

COLECCIÓN

Novedades en Anticoncepción

Nº 3, Octubre 2013

Perfil de Tolerabilidad y Utilidad
de un Nuevo Anticonceptivo Oral
Monofásico con Acetato de Nomegestrol y
17Beta-Estradiol

Pág 1

La Administración de Anticonceptivos Orales
Combinados no Modifica la Densidad
Mineral Osea

Pág 3

Describen las Ventajas de los Anticonceptivos
Orales con Nomegestrol

Pág 6



Perfil de Tolerabilidad y Utilidad de un Nuevo Anticonceptivo Oral Monofásico con Acetato de Nomegestrol y 17Beta-Estradiol

El anticonceptivo oral combinado con acetato de nomegestrol y 17beta-estradiol fue bien tolerado y brindó excelente eficacia anticonceptiva, con un control aceptable del ciclo.

Fuente: Obstetrics and Gynecology 119(5):989-999, May 2012

Autores: Westhoff C, Kaunitz AM, Verhoeven C y colaboradores

Institución: Columbia University, Nueva York, EE.UU.

Traducción textual: Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad

de los Anticonceptivos Orales Monofásicos que Contienen Acetato de Nomegestrol y 17Beta-Estradiol

Título: Efficacy, Safety, and Tolerability of a Monophasic Oral Contraceptive Containing Nomegestrol Acetate and 17Beta-Estradiol

Introducción

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) son uno de los métodos para el control de la natalidad más frecuentemente utilizados y los más populares en cuanto a anticoncepción hormonal reversible en los EE.UU. y Europa. En 2011, la *European Medicines Agency* aprobó un nuevo AOC monofásico de acetato de nomegestrol (NMG) y 17beta-estradiol (17beta-E2). El 17beta-E2 es idéntico al estrógeno endógeno y el NMG es un progestágeno selectivo relacionado estructuralmente con la progesterona, con fuerte actividad antigonadotrófica y propiedades antiandrogénicas moderadas, sin actividad estrogénica, androgénica, glucocorticoidea o mineralocorticoidea. La combinación de NMG y 17beta-E2 provee inhibición eficaz de la ovulación, con un control aceptable del ciclo y mínimos efectos sobre los marcadores de homeostasia y la función endocrina.

En este estudio de fase III se evaluó la eficacia, el control del ciclo, la seguridad y la tolerabilidad del nuevo AOC monofásico con NMG y 17beta-E2 en voluntarias sanas en edad fértil, en comparación con el AOC, también monofásico, que contiene de 3 mg de drospirenona (DRSP) y 30 µg de etinilestradiol (EE), el más usado en los EE.UU. al momento de realizarse la investigación (2005).

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue aleatorizado, de tipo abierto y multicéntrico, y evaluó la eficacia anticonceptiva, el control del ciclo, la seguridad y la tolerabilidad de NMG (2.5 mg) y 17beta-E2 (1.5 mg), así como sus efectos sobre el acné y el peso en comparación con el AOC monofásico con DRSP (3 mg) y EE (30 µg). Las voluntarias se reclutaron en 89 centros de ginecología y de práctica general de los EE.UU., Canadá, Argentina, Brasil, Chile y México. Esta investigación se diseñó en conjunción con una similar realizada en Asia, Australia y Europa.

Los criterios de inclusión abarcaron mujeres sanas, sexualmente activas, con edades entre los 18 y 50 años, índice de masa corporal (IMC) entre 17 y 35, que buscaban anticoncepción y no tenían previsto utilizar preservativos.

Las participantes fueron divididas al azar en una relación 3:1 para recibir NMG más 17beta-E2 o DRSP más EE durante 13 ciclos consecutivos de 28 días. Los AOC con NMG más 17beta-E2 contenían 2.5 mg y 1.5 mg, respectivamente, y fueron indicados los días 1 a 24 del ciclo, más 4 comprimidos de placebo durante los días 25 a 28 del ciclo, mientras que los AOC con DRSP y EE consistieron en 21 comprimidos con 3 µg y 30 µg, en igual orden, administrados en los días 1 a 21 del ciclo, más 7 comprimidos placebo que se utilizaron los días 22 a 28 del ciclo.

Al ingreso, las participantes recibieron un diario electrónico y fueron entrenadas para su utilización. Las consultas se programaron durante la pesquisa, la aleatorización y después de los ciclos 3, 6, 9, al final del tratamiento (ciclo 13) y luego de éste. En la pesquisa y al final del tratamiento se realizó un examen físico completo, examen mamario, extendido cervical y exámenes bioquímicos de laboratorio y hematológicos de rutina. La presión arterial, el peso y la presencia de lesiones de acné se controlaron en todas las consultas. Se efectuaron pruebas de embarazo al inicio, al final del tratamiento o según la presunción clínica.

