

# Nuevo

## anticonceptivo hormonal oral sin estrógenos

(Estrogene free pill-EFP)

New estrogen-free oral hormonal contraceptive (Estrogene free pill-EFP)



MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

Publicado: Ginecología checa 3/85, Junio de 2020

*Instituto de Cuidado Materno e Infantil, Praga, jefe del departamento profesor titular MUDr. Jaroslav Feyereisl, Ph.D.*

*Departamento de Ginecología y Obstetricia IPVZ, Praga, jefe del departamento, profesor titular MUDr. Jaroslav Feyereisl, Ph.D.*

*3. Facultad de Medicina, Universidad Carolina, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Praga, jefe del departamento, profesor titular MUDr. Lukáš Rob, Ph.D.*

### Abstract

Methods of hormonal contraception are an important tool in the implementation of family planning. Although the primary design of hormonal contraceptives was based on a combination of estrogenic and progestogenic components, the most important component of hormonal contraceptives is the progestin molecule responsible for the anti-gonadotropic effect leading to ovulation inhibition, increased cervical mucus viscosity and endometrial desynchronization. The combination of progestins with estrogens has improved the bleeding profile, but it has increased the risk of cardiovascular complications, particularly deep venous thrombosis and pulmonary embolism, in patients at specific risk. The development of purely progestogenic contraceptives is being conducted to eliminate these cardiovascular risks. A new hormonal contraceptive based on oral drospirenone alone at a daily dose of 4 mg administered in a 24-active tablet + 4 days hormone-free interval shows contraceptive efficacy and bleeding profile consistent with combined hormonal contraceptives and high safety profile as the risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism does not increase according to recent clinical studies. It appears to be a very effective alternative to combination products suitable for a wide range of users.

**Key words:** hormonal contraceptives, progestins, drospirenone, complications of hormonal contraception, bleeding profile

### Resumen

Los métodos de anticoncepción hormonal son una herramienta importante en la implementación de la planificación familiar. Si bien el diseño primario de la anticoncepción hormonal se haya basado en una combinación de componentes estrogénicos y progestágenos, el componente más importante de los anticonceptivos hormonales es la molécula de progestina responsable del efecto antigonadotrópico que conduce a la inhibición de la ovulación, el aumento de la viscosidad del moco cervical y la desincronización endometrial. La combinación de progestágenos con estrógenos hasta ahora ha mejorado el perfil de sangrado, pero ha aumentado el riesgo de complicaciones cardiovasculares, especialmente de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, en pacientes de riesgo. Se está llevando a cabo el desarrollo de anticonceptivos puramente progestágenos para eliminar estos riesgos cardiovasculares. El nuevo anticonceptivo hormonal basado en la administración oral de drospirenona sola, a una dosis diaria de 4 mg, aplicada en un modelo de 24 tabletas activas + 4 días de intervalo sin hormonas muestra eficacia anticonceptiva y un perfil de sangrado idéntico a los anticonceptivos hormonales combinados y un alto perfil de seguridad, ya que no aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, según estudios clínicos recientes. Parece ser una alternativa muy efectiva a las preparaciones combinadas adecuadas para una amplia gama de usuarias.

**Palabras clave:** anticoncepción hormonal, progestágenos, drospirenona, complicaciones de la anticoncepción hormonal, perfil hemorrágico

### Introducción

Los métodos anticonceptivos hormonales han experimentado un desarrollo complejo desde su introducción al mercado mundial en 1960. El resultado es una amplia gama de anticonceptivos de diversas composiciones y formas de aplicación.

Enovid, que contiene 150 µg de Mestranol y 9,58 mg de Noretinodrel, se convirtió en el primer producto de anticoncepción hormonal combinada. El principio de la estructura estro-progestágena combinada surgió al azar y la decisión de usar tabletas anticonceptivas en un ciclo de 28 días, que consta de 21 días de tabletas activas y 7 días del llamado intervalo sin hormonas no fue motivada por necesidades fisiológicas, sino por normas sociales, en el esfuerzo por llevar el ciclo de las usuarias lo más cerca posible al estado normal de las mujeres que no usan anticonceptivos. La idea original era la anticoncepción basada en el uso de la progestina sola. Aunque la anticoncepción combinada se ha convertido en una construcción dominante durante muchos años, el desarrollo posterior y, principalmente, las manifestaciones de casos de trombosis venosa profunda en usuarias de anticoncepción hormonal combinada han llevado al desarrollo de formas de anticoncepción hormonal nuevas y más seguras en términos de complicaciones cardiovasculares [7].

