

Alumnas: Cabrera, Victoria y Frei, Salomé.

Tutora: Dra. Alejandra Belardo

Ginecología - IAR 2022



Instituto Universitario
Hospital Italiano de Buenos Aires

Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function¹

Efectos de un anticonceptivo oral que contiene estetrol y drospirenona sobre la función ovárica

Introducción

El estetrol (E4) es un estrógeno natural, producido únicamente por el hígado fetal durante el embarazo. Para uso clínico, se sintetiza a partir de estrona de origen vegetal. Se une a los receptores nucleares de estrógeno, produciendo actividades estrogénicas específicas.¹⁻²

El AOC óptimo, además de ser capaz de bloquear eficazmente la ovulación, debe provocar cambios mínimos en la hemostasia, metabolismo de lípidos y función hepática. El E4 es un candidato prometedor como componente de los AOC principalmente debido a su impacto neutral en varios tejidos y acción selectiva en tantos otros. Se comporta como un agonista de estrógenos en tejidos investigados como: hueso, vagina, miometrio y endometrio e hipotálamo. Paradójicamente, este esteroide actúa como un antagonista de estrógenos en tejido tumoral de mama en presencia de E2.³

Un estudio reciente confirma que el tratamiento con E4/drospirenona (DRSP) tiene efectos mínimos sobre los parámetros endocrinos y metabólicos, se observó un aumento no significativo en los niveles tanto de colesterol HDL como LDL en estudios realizados con la formulación E4/DRSP y E4/desogestrel. Además, demostró tener un efecto imparcial sobre los niveles de triglicéridos plasmáticos. Este impacto mínimo de dicha formulación podría ser beneficioso, considerando que los niveles elevados de lípidos se consideran un marcador de enfermedad cardiometabólica.²

También se ha demostrado, al investigar la farmacodinamia del AOC E4/DRSP en un estudio de búsqueda de dosis, que los niveles de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) fueron mínimamente afectados en las usuarias de las combinaciones E4/DRSP y E4/LNG, en comparación con las usuarias de etinilestradiol (EE)/DRSP en quienes se observó un aumento significativo.²⁻³

El E4 se caracteriza por tener menor interferencia con la función hepática, en especial con los parámetros hemostáticos y posiblemente menor impacto en fenómenos trombóticos. Al ser E4 un estrógeno natural menos potente que EE, la posibilidad de que la combinación anticonceptiva E4/DRSP tuviese menor riesgo de TEV fue investigada evaluando su impacto sobre las variables hemostáticas asociadas con incremento de riesgo de TEV. En estos estudios, los cambios en los parámetros de hemostasia fueron menores o similares a los observados para EE/LNG. Estos cambios fueron similares, pero más pronunciados con EE/DRSP, lo que apoya la hipótesis de que el efecto de los AOC sobre la hemostasia está

mediado principalmente por el componente estrogénico. Se concluye que la combinación E4/DRSP muestra tener un menor efecto procoagulante.³

El equilibrio entre la resorción y la formación ósea mantiene una adecuada densidad mineral ósea. E4 actúa como un estrógeno débil sobre, por ejemplo, la función hepática, pero muestra una potencia comparable a la del EE sobre el recambio óseo. La disminución del recambio óseo observada en los AOC con E4 es indicativa de una influencia positiva similar en el recambio óseo en jóvenes post adolescentes.²

En resumen, los efectos del E4 sobre las gonadotropinas, cortisol, globulina transportadora de corticoesteroides (CBG), angiotensinógeno, SHBG y triglicéridos fueron menos pronunciados en comparación con los productos que contienen EE.³

Métodos

Se realizó un estudio monocéntrico, aleatorizado, abierto y paralelo en Dinoox (en Groningen, Países Bajos), entre febrero de 2017 y junio de 2018.¹

El objetivo del estudio fue determinar el efecto de 15 mg de E4 en combinación con 3 mg de drospirenona (DRSP) sobre la función ovárica, en comparación con un AOC que combina 20 ug de EE y 3 mg de DRSP.¹

Se reclutaron mujeres sanas de 18 a 35 años con un IMC entre 18 y 35 kg/m² con ciclos menstruales cada 21 a 35 días.¹

Los principales criterios de exclusión fueron contraindicaciones para el uso de anticonceptivos hormonales, uso de medicamentos que podrían interactuar con los tratamientos del estudio, el embarazo o la lactancia. Durante el estudio no se permitió la utilización de otros ACO, debían usar un método anticonceptivo no hormonal.¹