Se incluyeron en el análisis de seguridad las mujeres distribuidas aleatoriamente que recibieron al menos una dosis de los fármacos en estudio (grupo de todas las voluntarias tratadas). La eficacia anticonceptiva se determinó en el grupo por intención de tratar (todas las mujeres que completaron al menos un ciclo de tratamiento). La eficacia anticonceptiva se evaluó con el índice de Pearl, que cuantificó el número de embarazos producidos durante el tratamiento por 100 mujeres/años de exposición (una mujer/año de exposición se definió como 13 ciclos de 28 días). Las estimaciones con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calcularon con la distribución de Poisson. Además del índice de Pearl, se estimó el riesgo de embarazo según las estimaciones de Kaplan-Meier, con los correspondientes IC y se expresaron como tasas de embarazo por 100 mujeres.

Los patrones de sangrado se obtuvieron a partir del análisis de los diarios electrónicos. Se utilizó un intervalo fijo de 91 días para cada período de referencia, con un

total de 4. También, se determinaron los patrones de sangrado por cada ciclo.

La adhesión terapéutica se evaluó mediante el recuento de los comprimidos no utilizados y los datos de los diarios electrónicos. Los investigadores determinaron las razones para la interrupción del tratamiento y los factores influyentes mediante modelos de regresión de Cox; las tasas de interrupción se calcularon por las estimaciones de Kaplan-Meier.

Durante la pesquisa y en todas las consultas de seguimiento posteriores a la aleatorización se valoró la presencia de acné en ambos grupos de tratamiento. El incremento en la incidencia de lesiones de acné con respecto a la pesquisa se consideró un efecto adverso.

Los datos de seguridad se obtuvieron a partir de la monitorización de los parámetros de laboratorio, los exámenes físicos y ginecológicos y la aparición de efectos adversos y efectos adversos graves.

Resultados

El estudio se inició en junio de 2006 y se completó en julio de 2008. Las características iniciales, como la edad, el IMC y el hábito de fumar, fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mayoría (más del 80%) de las mujeres en ambos grupos de tratamiento tenía entre 18 y 35 años y un IMC de 30 o menos. De las 2 281 mujeres participantes asignadas al grupo de NMG más 17beta-E2 (n = 1 710) o al grupo de DRSP más EE (n = 571), 1 332 completaron un año de tratamiento. Las tasas de interrupción fueron del 41% y 38%, respectivamente.

El índice de Pearl en las mujeres entre 18 y 35 años fue de 1.27 (IC: 0.66-2.22) para el grupo de NMG más 17beta-E2 y de 1.89 (IC: 0.69-4.11) para las que recibieron DRSP y EE. Si bien la eficacia anticonceptiva fue levemente superior para el grupo de NMG y 17beta-E2, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Para los períodos de referencia 1 a 4, la media del número total de días de sangrado disminuyó continuamente en el grupo de NMG más 17beta-E2 (de 5.9 a 4.1 días), mientras que en el grupo de DRSP más EE se produjo un incremento (de 9.8 a 11.6 días). Para todos los períodos de referencia, la media del número de días de sangrado fue sustancialmente inferior para el grupo de NMG y 17beta-E2 (p < 0.001) en comparación con el grupo de DRSP y EE. También, en el grupo de NMG y 17beta-E2, la media del número de días con goteo intermenstrual disminuyó de 8.9 días (período de referencia 1) a 5.4 días (período de referencia 4), mientras que en el grupo de DRSP y EE no se verificaron cambios (de 7.9 a 7.7 días). La media del número de días con goteo intermenstrual fue significativamente inferior en el grupo de NMG más 17beta-E2 para los períodos de referencia 3 (p = 0.031) y 4 (p < 0.001). Por cada período de referencia, la mediana de la duración de los episodios de sangrado o de goteo intermenstrual fue aproximadamente un día más corto en el grupo de NMG y 17beta-E2. En el análisis por ciclo, la incidencia de sangrado no programado fue superior en

el grupo de NMG más 17beta-E2, especialmente durante los 6 primeros ciclos, aunque la mediana del número de días fue similar entre ambos grupos.

La mediana de ciclos de sangrado programado (sangrado por privación) por ciclo fue inferior en el grupo de NMG y 17beta-E2 (p < 0.001) y la ausencia de sangrado programado también se comprobó con más frecuencia en este grupo (ciclos 2 a 12; p < 0.001).

Para el análisis de seguridad se incluyeron todas las voluntarias tratadas (n = 2 220 en total, 1 666 en el grupo de NMG y 17beta-E2 y 554 en el grupo de DRSP y EE).

