

Colección
Trabajos Clave

Serie

Anticonceptivos Orales Combinados (III)

Nomegestrol / 17 Beta-Estradiol

Nomegestrol y 17 Beta-Estradiol para la Anticoncepción por Vía Oral

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

Patient Preference and Adherence
(7):607-619, 2013



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Nomegestrol y 17 Beta-Estradiol para la Anticoncepción por Vía Oral

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Nomegestrol Acetate-17b-Estradiol for Oral Contraception

de

Burke A

integrante de

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Patient Preference and Adherence

(7):607-619, 2013

La combinación de nomegestrol y estradiol representa una innovación con eficacia al menos comparable con la de otros AO. Esta asociación se vinculó con menor número de días de metrorragia, así como con un perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad.

Introducción

Los anticonceptivos orales (AO) son el método de anticoncepción más popular en muchas partes del mundo, y se utilizan desde hace sesenta años. La primera combinación de este grupo, aprobada en 1960, fue el mestranol con noretinodrel, y actualmente se comercializan docenas de marcas. Si bien su popularidad es alta, la adhesión terapéutica y la satisfacción de algunas mujeres con su utilización representan aún un desafío. Si se usan correcta y uniformemente, la tasa de fracaso de este método es de 3 por cada 1 000 mujeres, pero en condiciones reales puede ser de hasta 8%, en gran parte por el abandono del uso del producto y problemas de adhesión terapéutica. Se sugirió además que podría haber riesgo de efectos adversos graves, aunque poco frecuentes, asociados con el uso de AO, por lo que continúan los estudios sobre las formulaciones más seguras.

La mayoría de los AO contienen actualmente etinilestradiol (EE), pero cada vez hay más interés en el 17 beta-estradiol (también denominado E2 o estradiol), un estrógeno natural que se cree que podría asociarse con menos efectos adversos que el EE. Hace varias décadas comenzó la búsqueda de formas de incorporar estradiol a los AO, pero existen problemas con la biodisponibilidad oral y perfiles de metrorragia poco satisfactorios, lo que siempre limitó su uso. Se cuenta con diversas progestinas comercialmente, pero fármacos como el desogestrel y la drospirenona se asociaron con mayor riesgo de tromboembolismo venoso cuando se utilizaron en AO combinados, por lo que también se buscan compuestos con perfiles de riesgo y beneficio más favorables.

El acetato de nomegestrol es una progestina creada en la década de 1980 para las terapias de reemplazo hormonal de la posmenopausia, y luego se diseñó como un anticonceptivo implantable. Recientemente se creó una formulación que combina nomegestrol y estradiol como anticonceptivo oral, y se comercializa desde 2011 en varios países del mundo, si bien no fue aprobada aún en Estados Unidos. El objetivo de

la presente revisión es resumir información sobre la farmacología del nomegestrol solo y en combinación con estradiol y analizar los criterios de interés como la eficacia y los patrones de metrorragia, además de otras cuestiones clínicas.

Farmacología, mecanismo de acción y farmacocinética

Las progestinas, o progestágenos, son compuestos con actividad progestacional que permiten la transformación del endometrio de una forma proliferativa, favorecida por estrógenos, a una secretoria. El único compuesto natural de este tipo es la progesterona, que es inactivada cuando se administra por vía oral. Las progestinas sintéticas se relacionan estructuralmente con la testosterona o la progesterona. Las progestinas de primera y segunda generación, como el noretinodrel, la noretindrona y el levonorgestrel, son derivados de la testosterona o la 19 nortestosterona. La drospirenona es una progestina más nueva que deriva de la testosterona y es un análogo de la espirolactona. Muchas de las progestinas nuevas, como el acetato de ciproterona, la nestorona y el nomegestrol, son estructuralmente similares a la progesterona, por lo que su acción es más específica sobre el receptor de esta hormona. Este efecto limita la acción androgénica y otros tipos de efectos adversos, con efecto anticonceptivo similar.

El mestranol es un fármaco de tipo estrógeno que era utilizado en los primeros AO, y su desmetilación en el hígado produce EE, compuesto biológicamente activo que luego reemplazó al primero en las formulaciones de los AO. Las dosis de EE se redujeron progresivamente con el fin de eliminar los efectos adversos relacionados con la dosis de los AO. Si bien la reducción de 50 a 35 µg se asoció con menor riesgo de efectos adversos cardiovasculares como tromboembolismo venoso, no existen pruebas de que dosis \leq 20 µg impliquen un riesgo aún menor. Dosis muy bajas de este fármaco se relacionaron además con mayor incidencia de metrorragias irregulares. El estradiol producido en el ovario

es un estrógeno natural potente, con potencial anticonceptivo y probablemente mejor perfil de seguridad cardiovascular que el EE, pero no se absorbe bien por vía oral y los resultados de los primeros intentos de utilizarla como anticonceptivo no fueron buenos. Los AO que contienen estradiol requieren progestinas potentes para estabilizar el endometrio; la primera combinación que incluyó estradiol fue la de dienogest y estradiol valerato, y el uso de cuatro dosis diferentes a lo largo del ciclo de 28 días se relacionó con patrones de metrorragia adecuados (aunque este esquema requería instrucciones complejas en caso de que la mujer se olvidara de tomar algún comprimido). El nomegestrol es la primera progestina que puede ser administrada a dosis fijas durante todo el ciclo en combinación con estradiol.

