mg de desogestrel después de tres retrasos programados de 12 horas (1.0%).[15]

Estudios de fase III

Eficacia anticonceptiva de la dosis de 4 mg de drospirenona: índice de Pearl

La eficacia anticonceptiva de la dosis de 4 mg de drospirenona está respaldada por ensayos clínicos de fase III, que incluyeron dos estudios europeos.[16,17]

El criterio principal de eficacia fue el índice de Pearl global, calculado de la siguiente manera:

índice de Pearl general-cantidad de embarazos-1300/cantidad de ciclos de medicación.

El indicador de rendimiento general incluyó todos los embarazos ocurridos durante el estudio. Los embarazos posteriores a la terminación anticipada del estudio se excluyeron de los cálculos.

El primer estudio efectuado en Europa evaluó la eficacia anticonceptiva de la dosis de 4 mg de drospirenona en 13 ciclos. Se analizaron 713 participantes y 7638 ciclos de tratamiento con la dosis de 4 mg de drospirenona. Durante el tratamiento tres participantes menores de 35 años quedaron embarazadas en los ciclos 2, 3 y 13, respectivamente. El índice de Pearl global fue de 0.51 (IC95%: 0.1053-1.4922), mientras que el índice de Pearl ajustado, incluyendo anticoncepción adicional y actividad sexual, fue de 0.54.[16]

El segundo estudio evaluó la eficacia anticonceptiva de la dosis de 4 mg de drospirenona en 9 ciclos *versus* 0.075 mg de desogestrel. Se analizaron 858 participantes con 6691 ciclos de 4 mg de drospirenona y 332 participantes con 2487 ciclos de 0.075 mg de desogestrel. Cinco participantes del grupo de 4 mg de drospirenona (0.6%) quedaron embarazadas *vs* 1 participante con 0.075 mg de desogestrel (0.3%). El índice de Pearl general fue de 0.97 (IC95%: 0.3154-2.2671] con 4 mg de drospirenona y 0.52 (IC95%: 0.0132-29124) para el grupo de 0.075 mg de desogestrel.[17]

El análisis agrupado de ambos estudios mostró un índice de Pearl global de 0.72 (IC95%: 0.3133-1.4301) (14329 ciclos de 4 mg de drospirenona) y un índice de Pearl ajustado de 0.7898 (IC95%: 0.3410-1.5562).[17]

En el subgrupo de mujeres menores de 35 años, el cálculo del índice de Pearl global mostró resultados similares para las 1251 participantes: el índice de Pearl general (basado en 11145 ciclos) fue de 0.9332 (IC95%: 0.4029-1.8387). El índice

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3856

de Pearl ajustado (que se basó en 10173 ciclos) fue de 1.0223 (IC 95%: 0.4414-2.0144).[17]

Los resultados de ambos estudios revelan que la eficacia anticonceptiva de la dosis de 4 mg de drospirenona 4 mg es semejante a la de los anticonceptivos orales combinados. **Cuadro 1**

Perfil de sangrado

La comparación entre la dosis de 4 mg de drospirenona y 0.075 mg de desogestrel con respecto al control del ciclo se planificó y se realizó en un estudio con 9 ciclos. La proporción de mujeres con sangrado y manchado

Cuadro 1. Datos del índice de Pearl

	Estadística	Estudio 1	Estudio 2		Análisis agrupado
		Dosis de 4 mg de drospirenona (n = 713)	Dosis de 4 mg de drospirenona (n = 858)	Desogestrel 0.075mg (n = 332)	Drospirenona 4 mg Total (n = 1.571)
Índice global de Pearl					
Total de ciclos de exposición	N	7.638	6.691	2.487	14.329
Embarazo	n (%)	3 (0·4%)	5 (0·6%)	1 (0·3%)	8 (0·5%)
Índice de Pearl	%	0.5106	0.9715	0.5227	0.7258
IC95%	Límite inferior-Límite superior	0.1053/1.4922	0.3154/2.2671	0.0132/2.9124	0.3133/14301
Índice de Pearl después de corrección con anticoncepción adicional y estado de actividad sexual					
Total de ciclos con actividad sexual y sin métodos anticonceptivos adicionales	N	7.191	5.977	2.224	13.168
Embarazo	n (%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (0.5%)
Índice de Pearl después de corrección con anticoncepción adicional y estado de actividad sexual	%	0.5423	1.0875	0.5845	0.7898
IC95%	Límite inferior-Límite superior	0.1118/1.5850	0.3531/2.5379	0.0148/3.2568	0.3410/1.5562
Índice de Pearl con fallas del método					
Total de ciclos de medicación perfectos	N	6.101	4.641	1.816	10.742
Embarazo	n (%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	8 (0.5%)
Error de método Índice de Pearl	%	0.6392	1.4006	0.7159	0.9682
IC95%	Límite inferior-Límite superior	0.1318/1.8681	0.4548/3.2684	0.0181/3.9885	0.4180/1.9077
Tasa general de embarazos					
	%	0.50%	0.70%	0.34%	0.72%
IC95%	Límite inferior-Límite superior	0.00/1.07%	0.09/1.31%	0.00/1.01%	0.17/1.27%