### **Anticoncepción hormonal combinada y riesgo de trombosis venosa**

Se ha descubierto que la anticoncepción hormonal combinada es un factor de riesgo independiente de la trombosis venosa profunda. Ambos componentes hormonales interfieren en el proceso de hemocoagulación. La incidencia de enfermedad tromboembólica (en adelante solo ETE) en mujeres que no usan anticoncepción hormonal combinada es muy baja y aumenta con la edad. El grupo de mujeres entre las edades de 15 a 44 años tiene una incidencia de ETE de 5 a 10 casos por 100.000 mujeres por año. Los anticonceptivos orales combinados que contienen diferentes progestinas también presentan diferente riesgo de ETE. Según algunos estudios, algunas progestinas afectan el recuento de plaquetas. El componente progestágeno está involucrado en influir en el proceso de hemocoagulación, probablemente modificando el efecto del estrógeno [2]. El uso de anticonceptivos hormonales combinados en dosis bajas aumenta el riesgo relativo de ETE en aproximadamente 3 a 4 veces y alcanza una incidencia de 15/100.000 cuando se usan preparaciones con progestina de segunda generación y 25/100.000 cuando se usan preparaciones de progestina de tercera generación [11]. Según un metaanálisis de 22 estudios, el riesgo de trombosis aumenta de 1,5 a 2 veces con el uso de anticonceptivos hormonales combinados que contienen acetato de ciproterona, desogestrel, drospirenona o gestodeno contra productos que contienen levonorgestrel. Llegan a 14 a 20 casos por 10.000 mujeres por año y significan 5 a 10 nuevos casos por 10.000 mujeres por año [3]. La mortalidad por embolia pulmonar en usuarias de anticoncepción oral combinada es menor, con un máximo de 5 muertes por 1.000.000 de usuarias. El aumento absoluto en el riesgo de trombosis venosa profunda en usuarias de anticoncepción combinada es muy pequeño. Cuando se usa anticoncepción que contiene levonorgestrel es de 20 casos por 100.000 mujeres con mortalidad de 2 a 4 por 1.000.000 de usuarias. Las usuarias de anticonceptivos que contienen desogestrel o gestodeno tienen una incidencia de TVP de 30 a 40 casos por 100.000 mujeres [8].

### **Anticoncepción progestágena como alternativa a la anticoncepción hormonal combinada**

Aunque los anticonceptivos hormonales combinados presentan diferentes grados de riesgo cuando se usan diferentes tipos de progestinas, la administración de progestinas solas no aumenta el riesgo de ETE. La anticoncepción progestágena es una alternativa muy segura a la anticoncepción hormonal combinada con una eficacia anticonceptiva comparable sin riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los métodos progestágenos de anticoncepción hormonal son adecuados para mujeres con contraindicación a estrógenos exógenos, o donde se reduce su tolerabilidad individual (mujeres en período de lactancia, fumadoras mayores de 35 años, mujeres con migraña). La anticoncepción oral progestágena se basó en la administración de varias progestinas (diacetato de etinodiol 500 µg, levonorgestrel 30 µg, 37,5 µg, noretisterona 350 µg y desogestrel 75 µg) [6]. Solo los productos que contienen desogestrel están disponibles en la República Checa. Debido a las diferencias en las propiedades farmacodinámicas de las progestinas individuales, el término anticonceptivos libres de estrógenos también se usa en este grupo de anticonceptivos. El espectro de anticonceptivos hormonales libres de estrógenos se amplió mediante un método original basado en la administración de la drospirenona sola (Estrogene free pill, en adelante solo EFP) en un régimen de 24 tabletas activas con un intervalo sin hormona de 4 días. La drospirenona es una progestina derivada de la 17α-espirolactona. Tiene un importante efecto antiandrogénico y antimineralocorticoide. Su afinidad por los receptores de aldosterona es 5 veces más fuerte que la afinidad de unión de la aldosterona sola. La vida media biológica de la drospirenona es de 32 horas, lo cual es muy ventajoso para su uso en la anticoncepción hormonal. Tiene una biodisponibilidad del 76% cuando se administra por vía oral. No se une en absoluto a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), sino que se une a otras proteínas plasmáticas. El efecto antiandrogénico de la drospirenona está mediado por una reducción directa en las concentraciones plasmáticas de testosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona. Al mismo tiempo, la drospirenona aumenta los niveles de SHBG significativamente más que los anticonceptivos que contienen desogestrel y gestodeno. Luego, inhibe periféricamente la enzima 5α-reductasa, reduciendo así la tasa de conversión periférica de testosterona. El efecto antiandrogénico es más fuerte que el efecto de la espirolactona, pero es más bajo en comparación con el acetato de ciproterona. Las dosis diarias de drospirenona de 0,5 a 4,0 mg en humanos causan una inhibición segura de la ovulación y, al mismo tiempo, una transformación pseudosecretora del endometrio [5].

