

# Anticonceptivos hormonales

*Dr. Francisco Yaremenko*

*Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista en Endocrinología Ginecológica HUC- UCV. Unidad de Endocrinología Ginecológica Femisalud. Barquisimeto*

Los anticonceptivos hormonales combinados por su composición de estrógenos y progestinas, son sin duda una de las opciones terapéuticas más importantes para las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) aun para aquellas que no requieran anticoncepción, ya que está demostrado sus beneficios en el control de los trastornos menstruales y del hiperandrogenismo, los cuales representan los principales síntomas que afectan a las pacientes con SOP.

## **Anticoncepción hormonal y tromboembolismo venoso y síndrome de ovario poliquístico**

Debe tomarse en cuenta que los anticonceptivos combinados orales (ACO), inclusive los de bajas dosis (con menos de 50  $\mu\text{g}$  de etinil estradiol (EE)) han sido relacionados con incremento del riesgo de eventos cardiovasculares, incluido el tromboembolismo venoso (TEV) en la población general y particularmente en la paciente con SOP (1). Al momento de elegir la formulación adecuada para la paciente debe ser considerado sus antecedentes, hábitos y estado de salud general (entre otros), a fin de estratificar el riesgo de cada usuaria en caso que resulte elegible y de esta forma, evitar su prescripción en mujeres de riesgo elevado (2).

La incidencia de TEV en mujeres jóvenes que no usan ACO en edad reproductiva es de 2- 4 por 10 000 mujeres/año, las usuarias de ACO, incluyendo los de baja dosis es de 9-11 por 10 000 mujeres/año; y en embarazadas el riesgo es de 29 por 10 000 mujeres/año; en general la trombosis venosa es un proceso multifactorial, que se manifiesta comúnmente cuando coinciden varios factores de riesgo en un individuo (2). El riesgo de trombosis venosa en usuarias actuales de

anticonceptivos orales combinados disminuye con el tiempo de uso (2), sin embargo, esta disminución no fue evidenciada con el uso de anticoncepción hormonal no oral en el estudio de Lidegaard y col. (3) en 2012 con el uso de anticoncepción hormonal no oral.

El metanálisis publicado en 2012 por Manzoli y col. (4) reportaron que el uso de ACO de segunda generación (levonorgestrel (LNG)) se asocia con menor incremento en el riesgo de TEV. Para la misma dosis de estrógeno y el mismo tiempo de uso, los anticonceptivos con desogestrel, gestodeno, o drospirenona (DRSP) se asociaron con un riesgo mayor de trombosis venosa comparado con los ACO con LNG. Los anticonceptivos orales de progestágeno solo y sistema intrauterino liberador de LNG (SIU-LNG) no se asociaron con aumento en el riesgo de trombosis venosa (2). No hay acuerdo definitivo en que los ACO de segunda generación se asocien a menor riesgo de TEV en comparación con los de tercera generación (5).

## **Aspectos metabólicos y cardiovasculares**

Un aspecto a considerar es el impacto de los ACO y las progestinas en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, ya que es conocida la mayor incidencia de síndrome metabólico en pacientes con SOP. Las pacientes con SOP tratadas con ACO en general no mostraron significativas alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y del perfil lipídico durante el tratamiento, sin embargo, el mayor impacto puede estar relacionado con el uso de progestinas 19-nor derivadas, sobre todo en pacientes obesas (1,5). No hay estudios que evalúen a largo plazo los efectos metabólicos de los ACO en pacientes con SOP (6). Tres meta-análisis no evidenciaron asociación significativa con efectos metabólicos adversos en pacientes con

SOP usuarias de ACO, aunque de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en pacientes hipertensas o que presenten riesgo elevado de TEV, deben usarse píldoras de solo progestinas o SIU-LNG (7).

En la mayoría de los estudios clínicos, independientemente del índice de masa corporal (IMC) de las pacientes con SOP, que usaron ACO durante 3 a 12 ciclos, no se encontraron efectos deletéreos sobre la sensibilidad insulínica, clamp euglicémico, test de tolerancia a la glucosa o lípidos en plasma, algunos autores reportan alteraciones de la sensibilidad insulínica. Los anticonceptivos de solo progestinas a baja dosis y el anillo vaginal, tienen bajo impacto sobre la sensibilidad insulínica. Los implantes de etonorgestrel reducen alrededor de un 30 % la sensibilidad a la insulina en mujeres sanas, sin embargo no se han evidenciado cambios en la HbA1C aun en pacientes diabéticas usuarias de implantes anticonceptivos o SIU-LNG (7).

