

Dienogest/etinilestradiol, anticonceptivo oral combinado. Cuestiones clínicas y prácticas

Ezequiel Francisco Pérez-Campos
 Jefe del Servicio de Ginecología.
 Hospital General de Requena (Valencia)

La anticoncepción es la herramienta que nos permite separar la sexualidad, actividad humana de primer orden, de la no menos relevante capacidad de reproducción del ser humano.

Para situar el tema del que vamos a hablar, distinguiremos entre anticoncepción hormonal y no hormonal:

- Anticoncepción no hormonal: métodos naturales (Ogino, Billings, coito interrumpido...), métodos de barrera (preservativo, diafragma...), métodos intrauterinos (dispositivo intrauterino [DIU] de cobre) y métodos quirúrgicos (ligadura tubárica, bloqueo tubárico, vasectomía).
- Anticoncepción hormonal: píldora combinada, parche, anillo, píldora de solo gestágeno, inyectables, implantes y DIU de hormonas.

En la historia de la anticoncepción, y en particular en la de la anticoncepción hormonal, el año 1959 es de mención obligada, ya que supone un hito en su desarrollo. Ese año se comercializa la primera píldora anticonceptiva de la historia, fruto del trabajo de muchos investigadores, entre ellos Marker, Djerassi, Chang, Pincus y García. En su más de medio siglo de vida la píldora ha experimentado un crecimiento y una evolución espectaculares, gracias a la reducción de las dosis hormonales y a la mejora en las características de sus componentes, especialmente los gestágenos, buscando la excelencia y la acción gestagénica anticonceptiva sin otras acciones, o la consecución de beneficios no anticonceptivos añadidos.

Podemos afirmar que en los últimos años se ha producido una segunda «revolución» anticonceptiva. En la anticoncepción hormonal combinada (AHC), esa «revolución» se cifraría en que, una vez aseguradas y acreditadas su eficacia an-

ticéptica y su seguridad, las usuarias exigen de ella una máxima comodidad y efectos beneficiosos no anticonceptivos añadidos, desde el control del ciclo menstrual hasta el aporte de efectos antiandrogénicos, el control de los síntomas asociados al ciclo y la menstruación, o la prevención y mejora de otras patologías asociadas (endometriosis, miomas, síndrome del ovario poliquístico, etc.).

Generalidades sobre los gestágenos

El gestágeno es uno de los componentes de la AHC y de la píldora, y el representante más veterano y estudiado de esta forma de anticoncepción. En su clasificación clásica, los gestágenos se pueden englobar en tres grupos, dependiendo de la molécula de la que procedan (progesterona, espironolactona o testosterona). En la actualidad, esa clasificación se ha reestructurado para definir mejor la posición de los gestágenos y sus propiedades en función de su estructura y su formulación química (figura 1).