disminuyó de 69.7 % en el ciclo 2 a 56.3% en el ciclo 9 en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona y de 74.0 a 45.3% en el grupo de 0.075 mg de desogestrel. La cantidad media general de días de sangrado y manchado disminuyó de 10 días (primer periodo de referencia: ciclos 2 a 4) a 6 días (último periodo de referencia: ciclos 7 a 9) en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona y de 12 a 7 días en el grupo de 0.075 mg de desogestrel. De estos cálculos, el manchado prevaleció sobre el sangrado. Las diferencias fueron estadísticamente significativas para el primer periodo examinado (ciclos 2-4). Además, la tasa de pacientes con sangrado prolongado (más de 10 días) fue significativamente menor en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona *versus* el grupo de 0.075 mg de desogestrel para los ciclos 5 a 9 ($p < 0.001$). El porcentaje de mujeres que abandonaron el estudio clínico por sangrados anormales fue de 3.2% de las participantes que recibieron dosis de 4 mg de drospirenona, en comparación con 6.6% de mujeres que tomaron 0.075 mg de desogestrel ($p < 0.001$).[18]

Las diferencias entre los patrones de sangrado pueden explicarse considerando el régimen diferente de los dos medicamentos anticonceptivos analizados. Los sangrados programados solo se documentaron en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona.

Los resultados demostraron que el control del ciclo con dosis de 4 mg de drospirenona es superior a 0.075 mg de desogestrel. Se observó una disminución general de la incidencia de sangrado y sangrado no programado desde el principio hasta el último ciclo analizado. Las mujeres que recibieron dosis de 4 mg de drospirenona mostraron, en comparación con las que tomaron 0.075 mg de desogestrel: *a)* menos días de sangrado total, *b)* sangrado menos prolongado y *c)* menos eventos adversos asociados con el sangrado.[18] **Cuadro 2**

Drospirenona 4 mg en adolescentes

Este estudio[19] se diseñó para evaluar, prospectivamente, la seguridad y tolerabilidad de la dosis de 4 mg de drospirenona (24/4) en 111 adolescentes de 12 a 17 años. El estudio consistió en seis ciclos de 28 días y una extensión opcional de 7 ciclos. Las adolescentes que reportaron dismenorrea antes del inicio del estudio fueron 47 (46.1%). Al final del ciclo solo 14 (29.8%) adolescentes informaron dismenorrea. La cantidad de usuarias que tomaron analgésicos para la dismenorrea también disminuyó.

Solo 5 adolescentes (4.9%) no concluyeron el ensayo debido a sangrado irregular y un caso (1.0%) de amenorrea.

No se registraron efectos secundarios graves relacionados con el anticonceptivo, ni embarazos. Al finalizar el estudio 82.4% de las adolescentes calificaron la tolerabilidad de la drospirenona como "excelente" o "buena".[19]

Seguridad cardiovascular: parámetros hemostáticos

Un estudio a largo plazo evaluó la repercusión de la dosis de 4 mg de drospirenona en los factores de coagulación y los posibles riesgos trombóticos desde el punto de vista hemostático.[20] Se incluyeron 39 pacientes, que tomaron dosis de 4 mg de drospirenona (Drosperinone Only Pill = DOP por sus siglas en inglés) en esquema 24/4, y 29 pacientes que tomaron 0.075 mg diarios de desogestrel durante un periodo continuo de 9 ciclos. Los parámetros hemostáticos evaluados fueron: resistencia a la proteína C activada (PCA), antitrombina III (ATIII), D-dímero, proteína C reactiva (PCR) y factores de coagulación VII y VIII.[20]

