

T019

FALLOS DE LA AHO Carmen Coll Capdevilla

T020

¿APORTA ALGO NOVEDOSO LA REDUCCIÓN DE DOSIS DE EE DE LOS ACTUALES AHO?

J. Haya Palazuelos

Mucho han cambiado los anticonceptivos desde que en 1959 Gregory Pincus diera a conocer públicamente el desarrollo del primer anticonceptivo oral. La evolución de los anticonceptivos aún continúa, siendo la principal vía de investigación actual la reducción de las dosis de etinilestradiol. Varias son las preguntas que no surgen en relación con el interés por la reducción del etinilestradiol en los preparados anticonceptivos:

- ¿Por qué se plantea la reducción de dosis de esta molécula?
- ¿Tiene alguna ventaja teórica el conseguir preparados con dosis más bajas de etinilestradiol?
- ¿Presenta algún inconveniente el utilizar dosis más bajas que las actuales de etinilestradiol?
- ¿Tendrían alguna indicación teórica preparados anticonceptivos con menores dosis de etinilestradiol?

Intentaremos responder a continuación a estas preguntas.

¿Por qué se plantea la reducción de dosis de etinilestradiol?

Para responder a esta pregunta debemos retroceder unos años en la historia de la medicina, en concreto al año 1959. Como ya hemos comentado anteriormente, en esta fecha se dio a conocer el primer anticonceptivo oral, el Enovid, que estaba compuesto por 150 microgramos de mestranol y 10 mg de noretinodrel. Ciertamente el inicio de la anticoncepción oral supuso una auténtica revolución sexual: por primera vez en la historia las mujeres disponían de un medio anticonceptivo cómodo y muy eficaz.

Sin embargo, no todo fueron alegrías, y pronto también surgieron problemas en relación con el uso de los anticonceptivos orales. Posiblemente los primeros fueron la presentación con cierta frecuencia de mastodinia, náuseas y vómitos, aumento de peso, y otros varios problemas menores. Más grave fue la comunicación de la primera trombosis venosa achacable a los anticonceptivos orales, en 1962, especialmente porque posteriormente también se publicaron la presentación de accidentes vasculares arteriales y, particularmente infartos de miocardio. Todo esto

levantó la voz de alarma e hizo reflexionar a clínicos e investigadores sobre el hecho de que los anticonceptivos orales no eran tan inocuos como se podría pensar. Era evidente la necesidad de efectuar cambios, tanto en el componente estrogénico como en el gestagénico. Estas modificaciones comenzaron rápidamente, tanto en el aspecto cuantitativo (dosis), como cualitativo (tipo de moléculas).

En lo que respecta al gestágeno, muchas fueron las moléculas utilizadas desde el primitivo noretinodrel (norgestrel, linestrol, etc.) hasta que en 1970 apareció el levonorgestrel. Este es un gestágeno 19-norderivado, cuya principal virtud es la gran potencia gestagénica que tiene. Gracias a ella es posible conseguir un buen efecto gestagénico con muy poca dosis. De hecho, la utilización de levonorgestrel permitió la reducción de los primitivos 10 mg de noretinodrel hasta los 0,125 mg, es decir, 80 veces menos de dosis. Esto condujo a una importante reducción de los efectos secundarios achacables a los gestágenos. Sin embargo, este gestágeno, derivado de la testosterona, mantiene una gran potencia androgénica, por lo que es achacable a él un cierto grado de androgenización y de alteración del perfil lipídico.

Con el fin de reducir la dosis de levonorgestrel, y por tanto de los efectos secundarios androgénicos de éste, en 1980 aparecieron los anticonceptivos orales trifásicos. La principal virtud de estos preparados es que la dosis total de levonorgestrel durante todo el ciclo es sustancialmente menor que la de los preparados combinados clásicos. Debido a ello, los trifásicos permitieron, además de un buen control del ciclo, una mejor tolerancia.

Un paso muy importante fue el grado en 1982, cuando empezaron a aparecer los primeros gestágenos 19-norderivados de tercera generación (norgestimate, gestodeno, desogestrel). Estos nuevos gestágenos se diferenciaban de los anteriores en que, pese a ser derivados también de la testosterona, no mantenían acción androgénica. Debido a esta particularidad sus efectos secundarios eran mucho menores que los del levonorgestrel, y ya no era tan importante la dosis de gestágeno. Así pues podemos resumir diciendo que los cambios en el gestágeno de los anticonceptivos orales han sido fundamentalmente cualitativos, siendo menos importantes los cuantitativos, aunque también se han producido.