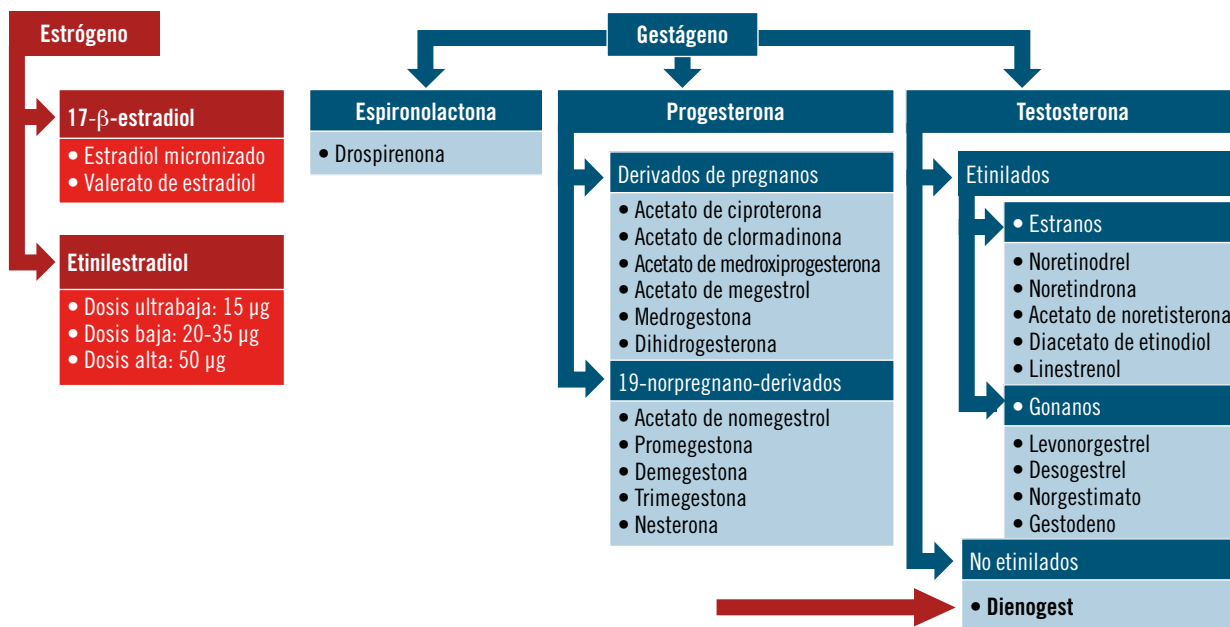


Figura 1. Clasificación química de los componentes de la anticoncepción hormonal. Adaptada por: Lobo JP y Pérez Campos E de Burkman R. Contraception. 2011; 84: 19-34

INFORMACIÓN TERAPÉUTICA

Dienogest/etinilestradiol, anticonceptivo oral combinado. Cuestiones clínicas y prácticas

Progestágenos estructuralmente relacionados con la progesterona

- Derivados de la progesterona natural o pregnanos: acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona (AMP), medrogestona, dihidroprogesterona y acetato de ciproterona (ACP), actuando este último como antiandrogénico por competencia con el receptor específico. Tienen una elevada potencia gestágena y una actividad antiandrogénica diversa.
- 19-norpregnano-derivados: acetato de nomegestrol, demegestona, trimegestona, promegestona y nesterona.

Progestágenos estructuralmente relacionados con la testosterona

Los derivados gestagénicos de la testosterona fueron llamados 19-norderivados (sin el carbono 19). Sus propiedades androgénicas no han sido totalmente eliminadas. Asimismo, la noretindrona, el noretinodrel, el dienogest y el diacetato de etinodiol tienen una débil unión con el receptor estrogénico y una acción estrogénica mínima e irrelevante.

Establecemos, por sus características químicas, dos grupos:

- Etilinados: estranos (noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, linestrenol y diacetato de etinodiol) y gonanos (levonorgestrel, desogestrel, norgestimato y gestodeno).
- No etilizados: dienogest.

Progestágenos estructuralmente relacionados con la espirolactona

En este grupo figura la drospirenona.

Combinación dienogest/etinilestradiol. Sus particularidades

La formulación dienogest/etinilestradiol (DNG/EE), como AHC de baja dosis, se comercializó por primera vez en 1995 en Alemania. En España su comercialización se inició en 2010, y está incluida en la financiación del Sistema Nacional de Salud.

