



CENTRO DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN ACTIVA SOBRE MEDICAMENTOS

ASPECTOS MÁS IMPORTANTES DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

(Noviembre 2003)

Cúchero, C.; Tesan, G.; Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

Características generales de estrógenos y progestágenos

De los estrógenos orales el que más se utiliza en preparados anticonceptivos es el etinilestradiol. En cuanto a los gestágenos son muchos los utilizados, ya sea en forma combinada con estrógenos o en forma unitaria.

La falta de eficacia de la progesterona por vía oral promovió la síntesis de nuevos compuestos. Sin embargo, la actividad biológica de estos productos difiere notablemente en cuanto a su actividad gestágena (transformación endometrial), antiestrogénica y androgénica entre otras.¹ Tabla 1.

Tabla 1 Gestágenos y sus características¹⁻³

	Transformación endometrial	Actividad estrogénica	Actividad antiestrogénica	Actividad androgénica	Actividad antiandrogénica	Actividad gluco-corticoidea	Actividad mineralo-corticoidea
Desogestrel	+	S/D	S/D	+ ^b			
Drospirenona	+	-	S/D	-	+	-	*
Gestodeno	+	-	+	+ ^a	-	-	-
Levonorgestrel	+	-	+	+	-	-	-
Linestrenol	+	+	-	+	-	-	-
Norestisterona	+	-	+	+	-	-	-
Norgestimato	+	S/D	S/D	+ ^b	S/D	S/D	S/D
Norgestrel	+	-	+	+	-	-	-
Progesterona	+	-	+	-			+

+^a Mínima a dosis anticonceptivas. +^b Tiene muy poca actividad androgénica. *La drospirenona tiene efecto antimineralocorticoide. S/D Sin datos o información disponible.

Formas de administración

1- Forma combinada. Es la más utilizada; en ella se asocian el estrógeno y el gestágeno en tres posibles combinaciones; las dosis son muy variadas según cada preparado. Los denominados *monofásicos*, contienen una mezcla de cantidades fijas y constantes de un estrógeno y un progestágeno.

Aquellos en los que varía la cantidad de estas dos hormonas acorde al estadio del ciclo son denominados *bifásicos* y *trifásicos*. Con estos preparados se reduce la cantidad total de gestágeno administrado y la incidencia de sangrados que ocurren a mitad de ciclo cuando se emplean dosis muy bajas de estrógenos.^{1,3}

2- **Forma unitaria (minipíldora).** Contienen gestágenos solos; se pueden administrar de forma continuada, es decir, diaria por vía oral.¹ Puede ser una buena alternativa de anticoncepción en mujeres lactantes o en las que está contraindicado el uso de estrógenos.⁴

3- **Preparados poscoito.** Existen también preparados orales para anticoncepción de urgencia que se administran después de un coito desprotegido y evitan la anidación del blastocito. La anticoncepción de urgencia, administrada después de la fertilización, no debe utilizarse como método habitual.

Inicialmente se utilizaban altas dosis de estrógenos durante 5 días. Esta pauta era efectiva pero tenía importantes efectos adversos. La administración de dos comprimidos de un anticonceptivo oral combinado que contenga 50 mcg de etinilestradiol y 0,5 mg de norgestrel seguido de dos comprimidos más a las 12 horas es tan eficaz como las dosis altas de estrógenos y tiene menos efectos adversos. Este régimen es el método de anticoncepción urgente más frecuentemente empleado.

También se emplean gestágenos solos (por ejemplo comprimidos de levonorgestrel en dosis de 750 mg).^{1,4,5,8}

Clasificación de anticonceptivos orales combinados

Anticonceptivos de primera generación: Utilizaban dosis altas de estrógenos y gestágenos con efectos androgénicos.¹

Siguiendo las recomendaciones de la FDA, desde 1988 se discontinuaron los preparados anticonceptivos que contenían más de 50 mcg de etinilestradiol, ya que no se consideraron más efectivos que aquellos que contenían dosis menores de estrógeno.⁶

Con el fin de reducir la toxicidad del estrógeno se ha disminuido la dosis de etinilestradiol a menos de 50 mcg.¹

Anticonceptivos de segunda generación: contienen menos de 50 mcg (30-40 mcg) de etinilestradiol asociado a levonorgestrel.⁷

Anticonceptivos de tercera generación: contienen al menos 20 mcg de etinilestradiol asociado a desogestrel y gestodeno.⁷

Mecanismo de acción

Se admite de forma universal que la eficacia anticonceptiva casi completa de los fármacos hormonales se debe a su acción conjunta a todos los niveles: la función hipotálamo-hipofisiaria, la ovárica y la tubo-endometrio-vaginal. Sin embargo, el grado o la intensidad con que cada una de estas funciones resulta alterada varía con cada preparado o forma de administración, de manera que un preparado determinado puede modificar sobre todo una de ellas y solo secundariamente las demás.¹ Tabla 2.