La presencia de acné al inicio del estudio fue similar entre ambos grupos y disminuyó con el tratamiento también en todas las mujeres. La mayoría de las participantes sin acné al inicio tampoco lo presentó al final del tratamiento (87.6% y 95.8% para cada grupo terapéutico, respectivamente). Se detectaron más casos nuevos de acné entre las mujeres tratadas con NMG más 17beta-E2 (12.4%) con respecto a las que recibieron DRSP más EE (4.2%). En ambos grupos, las participantes con acné al inicio tuvieron mucha más probabilidad de mejorar al final del tratamiento (54% en comparación con 63%). La mejoría entre el inicio y el final en relación con el acné favoreció al grupo de DRSP y EE (p < 0.001).

Se informaron uno o más efectos adversos en el 70.6% de las mujeres del grupo de NMG más 17beta-E2 (n = 1 177) y en el 62.5% de aquellas tratadas con DRSP más EE (n = 346). En el 48.8% (n = 813) y el 36.3% (n = 201) de las mujeres, los efectos adversos se consideraron relacionados con los fármacos en estudio. Las reacciones adversas más frecuentes en los grupos de NMG y 17beta-E2 y DRSP-EE, respectivamente, fueron acné (16.4% y 8.7%), aumento de peso (9.5% y 5.2%), sangrado irregular por privación (9.1% y 0.5%) y metrorragia (5.8% y 2.7%). Se informaron eventos adversos graves en 35 mujeres (1.8% y 0.9%, respectivamente) y en 5 de ellas se consideraron relacionados con los fármacos en estudio.

Los parámetros de laboratorio y la presión arterial no se modificaron en ninguno de los grupos. Se produjo un incremento moderado de peso en ambos grupos, con significación estadística entre el inicio y el final.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados del presente estudio y de otro similar demostraron que la combinación de NMG más 17beta-E2 brindó una eficacia anticonceptiva superior y un sangrado por privación más corto y de menor magnitud en comparación con la asociación de DRSP más EE. Este nuevo régimen de AOC 24/4 fue bien tolerado y tuvo un perfil aceptable de seguridad. La elevada eficacia anticonceptiva del NMG y del 17beta-E2 es congruente con la supresión ovárica comunicada previamente y, también, puede relacionarse con un intervalo más corto sin hormonas.

En conclusión, el AOC con NMG más 17beta-E2 fue bien tolerado y brindó excelente eficacia anticonceptiva, con un control aceptable del ciclo.

La Administración de Anticonceptivos Orales Combinados no Modifica la Densidad Mineral Ósea

El empleo de anticonceptivos orales combinados brinda beneficios pero no está exento de riesgos. Entre dichos riesgos se incluye la disminución de la densidad mineral ósea y el consiguiente aumento del riesgo de osteoporosis. No obstante, existen formulaciones disponibles con un perfil favorable al respecto.

Fuente: Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 91(11):1279-1285, Nov 2012
Autores: Sordal T, Grob P, Verhoeven C
Institución: Medicus, Trondheim, Noruega y otros centros participantes
Traducción textual: Efectos sobre la Densidad Mineral Ósea de un Anticonceptivo Oral Combinado Monofásico Compuesto

por Acetato de Nomegestrol y 17Beta-Estradiol en Comparación con el Tratamiento con una Formulación de Levonorgestrel y Ethinilestradiol
Título: Effects on Bone Mineral Density of a Monophasic Combined Oral Contraceptive Containing Nomegestrol Acetate/17beta-Estradiol in Comparison to Levonorgestrel/Ethinylestradiol

Introducción y objetivos

La información obtenida en diferentes estudios permite indicar que el empleo de anticonceptivos orales combinados (AOC) brinda beneficios pero no está exento de riesgos. Afortunadamente, existen formulaciones y esquemas terapéuticos nuevos con un perfil de seguridad y tolerabilidad mejorado en comparación con los agentes más antiguos. No obstante, hasta el momento no se cuenta con información precisa acerca de los efectos de los AOC sobre la salud ósea. De acuerdo con los resultados de un estudio poblacional de diseño transversal, el tratamiento con AOC se asocia con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO). En cambio, en otros estudios se informó una correlación positiva o neutral entre el uso de AOC y la DMO o la masa ósea. Los hallazgos mencionados son importantes debido a que la disminución de la DMO se asocia con la aparición de osteoporosis.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los efectos del tratamiento con AOC compuestos por acetato de nomegestrol (NMG) y 17beta-estradiol (17beta-E2). El NMG es un progestágeno selectivo derivado de la progesterona, en tanto que el 17beta estradiol es un estrógeno idéntico al que se encuentra naturalmente en el cuerpo humano. El tratamiento monofásico activo con este tipo de anticonceptivos tiene lugar durante 24 días y es seguido por la administración de placebo durante 4 días (24/4). Como resultado del tratamiento se logra inhibir la ovulación y se obtiene un patrón aceptable de sangrado ante la administración de una dosis de NMG y 17beta-E2 de 2.5 y 1.5 mg, respectivamente. Dado que los estrógenos que se encuentran naturalmente en el cuerpo humano tendrían menos efectos negativos sobre los parámetros metabólicos y hemostáticos, su empleo parece más favorable en comparación con la administración del estrógeno sintético etinilestradiol (EE).