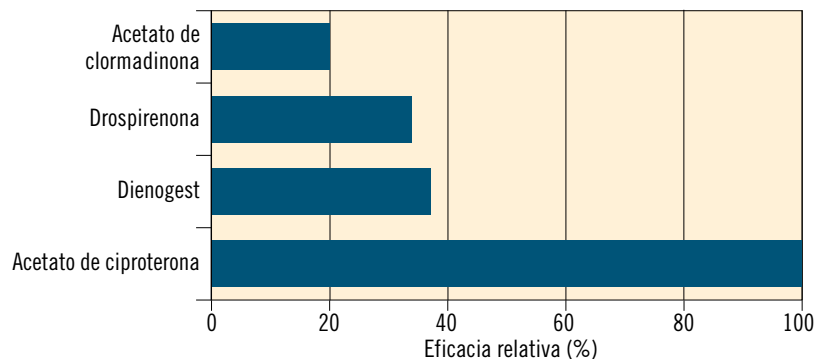


Figura 2. Antiandrogenicidad de los gestágenos según el test de Hershberger

Las principales acciones de DNG/EE son su efecto sobre el endometrio y su acción antiandrogénica. La propiedad más notable de este anticonceptivo es el control del ciclo con sangrados cortos y de poca intensidad y en la fecha esperada, así como sus beneficios sobre la piel y el cabello.

El DNG/EE es un anticonceptivo hormonal combinado de baja dosis compuesto por 30 µg de EE, el más clásico de los estrógenos sintéticos usados en anticoncepción hormonal, y 2 mg de DNG, un gestágeno derivado de la 19-nortestosterona considerado como gestágeno de cuarta generación por su aparición relativamente reciente. El DNG es el único progestágeno que combina las propiedades de los derivados de la 19-nortestosterona con las de los derivados de la 17-hidroxiprogesterona; en ese sentido, sería un gestágeno «híbrido».

Eficacia anticonceptiva

El DNG/EE es una formulación anticonceptiva con una gran eficacia en la inhibición de la ovulación. En un estudio fase III, con 28.183 ciclos de tratamiento en total, el índice de Pearl (número de mujeres embarazadas entre 100 usuarias en un año) fue de 0,21. En un estudio de vigilancia poscomercialización de Zimmermann, llevado a cabo con 16.087 mujeres y 92.146 ciclos de tratamiento, el índice de Pearl ajustado fue de tan sólo 0,09 en condiciones de uso típico.

Principales acciones de dienogest/etinilestradiol

La acción sobre el endometrio y el antiandrogenismo son los dos aspectos

más destacados del anticonceptivo hormonal oral combinado DNG/EE.

Sobre el endometrio, el DNG ejerce una potente acción antiproliferativa. En un estudio de 2012, Ruan et al. destacaron su elevada eficacia en la inhibición endometrial por su acción antiproliferativa y antiinflamatoria, similar a la de la noretisterona, utilizada en el tratamiento de la metrorragia ginecológica, según los documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia de 2009. La traducción clínica es una estabilidad en el ciclo menstrual muy notable, así como la posibilidad de su uso en la endometriosis.

La acción del DNG sobre los receptores biológicos es antiandrogénica. Es el segundo gestágeno con mayor potencia antiandrogénica y el primero de todos los gestágenos empleados en anticoncepción hormonal, sólo por detrás del ACP, suponiendo su acción, en este sentido, el 40% de la de este último, considerado el de mayor potencia antiandrogénica (figura 2).

Las mujeres usuarias de DNG/EE sangran pocos días y poca cantidad y tienen escasos episodios de sangrado intermenstrual o ciclos silentes (amenorrea). La base de esta acción beneficiosa de DNG/EE es su marcada acción inhibitoria endometrial. Conocemos, gracias a la opinión de las mujeres entrevistadas, la importancia que un sangrado escaso y de breve duración tiene para las usuarias de AHC.