Tabla 2: Mecanismo de acción de los principales anticonceptivos orales

	Inhibición de la ovulación	Inhibición del factor cervical	Efectos sobre el transporte del huevo	Influencia sobre el endometrio	Inhibición de la formación de gestágeno
Forma combinada monofásica	++	+	+	+	+
Forma combinada bifásica	++	-	+	(+)	+
Forma unitaria Gestágeno minipíldora	(+/-)	(+/-)	+	(+)	(+/-)
Formas poscoito	-	-	+	(+/-)	-

Los anticonceptivos combinados actúan fundamentalmente en el hipotálamo y la hipófisis donde inhiben la secreción de gonadotrofinas. El estrógeno inhibe la liberación de hormona foliculo estimulante (FSH), suprimiendo así el crecimiento y el desarrollo foliculares; estabiliza además el endometrio, con lo que evita la aparición de hemorragias o manchados. El gestágeno suprime la secreción de hormona luteinizante (LH), impidiendo por lo tanto la ovulación y produce un engrosamiento del moco cervical que perturba la penetrabilidad y la motilidad de los espermatozoides. De forma complementaria, altera el endometrio impidiendo la anidación del blastocisto y modifica la motilidad de las trompas.¹

Las bajas dosis de progestágenos en los anticonceptivos orales unitarios no suprimen el pico de LH de manera fiable en todos los ciclos. Así pues, la eficacia anticonceptiva en este tipo de preparados se consigue por espesamiento del moco cervical (que impide la penetración del espermatozoides) y por el impedimento en la proliferación del endometrio (que dificulta la implantación del óvulo fertilizado).⁸

En relación al mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados estrógeno-progestágeno, la FDA (Food and Drug Administration) propone unificar los prospectos con la siguiente leyenda: “El principal mecanismo de acción por el cual los anticonceptivos orales combinados estrógeno-progestágeno previenen la concepción, es la supresión de la ovulación. Otros mecanismos posibles incluyen cambios en el moco cervical que inhibe la penetración de los espermatozoides y produce alteraciones en el endometrio que reduce las probabilidades de implantación.”¹⁵

NOTA: Según la “Comisión de Prospectos” de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) en Argentina, se está discutiendo la posibilidad de realizar una unificación de prospectos en cuanto a mecanismo de acción.⁹

Farmacovigilancia

Riesgo de tromboembolismo venoso asociado a la utilización de anticonceptivos orales de tercera generación

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) dependiente de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha advertido a ginecólogos y a consumidoras de anticonceptivos orales de tercera generación acerca de los posibles efectos secundarios derivados del consumo de estos medicamentos, entre los que destaca el riesgo incrementado de tromboembolismo venoso.

En octubre de 2001 la Agencia Española del Medicamento, dependiente del Ministerio de Sanidad y Consumo, hace eco de esta advertencia.⁷

El CPMP concluye lo siguiente: El tromboembolismo venoso (TEV) es una reacción adversa infrecuente, pero grave, asociada a cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado. El riesgo de TEV es bajo, por lo que el balance riesgo-beneficio de todos los anticonceptivos orales combinados (AOC) disponibles permanece favorable. En la Tabla 3 se muestra la relación del riesgo de TEV con los AOC.⁷

Tabla 3. Riesgo de tromboembolismo venoso ⁷

Población	Riesgo de tromboembolismo venoso
Mujeres sanas entre 15 y 44 años que no toman AOC	5-10 casos por 100.000 mujeres-año
Mujeres que toman AOC que contienen menos de 50 microgramos de etinilestradiol con levonorgestrel	20 casos por 100.000 mujeres-año
Mujeres que toman AOC que contienen al menos 20 microgramos de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno (presentaciones mono, bi o trifásicas)	30 a 40 casos por 100.000 mujeres-año
Mujeres que toman AOC que contienen menos de 20 microgramos de etinilestradiol	No se disponen datos

