

Serie

# Anticonceptivos Orales

## Estradiol Valerato y Dienogest

### **Ventajas de la Combinación de Estradiol Valerato y Dienogest sobre la Función Sexual**

*Monash University, Melbourne, Australia*

**Journal of Sexual Medicine**  
10(12):3069-3079, Dic 2013





# Ventajas de la Combinación de Estradiol Valerato y Dienogest sobre la Función Sexual

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SICC sobre la base del artículo

**Change to Either a Nonandrogenic or Androgenic Progestin-Containing Oral Contraceptive Preparation is Associated with Improved Sexual Function in Women with Oral Contraceptive-Associated Sexual Dysfunction**

de

**Davis S, Bitzer J, Nappi R y colaboradores**

integrantes de

Monash University, Melbourne, Australia

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

**Journal of Sexual Medicine**

10(12):3069-3079, Dic 2013

**Los anticonceptivos orales formulados con un progestágeno, con actividad antiandrogénica, no afectan en forma negativa la función sexual femenina; esto se observó al administrar una formulación de estradiol valerato combinado con dienogest.**

## Introducción y objetivos

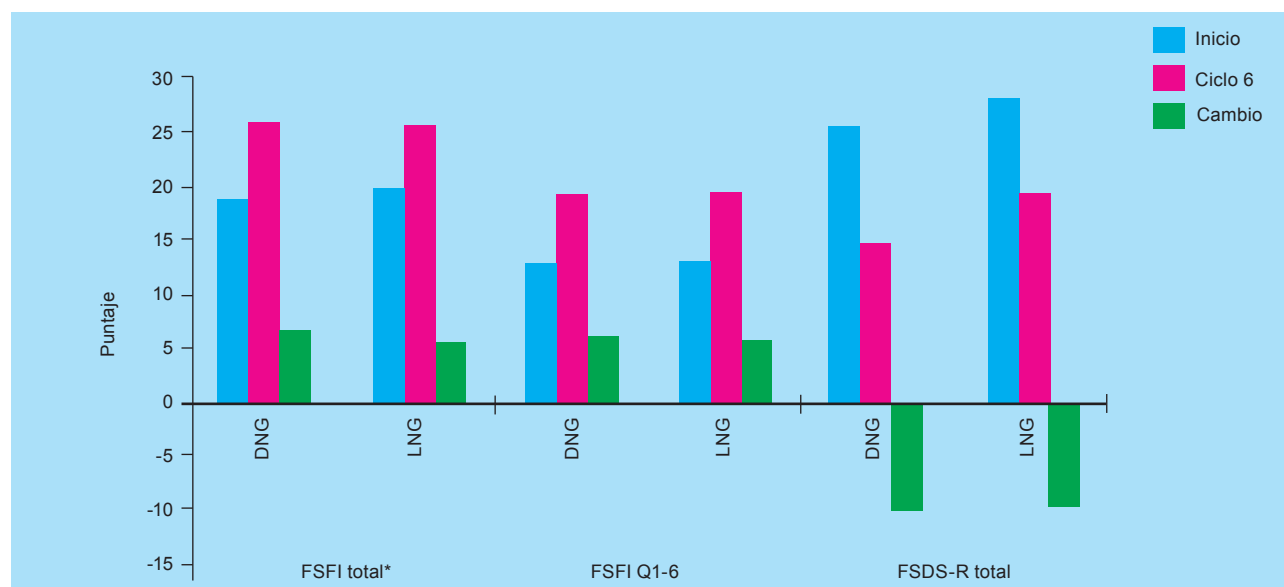
Según la información obtenida en diferentes estudios, entre los efectos adversos del tratamiento con anticonceptivos orales combinados (AOC) se incluye la disfunción sexual. Con frecuencia, este cuadro clínico provoca la interrupción del tratamiento o el reemplazo de una formulación de anticonceptivos orales por otra. Es sabido que la testosterona desempeña un papel importante en cuanto al deseo sexual femenino; de hecho, las mujeres posmenopáusicas que utilizan parches de testosterona presentan aumento del deseo sexual, previamente disminuido. Por el contrario, los AOC tienen un efecto antigonadotrófico que suprime la síntesis de andrógenos ováricos. Además, el componente estrogénico favorece la producción de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG [*sex hormone-binding globulin*]), con la disminución consiguiente del nivel de testosterona libre. Como resultado de este mecanismo de acción se genera un déficit iatrogénico de testosterona y se observa una alteración de la función sexual femenina.