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio abierto, prospectivo y aleatorizado de comparación entre el tratamiento con NMG y 17beta-E2 en dosis de 2.5 y 1.5 mg, respectivamente,

y un anticonceptivo oral combinado monofásico (21/7) compuesto por levonorgestrel y EE en dosis de 150 µg y 30 µg, respectivamente. El criterio principal de valoración fue el efecto del tratamiento en términos de la DMO. Participaron mujeres sanas en edad fértil atendidas en un centro de ginecología ubicado en Noruega. Las participantes fueron distribuidas en forma aleatoria para recibir uno de los tratamientos durante 26 ciclos menstruales consecutivos, de 28 días de duración cada uno. La edad de las mujeres fue de 20 a 35 años y el índice de masa corporal varió entre 17 y 35 kg/m². Se solicitó a las participantes que tomaran el AOC aproximadamente a la misma hora, todos los días.

La detección sistemática tuvo lugar durante el mes previo a la distribución aleatoria. Luego, las participantes fueron evaluadas durante la semana posterior a la finalización de los ciclos 3, 6, 9, 13, 16, 19, 22 y 26. Los signos vitales fueron evaluados durante la detección sistemática y en todas las consultas. También se llevaron a cabo evaluaciones ginecológicas, de citología cervical y de laboratorio, tanto durante la detección sistemática como en los ciclos 13 y 26. La DMO se midió al inicio del estudio y luego de los ciclos 13 y 26. Dicha medición arrojó un puntaje Z que expresó la distancia entre el resultado obtenido para la participante en cuestión y el valor normal correspondiente a la edad. La medición de la DMO tuvo lugar mediante absorciometría de rayos X de energía dual.

Además, se solicitó a las mujeres que llevaran un registro diario de los eventos relacionados con el sangrado vaginal, el cumplimiento terapéutico, las relaciones sexuales y el uso de condón.

La eficacia anticonceptiva se evaluó de acuerdo con la cantidad de embarazos registrados durante el estudio en cada uno de los grupos.

Los parámetros de laboratorio valorados incluyeron la hemoglobina, el hematocrito, el recuento de leucocitos y plaquetas, el nivel de sodio, potasio, alanina aminotransferasa, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, gamma glutamil transpep-

tidasa, lactato deshidrogenasa, creatinina, ácido úrico, urea, proteínas totales y albúmina.

Finalmente, se evaluaron los signos vitales y el peso corporal.

Resultados

La distribución aleatoria se llevó a cabo en 110 mujeres. De ellas, 35 interrumpieron el tratamiento en forma temprana y 75 completaron el estudio. El 23.2% de las participantes que interrumpió el tratamiento había sido asignado al grupo que recibió terapia combinada con NMG acetato y 17beta-E2, en tanto que el 40.7% había sido asignado al grupo tratado con levonorgestrel y EE.

La interrupción del tratamiento tuvo lugar principalmente debido a la aparición de eventos adversos, tanto graves como no graves. Dicho motivo de suspensión se observó en el 17.9% de las mujeres tratadas con NMG y 17beta-E2 y en el 24.1% de las que recibieron levonorgestrel y EE. El índice general de interrupción fue más bajo entre las participantes tratadas con NMG y 17beta-E2, aunque la diferencia frente al grupo que recibió levonorgestrel y EE no fue significativa. Los eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento con NMG y 17beta-E2 fueron el compromiso del estado anímico, los sofocos, la metrorragia, la menorragia, el acné y la disnea. En cuanto al tratamiento con levonorgestrel y EE, los cuadros asociados con su interrupción fueron el compromiso del estado de ánimo, las cefaleas, el aumento ponderal, la metrorragia, el acné, las erupciones, la fatiga y el dolor abdominal. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características demográficas evaluadas al inicio del estudio. No obstante, el grupo tratado con NMG y 17beta-E2 presentó un nivel superior de DMO y un puntaje Z mayor al inicio del tratamiento, en comparación con el grupo tratado con levonorgestrel y EE. Dichas discrepancias fueron consideradas al efectuar el análisis estadístico.