El efecto anticonceptivo de estos fármacos depende principalmente del componente de progestina, mientras que los estrógenos contribuyen con el control del ciclo y potencian la eficacia anticonceptiva. El nomegestrol tiene actividad antigonadotrófica (suprime la hormona luteinizante [*luteinizing hormone*, LH]) y la estimulante de los folículos [*follicle-stimulating hormone*, FSH]), lo que evita el desarrollo folicular y la ovulación, además de engrosar el moco cervical y reducir el espesor del endometrio. Este fármaco es un agonista potente del receptor de progesterona, con alta afinidad (125% de la de la progesterona), y a diferencia de otras progestinas no se une a los receptores de andrógenos, mineralocorticoides o glucocorticoides. Existen pruebas de que el nomegestrol tendría propiedades antiandrogénicas leves a moderadas.

La biodisponibilidad por vía oral del nomegestrol es alta, de aproximadamente 65%, y el tiempo de vida media es de 45 a 50 horas, más largo que el de otras progestinas. Esto implica que el olvido de una toma representa menos dificultades que cuando se utilizan progestinas de menor tiempo de vida media. El nomegestrol se une a la albúmina, pero no a la globulina transportadora de hormonas sexuales, y se metaboliza en el hígado mediante el sistema enzimático del citocromo P450, por lo que existe interacción potencial con fármacos que inducen estas enzimas (como la rifampicina y algunos anticonvulsivos). La biodisponibilidad del estradiol es de 1 a 5%, y tras ser ingerido es metabolizado en el hígado a estrona y sulfato de estrona, entre otros. La circulación enterohepática mantiene niveles circulantes altos de estos compuestos, lo que hace variable su tiempo de vida media (que es de 3.6 horas cuando se administra vía intravenosa).

Formulación, dosis y esquema de administración

Cada comprimido de esta combinación incluye 2.5 mg de nomegestrol y 1.5 mg de estradiol, y se administran una vez por día durante 24 días, tras lo cual existe un período libre de tratamiento de 4 días. Estas dosis se basaron en un estudio en fase IIa francés en el que se distribuyeron aleatoriamente 41 mujeres sanas de 18 a 35 años para que recibieran 0.625, 1.25 o 2.5 mg de nomegestrol, además de 1.5 mg de etinilestradiol, o bien 2.5 mg de nomegestrol únicamente. Un total de 38 participantes completaron este ensayo, que consistió en un ciclo de control y otro de tratamien-

to. En todos los grupos se observó supresión de la ovulación durante el período de tratamiento (por falta de concentración máxima de LH a la mitad del ciclo y la presencia de niveles de progesterona plasmática < 3 ng/ml), y el grado de supresión de la progesterona se correlacionó con la dosis de nomegestrol en los grupos que recibieron la combinación, mientras que sus niveles fueron mayores en quienes recibieron este fármaco únicamente en comparación con quienes recibieron 2.5 mg de nomegestrol y estradiol. En ningún grupo se observaron concentraciones máximas de FSH, y el mayor grado de supresión de la maduración folicular (por tener niveles inferiores de FSH) se detectó en el grupo tratado con 2.5 mg de nomegestrol y estradiol. El moco cervical fue similar en todos los grupos, y en todos los casos fue poco favorable para la fertilización.

El uso de esquemas de 24 días de tratamiento activo y 4 días sin recibir fármacos parece implicar beneficios como mejor supresión folicular, alivio de los síntomas premensuales y potencialmente mejor eficacia, y podrían además acortar el tiempo de metrorragia por privación, en comparación con los esquemas tradicionales de 21 días de tratamiento activo y 7 días de suspensión. Se comparó el uso de nomegestrol y estradiol según ambos esquemas en 80 mujeres, de las cuales 35 y 37 completaron el tratamiento con esquemas de 21 y 24 días de terapia activa, respectivamente, tras 3 ciclos, y no se detectó ningún caso de ovulación en ninguno de los grupos. Sin embargo, la media del diámetro del mayor folículo ovárico fue superior en quienes recibieron los fármacos durante 21 días en comparación con el otro grupo (13.0 ± 7.5 mm contra 9.9 ± 3.4 mm, $p = 0.02$), sin diferencias en el espesor del endometrio o el moco cervical.