De acuerdo con los datos disponibles, los AOC con dosis elevadas de etinilestradiol (EE) provocan una disminución más acentuada del nivel de SHBG y testosterona libre, en comparación con lo observado ante el empleo de otras formulaciones. En consecuencia, los AOC con dosis menores de EE o con estrógenos menos potentes, como el estradiol ( $E_2$ ), afectarían la función sexual en menor medida. En cuanto a los progestágenos, su potencia androgéni-

ca es variable. Por ejemplo, el levonorgestrel (LNG) tiene una actividad androgénica acentuada y su empleo parece más apropiado para el tratamiento de las mujeres con disminución de la función sexual ante la administración de AOC. Por este motivo, las pacientes que presentan disfunción sexual asociada con el tratamiento con AOC frecuentemente reciben un AOC alternativo compuesto por LNG. De todas formas, los datos disponibles al respecto son limitados.

Otro tema que resulta necesario evaluar, señalan los investigadores, es el efecto de los AOC sobre la salud vaginal. En este sentido, es sabido que la administración de estrógenos exógenos aumenta el nivel de SHBG y disminuye la concentración de testosterona libre, efecto que puede generar atrofia vaginal. También se observó una asociación entre la administración de un AOC formulado con dosis bajas de EE, la disminución de la lubricación vaginal y la aparición de vestibulitis vulvar.

En el presente estudio se investigó el efecto del tratamiento con AOC compuestos por estradiol valerato ( $E_2V$ ) y dienogest (DNG) –un progestágeno antiandrogénico–, en comparación con la administración de un AOC compuesto por EE y LNG, un progestágeno androgénico. Los autores prestaron atención al efecto de las drogas sobre el deseo sexual, la excitación y otros parámetros vinculados con la función sexual femenina. También se evaluó la importancia de la androgenicidad de los AOC y el efecto del  $E_2V$ , en comparación con el EE, sobre la salud vaginal.



**Figura 1.** Cambio de los puntajes entre el inicio y el ciclo 6 ante la evaluación del puntaje total del *Female Sexual Function Index* (FSFI), de los dominios del FSFI correspondientes al deseo y la excitación (Q1-6) y del puntaje total de la *Female Sexual Distress Scale-Revised* (FSDDS-R), para ambos grupos, al inicio del estudio y al finalizar el ciclo 6. La mayoría se expresa por reducción del puntaje FSDDS-R, incremento del puntaje FSFI o ambos.

\* puntaje ponderado

DNG, dienogest; LNG, levonorgestrel.