En dos estudios realizados por Golbs et al. en la República Checa y en Polo-

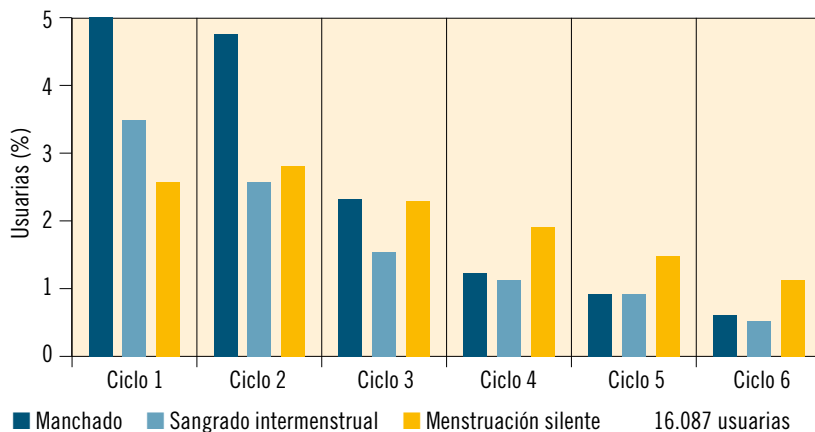


Figura 3. Frecuencia de alteraciones menstruales con DNG/EE

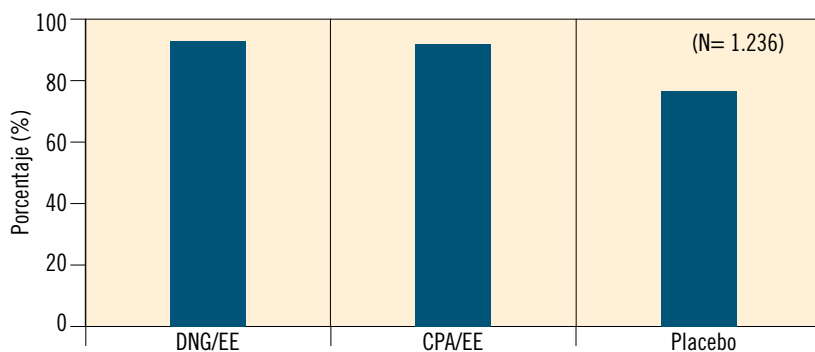


Figura 4. Comportamiento del acné con DNG/EE frente a acetato de ciproterona/etinilestradiol (ACP/EE). Tomada de: Palombo-Kinne E, et al. *Contraception*. 2009; 79(4): 282-289.

nia en 2002, se apreció una disminución en el número de días de sangrado al cabo de un año de tratamiento respecto a la situación basal, con una media de 21 días menos de sangrado. Además, se constató una reducción en el porcentaje de mujeres que presentaban sangrados que consideraban excesivos. Asimismo, se han publicado datos sobre la disminución de sangrado o manchado intermenstrual o ciclo silente con la combinación DNG/EE (figura 3).

En un interesante estudio de 2009, comparativo, aleatorizado, doble ciego y prospectivo, realizado con 1.236 mujeres, Palombo-Kinne et al. no encontraron diferencias en la disminución de lesiones de acné inflamatorias y totales entre el ACP, el gestágeno más antian-drogénico (no indicado como anticonceptivo por la Agencia Europea del Medicamento), y el DNG; en ambos casos, el gestágeno se asociaba a EE. Las di-

ferencias respecto a placebo fueron significativas para las dos combinaciones. El 90% de las mujeres con acné mejoraron clínicamente con DNG/EE, al igual que con ACP/EE (figura 4).

Cabe destacar también una encuesta poscomercialización realizada entre 10.534 mujeres en la que éstas evaluaron las consecuencias del uso de la combinación DNG/EE sobre las características de la piel y el cabello. Un 87,5% de las mujeres calificaron el efecto como bueno o muy bueno (el 36,8% como muy bueno), y sólo un 3,0% lo calificaron como insatisfactorio.

El DNG es un gestágeno comercializado en muchos países para el tratamiento de la endometriosis, no sólo para el alivio de los síntomas (efecto reconocido en múltiples publicaciones para los anticonceptivos orales), sino incluso para la reducción de las lesiones endometriósicas.

Al interrumpirse el tratamiento con DNG/EE, la recuperación de la fertilidad al cabo de un año no presenta diferencias respecto a la población general, alcanzando el 95%.