El cumplimiento terapéutico fue elevado y alcanzó el 94.6% en el grupo tratado con NMG y 17beta-E2 y el 94.2% en el grupo que recibió levonorgestrel y EE. En este último grupo se registró un embarazo. Ambos grupos presentaron cambios mínimos del puntaje Z entre el inicio del estudio y el ciclo 26. La evaluación de la región lumbar indicó un cambio medio de la DMO de +0.28% en el grupo que recibió NMG y 17beta-E2 y de +1.23% en las mujeres tratadas con levonorgestrel y EE. En el cuello femoral se observó un cambio de la DMO luego del ciclo 26 de -0.4% y +0.26% en los grupos tratados con NMG y 17beta-E2 o con levonorgestrel y EE, respectivamente. No se observaron diferencias significativas al evaluar la DMO luego de los ciclos 13 y 26. Una vez finalizado el ciclo 26, el cambio del puntaje Z correspondiente a la DMO a nivel de la columna lumbar fue de +0.029 ante la administración de NMG y 17beta-E2 y de +0.108 en el grupo tratado con levonorgestrel y EE. La evaluación del cuello femoral indicó una modificación del puntaje Z ante la administración de NMG y 17beta-E2 y levonorgestrel y EE de +0.003 y +0.033, en el mismo orden. En cuanto a los resultados totales correspondientes a la cadera y al trocánter, no se hallaron diferencias en comparación con los valores obtenidos al evaluar la columna

dorsal y el cuello femoral. La DMO no se modificó significativamente desde el inicio hasta el final del estudio. Tampoco se hallaron diferencias significativas al respecto entre los grupos. Los cambios observados desde el inicio del tratamiento hasta la finalización de los ciclos 13 y 26 o al final del estudio tampoco difirieron significativamente entre los grupos.

Discusión

Un tema de interés en la actualidad es el efecto de los anticonceptivos orales sobre la DMO. Los resultados al respecto obtenidos hasta el momento fueron heterogéneos. Mientras que algunos autores hallaron un aumento de la DMO ante la administración de AOC con EE, otros no observaron cambios de la DMO, en tanto que en algunos casos se informó una disminución de dicho parámetro. El presente estudio se llevó a cabo en mujeres sanas en edad fértil con el fin de valorar los cambios de la DMO asociados con el empleo de AOC compuestos por el estrógeno natural 17beta-E2 en combinación con NMG. De acuerdo con los resultados obtenidos, no se hallaron diferencias entre la administración de AOC compuestos por NMG y 17beta-E2 o levonorgestrel y EE en términos de la DMO. De hecho, ninguno de los AOC evaluados provocó cambios relevantes de la DMO desde el punto de vista clínico luego de 26 ciclos menstruales.

Según destacan los autores, un punto fuerte del presente estudio fue su diseño prospectivo, aleatorizado e intervencionista. En este sentido, señalan que la mayoría de los estudios prospectivos acerca del efecto de los AOC en términos de DMO con los que se cuenta hasta el momento fueron de cohortes. Es importante considerar que tanto el tipo de AOC empleado como las características de la población de mujeres evaluada influyen sobre los resultados discrepantes obtenidos en los estudios disponibles. Por ejemplo, las adolescentes tratadas con AOC presentarían un nivel menor de DMO en comparación con lo observado en ausencia de tratamiento. En cambio, no se hallaron diferencias al respecto cuando la administración de AOC tuvo lugar en mujeres adultas.

Según los resultados de diferentes estudios, el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona de depósito afecta la DMO en forma negativa. No obstante, dicho hallazgo no tuvo lugar al considerar todos los anticonceptivos compuestos únicamente por progestágenos. Asimismo, no se verificó este hallazgo ante la evaluación del efecto de los AOC. Es posible que la disminución de la DMO provocada por el acetato de medroxiprogesterona de depósito se vincule con su acción hipoestrogénica. Concretamente, se halló que el acetato de medroxiprogesterona de depósito disminuye significativamente la concentración de estrógenos en las mujeres. Este déficit de estrógenos genera un equilibrio negativo entre la formación y la resorción ósea por parte de los osteoblastos y los osteoclastos, respectivamente. En consecuencia, el resultado es la pérdida de tejido óseo.

Lo antedicho permite suponer que los AOC pueden tener un efecto protector sobre la salud ósea dado que brindan una exposición sistemática a los estrógenos exógenos. De todos modos, es necesario evaluar si el tratamiento de las adolescentes y las mujeres jóvenes con AOC afecta la DMO.