Los valores basales del factor de coagulación VII fueron más bajos en el grupo de dosis de 4 mg de

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3856

Cuadro 2. Mediana de días de sangrado o manchado y de días de sangrado o manchado no programados por periodo de referencia (Estudio 1 y Estudio 2) y abandono del estudio asociado con sangrado uterino anormal

	Estadística	Estudio 1	Estudio 2	
		Drospirenona 4 mg (n = 713)	Drospirenona 4 mg (n = 858)	Desogestrel 0.075 mg (n = 332)
Ciclos 2-4	n/N (%)	11.0 (1.5%)	10.0 (1.2%) [b]	12.0 (3.6%)
Ciclos 5-7	n/N (%)	8.0 (1.1%)	6.0 (0.7%)	7.0 (2.1%)
Ciclos 8-10/7-9 [a]	n/N (%)	6.0 (0.8 %)	6.0 (0.7%)	7.0 (2.1%)
Ciclos 11-13	n/N (%)	5.0 (0.7%)		
Imprevistas				
Ciclos 2-4	n/N (%)	6.0 (0.8%)	5.0 (0.6%) [c]	12.0 (3.6%)
Ciclos 5-7	n/N (%)	5.0 (0.7%)	4.0 (0.5%) [b]	7.0 (2.1%)
Ciclos 8-10/7-9 [a]	n/N (%)	3.0 (0.4%)	4.0 (0.5%) [b]	7.0 (2.1%)
Ciclos 11-13	n/N (%)	3.0 (0.4%)		
Abandono del estudio asociado con sangrado anormal	n/N (%)	30 (4.2%)	28 (3.3%)	22 (6.6%)

[a] Ciclos 8-10 para el Estudio 1; ciclos 7-9 para el Estudio 2.
[b] $p < 0.05$ para 4 mg de drospirenona *vs* desogestrel.
[c] $p < 0.001$ para 4 mg de drospirenona *vs* desogestrel.

drospirenona (1.12, SD 0.2486) en comparación con el grupo desogestrel 0.075 mg (1.24, SD 0.2607). Los valores medios de factor de coagulación VII fueron comparables entre los dos grupos, pero la diferencia entre el valor basal y el final fue más pronunciada con dosis de 4 mg de drospirenona, donde la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.0088$). La proteína C reactiva media basal, en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona (1.14, SD 0.2052), también fue menor que en el grupo de desogestrel 0.075 mg (1.29, SD 0.2447, $p = 0.0069$). Los cambios en los valores finales fueron idénticos (1.10, SD 0.1688) para dosis de 4 mg de drospirenona *vs* 0.075 mg de desogestrel (1.13, SD 0.2230) para el factor VII. La diferencia en el cambio medio de basal al final fue de 0.03 para la dosis de 4 mg de drospirenona *vs* 0.15 para 0.075 mg de desogestrel ($p = 0.0249$) para la actividad de la proteína C. Los cambios durante el estudio son atribuibles a diferencias en las concentraciones de referencia. Se observó una reducción significativa del dímero D en el grupo de 4 mg de drospirenona. Los valores basales de 264.9 ng/mL cayeron a 215.0 ng/mL mientras que en el grupo de desogestrel hubo un aumento de 201.4 ng/mL a 281.5 ng/mL. Esto muestra un efecto en la producción de fibrina. Los resultados del estudio mostraron que la dosis de 4 mg de drospirenona no influyó en los parámetros hemostáticos y no afectó el equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes.

Seguridad cardiovascular: efectos en la hipertensión leve

La administración de drospirenona durante 6 meses, en combinación con estrógenos, se asocia con una ligera disminución de la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con combinados con levonorgestrel.[21] Este ligero efecto en la presión arterial también se demostró cuando se compararon 3 mg de drospirenona con 150 mcg de desogestrel.[22] Estos hallazgos se asocian con la acción antimineralocorticoide de la drospirenona.