En lo que respecta a los estrógenos de los anticonceptivos, la historia ha sido bien diferente. Realmente sólo se ha producido un cambio cualitativo desde el primitivo desarrollo de los anticonceptivos orales: el cambio del mestranol por el etinilestradiol, molécula ésta que apareció en 1965. Gracias a este cambio, se produjo la desaparición de los temidos adenomas hepáticos. Sin embargo, pese al progresivo abandono del mestranol y su sustitución por el etinilestradiol, se apreció que persistían los problemas vasculares y otros de otras áreas, como la mastodinia, las náuseas y los vómitos, etc. A pesar de la investigación aún no se ha podido sustituir el etinilestradiol por otro estrógeno diferente (incluyendo aquí a los naturales).

Parece evidente que si no podemos cambiar el estrógeno, si pretendemos disminuir los efectos secundarios achacables al estrógeno lo único que podemos hacer

es reducir su dosis. Y esto es precisamente lo que ha ocurrido. En los últimos 40 años hemos observado como la dosis del estrógeno ha pasado de los iniciales 150 microgramos de mestranol a 50 microgramos (1961), 30 microgramos (1979), y 20 microgramos (1985). En la actualidad se está investigando en anticonceptivos con, tan sólo 15 microgramos de etinilestradiol.

¿Tienen alguna ventaja teórica los preparados con menores dosis de etinilestradiol?

Como acabamos de ver, progresivamente hemos ido reduciendo las dosis de etinilestradiol presentes en los preparados anticonceptivos. De forma paralela a este hecho hemos ido apreciando una progresiva reducción de los efectos secundarios achacables al estrógeno. Así se ha comprobado una menor incidencia de cefaleas, de náuseas y de vómitos, de mastodinia, y lo que es más importante, la práctica desaparición de los accidentes cardíacos. Por otro lado, también de forma simultánea a la reducción de dosis de etinilestradiol se ha apreciado una disminución de las trombosis venosas, quedando en la actualidad la incidencia de este accidente ligeramente por encima de la población control. Así pues, la reducción progresiva de las dosis de etinilestradiol redundará en una mejor tolerancia de los anticonceptivos orales, y éste es el objetivo que se busca con esta acción.

¿Pueden presentar algún inconveniente en los preparados anticonceptivos con bajas dosis de etinilestradiol?

Varios son los interrogantes que se han planteado en este sentido.

¿Disminuirá la protección frente al cáncer de ovario?

La protección frente al desarrollo de neoplasias malignas de ovario que producen los anticonceptivos orales viene derivada del hecho de la ausencia de ovulación (al igual que ocurre con el embarazo). Dado que la acción anovulatoria se mantiene en los preparados con bajas dosis de etinilestradiol es muy probable que se mantenga la protección frente al cáncer de ovario.

¿Disminuirá la protección frente al cáncer de endometrio?

El menor riesgo relativo de padecer un cáncer de endometrio en las usuarias de anticonceptivos orales viene dado por el hecho de desarrollo de una pseudoatrofia de éste. La producción de este efecto depende fundamentalmente de gestágeno (recordemos que altas dosis de gestágeno, o bajas pero continuadas, conducen a una atrofia endometrial). Si tenemos en cuenta que en los preparados con bajas dosis de etinilestradiol el predominio relativo del gestágeno es aún mayor, es normal que haya una mayor atrofia endometrial. De hecho, esto es así, siendo causa de un peor control del ciclo, circunstancia ésta que comentaremos más adelante. Si la atrofia que sufre el endometrio es mayor que con preparados que contienen más

dosis de etinilestradiol, probablemente la protección frente al adenocarcinoma de endometrio también sea más intensa.

¿Serán suficientes las dosis de etinilestradiol para mantener un metabolismo óseo adecuado?