Seguridad de dienogest/etinilestradiol

La combinación anticonceptiva DNG/EE tiene un perfil de seguridad equiparable al de otros anticonceptivos orales combinados modernos de amplia utilización. Como es sabido, se distingue entre riesgos mayores y menores, siendo estos últimos los que no revisten gravedad para la salud o la vida de la usuaria pero sí pueden suponer incomodidad y la posibilidad de abandono del método. En los diferentes estudios publicados sobre DNG/EE, los efectos secundarios menores descritos revelan la excelente tolerabilidad de esta combinación anticonceptiva. En el estudio poscomercialización de Zimmermann publicado en 1999, realizado en 16.087 mujeres en 92.146 ciclos, los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron mastalgia (1,46%), aumento de peso (1,11%), cefalea (0,98%) y náuseas o vómitos (0,96%). Sólo un 5,7% de las mujeres refirieron algún efecto adverso. Además, los efectos adversos mostraron una clara tendencia a disminuir con el tiempo: de un 0,5-12,3% en el ciclo 3 a un 0-3,5% en el ciclo 18.

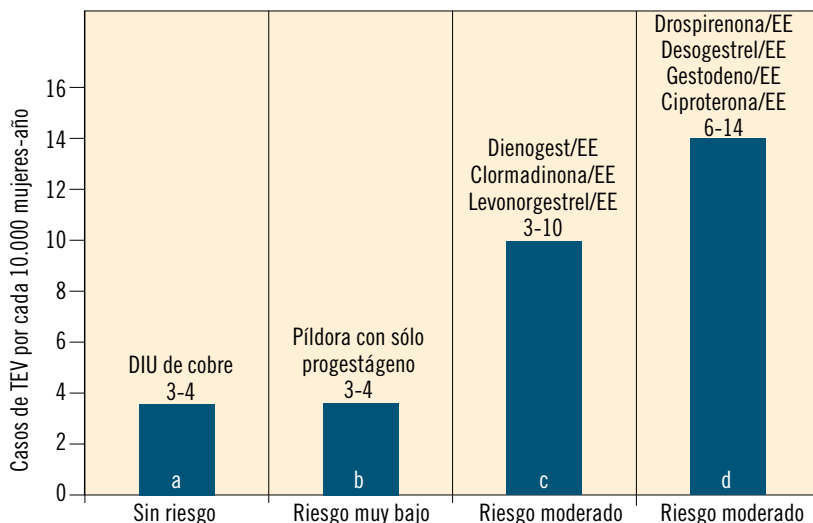
Respecto a la preocupación de las usuarias por su peso corporal, el estudio de Palombo-Kinne et al. no observó un incremento superior a 1 kg al cabo de un año de uso.

En los estudios llevados a cabo en la República Checa y Polonia, se registraron porcentajes similares de mujeres que referían disminución o aumento de la libido, por lo que el efecto de DNG/EE en este aspecto fue neutro.

En cuanto a los efectos secundarios mayores, la combinación DNG/EE presenta un balance equilibrado sobre el sistema hemostático estimulando mínimamente y a la vez la acción procoagulante y la fibrinolítica.

INFORMACIÓN TERAPÉUTICA

Dienogest/etinilestradiol, anticonceptivo oral combinado. Cuestiones clínicas y prácticas



^aAnticonceptivos no hormonales (esterilización tubárica, preservativos, espermicidas, métodos naturales, dispositivos intrauterinos no hormonales). ^bDispositivos intrauterinos o implantes con sólo progestágeno, píldoras con sólo progestágeno. ^cACO con <50 µg de etinilestradiol (EE) asociados a noretisterona, levonorgestrel, norgestimato, clormadinona, dienogest; ACO con valerato de estradiol y dienogest; anillo vaginal con estrógeno/progestágeno, inyectables de depósito. ^dACO con <50 µg de EE asociados a desogestrel, gestodeno, ciproterona o drospirenona; parche que combina estrógeno y progestágeno.

Figura 5. Riesgo de eventos tromboembólicos con diferentes anticonceptivos orales.