Los efectos de la dosis de 4 mg de drospirenona en la presión arterial se analizaron en los dos estudios de índice de Pearl. En el primer estudio se observó una disminución media de 8 mmHg en la presión arterial sistólica y de 5 mmHg en la diastólica de las participantes que tenían valores basales de presión arterial sistólica superiores a 120 y hasta 130 mmHg o presión arterial diastólica superiores a 80 hasta 85 mmHg. En el grupo de participantes con presión arterial sistólica basal menor de 120 mmHg y diastólica menor de 80 mmHg, el cambio medio absoluto fue de 0.00 mmHg para ambas.

Los datos del segundo estudio demostraron que 99.2% de las participantes con presión arterial sistólica basal de 120-130 mmHg o diastólica de 80-85 mmHg (n = 171) experimentaron una disminución media de 7.0 mmHg con dosis de 4 mg de drospirenona y de 8.0 mmHg con 75 mcg de desogestrel. En las participantes con valores basales de presión arterial sistólica menor de 130 mmHg y diastólica menor de 85 mmHg el cambio medio absoluto fue de 0.00 mmHg para ambas con uno y otro medicamento.

Concentraciones de estradiol y hueso

La drospirenona es un progestágeno que, además de otros mecanismos, bloquea la producción de GnRH.[8] La reducción de los valores de estrógenos y falta de cambios en las concentraciones de FSH, el efecto antiandrogénico y la actividad antimineralocorticoide de drospirenona pueden tener diferentes efectos en la densidad mineral ósea.[23] Un estudio con 64 voluntarios[16] mostró que las concentraciones de estradiol en el día 24 del segundo ciclo eran menores de 51 pg/mL y superiores a las del día 3 del primer ciclo, que pueden considerarse valores iniciales. Eso significa que un tratamiento de 24 días con dosis de 4 mg de drospirenona no tuvo ninguna repercusión en la disminución de las concentraciones de estradiol inferiores a las iniciales del día 3. La diferencia, en términos de concentraciones de estradiol *versus* el grupo de control de 0.075 mg de desogestrel en el día 24 del segundo ciclo no fue estadísticamente significativa.

Con este régimen de dosificación recomendado (24/4) el ovario puede producir, de nuevo, estradiol endógeno porque esos cuatro días deberían ser suficientes para obtener un aumento en la FSH. Esto puede observarse en los valores de estradiol del día 3 del segundo ciclo, que son más altos que los valores del día 27 del primer ciclo. Este régimen de dosificación diferente (24/4 días de régimen de dosis de 4 mg de drospirenona *versus* 28 días régimen de desogestrel 0.075mg) de nuevo conduce a valores más altos de estradiol al final del ciclo 2, en comparación con el día 3 del segundo ciclo.

Los valores de estradiol en el día 3 del primer ciclo fueron 36.7 pg/mL en el grupo que recibió dosis de 4 mg de drospirenona, con un valor medio total inferior a 51 pg/mL (19 casos) y 49.2 pg/mL en el día 27 del segundo ciclo. Esto significa que no se espera una reducción de la densidad mineral ósea en este subgrupo de mujeres.

Los datos disponibles para otros progestágenos relativos a sus respectivas concentraciones de estradiol y la formación de la densidad mineral ósea también se centra en los primeros días de tratamiento (valores basales) y los últimos datos al final. En el estudio a largo plazo de la dosis de 2 mg de dienogest durante 12 meses en el tratamiento de la endometriosis se describió un valor final medio de 37 pg/mL, y este valor no causó ninguna pérdida en la densidad mineral ósea.[24] Las concentraciones de estradiol en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona son, después del tratamiento, equivalentes a los de 2 mg de dienogest y estadísticamente no son diferentes de las de 0.075 mcg de desogestrel (54.4 pg/mL).[2]

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3856

La dosis de 4 mg de drospirenona no suprime las concentraciones de estradiol por debajo de 30 pg/mL. Esto se considera el corte para que el hueso comience con la actividad osteoblástica, como se demostró en el estudio de Doran y su grupo donde los hombres pretratados con GnRH-a recibieron el SERM raloxifeno y este creó un efecto agonista en el hueso solo si los valores basales medios eran inferiores a 26 pg/mL. Si los valores eran superiores a 26 pg/mL raloxifeno actuó como antagonista.[25]