Las participantes recibieron 15 mg de E4/3 mg de DRSP (E4/DRSP) (n = 41) o 20 ug de etinilestradiol/3 mg de DRSP (EE/DRSP) (n = 41) en un régimen de placebo activo de 24 días/4 días durante 3 ciclos consecutivos de 28 días. El tamaño folicular y el grosor del endometrio se midieron mediante ultrasonido transvaginal cada 3 días en los ciclos 1 y 3 y se tomaron muestras de sangre para análisis hormonal.¹

El criterio principal de valoración fue la supresión de la función ovárica en los ciclos 1 y 3, según la clasificación de la puntuación de Hoogland. Esta puntuación se basó en el tamaño folicular, las concentraciones séricas de estradiol (E) y progesterona (P). La ovulación se definió como una estructura similar a un folículo roto de > de 13 mm con concentraciones séricas de E2 > 100 pmol/L y concentraciones séricas de P > 5 nmol/L.¹

También se evaluó el retorno de la ovulación después de la interrupción del tratamiento y la seguridad del mismo durante el estudio.¹

Resultados

Ambos tratamientos suprimieron la función ovárica. Ninguna de las participantes ovuló con el uso de E4/DRSP, mientras que una participante ovuló una vez y una participante ovuló dos veces durante el tratamiento con EE/DRSP. La mayoría de las participantes tenían una puntuación de Hoogland de 1 (sin actividad ovárica) en el ciclo 1 (85,0 % y 82,9 % de las participantes en E4/DRSP y EE/DRSP, respectivamente) y en el ciclo 3 (65,8 % y 83,8 %, respectivamente).

respectivamente). E4/DRSP suprimió la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante en menor medida que EE/DRSP, mientras que ambos tratamientos suprimieron de manera comparable E2 y P y el grosor del endometrio.¹

El regreso de la ovulación ocurrió, en promedio, 15,5 días después de la interrupción del tratamiento con E4/DRSP. E4/DRSP fue seguro y bien tolerado.¹

E4 15 mg/DRSP 3 mg da como resultado una inhibición adecuada de la ovulación y una supresión de la función ovárica, comparable a un anticonceptivo oral combinado comercializado que contiene EE/DRSP, a pesar de una menor supresión de la hormona foliculoestimulante y de la hormona luteinizante.¹

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento informados con mayor frecuencia (en > 5% de los participantes) fueron dolor de senos, aumento de tamaño de los senos, dolor de cabeza, responsabilidad emocional, náuseas, dolor en la parte baja del abdomen y acné. La frecuencia de eventos adversos relacionados fue similar para ambos tratamientos, excepto el dolor de mamas, que informaron 11 pacientes en E4/DRSP y 4 participantes en EE/DRSP. La mayoría de los EA relacionados con el tratamiento fueron de intensidad leve o moderada. Se informaron tres EA de intensidad grave (gastroenteritis, responsabilidad emocional y estrés), todos con E4/DRSP. Tres participantes abandonaron debido a un AE, uno en E4/DRSP (estrés severo y responsabilidad emocional) y dos en EE/DRSP (responsabilidad emocional, estado de ánimo deprimido).¹

Conclusión

En conclusión, el tratamiento con E4/DRSP dio como resultado una supresión ovárica eficaz y una inhibición completa de la ovulación. La ovulación volvió rápidamente después de cesar el uso de E4/DRSP. El tratamiento con E4/DRSP fue bien tolerado y parecía seguro.¹

Apoyan a esta conclusión datos preclínicos de otro estudio que muestran que el E4 es capaz de inhibir la ovulación como agente único. El efecto de E4 depende de la dosis y su potencia resultó ser unas 18 veces menor que la de EE.³

Hay razones para asumir que E4 sea seguro como componente de los AOC, ya que a diferencia de EE, E4 es un esteroide natural presente durante el embarazo humano en niveles crecientes.³

Bibliografía

- 1) Duijkers I, et al. (2021). *Effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on ovarian function. Contraception.*
- 2) Mawet M, et al. (2015). *Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives.* Eur J Contracept Reprod Health Care. doi: 10.3109/13625187.2015.1068934.
- 3) Teresa Navarrete Horta, et al. (2022). *Estetrol: ¿un nuevo paradigma en terapia ginecológica?. Acta Med*