Con respecto al anticonceptivo que contiene etinilestradiol con drospirenona aprobado en el 2001 por la FDA, el British Medical Journal publicó en febrero de este año un informe perteneciente al Centro Holandés de Farmacovigilancia sobre cinco casos de coágulos sanguíneos asociados con el uso de este anticonceptivo (uno de los cuales fue un tromboembolismo pulmonar severo con desenlace fatal).

La revista Worst Pills Best Pills de mayo de este año aconseja no utilizar etinilestradiol asociado a drospirenona.¹⁰

Según recomendación de la Agencia Española del Medicamento a la hora de prescribir un AOC a una mujer por vez primera, debe tenerse en cuenta que el incremento de riesgo de tromboembolismo venoso estimado para los AOC de 3ª generación frente a los AOC de 2ª generación, es mayor durante el primer año de uso. Debe recordarse que el uso de AOC está contraindicado en mujeres que padezcan, o tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. Los AOC están también contraindicados en caso de historia previa o reciente de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Los factores de riesgo conocidos de TEV, que deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir un AOC, incluyen la obesidad, el período post-parto, intervención quirúrgica reciente o antecedentes familiares de trombosis venosa. Además, deberá valorarse la interrupción del tratamiento con AOC en caso de intervención quirúrgica o inmovilización por cualquier causa.

Efectos adversos

Se han publicado numerosos estudios sobre los efectos adversos asociados con el uso de anticonceptivos orales combinados. La mayoría de ellos recoge informes previos y a menudo se refiere a preparados más antiguos (anticonceptivos de primera generación).⁸

Las propiedades estrogénicas están determinadas por la afinidad del progestágeno a los receptores estrogénicos. Los efectos adversos estrogénicos más comunes incluyen tensión mamaria, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y hemorragia menstrual excesiva.²

Los preparados que contienen un progestágeno con propiedades androgénicas, como el levonorgestrel y el norgestrel, pueden relacionarse con un incremento de la secreción sebácea cutánea y con el acné.⁸

Otros efectos adversos androgénicos incluyen aumento de peso, hirsutismo, alteración en el metabolismo de carbohidratos, disminución de la tolerancia a la glucosa y cambios en el metabolismo lipídico.^{2,8}

El progestágeno drospirenona posee actividad antimineralocorticoide por lo que puede incrementar las concentraciones séricas de potasio. No debe utilizarse en pacientes con riesgo de hiperpotasemia, con insuficiencia renal, suprarrenal o hepática.¹¹

El uso simultáneo con productos que contienen potasio u otros medicamentos (que aumentan las concentraciones de potasio) pueden incrementar el riesgo de hipercalemia. Se debe monitorizar las concentraciones séricas de potasio particularmente durante el 1º mes de tratamiento.²

Los efectos adversos de los estrógenos en lactantes son impredecibles, no se recomienda su uso en madres lactantes. Los anticonceptivos unitarios no afectan a la lactancia, pero no deben administrarse hasta 3 semanas después del nacimiento para evitar un aumento del riesgo de hemorragia profusa.⁸

▪ **Efectos adversos cardiovasculares**

Existe un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y una mortalidad asociada al uso de anticonceptivos hormonales relacionada por lo menos en parte, con el contenido de estrógenos de los anticonceptivos orales combinados.

La incidencia de efectos secundarios cardiovasculares es probablemente menor con los preparados más nuevos con dosis menores que con los antiguos preparados de dosis mayores. El aumento de la mortalidad por infarto de miocardio es mucho mayor entre las pacientes de mayor edad y las fumadoras, aunque hay datos indicativos que muestran que las mujeres mayores de 35 años no fumadoras no están sujetas a un aumento del riesgo. Otros factores de riesgo son los antecedentes familiares de arteriopatía, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y migraña. La trombosis puede ser más frecuente cuando está presente el factor V Leiden o en pacientes de los grupos sanguíneos A, B o AB. Factores de riesgo específicos para la tromboembolia venosa son los antecedentes familiares de tromboembolia venosa, varices y, de nuevo, la obesidad.