El único método anticonceptivo con un efecto deletéreo y demostrado sobre la resistencia insulínica es el acetato de medroxiprogesterona inyectable de 150 mg trimestral, pues aumenta el IMC y la grasa abdominal, y si es administrado en el puerperio aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en los siguientes 2 años (8).

En relación al peso corporal, no hay suficiente evidencia en relación al uso de ACO, parches anticonceptivos y anillos vaginales y ganancia de peso en las usuarias, incluso en aquellas con sobrepeso y obesidad; aunque cabe acotar que un estudio clínico reveló mayor incidencia de embarazos en pacientes con peso mayor a 90 kg usuarias de parches anticonceptivos (8).

Se ha evidenciado un discreto incremento en los triglicéridos en mujeres sanas usuarias de ACO, parches y anillos, relacionado con el componente estrogénico, mas no en usuarias de implantes anticonceptivos, minipíldoras y SIU-LNG; sin embargo, el impacto clínico de estos hallazgos no es significativo. Por otro lado la mayoría de los anticonceptivos hormonales no tienen impacto, o elevan el HDL colesterol, en general este comportamiento se mantiene idéntico en mujeres sanas comparadas con aquellas con antecedente de diabetes gestacional y con SOP (8).

Los ACO de bajas dosis producen una discreta y reversible elevación de la presión arterial en pacientes hipertensas y normotensas, sin embargo, la evidencia es poco concluyente sobre el aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares en usuarias de

anticoncepción hormonal. Los anticonceptivos con DRSP inducen una ligera disminución de la presión arterial, pero no se dispone de estudios clínicos que discriminen el comportamiento de estos parámetros en pacientes sanas, con SOP y con antecedentes de diabetes gestacional (8). Un estudio piloto no demostró alteraciones en los marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres delgadas con SOP (9).

Está bien documentado que la hipertensión no controlada es una contraindicación para el uso de anticoncepción hormonal combinada. En general, a las pacientes con contraindicaciones para el uso de anticoncepción hormonal se les debe ofrecer métodos no hormonales de planificación familiar.

Las combinaciones de valerato de estradiol (VE2) y dienogest (DNG) (no disponible en Venezuela) comparado con EE y LNG tienen un efecto similar o menor sobre los parámetros hemostáticos y metabólicos, por lo cual podría ser considerado su uso en aquellas pacientes con resistencia insulínica y/o sobrepeso (9). Aunque la evidencia es escasa, los anillos vaginales y VE2/DNG podrían ser más recomendadas que anticonceptivos que contengan EE/Drospirona (DRSP) (9).

Anticoncepción hormonal e hiperandrogenismo

Los ACO han demostrado ser útiles en el control de los trastornos menstruales relacionados con la anovulación crónica, así como también con el control de las manifestaciones clínicas del exceso de andrógenos (acné, seborrea, hirsutismo y alopecia), disminuyendo efectivamente los andrógenos circulantes al suprimir su producción ovárica e incrementar los niveles séricos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Por estas razones los ACO son considerados la primera línea de tratamiento de los síntomas de exceso de andrógenos (10).

La selección de la progestina es un aspecto crucial para la prescripción, ya que el potencial antiandrogénico es diferente entre ellas, incluso algunas tienen propiedades androgénicas. Las cuatro progestinas con mayor potencia antiandrogénica son: de mayor a menor, acetato de ciproterona (ACP), dienogest (DNG), drospirona (DRSP) y acetato de clormadinona (ACM) (11).

El tratamiento con anticonceptivos hormonales para el SOP no está exclusivamente relacionado con la administración oral de la formulación, sino también la vía vaginal o parches transdérmicos (7), sin embargo, la vía oral puede ser más efectiva para controlar el acné y el hirsutismo (10).

Para el tratamiento del hiperandrogenismo los ACO pueden ser usados bien sea sólo o en combinación con otras drogas según sea la necesidad de la paciente, así por ejemplo, los antiandrógenos bloquean los efectos de las hormonas con efecto androgénico en la unidad pilosebácea, entre ellos la espironolactona, flutamida o el finasteride. Los ACO también pueden usarse en combinación con dosis fisiológicas de prednisona o dexametasona que pueden disminuir la producción adrenal de andrógenos (10). Aquellas pacientes tratadas con drogas antiandrogénicas y con riesgo de embarazo, debe asociarse siempre un método de planificación familiar debido al riesgo potencial de teratogenicidad de estos fármacos (1,11). El uso de antiandrógenos solos puede ocasionar sangrado genital anormal (10).

Terapias antiandrogénicas como ACP y flutamida han demostrado su utilidad en adolescentes con SOP, sin embargo, debe considerarse el efecto negativo que puedan tener estas terapias sobre la masa ósea de la adolescente (10). Un estudio retrospectivo reciente comparó adolescentes tratadas con metformina sola vs metformina, ACO antiandrogénicos y flutamida por 1 año, no encontraron diferencias significativas en cuanto a masa corporal, circunferencia abdominal, sensibilidad insulínica y densidad mineral ósea (10).