Hasta el momento no se cuenta con otros estudios acerca del efecto del tratamiento con NMG y 17beta-E2 sobre la DMO en mujeres en edad fértil. En un estudio de 12 semanas de duración se evaluaron los efectos de la administración de 1.5 mg de 17beta-E2, NMG y 17beta-E2 en dosis de 3.75 y 1.5 mg, respectivamente, o placebo sobre los marcadores bioquímicos de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas. Los resultados obtenidos indicaron la eficacia del 17beta-E2 para disminuir los cambios del nivel de fosfatasa alcalina sérica total, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina sérica y colágeno tipo 1

asociado con el recambio óseo. El tratamiento combinado con NMG y 17beta-E2 mantuvo el efecto beneficioso de este último. Puede sugerirse que la combinación de NMG y 17beta-E2 tiene un efecto neutral sobre la DMO.

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permitieron establecer que el tratamiento a largo plazo con anticonceptivos monofásicos compuestos por NMG y 17beta-E2 o con AOC compuestos por EE no modifica significativamente la DMO en mujeres en edad fértil.

Describen las Ventajas de los Anticonceptivos Orales con Nomegestrol

El acetato de nomegestrol es un derivado de la 19-norprogesterona que se utiliza para el tratamiento de los trastornos menstruales y en la terapia de reemplazo hormonal. En combinación con estradiol, representa una excelente opción de anticoncepción oral combinada.

Fuente: Maturitas 70(5):541-559, Mar 2010

Autor: Lello S

Institución: Istituto Dermatologico dell'Immacolata-IRCCS, Roma, Italia

Traducción textual: Acetato de Nomegestrol: Farmacología, Perfil de Seguridad y Eficacia Terapéutica

Título: Nomegestrol Acetate: Pharmacology, Safety Profile and Therapeutic Efficacy

Introducción

El acetato de nomegestrol (NMG) es un progestágeno sintético derivado de la 19-norprogesterona, que su utiliza solo en dosis de 2.5 mg a 10 mg por día para los trastornos del ciclo menstrual, como anticonceptivo hormonal en forma de implantes subdérmicos, en dosis de 38 mg con un índice de liberación de alrededor de 75 µg por día durante un año o como terapia de reemplazo hormonal secuencial (5 mg, 12 a 14 días) o continua (2.5, 3.75 o 5 mg) en combinación con estradiol.

En combinación con estradiol representa una nueva forma de anticonceptivo oral combinado (AOC); el preparado es el primer anticonceptivo con estrógenos naturales para uso como terapia monofásica (24/28), es decir, estradiol en dosis de 1.5 mg, en combinación con NMG (2.5 mg), administrados durante 24 días, seguidos de comprimidos con placebo durante 4 días. Los preparados con estrógenos naturales parecen tener un mejor perfil de seguridad, especialmente en términos cardiovasculares, y del riesgo de tromboembolismo arterial y venoso. Los primeros intentos para reemplazar el etinilestradiol (EE) por estrógenos naturales fracasaron porque los preparados se asociaban con sangrados irregulares. Estos inconvenientes se solucionaron, primero, con la introducción de un esquema de cuatro fases con valerato de estradiol y dienogest y, luego, con la generación de un AOC monofásico con estrógeno natural. Los dos nuevos AOC incluyen estradiol o valerato de estradiol, en vez de EE, en combinación con NMG y dienogest, respectivamente.

Clasificación química y estructuras funcionales

El NMG es un derivado de la 19-norprogesterona. Los progestágenos derivados de la progesterona por lo general se asocian con un buen perfil de seguridad, en términos cardiovasculares y metabólicos. Los preparados de este tipo tienen una elevada actividad progestacional, más fuerte que la de la progesterona. La 19-norprogesterona tiene escasa actividad cuando se la administra por vía oral; en cambio, el NMG se asocia con elevada biodisponibilidad. Además, la molécula es estructuralmente muy estable y presenta una fuerte afinidad por los receptores de la progesterona.

Propiedades farmacocinéticas y actividad sobre los receptores de esteroides

La concentración máxima del NMG se logra entre las 2 y 3 horas que siguen a la administración; la biodisponibilidad absoluta es cercana al 65%. El fármaco circula en plasma unido a la albúmina, pero no a las globulinas fijadoras hormonas sexuales. El NMG sufre metabolismo hepático de primer paso, mediante el sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). Por hidroxilación se generan al menos 6 metabolitos primarios con poca o nula actividad progestacional. Esta forma de metabolismo explica las interacciones farmacológicas con los inhibidores e inductores de la CYP3A4, tales como el ketoconazol y la rifampicina. El estado de equilibrio se alcanza aproximadamente tras 5 días de administración continua. Aunque la vida media de eliminación es prolongada (de unas 50 horas), la concentración plasmática promedio en estado de equilibrio es relativamente baja, de alrededor de 4.5 ng/ml. Los niveles de estradiol, luego de la administración de NMG/estradiol, se mantienen bastante estables, en el espectro de los que se observan en la fase folicular temprana.