## Pacientes y métodos

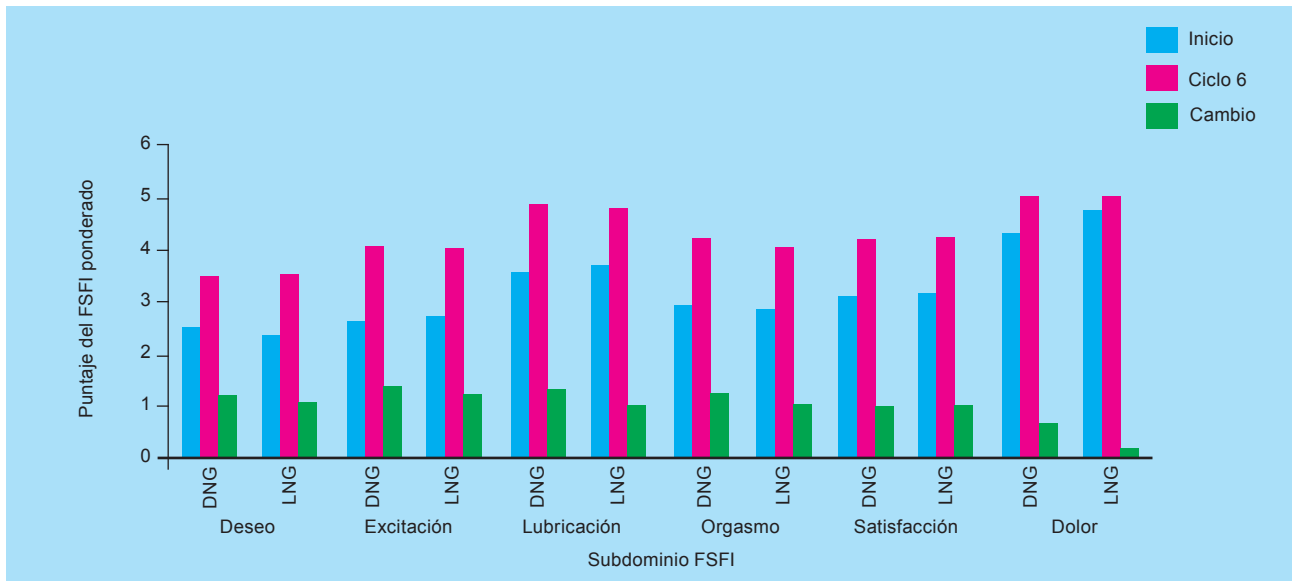
El presente estudio fue multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, con control activo y de grupos paralelos. Participaron mujeres de 18 a 50 años, atendidas en diferentes centros ubicados en Australia, Austria, Bélgica, Alemania, Italia, España y Tailandia. La evaluación inicial incluyó el examen pélvico y mamario y la valoración citológica del extendido cervical. Todas las participantes recibían un AOC; las pacientes percibían que el fármaco reducía el deseo sexual y deseaban efectuar un reemplazo de este tratamiento por formulaciones compuestas por  $E_2$ /DNG o EE/LNG.

Las pacientes fueron distribuidas en proporciones similares para recibir las formulaciones de AOC en estudio durante un total de 6 ciclos de 28 días, sin interrupciones. Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo al final de los ciclos 2, 4 y 6 y una vez transcurridos 12 a 19 días desde la finalización del sexto ciclo. Sólo se incluyeron mujeres con un puntaje menor o igual a 18, correspondiente a los componentes de deseo y disfunción sexual, del *Female Sexual Function Index* (FSFI). Veintiocho mujeres tratadas con  $E_2$ /DNG y 20 participantes asignadas a EE/LNG habían recibido un AOC con LNG, en tanto que 5 mujeres tratadas con  $E_2$ /DNG y 4 asignadas a EE/LNG tenían el antecedente de tratamiento con un AOC compuesto por DNG. El esquema de tratamiento con  $E_2$ /DNG tuvo cuatro etapas secuenciales. Los

comprimidos se administraron de la siguiente manera: 3 mg de  $E_2$  los días 1 y 2 del ciclo, 2 mg de  $E_2$  + 2 mg de DNG los días 3 a 7 del ciclo, 2 mg de  $E_2$  + 3 mg de DNG los días 8 a 24 del ciclo, 1 mg de  $E_2$  los días 25 a 26 del ciclo y placebo los días 27 a 28 del ciclo. El grupo restante recibió 30  $\mu$ g de EE y 150  $\mu$ g de LNG en un esquema monofásico de 21 días, seguido por 7 días de placebo. Se solicitó a las pacientes que llevaran un registro diario del tratamiento y de la intensidad del sangrado.

La eficacia del tratamiento se analizó mediante el FSFI autoaplicado. El criterio principal de evaluación de la eficacia fue el cambio del puntaje del FSFI correspondiente al deseo y la excitación sexual, entre el inicio y el final del estudio. En segundo lugar, se compararon los puntajes total y de cada dominio del FSFI según el tratamiento administrado. También se evaluó el malestar asociado con la función sexual y los cambios vaginales mediante la *Female Sexual Distress Scale Revised* (FSDDS-R), la *Vaginal Health Assessment* (VHA) y el *Atrophy Symptom Questionnaire* (ASQ). Además, se aplicó el *Psychological General Well Being Index* (PGWBI) con el fin de analizar la calidad de vida relacionada con la salud y el nivel de malestar.

Por último, en cada consulta se evaluaron los efectos adversos y el peso corporal.



**Figura 2.** Cambio de los puntajes de los subdominios del *Female Sexual Function Index* (FSFI) en ambos grupos, entre el inicio del estudio y el ciclo 6. DNG, dienogest; LNG, levonorgestrel.