Un estudio aleatorizado comparó los efectos de los ACO que contienen ACP y DRSP en el tratamiento del SOP durante 12 meses y demostró que los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, perfil lipídico y parámetros de stress oxidativo fueron similares. Sin embargo, los preparados con ACP demostraron ser más efectivos para el tratamiento del hirsutismo (12).

**Anticoncepción hormonal y trastornos menstruales**

Debe considerarse siempre el tratamiento del trastorno menstrual tipo oligomenorrea y amenorrea en pacientes con SOP y anovulación crónica (13); estas tienen riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la estimulación estrogénica sin oposición progestacional, como la hiperplasia endometrial, la cual es 2 a 3 veces mayor en la paciente con SOP que en la población general (13), y cáncer de endometrio. El tratamiento con ACO reduce entre 50 % y 70 % el riesgo de cáncer de endometrio en pacientes tratadas (13). Una alternativa a los ACO es el tratamiento cíclico progestinas, como la progesterona natural micronizada de 100 a 200 mg por día o el acetato de medroxiprogesterona 10 mg diarios durante 10 a 14 días cada mes. Otra alternativa recomendada es el SIU-LNG (13).

## Conclusiones

- La anticoncepción hormonal combinada representa la mejor terapia para regularizar el ciclo menstrual y evitar las consecuencias a largo plazo de la anovulación crónica en paciente con SOP.
- Ningún método anticonceptivo está contraindicado en pacientes con SOP.
- Los ACO están indicados en pacientes con manifestaciones clínicas por exceso de andrógenos (hirsutismo, acné y seborrea).
- No existen evidencias de efectos metabólicos adversos, entre ellos, resistencia a la insulina o diabetes en usuarias de AH y SOP, a excepción del inyectable con acetato de medroxiprogesterona trimestral que tiene un impacto negativo.
- En pacientes obesas con SOP debe evitarse el uso de ACO, ya que podrían agravar otros factores de riesgo cardiovascular.
- En pacientes con otras terapias para SOP debe considerarse el uso de anticoncepción si se debe o desea evitar el embarazo.
- La prescripción del anticonceptivo debe individualizarse de acuerdo al fenotipo metabólico e historia personal de cada paciente (historia familiar de DM2, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial).

## REFERENCIAS

1. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:1-29.
2. Pizzi R. Anticonceptivos orales y tromboembolismo venoso: la controversia de los progestágenos. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2014;74:145-147.
3. Lidegaard Ø, Hougaard L, Wessel Ch, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: Follow-up study, Denmark 2001-2010. *BMJ* 2012;344:2990.
4. Manzoli L, De Vito C, Arzuillo C, Boccia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism a systematic review and meta-Analysis. *Drug Saf.* 2012;35:191-205
5. Bajares M, Pizzi R. Consenso de Anticoncepción Hormonal 2013 [Internet site]. Disponible en: 5. Bajares M, Pizzi R. Consenso de Anticoncepción Hormonal 2013 [Internet site]. Disponible en: <https://7ebbf9b82efa89d7a186743a847490d2077cda4d.googledrive.com/host/0B2PKz5ZFR>

- 7QtYW9VSnPCVmtHdnM/ CONSENSO%20 ANTICONCEPCIO%CC%81N%20HORMONAL %202013.pdf Accesado 10/02/2015
6. Barthelmess E, Naz R. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci.* 2014; 6: 104–119.
  7. Mendoza N, Simoncini T, Genazzani A. Hormonal contraceptive choice for women with PCOS: A systematic review of randomized trials and observational studies. *Gynecol Endocrinol*, 2014;30:850-860.
  8. Verhaeghe J. Hormonal contraception in women with the metabolic syndrome: A narrative review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15:305-313.
  9. Mancini F, Cianciosi A, Persico N, Facchinetti F, Busacchi P, Battaglia C. Drospirenone and cardiovascular risk in lean and obese polycystic ovary syndrome patients: A pilot study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:169 e1-8.
  10. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome – Part 2. *Endocr Pract* 2015; 21:1415-1426.
  11. Bajares M, Pizzi R, Velázquez E. Consenso venezolano de síndrome de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5(3):85.
  12. Kahraman K, Emre Y, Somer C, Ates C, Taskın S, Esra S, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:321-328.
  13. Goodman N, Cobin R, Futterweit W, Glueck J, Legro R, Carmina E. Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. Part-1. *Endocr Pract.* 2015; 21:1291-300.