Las propiedades farmacodinámicas obedecen a la afinidad del progestágeno por los receptores para los esteroides; el fenómeno, sin embargo, no refleja la actividad biológica. Por ejemplo, señala el autor, el dienogest es el progestágeno con menor afinidad de unión a los receptores de la progesterona, pero es el preparado que se asocia con efectos endometriales más fuertes. En diversos modelos con animales, destinados a estudiar la actividad intrínseca del NMG, se comprobó que el fármaco es un fuerte agonista de los receptores para la progesterona; la droga se asoció con mayor acción antiestrogénica respecto de la medroxiprogesterona, el megestrol, la noretisterona, la clormadinona y el acetato de ciproterona. El NMG ejerce efectos antiandrogénicos moderados, no actúa sobre los receptores de los glucocorticoides y no parece tener afinidad por los receptores para los mineralocorticoides.

Propiedades farmacodinámicas Efectos sobre el endometrio

Se han realizado pocos estudios en este contexto. El uso subdérmico (con la liberación diaria de 75 µg) duran-

te un año se asocia con inhibición sostenida de la vascularización endometrial y, en consecuencia, con trastornos de la arquitectura tisular, responsables de la actividad anticonceptiva. Desde la introducción de los AOC hace aproximadamente de 50 años, la estabilidad de los ciclos menstruales sólo se logró con los preparados que tienen EE y que no se asocian con hemorragia por privación. Los progestágenos con vida media prolongada se asociarían con cierta estabilidad en relación con la proliferación endometrial, a diferencia de otros preparados, por ejemplo aquellos con dienogest. Esta particularidad también explica por qué el NMG puede utilizarse en esquemas monofásicos con estradiol.

En la práctica, el NMG no se asocia con hemorragias durante el tratamiento; cuando éste se interrumpe, la hemorragia es de corta duración. En un estudio en 1 591 pacientes tratadas por 13 ciclos con NMG/estradiol, el sangrado de privación fue de menor duración en comparación con el que se produjo en las 535 pacientes que recibieron drospirenona/EE (3 mg/30 mg; 3 a 4 días en comparación con 4 a 5 días). La incidencia de hemorragia intermenstrual fue similar, de alrededor del 15%. Un mayor porcentaje de participantes tratadas con NMG/estradiol no presentaron hemorragia de privación (10% en comparación con 0.5%).

En otro estudio en 32 pacientes se comprobó reducción del endometrio, valorado con ultrasonido vaginal, en el transcurso de los 6 meses de tratamiento. El espesor máximo endometrial se redujo de 9.9 mm a 4.9 mm en el sexto ciclo. En cambio, en el grupo de drospirenona/EE, el espesor máximo del endometrio fue de 7.1 mm.

En un trabajo con mujeres posmenopáusicas tratadas con implantes de estradiol (50 mg) más NMG en dosis de 0.5 mg, 1 mg o 2.5 mg diarios durante 12 días cada mes se confirmaron los cambios histológicos y morfológicos progesteronales. A pesar de la dosis alta de estrógenos se observaron efectos secretorios y estructurales sustanciales en el endometrio.

Efectos ováricos

El NMG en dosis de 1.25 mg o más por día inhibe la ovulación y el crecimiento folicular; en consecuencia, suprime el aumento de los niveles de hormona luteinizante (LH), de hormona foliculoestimulante (FSH) y de progesterona. El fármaco reduce la frecuencia de los pulsos de LH y la LH en respuesta a la administración exógena de hormona liberadora de gonadotropinas.

En un estudio reciente, el uso de NMG en dosis de 0.625, 1.5, 1.25 y 2.5 mg durante 21 días suprimió la ovulación. Sin embargo, la dosis óptima para el efecto anticonceptivo es de 2.5 mg/día, en combinación con 1.5 mg de estradiol. El NMG en esta dosis inhibe la ovulación y se asocia con concentraciones estables de estradiol. La inhibición de la ovulación es similar a la que se obtiene con drospirenona/EE (21/7). La ovulación se recupera alrededor de 21 días después de la ingesta del último comprimido de NMG/estradiol.

En un estudio se comparó el índice de Pearl (IP) en 1 315 mujeres tratadas con NMG/estradiol y 442 asignadas a drospirenona/EE. El IP promedio fue de 0.38 en el primer grupo, en comparación con 0.81 en el segun-

do. Las mujeres tratadas con NMG/estradiol pudieron omitir la ingesta de un comprimido o de 2 comprimidos entre los días 8 y 17 ciclo sin quedar embarazadas, mientras que este efecto sólo fue posible con la omisión de un comprimido de drospirenona/EE entre los días 8 y 14.