Eficacia

En dos ensayos clínicos aleatorizados se evaluó la eficacia de la combinación con nomegestrol y estradiol como AO en comparación con el uso de 3 mg de drospirenona y 30 µg de EE, en esquemas de 24 y 21 días, respectivamente. Se incluyeron mujeres sanas de 18 a 50 años, con índice de masa corporal (IMC) de 17.0 a 35.0, sin contraindicaciones para el uso de AO (según criterios de la Organización Mundial de la Salud), con estudios de Papanicolaou normales y que no recibieran fármacos contraindicados. En caso de olvido de alguna toma, se indicó tomar el comprimido lo antes posible y continuar con el esquema habitual, y se sugirió utilizar preservativos si las mujeres incluidas en el grupo de nomegestrol y estradiol se olvidaban la toma de un comprimido en los días 1 a 7 o 18 a 24 del ciclo, o dos comprimidos en los días 8 a 17; las incluidas en el grupo de drospirenona y EE debían utilizar preservativos si no habían tomado algún comprimido en cualquier momento del ciclo. Se evaluó la eficacia mediante el índice de Pearl y tablas de Kaplan-Meier.

De 2 152 mujeres distribuidas aleatoriamente en 95 instituciones, 1 591 recibieron nomegestrol y estradiol y 535, la otra combinación, y completaron el estudio de un año (13 ciclos de 28 días) 72% y 76.6% de las incluidas en estos grupos, respectivamente. Se acumularon 1 057 años de

exposición a nomegestrol y estradiol en mujeres de 18 a 35 años, y se constataron 4 embarazos durante el tratamiento, por lo que el índice de Pearl fue de 0.38 (IC 95%: 0.10 a 0.97); cuando se incluyeron en el análisis mujeres de 18 a 50 años, este índice fue de 0.31 (IC 95%: 0.08 a 0.79). En el otro grupo se acumularon 372 años de exposición en mujeres de 18 a 35 años, y se observaron 3 embarazos durante el tratamiento, por lo que el índice de Pearl fue de 0.81 (IC 95%: 0.17 a 2.35), y cuando se incluyeron las mujeres de 18 a 50 años, de 0.66 (IC 95%: 0.14 a 1.94). La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa; la tasa de embarazo acumulativo fue de 0.33% y 0.64% en estos grupos, respectivamente.

En el otro ensayo se distribuyeron aleatoriamente 2 281 mujeres para que recibieran alguna de estas dos combinaciones, y 1 666 personas fueron tratadas con nomegestrol y estradiol (988 completaron el estudio), y 554, con drospirenona y EE (344 completaron la investigación). Se acumularon 946 años de exposición a la primera combinación en mujeres de 17 a 35 años y se constataron 12 embarazos (índice de Pearl de 1.27, IC 95%: 0.66 a 2.22, y cuando se incluyeron las de 18 a 50 años fue de 1.13, IC 95%: 0.60 a 1.94), mientras que se acumularon 318 años de exposición a la segunda combinación, con 6 embarazos en mujeres de 18 a 35 años (índice de Pearl de 1.89, IC 95%: 0.69 a 4.11, y cuando se incluyeron las de 18 a 50 años fue de 1.83, IC 95%: 0.74 a 3.77), sin diferencias significativas entre los grupos. La tasa de embarazo acumulativa fue de 1.09% y 1.75%, respectivamente, sin diferencia significativa entre estas combinaciones.

Patrones de metrorragia, seguridad y tolerabilidad

Los patrones de metrorragia inesperada y la duración y las características de la metrorragia por privación afectan la tolerabilidad de los anticonceptivos orales. En los estudios de eficacia se observó que el tratamiento con nomegestrol y estradiol se asociaba con menos días de metrorragias no planificadas en todos los períodos evaluados, con diferencias significativas en los últimos, en comparación con la combinación de drospirenona y EE. Si bien la incidencia de episodios importantes de metrorragia fue significativamente mayor en quienes recibieron la primera combinación durante los primeros ciclos, esta diferencia no fue significativa tras 4 a 6 ciclos de uso.

La incidencia de amenorrea o de ausencia de sangrado por privación también fue superior en quienes recibieron nomegestrol y estradiol. La incidencia de efectos

adversos graves asociados con el uso de esta combinación fue de 1.8 a 2%. La frecuencia de acné y de aumento de peso fue mayor en este grupo, en combinación con el uso de drospirenona, pero no se observaron efectos adversos sobre el perfil lipídico, la glucemia, la insulinemia, el perfil tiroideo o de glucocorticoides o la densidad mineral ósea. Se postuló que el uso de nomegestrol y estradiol se asociaría con menor riesgo de tromboembolismo que la combinación de levonorgestrel o drospirenona, y EE. La eficacia de la primera combinación parece ser independiente del IMC y la edad. Los efectos adversos fueron la causa de abandono del tratamiento de 17% a 18% de las mujeres que recibieron esta combinación, en comparación con 10% a 11% en las tratadas con drospirenona. Este fenómeno se observó especialmente en mujeres de 18 a 24 años, fumadoras, usuarias de AO por primera vez o de determinadas etnias, sin efecto importante del tipo de tratamiento administrado. Las irregularidades menstruales, el acné y el aumento de peso fueron las principales causas de abandono de la terapia en quienes recibieron nomegestrol y estradiol.

Conclusión

Los autores concluyen que la combinación de nomegestrol y estradiol representa una innovación con eficacia al menos comparable con la de otros AO. Esta asociación se vinculó con menor número de días de metrorragia, así como con un perfil adecuado de seguridad y tolerabilidad.

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

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145225</p>