Los anticonceptivos orales combinados pueden causar hipertensión. Los anticonceptivos unitarios disponibles entrañan menor riesgo de enfermedad tromboembólica y cardiovascular que los anticonceptivos orales combinados.⁸

▪ **Carcinogenia**

Existen datos que indican que los anticonceptivos orales combinados protegen, de hecho, frente al carcinoma de endometrio y de ovario. Sin embargo, existe un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama durante su empleo y durante los 10 años siguientes a la interrupción del tratamiento. Además, parece existir un pequeño riesgo de cáncer de cuello uterino con el uso prolongado de anticonceptivos orales combinados y un riesgo insignificante de carcinoma hepático.

El último informe que cada dos años hace público el gobierno federal norteamericano ha incorporado en su lista de sustancias cancerígenas a los estrógenos esteroideos empleados en la terapia de reemplazo estrogénica y en los anticonceptivos orales.^{12,13}

▪ **Otros efectos adversos**

- cloasma (melasma)
- cambios en la piel o el pelo
- retención de agua
- cambios en la libido
- irregularidades menstruales, manchado, hemorragia intercurrente excesiva, amenorrea
- intolerancia a las lentes de contacto, deterioro de la visión en pacientes miopes
- depresión u otras alteraciones mentales
- deterioro de la función hepática, ictericia, tumores hepáticos benignos o malignos⁸

Teratogenia

Con excepción de la progesterona, los progestágenos no se recomiendan para ninguna aplicación durante los primeros 4 meses de embarazo, ya que existen pruebas de efectos adversos en el feto, incluyendo masculinización del feto hembra cuando se toman progestágenos durante este período. Los progestágenos no deben utilizarse en las pruebas de diagnóstico del embarazo.

Categoría X*: noretisterona, acetato de noretisterona, norgestrel, drospirenona.^{2,14}

Estudios realizados sugieren asociación del uso de algunos estrógenos con malformaciones congénitas, por lo que no se recomienda utilizarlos durante el embarazo. Las pacientes que están tomando estrógenos y quedan embarazadas, deben ser informadas de los posibles riesgos para el feto. Categoría X para el embarazo según FDA.¹⁴

*Categoría X: Estudios realizados en humanos o en animales han demostrado anomalías fetales y/o evidencia positiva de riesgo para el feto humano basada en datos de reacciones adversas obtenidos tanto en experiencias de investigación como en la comercialización, y los riesgos implicados en el uso del fármaco en mujeres embarazadas superan claramente los beneficios potenciales.¹⁴

Contraindicaciones absolutas^{5,14, 15}

- Mujer fumadora mayor de 35 años
- Embarazo conocido o sospechado
- Enfermedad hepática activa. Tumores hepáticos benignos o malignos o antecedentes
- Hipertensión mal controlada. Hipertensión severa
- Diabetes mellitus con afectación vascular
- Inmovilización prolongada de un miembro inferior
- Tromboflebitis, trombosis o trastornos tromboembólicos activos, antecedentes de asociación al uso previo de estrógeno
- Enfermedad arterial coronaria
- Antecedentes de accidentes cerebrovasculares: Ictus, antecedentes, especialmente si la paciente es fumadora
- Enfermedad cardíaca isquémica o antecedentes
- Cáncer de mama conocido o sospechado

- Carcinoma de útero, cervix o vagina
- Dolor de cabeza con síntomas neurológicos focales
- Embolia pulmonar o antecedentes
- Ictericia colestática del embarazo

Contraindicaciones relativas⁵

- Depresión
- Cefalea migrañosa
- Amenorrea de causa no diagnosticada
- Mujer fumadora importante menor de 35 años.