Efectos sobre las mamas

Todavía no se ha estudiado el efecto del NMG sobre el riesgo de cáncer de mama; aun así, los resultados experimentales sugieren que sería muy bajo. El NMG puede modificar la vía de la sulfatasa en el tejido mamario normal y en las células de cáncer de mama; el resultado final es la menor cantidad de estradiol. El NMG también suprime la conversión de sulfato de estrona (E1S) a estrona (E1), especialmente en las células neoplásicas. El fármaco induce la conversión de E1 en E1S, metabólicamente inactivo. En las células de cáncer de mama, el NMG bloquea la conversión de E1 a estradiol e inhibe la actividad de la aromatasa. Estos efectos, en conjunto, se asocian con menor actividad estrogénica en las células mamarias benignas y malignas.

El NMG no indujo la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama; en cambio, el norgestrel y el gestodeno ejercen efectos estimulantes, mediante los receptores para los estrógenos. Los hallazgos en conjunto, por lo tanto, sugieren que el NMG ejerce escasa actividad sobre el tejido mamario.

Efectos vasculares y metabólicos

En diversos estudios, el tratamiento con NMG en dosis de hasta 5 mg por día ejerció pocos efectos sobre las variables metabólicas y de la hemostasia; tampoco tuvo efectos vasculares graves. El NMG no induce la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial. Los efectos beneficiosos del estradiol sobre la síntesis de óxido nítrico no se ven comprometidos. Los estrógenos preservan la capacidad vasodilatadora dependiente del endotelio en las arterias coronarias, en respuesta al estrés. En comparación con los anticonceptivos orales (AO) con levonorgestrel y EE (LNG 150 µg/EE 30 µg) en esquemas de 21 y 7 días, el tratamiento con NMG/estradiol ejerció menos efectos sobre los lípidos y los parámetros de la coagulación; las modificaciones del metabolismo de la glucosa y de la insulina también fueron mínimas.

Los estudios epidemiológicos demostraron que los AO con EE se asocian con aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. En un estudio a doble ciego de 3 meses de duración, el tratamiento con NMG/estradiol en 45 mujeres se asoció con menos cambios sobre el sistema de la coagulación, respecto de la terapia con LNG/EE en las otras 45 participantes.

Un trabajo posterior realizado en Finlandia confirmó la seguridad del NMG/estradiol en términos hemostáticos (fragmento 1 + 2 de protrombina, antitrombina, resistencia a la proteína C activada, dímeros-D y plasminógeno, entre otras variables).

Sin embargo, el autor destaca que se requieren más estudios para confirmar la superioridad del AO con NMG/estradiol en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso, respecto de los AO con EE.

Tolerabilidad

Los resultados de 2 amplios estudios, en 1 560 y 1 740 mujeres, confirmaron el buen perfil de tolerabilidad de NMG/estradiol, respecto del tratamiento con drospirenona/EE (3 mg/30 µg, 21/7 días). No se registró caso alguno de tromboembolismo venoso en el primer grupo y sólo un caso en el segundo. Los efectos adversos más frecuentes (incidencia de 1% a 10%) fueron inespecíficos: sangrado endometrial, cefaleas, mastodinia, dolor pelviano, trastornos del estado de ánimo o depresión, náuseas, acné y aumento del peso corporal. En conjunto, la información sugiere que el preparado se asocia con un perfil de seguridad semejante al de los AO usados con mayor frecuencia.

Conclusiones

El NMG es un progestágeno altamente selectivo derivado de la 19-norprogesterona; no se asocia con efectos estrogénicos, glucocorticoideos o androgénicos. Por sus propiedades farmacológicas, es especialmente apto para

la anticoncepción hormonal y es el primer progestágeno para uso como AOC monofásico en combinación con estradiol. El preparado que combina NMG y estradiol en dosis de 2.5 mg y 1.5 mg, respectivamente, se asocia con un fuerte efecto anticonceptivo. Las hemorragias por privación hormonal son más breves y pueden estar ausentes en el 5% a 10% de los ciclos.

Este nuevo preparado parece asociarse con un mejor perfil de tolerabilidad cardíaca, metabólica, hepática y sobre la coagulación. Los fuertes efectos antigonadotróficos del NMG, respecto del dienogest, explican el mayor efecto anticonceptivo cuando se omiten dosis. En cambio, los efectos antiandrogénicos más fuertes del dienogest explican las ventajas de este último para el tratamiento del acné, la seborrea y otros trastornos, por ejemplo, el síndrome de ovarios poliquísticos.

Además, el autor concluye que el dienogest parece más adecuado para el tratamiento de las pacientes con alteraciones de la función hepática, por el menor riesgo de acumulación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo fueron seleccionados de la base de datos *SIIC Data Bases* por Laboratorio Elea. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Novedades en Anticoncepción es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.