## Resultados

Participaron 213 mujeres: 191 completaron los 6 ciclos de estudio. Ambos tratamientos generaron una mejoría significativa del criterio principal de evaluación. El aumento promedio del puntaje del FSFI fue 5.9 ante la administración de  $E_2V/DNG$  y 5.79 ante el empleo de  $EE/LNG$ . Puede indicarse, entonces, señalan los autores, que el tratamiento con  $E_2V/DNG$  no fue inferior frente a la terapia con  $EE/LNG$ . El puntaje del FSFI aumentó en ambos grupos, lo cual se asoció con la disminución del dolor durante el coito. Asimismo, la mejoría del malestar subjetivo generado por la disfunción sexual tuvo una magnitud similar ante la administración de  $E_2V/DNG$  y  $EE/LNG$ .

La disminución del puntaje del ASQ fue mayor en el grupo tratado con  $E_2V/DNG$ , en comparación con el grupo que recibió  $EE/LNG$ , e indicó una mejoría de la salud vaginal en ambos grupos. Los grupos no difirieron en cuanto a la modificación del puntaje total de la VHA. Los autores hallaron una correlación inversa entre el cambio del puntaje de la FSDS-R y el cambio en el puntaje del FSFI. En ambos grupos aumentó el puntaje del PGWBI, especialmente vinculado con la mejoría del nivel de ansiedad, depresión y bienestar. Los tratamientos fueron bien tolerados, sin diferencias entre los grupos en cuanto a la aparición de efectos adversos relacionados con las drogas administradas.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio realizado en mujeres con disfunción sexual relacionada con la administración de un AOC, el reemplazo de este tratamiento por  $E_2V/DNG$  o  $EE/LNG$  mejoró tanto el deseo como la excitación sexual. Asimismo, se observó la mejoría de la salud vaginal y el malestar asociado con los efectos adversos sexuales. De todos modos, aclaran los expertos, los resultados no deben generalizarse a otros AOC compuestos por progestágenos antiandrogénicos, con drospirenona por ejemplo, ya que los mecanismos de acción difieren frente a las formulaciones evaluadas en el presente estudio.

El DNG es un derivado de la 19-nortestosterona y ejerce una acción antiandrogénica, sin efecto androgénico residual. El análisis de las propiedades androgénicas de las drogas parece indicar un perfil de acción más favorable sobre la función sexual ante la administración de  $EE/LNG$ . Sin embargo, el aumento del nivel de SHBG con la administración de  $E_2V/DNG$  y  $EE/LNG$  resulta similar, según datos de estudios comparativos, mientras que, según otros, el incremento fue superior con  $EE/LNG$ . Además, es posible sugerir, agregan los autores, por la información en conjunto, que los AOC que contienen  $E_2V$  afectan en menor medida el nivel de SHBG en comparación con los AOC que contienen  $EE$ . Los efectos de los

AOC evaluados indicaron la mejoría del deseo y la excitación sexual, la disminución del malestar y el aumento de la satisfacción y el bienestar interpersonal.

En el presente estudio se contó con información sobre la función sexual de las mujeres durante el tratamiento con un AOC recibido con anterioridad. En segundo lugar, se emplearon cuestionarios autoaplicados validados. Si bien es posible que el reemplazo de una droga por otra se haya asociado con un efecto placebo, el estudio tiene validez porque fue diseñado para comparar dos formulaciones de un AOC y no incluyó un grupo placebo. A la hora de efectuar estudios adicionales, los investigadores recomiendan tener en cuenta que existen síntomas no evaluados que pudieron haber contribuido con los resultados obtenidos; entre estos síntomas se incluyen los cambios físicos, como la tensión mamaria, y las hemorragias vaginales.

### Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que los anticonceptivos orales for-

mulados con un progestágeno con actividad antiandrogénica, como la combinación de E<sub>2</sub>V y DNG, no afectan la función sexual femenina en forma necesariamente negativa. El efecto del AOC sobre la función sexual parece relacionarse con un equilibrio entre la actividad androgénica residual del progestágeno y el efecto del AOC sobre el nivel de SHBG y testosterona libre.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/147376">www.siicsalud.com/dato/resic.php/147376</a>