

ANTICONCEPTIVO DE SOLO PROGESTÁGENO: DROSPIRENONA

1

Los anticonceptivos orales, en su mayoría compuestos de una asociación de progestágeno y estrógeno, son medicamentos de amplio uso en el mundo para el control de la natalidad. La anticoncepción hormonal combinada (AHC) es muy bien aceptada ya que proporciona una protección eficaz, pero la principal preocupación desde el punto de vista médico con respecto a su uso es el riesgo cardiovascular, principalmente tromboembolismo venoso (TEV), que en general es bajo pero que hace que los anticonceptivos orales combinados (ACO) no sean adecuados para mujeres con factores de riesgo: tabaquismo, sobrepeso y antecedentes familiares de TEV.

El TEV es una reacción adversa infrecuente, pero grave, asociada a cualquier tipo de ACO. Existen datos que indican que el riesgo de TEV es más alto durante el primer año de uso de ACO y se incrementa de modo considerable con la edad. Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que, según la dosis de estrógeno y el tipo de progestágeno, la AHC aumenta el riesgo de TEV de dos a cuatro veces. Un reporte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) muestra el aumento del riesgo de eventos de TEV en usuarias sanas de AHC (6-12/10.000 mujeres por año) en comparación con las no usuarias (2/10.000 mujeres por año). Esto ha sido motivo de preocupación y ha llevado al desarrollo de ACO con dosis más bajas de estrógenos (etinilestradiol, estradiol) o de anticonceptivos orales que directamente no contienen estrógenos. Datos de laboratorio y epidemiológicos indican que el componente de estrógeno de la AHC era responsable del aumento del riesgo cardiovascular, pero que no había un aumento del riesgo de las preparaciones de progestágeno solo. A excepción de aquellos con actividad glucocorticoide parcial, las progestinas *per se* no aumentarían la tasa de eventos trombóticos.

Desde el punto de vista de la seguridad, los comprimidos sin estrógenos, o de "progestágeno solo" tienen la ventaja de evitar la administración de estrógenos, con un menor riesgo de complicaciones tromboembólicas y cardiovasculares. Las preparaciones orales de progestágeno solo se introdujeron inicialmente para mujeres lactantes, porque el riesgo más alto de TEV es durante el período posparto y el estrógeno puede disminuir la producción de leche de forma dependiente de la dosis.

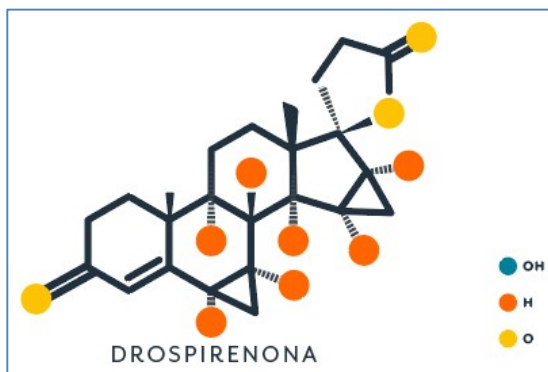
En 2019 se aprobó una nueva opción **anticonceptiva oral de progestágeno solo (AOP)**, cuya formulación contiene **drospirenona (DRSP)** en **dosis de 4 mg en un régimen 24/4** (24 comprimidos activos y 4 inactivos). Este régimen fue seleccionado para **mejorar el perfil de sangrado, mantener los niveles de hormona E2 (estradiol) en valores comparables a los de la fase folicular temprana del ciclo menstrual, y mantener la eficacia aún cuando se olvida tomar un comprimido**, ya que la DRSP tiene una vida media de 30-34 horas. Estas características se destacan al comparar DRSP con los anticonceptivos con progestágeno solo que habían salido antes al mercado.

Las alternativas anteriores de tratamiento anticonceptivo con progestágeno solo se han asociado tradicionalmente con reglas estrictas sobre la ingesta de comprimidos olvidados (ejemplo: la ingesta diaria constante, la ventana de tiempo permitida para el olvido es de 12 horas para desogestrel y de sólo 3 horas para la formulación de levonorgestrel), exigiendo un alto nivel de disciplina por parte de las usuarias, pudiendo ocasionar una mala adherencia al tratamiento y, por tanto, un fallo en la anticoncepción. Otra

desventaja de las alternativas anteriores son las irregularidades en el sangrado, una de las principales razones para la interrupción del tratamiento.