La hipótesis de la ventana de oportunidad parece validarse en varios estudios y valores de 49 pg/mL después del tratamiento con dosis de 4 mg de drospirenona o 37 pg/mL después del tratamiento con 2 mg de dienogest[23] o 28 pg/mL que son descritos como seguros para la densidad mineral ósea.[26]

Seguridad endometrial

El consumo de anticonceptivos orales combinados se asocia con cambios en la histología endometrial; por ejemplo, la inhibición del crecimiento y la diferenciación glandular. Como resultado, se convierte en un endometrio inactivo y con apariencia de atrofia para muchas mujeres. En general, el efecto de los anticonceptivos orales combinados en el endometrio es causado por el componente progestágeno, cuyos efectos son mediados a través del receptor de progesterona.[27] La toma de 3 mg de drospirenona en combinación con 0.03 mg etinil estradiol en mujeres con antecedentes de sangrado regular, durante 13 ciclos, llevó a un endometrio con apariencia de atrofia en 63% de las usuarias, y a una reducción del tamaño y cantidad de glándulas endometriales.[28]

Durante el programa de desarrollo clínico de la dosis de 4 mg de drospirenona se evaluó el espesor endometrial en un estudio específico que evaluaba la seguridad endometrial. El espesor máximo promedio fue de 5.5 cm y después del tratamiento de 13 ciclos se observó una reducción media de 2.5 cm. En ese estudio se tomaron biopsias y se evaluaron los cambios endometriales, no se detectó hiperplasia después de un año de tratamiento.

Eventos tromboembólicos

A lo largo del programa de desarrollo clínico de la dosis de 4 mg de drospirenona (más de 20 000 ciclos) no se reportó ningún caso de tromboembolismo venoso y arterial. Tampoco casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia pulmonar.[16]

En la fase III de los tres ensayos clínicos efectuados en Europa[16] y Estados Unidos (aún no publicados) se evaluó una cantidad significativa de participantes con factores de riesgo cardiovasculares. En Estados Unidos, al menos 367 participantes (36.5%) tuvieron un factor de riesgo tromboembólico, mientras que, en los estudios de Europa, las participantes con un factor de riesgo fueron 139 (16.2%) y 104 (14.6%), respectivamente.

Estos datos confirman los efectos neutros en los parámetros hemostáticos de la dosis de 4 mg de drospirenona reportados en un estudio a largo plazo.[20] Por lo tanto, la dosis de 4 mg de drospirenona puede considerarse una opción anticonceptiva segura que puede indicarse a mujeres con factores de riesgo tromboembólico, sin aumentar las tasas de eventos tromboembólicos venosos o arteriales.

El hábito tabáquico en mujeres mayores de 35 años representó el factor de riesgo más común en los estudios de Europa, con 10.1% y 12%, respectivamente. En el estudio de Estados Unidos la incidencia de este riesgo fue de 5.1%. El índice de masa corporal mayor de 30 kg/m^2 fue el factor de riesgo más común en las participantes

del ensayo clínico de Estados Unidos, que representó 35% de las participantes. El porcentaje registrado en los estudios de Europa fue de 5.8 % y de 3.5%, respectivamente.

Eficacia en población obesa

La obesidad o el sobrepeso representan una de las condiciones de salud prevenibles más importantes, que afecta a 1400 millones de adultos en todo el mundo y casi 300 millones de ellos son mujeres.[29] Las personas obesas tienen algunos cambios fisiológicos en comparación con las de peso normal: aumento de enfermedades cardiacas o alteraciones de las funciones de las enzimas hepáticas. Algunos de esos cambios tienen el potencial de afectar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos, lo que puede afectar su eficacia.[29] Muchos estudios evidencian que la obesidad puede aumentar algunas fallas de los anticonceptivos hormonales, lo que implica un aumento de los embarazos no planificados en mujeres obesas, en comparación con la población no obesa. El norgestimato o la noretindrona, en combinación con etinil estradiol, se asoció con un ligero aumento estadístico del riesgo relativo de embarazo; sobre todo en grupos con más de 70 kg o IMC mayor de 25 kg/m^2.[30]

La eficacia anticonceptiva en mujeres con sobrepeso se confirmó en un análisis de índice de Pearl de los estudios de Europa con 4 mg de drospirenona. En el grupo de participantes con un IMC de 25-30 kg/m^2 (n = 301) se notificaron 4 embarazos (IP = 1.89), mientras que en el subgrupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 no se registró ningún embarazo (IP = 0.0).