Interacciones clínicamente significativas⁴

Incrementan la concentración de los anticonceptivos orales	Disminuyen la concentración de los anticonceptivos
Ácido ascórbico-Paracetamol	Antibióticos-Barbitúricos-Fenitoína Primidona-Carbamazepina Griseofulvina-Rifampicina
Los anticonceptivos orales producen incremento de las concentraciones de:	Los anticonceptivos orales producen disminución de las concentraciones de:
Alprazolam-Antipirina-Cafeína Clordiazepóxido-Corticosteroides Diazepam-Imipramina-Metoprolol Nitrazepam-Teofilina-Triazolam Vitamina A y D	Paracetamol-Clofibrato-Lorazepam Anticoagulantes-Morfina-Oxazepam Temazepam

Especialidades medicinales orales que contienen estrógenos y progestágenos indicados como anticonceptivos^{16,17}

Preparados	etinilestradiol	gestodeno	levonorgestrel	desogestrel	norgestimato	norgestrel	linestrenol	drosipirenona	Nombres comerciales
Monofásicos	15 mcg	60mcg							Mirelle, Minesse, Secret 28
	20 mcg	75 mcg							Femiane, Ginelea MD, Harmonet
	30 mcg	75 mcg							Gynovin, Minulet
	20 mcg		100 mcg						Miranova, April, Femexin
	30 mcg		150 mcg						Microgyn, Microvlar Nordette, Norgestrel
	50 mcg		250 mcg						Neogynon, Nordiol
	30 mcg			150 mcg					Marvelon,
	20 mcg			150 mcg					Mercinon
	35 mcg				250 mcg				Cilest
	50 mcg					500 mcg			Ovral
	50 mcg						2,5 mg		Lindiol 2,5

	30 mcg						3 mg	Yasmin
Trifásicos	30-40-30 mcg		50-75-125 mcg					Tridestan, Trinordiol Triquilar
	30-40-30 mcg	50-70-100 mcg						Ginelea T
	35-35-35 mcg				180-215-250 mcg			Tridette
Unitarios							0,5 mg	Exluton
			30 mcg					Microlut, Norgial
			750 mg					Norgestral Max *
				75 mcg				Cerazette

* Preparado poscoito

Bibliografía

- Jesús Flórez. Farmacología Humana. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999
- Clinical Pharmacology 2000. [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: Disponible en <http://www.cp.gsm.com>
- British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary. [on line] Inglaterra. Acceso: Disponible en: <http://www.bnf.org/>
- Eric T. Herfindal, Dick R. Gourley, editors. Textbook Of Therapeutics. Drug and Disease Management. Sixth Edition. United States of America. 1996
- El Manual Merck. Décima Edición. CD. ROM. 10ª edición en español correspondiente a la 17ª edición de la obra original en inglés: The Merck Manual, Copyright: 1999, Merck & Co., Inc
- First DataBank, the American Society of Health-System Pharmacists and Medscape. Medscape DrugInfo [en línea] New York Acceso: Disponible en: <http://www.medscape.com>
- Agencia Española del Medicamento [en línea] Madrid. España. Acceso: Disponible en: http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/AOC_profesionales.pdf
- Kathleen Parfitt, editor. The Complete Drug Reference. Martindale. 32th Edition. United States of America. Pharmaceutical Press. 1999
- Inés Bignone. Comisión de Prospectos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. E mail: ibignone@anmat.gov.ar Fecha de recepción: 15/10/03
- Boletín Fármacos. Acceso: 31/10/03. Disponible en: [http://www.boletinfarmacos.org/062003/medicamentos_cuestionados.htm#NO_UTILICE_YASMIN \(DROSPIRENONA CON ETINIL ESTRADIOL\)](http://www.boletinfarmacos.org/062003/medicamentos_cuestionados.htm#NO_UTILICE_YASMIN_(DROSPIRENONA_CON_ETINIL ESTRADIOL))
- Micromedex Healthcare Series. Drugdex Database. Martindale - The Complete Drug Reference (Acceso restringido). Acceso: . Fundación González Montaner
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos del medicamento. [en línea] España. CGCOF. Acceso:13/12/02. Disponible en <http://www.portalfarma.com/home.nsf>
- El Diario médico Acceso: 13/12/02 Disponible en: <http://www.diariomedico.com/edicion/noticia/0,2458,217452,00.html>
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Información de Medicamentos para el Profesional Sanitario. USP-DI. 2da Edición Española. Madrid. España. 1995
- FDA Food and Drug Administration. (on-line) EEUU. Acceso: 7/10/03. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2448dft.htm>
- Vademécum Vallory. 3ª Edición. Argentina. Medimedia. 2002
- Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso14/11/03: Disponible en: <http://www.alfabeta.net>

SE AGRADECE A LA FUNDACIÓN GONZÁLEZ MONTANER POR LA INFORMACIÓN PROVISTA