### **Características de la EFP**

El nuevo método de anticoncepción basado en la administración de drospirenona sola en una dosis diaria de 4 mg y en un régimen de 24 tabletas activas y un intervalo sin hormonas de cuatro días difiere de la aplicación de preparaciones hormonales progestágenas, que se administran continuamente [10]. Según un estudio multicéntrico prospectivo, en el que se administró la EFP a 713 sujetos durante un total de 7.638 ciclos, la

preparación mostró una alta eficacia anticonceptiva expresada por el Índice de Pearl (IP), que fue de 0,51 (IC de 95%: 0,105 a 1.492). La manifestación de cualquier sangrado disminuye del 72,7 % en el primer ciclo al 40 % en el sexto y al 32,1 % en el decimotercer ciclo de aplicación. El sangrado no planificado ocurrió en el 49,1 % de las mujeres en el primer ciclo, el 27,8 % en el sexto, y el 22,8 % en el decimotercer ciclo. Se observó hemorragia prolongada en el 6,5 % entre el segundo y el cuarto ciclos y esta disminuyó al 4,2 % entre los ciclos once y catorce. No se informaron casos de trombosis venosa profunda o estados de hiperpotasemia en las usuarias observadas. Tampoco se observaron cambios en los parámetros de laboratorio de suero, peso corporal, presión arterial y frecuencia cardíaca. El 82 % de los sujetos calificó el método como excelente o bueno [1]. Se obtuvieron resultados similares en otro estudio prospectivo multicéntrico que probó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la EFP en un grupo de 1.571 mujeres de 18 a 45 años y un total de 14.329 ciclos. Se determinó que el IP total era de 0,73 (IC del 95 %: 0,31 a 1,43). No se observó ningún caso de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Se observó hiperpotasemia en un sujeto. Otros parámetros de laboratorio observados, valores del peso corporal, la presión arterial y la frecuencia cardíaca no mostraron cambios estadísticos significativos durante la administración de la preparación. La EFP muestra parámetros comparables en eficacia anticonceptiva, perfil de sangrado y perfil de seguridad con los anticonceptivos hormonales combinados utilizados actualmente [9]. La alta confiabilidad anticonceptiva para la EFP también se probó mediante la administración tardía de la tableta activa a las 24 horas en los días 3, 6, 11 y 22 del ciclo en dos grupos de mujeres ovulantes en el primer y segundo ciclo. Los signos de ovulación se evaluaron mediante ultrasonido y concentración de progesterona en plasma, donde un hallazgo positivo fue la desaparición o persistencia del folículo grande y una concentración de progesterona >5 ng/ml durante al menos 5 días. Se confirmaron signos de ovulación en solo el 0,8 % de los casos del primer grupo (62 mujeres con administración tardía en el primer ciclo) y una mujer del segundo grupo (65 mujeres con administración tardía en el segundo ciclo). El estudio mostró que incluso la administración tardía de la tableta activa mantiene un alto efecto anticonceptivo [4].

## Conclusión

La EFP ha ampliado la gama de anticonceptivos hormonales. Debido a la alta confiabilidad anticonceptiva y al alto perfil de seguridad y a un perfil de sangrado favorable comparable a los anticonceptivos hormonales combinados modernos, parece ser una muy buena alternativa a las preparaciones utilizadas tradicionalmente, no solo en mujeres lactantes o con contraindicaciones para la anticoncepción hormonal combinada. La actividad metabólica de la drospirenona se conoce bien desde hace mucho tiempo y se han demostrado sus efectos beneficiosos en la reducción de los síntomas del síndrome premenstrual y de las condiciones hiperandrogénicas cuando se usa en anticoncepción hormonal combinada. El uso de esos beneficios no anticonceptivos dentro de la EFP requerirá más estudios clínicos. Según la investigación actual, ya se puede

afirmar que la EFP es un producto anticonceptivo hormonal adecuado para una amplia gama de mujeres.

## MUDr. Petr Křepelka, Ph.D.

*Instituto de Cuidado Materno e Infantil  
Podolské nábřeží 157  
147 00 Praha 4 – Podolí*

*email: [petr.krepelka@upmd.eu](mailto:petr.krepelka@upmd.eu)*

## Bibliografía

1. **Archer, DF., Ahrendt, HJ., Drouin, D.** Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015, 92, 5, p. 439-44.
2. **Bergendal, A., Odland, V., Persson, I., et al.** Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009, 88, p. 261-266.
3. **Dragoman, MV., Tepper, NK., Fu, R., et al.** A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018, 141, 3, p. 287-294.
4. **Duijkers, JM., Heger-Mahn, D., Drouin, D., et al.** Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception*, 2016, 93, 4, p. 303-309.
5. **Elder, W., Beier, S., Pollow, K., et al.** Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003, 68, 10-13, p. 891-905.
6. **Hall, KS., Trussell, J., Schwarz, EB.** Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States. *Contraception*. 2012, 86, 6, p. 653-658.
7. **Jütte, R.** *Contraception A History*. Cambridge: Polity, 2008, ISBN 0745632718, p. 288.
8. **O'Wu, L., Robertson, S., Twadle, S.** Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study*. *Health Technology Assessment*, 2006, 10, 11 (Executive summary).
9. **Palacios, S., Colli, E., Regidor, PA.** Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019, 98, 12, p. 1549-1557.
10. **Regidor, PA., Colli, E., Schindler, AE.** 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, 32, 9, p. 749-751.
11. **Weisberg, E.** Contraception, hormone replacement therapy and thrombosis. *Aust Prescr* 2002, 25, p. 57-9.