Cambios en el peso corporal

En general, durante el primer estudio europeo no hubo cambios en el peso corporal o IMC con dosis de 4 mg de drospirenona para el subgrupo de participantes con IMC menor de 30 kg/m^2. Los valores medios de peso corporal y cambio total del IMC desde el inicio del estudio hasta el final fueron de 0.00; mientras que para el subgrupo con IMC mayor de 30 kg/m^2, el promedio de peso corporal disminuyó en 1.00 kg y el promedio del IMC lo hizo en 0.40 kg/m^2.

Durante el segundo estudio europeo no hubo cambios en el peso corporal o el IMC a lo largo del tiempo para el subgrupo de mujeres con IMC menor de 30 kg/m^2; en el caso de IMC mayor de 30 kg/m^2 en el grupo de dosis de 4 mg de drospirenona, los cambios promedio para el peso corporal y el IMC fueron de 0.0, mientras que para el grupo de 0.075 mg de desogestrel fueron de 0.5 kg y 0.20 kg/m^2, respectivamente. Sin embargo, debido a las pocas participantes en el subgrupo con IMC mayor de 30 kg/m^2 la relevancia de estas diferencias es limitada.

CONCLUSIONES

Los progestágenos con o sin estrógeno desempeñan un papel decisivo en la anticoncepción. A pesar de que son diferentes en estructura y en su perfil de acción, exhiben un modo de efectividad multimodal en la anticoncepción. Además del efecto progestacional, cada progestágeno tiene un perfil de efectos parciales debido a su afinidad por receptores de otras hormonas esteroides que tienen la máxima relevancia cuando se indican en la clínica y aportan ventajas adicionales no anticonceptivos a las usuarias o, por el contrario, posibles efectos secundarios determinados por esto. Hay progestágenos con marcada acción estrogénica o androgénica, o un perfil más parecido al de la progesterona natural, como la drospirenona.

La opción anticonceptiva de drospirenona libre de estrógeno ha demostrado las ventajas de sus efectos antimineralocorticoides, antigluco-

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3856

corticoides y antiandrogénicos pero con una formulación de esquema 24/4 que demostró una eficacia comparable a la de los anticonceptivos orales combinados en términos de índice de Pearl y mejor perfil de sangrado *versus* otros progestágenos.

Aún no se dispone del anticonceptivo perfecto pero la *Drosperinone Only Pill* (DOP) promete ser el anticonceptivo de primera elección porque es seguro y eficaz en todas las etapas de la edad reproductiva, incluidas las de la lactancia materna y la adolescencia.

En este sentido, la FDA recientemente (mayo de 2019) aprobó este nuevo anticonceptivo para todas las mujeres basado en ensayos clínicos de fase III que incluyeron a la población adolescente. Este hecho sin precedentes en la historia de la aprobación de anticonceptivos en todo el mundo posiciona a la drospirenona como la opción anticonceptiva ideal para adolescentes de entre 12 y 17 años.[31]

Con base en los datos de seguridad, la drospirenona puede indicarse a todas las mujeres, independientemente de su estado de salud o enfermedad, pues ofrece tasas adecuadas de seguridad y tolerabilidad. Incluso, en mujeres con múltiples factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión, hiperglucemia, enfermedad hepática o tabaquismo, su perfil de seguridad fue adecuado en los estudios.