En un estudio de Rabe, se sitúa a los anticonceptivos orales que contienen DNG y EE en una dosis baja en el rango de riesgo moderado de episodios tromboembólicos, junto al levonorgestrel, anticonceptivo de referencia en este aspecto (riesgo de 3-10 por cada 10.000 mujeres-año), y frente a los de mayor riesgo relativo, como la drospirenona, el ACP, el desogestrel y el gestodeno (riesgo de 6-14 por cada 10.000 mujeres-año) (figura 5). El dictamen de la Agencia Europea del Medicamento de octubre de 2013 corrobora la seguridad de los anticonceptivos hormonales combinados de dosis baja que se utilizan en la actualidad, y afirma la conveniencia de su prescripción en función del perfil de la mujer a la que va destinado el anticonceptivo, puesto que los riesgos absolutos son muy bajos.

Tolerabilidad y experiencia

El DNG/EE es un anticonceptivo hormonal oral combinado con una alta tolerabilidad y satisfacción por parte de las usuarias. En el amplio estudio poscomercialización de Zimmermann, el 94% de las mujeres se declararon satisfechas o muy satisfechas con la tolerabilidad de este anticonceptivo.

La combinación DNG/EE cuenta con una amplia experiencia de uso en numerosos países, con millones de mujeres que la han utilizado con eficacia y seguridad.

Diferencias del dienogest respecto a otros gestágenos

De todo lo expuesto, podemos establecer ciertas características propias de los anticonceptivos orales con EE y DNG. Estas características serían las siguientes:

- Se trata de una molécula diferenciada con características de los derivados de la 19-nortestosterona y los derivados de la progesterona, como un híbrido de ambos, pese a derivar de la testosterona.
- Su acción antiandrogénica le confiere un perfil lipídico beneficioso y un marcado beneficio para los síntomas hiperandrogénicos (acné, piel y pelo grasos).
- Tiene una potente acción antiproliferativa endometrial, que permite un excelente control del ciclo, así como su utilización como molécula aislada en el tratamiento de la endometriosis, con mejoría clínica del dolor y reducción de las lesiones endometriósicas.
- Las escasas comunicaciones sobre efectos adversos tromboembólicos, así

como su prolongado periodo de comercialización, son un indicio indirecto de la seguridad de su utilización.

- Los estudios le atribuyen un perfil de seguridad tromboembólica similar al de otros anticonceptivos orales de dosis baja, incluidos los que contienen levonorgestrel (siempre partiendo de riesgos absolutos muy bajos en mujeres sanas en edad reproductiva).
- Presenta un perfil de riesgo cardiovascular favorable.

Resumen sobre la combinación dienogest/etinilestradiol

El DNG/EE es una combinación utilizada como anticonceptivo hormonal de dosis baja (2 mg de DNG y 30 µg de EE) desde hace más de veinte años. Su eficacia es muy elevada, como la de los anticonceptivos de su mismo grupo. Presenta además un satisfactorio perfil de seguridad. Su especificidad viene de la mano del gestágeno DNG, con propiedades farmacológicas híbridas entre los derivados de la progesterona y los derivados de la testosterona. Esta peculiaridad se traduce en su acción biológica y clínica, en la que cabe destacar su fuerte acción inhibitoria del crecimiento endometrial y su marcada acción antiandrogénica. Todo ello se traduce en un control del ciclo muy adecuado, con sangrados previsibles, escasos y de corta duración, así como en una acción beneficiosa sobre el acné y otras manifestaciones antian-drogénicas de la piel y el cabello. ■

Bibliografía

- Golbs S, Domhardt R, Presl J, Wisser KH, Zimmermann T. Clinical findings with the oral contraceptive combination ethinylestradiol/dienogest in the Czech Republic. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002; 24(10): 689-696.
- Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*. 2009; 79(4): 282-289.
- Pérez-Campos E. Ethinylestradiol/dienogest in oral contraception. *Drugs*. 2010; 70(6): 681-689.
- Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. 2012; 71(4): 337-344.
- Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH, Hoffmann H. The efficacy and tolerability of Valette: a postmarketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1999; 4(3): 155-164.