Si consideramos que la potencia estrogénica del etinilestradiol es unas 100 veces mayor que la del 17-beta-estradiol, y que la dosis normalmente utilizada en mujeres climáticas para impedir la pérdida de masa ósea es de 2 mg de valerianato de estradiol, serían suficientes 20 microgramos de etinilestradiol para conseguir el mismo efecto. Por otro lado no debemos olvidarnos de que los gestágenos tienen “per se” un efecto positivo sobre el hueso, que probablemente permitiría utilizar incluso dosis menores de estrógeno. Teniendo estos hechos en cuenta, es probable que hasta preparados con tan sólo 15 microgramos de etinilestradiol sean suficientes para favorecer un adecuado funcionamiento del hueso. Quizá la mayor duda que se nos puede plantear es si dosis tan bajas, suficientes para impedir la pérdida de masa ósea, lo serán también para favorecer el desarrollo de un adecuado pico de masa ósea. En este sentido hemos de decir que las opiniones son dispares en la literatura.

¿Cómo será el control del ciclo?

Al igual que ocurriera con la presentación de efectos secundarios, se ha comprobado que paralelamente a la reducción del etinilestradiol también se produce un menor control del ciclo. El estrógeno es fundamental para que la mujer presente sangrados regulares, y su disminución conlleva una mayor frecuencia de alteraciones del ciclo, en el sentido de “spotting”, amenorrea, etc. Con el fin de reducir al mínimo este efecto secundario, se está trabajando actualmente en pautas diferentes de las clásicas de 21 días de toma y 7 de descanso, particularmente la de 24 días de administración del anticonceptivo y tan sólo cuatro días de descanso.

¿Tienen alguna indicación específica los preparados con bajas dosis de etinilestradiol?

Como en casi todo en la medicina, es muy arriesgado establecer indicaciones generales para grandes grupos de población, ya que cada caso concreto requerirá su tratamiento más adecuado. Sin embargo quizá podamos señalar algunas pacientes que podrían beneficiarse del uso de preparados con bajas dosis de etinilestradiol. Aquí podríamos incluir aquellas mujeres que son muy sensibles a los estrógenos, y refieren cuadros intensos de mastodinia, cefalea o náuseas. Probablemente también se beneficiarían de estos preparados aquellas mujeres con mastopatía fibroquística (recordemos que en el tratamiento de esta patología mamaria tradicionalmente se pretende producir un predominio de los gestágenos sobre los estrógenos). Por último serían candidatas a beneficiarse de los preparados con bajas dosis de etinilestradiol

aquellas mujeres con más riesgo de sufrir accidentes vasculares, bien sean arteriales o venosos, como aquellas que son muy fumadoras, las que padecen alguna enfermedad médica (diabetes, obesidad, etc.) y las mujeres “maduras”.

Resumen

A modo de resumen podemos decirle el desarrollo de nuevos anticonceptivos con menores dosis de etinilestradiol puede ser claramente positivo, ya que supondrán una opción terapéutica más. Probablemente estos preparados tendrán menos efectos secundarios, pero como contrapartida el control del ciclo será peor. Es muy probable que algunas mujeres se beneficien claramente de su uso.

T021

¿APORTA ALGO NOVEDOSO LA REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE EE DE LOS ACTUALES AHO? RESUMEN DEFENSA DEL NO

Dr. José Luis Dueñas Díez.

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Virgen de la Macarena. Sevilla.

INTRODUCCION

La relación directa entre la dosis de Etinil-Estradiol (EE) de los contraceptivos orales (CO) con algunos efectos secundarios y, especialmente, con la enfermedad tromboembólica ha estimulado, durante los últimos treinta años la investigación y el desarrollo de preparados con dosis progresivamente menores de EE. Esta reducción, ha sido posible gracias a la síntesis de nuevos gestágenos que a la vez que han reducido su potencia androgénica, han incrementado su actividad gestagénica, contribuyendo con su mecanismo de acción a una elevada eficacia anticonceptiva.

La incorporación a nuestro arsenal terapéutico, en anticoncepción hormonal oral, de lo preparados microdosificados (20 ugrms de EE) ha suscitado, como todo lo nuevo, una polémica en el terreno científico, aspecto sobre el que vamos a terciar en este resumen.

A mi juicio, cuando se introduce un nuevo fármaco o preparado en Medicina, para que sea realmente útil e innovador, además de cumplir exquisitamente los objetivos terapéuticos, al menos en la misma cuantía que sus predecesores, debe de añadir algunas de las siguientes aportaciones: ventajas desde el punto de vista farmacocinético, una reducción de los efectos secundarios o de las complicaciones de su empleo, incrementar los beneficios derivados de su uso, o, al menos, reducir su coste económico para el Sistema Sanitario y/o para los usuarios y es, desde estos puntos de vista, desde los que voy a realizar el análisis crítico de los CO microdosificados