En contraste con los estudios que demuestran riesgo de trombosis con diversas progestinas existentes en el mercado en preparaciones combinadas con estrógenos, Regidor y su grupo[19] no mostraron efecto en los parámetros hemostáticos con drospirenona. A lo largo del programa de desarrollo clínico de la dosis de 4 mg de drospirenona (más de 20,000 ciclos de exposición) no se reportó ningún caso de tromboembolismo venoso o arterial.[16]

REFERENCIAS

1. de Melo NR. Estrogen-free oral hormonal contraception: benefits of the progestin-only pill. Womens Health (Lond). 2010; 6 (5): 721-35. doi: 10.2217/whe.10.36.
2. Rice, et al. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 mg and levonorgestrel 30 mg daily. Hum Reprod. 1999 Apr; 14 (4): 982-5.
3. Sarfati J, et al. Impact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density. Joint Bone Spine. 2009 Mar; 76 (2): 134-8. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.09.014
4. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. Hum Reprod 1996 Apr; 11 (4): 737-40.
5. Healthcare Bayer. Yaz Summary of Product Characteristics; 2015.
6. Zoely. Summary of Product Characteristics; 2011.
7. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. Oncotarget. 2018 Oct; 9 (77): 34628-38.
8. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul; 62 (1): 29-38. https://doi.org/10.1016/S0010-7824(00)00133-5
9. Rapkin AJ, et al. Drospirenone: a novel progestin. Expert Opin Pharmacother. 2007 May; 8 (7): 989-99. Review. https://doi.org/10.1517/14656566.8.7.989
10. Richter WH, et al. Comparative biologic availability of drospirenone alone and in combination with ethinyl oestradiol after single and repeated oral administration in healthy females. (En prensa Contraception).
11. Rohn KJ, et al. Potent inhibition of human sulfotransferase 1A1 by 17α-ethinylestradiol: role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate binding and structural rearrangements in regulating inhibition and activity. Drug Metab Dispos. 2012 Aug; 40 (8): 1588-95. https://doi.org/10.1124/dmd.112.045583
12. Duijkers IJ, et al. A randomized study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015 Jun; 20 (6): 419-27. https://doi.org/10.3109/13625187.2015.1044082
13. Landgren B-M, Unden a-L, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol 1980 May; 94 (1): 89-98.
14. Rosenberg MJ, et al. Compliance and oral contraceptives: a review. Contraception. 1995 Sep; 52 (3): 137-41. Review.
15. Duijkers IJM, et al. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. Contraception.

2016 Apr; 93 (4): 303-9. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.007.

16. Archer DF, et al. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. Contraception. 2015 Nov; 92 (5): 439-44. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.014.
17. Palacios S, et al. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone only pill. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Dec; 98 (12): 1549-57. doi: 10.1111/aogs.13688.
18. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone only pill 4 mg over 9 cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. (En prensa PLOS ONE).
19. Apter D, Enrico E, Gemzell Danielsson K, Klaus Peters K. Multicenter, Open-Label Trial to Assess the Safety and Tolerability of Drospirenone 4.0 mg Over 6 Cycles in Female Adolescents, With a 7-Cycle Extension Phase. (En prensa).
20. Regidor PA, et al. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. Gynecol Endocrinol. 2016 Sep; 32 (9): 749-51. Epub 2016 Mar 30.
21. Oelkers W, et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Jun; 80 (6): 1816-21.
22. Gaspard U, et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. Contraception. 2003 Jun; 67 (6): 423-9.
23. Hadji P, et al. Bone Health in Estrogen Free Contraception. Osteoporos Int. 2019 Dec; 30 (12): 2391-2400. Doi: 10.1007/s00198-019-05103-6.
24. Momoeda M, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2009 Dec; 35 (6): 1069-76.
25. Doran PM, et al. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. J Bone Miner Res. 2001 Nov; 16 (11): 2118-25.
26. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. Arch Gynecol Obstetrics 2018 Oct; 298 (4): 747-53.
27. Bitzer J, et al. Endometrial safety of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest. Int J Womens Health. 2011; 3: 127-32. doi: 10.2147/IJWH.S18735
28. Lüdicke F, et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium. Fertil Steril. 2001 Jul; 76 (1): 102-7. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)01834-9
29. Ng M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014 Aug 30; 384 (9945): 766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
30. Burkman RT, et al. Association between efficacy and body weight or body mass index for two low-dose oral contraceptives. Contraception. 2009 Jun; 79 (6): 424-7. doi: 10.1016/j.contraception.2008.12.013. Epub 2009 Mar 4.
31. Exeltis USA Inc. (2019) SLYND prescribing information. U.S. FDA. Recuperado de: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211367s000lbl.pdf].

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3856