Propiedades farmacológicas de drospirenona

La DRSP es un **progestágeno sintético de cuarta generación** derivada de la 17- α -espirolactona, y químicamente similar a la espironolactona, un medicamento diurético y antihipertensivo. Como otras progestinas tiene actividad antiestrogénica, antiandrogénica y antigonadotrópica, y es la única del grupo que tiene actividad antimineralocorticoide, junto con la progesterona.



El efecto anticonceptivo de DRSP se consigue principalmente gracias a la inhibición de la ovulación. La DRSP muestra una fuerte **actividad antigonadotrópica** que inhibe la estimulación folicular y la ovulación mediante la reducción de los niveles de hormona luteinizante, que induce la supresión del eje hipotálamo-hipofisario. Además, tiene efecto sobre el cérvix aumentando la viscosidad del moco cervical y efectos progestágenos sobre el endometrio provocando su estrechamiento.

De los estudios clínicos se deduce que por sus propiedades **antimineralocorticoides** tiene un leve efecto natriurético, al bloquear los receptores de aldosterona a nivel renal y promover el incremento de la excreción de sodio y agua. Estos efectos pueden ofrecer ventajas al no propiciar la retención de líquidos ni el aumento de peso ni el incremento de la presión arterial.

La **actividad antiandrogénica** de la drospirenona es mediada por su unión a los receptores de andrógenos con el bloqueo directo de la testosterona. Además de este efecto, la drospirenona no se une a la globulina fijadora de hormonas sexuales, por lo que no induce un aumento de los andrógenos libres, a diferencia de los gestágenos que son estructuralmente más parecidos a la testosterona. Por ello, la drospirenona se ha considerado como una alternativa favorable en mujeres que tienen efectos androgénicos –como acné, aumento de peso y seborrea– relacionados con los ACO que contienen progestágeno a base de testosterona.

Administración: un comprimido cada 24 hs. **Olvido de dosis:** si se olvida un comprimido: se lo debe tomar cuanto antes, aún si se superpone con la próxima dosis. Si se olvidan más de un comprimido: tomar los olvidados, seguir con el tratamiento y sumar uso de condones.

Considerando su **perfil de eficacia y seguridad**, puede ser utilizada en todas las etapas de la vida reproductiva de las mujeres, incluidas la lactancia y la adolescencia.

Los estudios clínicos de DRSP han demostrado eficacia comparable a los ACO en términos de índice de Pearl (capacidad de un método anticonceptivo para evitar una gestación), al igual que una tasa nula de efectos secundarios cardiovasculares, en particular eventos tromboembólicos y mejor perfil de sangrado versus otros progestágenos.

La eficacia de DRSP no se ve afectada en usuarias con obesidad o sobrepeso.

El desarrollo clínico de DRSP también incluyó un estudio para evaluar la seguridad y la tolerabilidad en adolescentes de 12 a 17 años de edad, por lo que puede ser utilizada en la adolescencia sin mayor riesgo (el uso antes de la menarca no está indicado).

Perfil de seguridad favorable, especialmente un **riesgo bajo de efectos secundarios cardiovasculares**. En diferentes ensayos clínicos (con más de 25.000 ciclos) no se observaron eventos tromboembólicos venosos, aún en usuarias con factores de riesgo. Tampoco hubo reportes de tromboembolismo arterial, infarto de miocardio o embolismo pulmonar.

La DRSP, similar a otros comprimidos de progestágeno solo disponibles en el mercado, no muestra un impacto hemostático clínicamente evidente sobre los factores de coagulación y la resistencia a la proteína C activada, lo que representa un anticonceptivo hormonal de primera elección adecuado para mujeres con

antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda (TVP). Los resultados de dos ensayos realizados en Europa (1571 sujetos) y en los EE. UU (1006 sujetos) en los que se siguió a las mujeres durante 13 ciclos (~ 2500 mujeres), tendieron a confirmar esta información, ya que no se informaron casos de TVP o EP. Sin embargo, este efecto podría explicarse por el hecho de que se necesita un mayor número de sujetos para demostrar un efecto de este tipo (> 10.000 usuarios). De hecho, la TVP es un evento adverso poco común asociado con el uso de anticonceptivos hormonales, con un máximo de 9 a 12 casos de cada 10.000 sujetos durante 1 año de uso. Sin embargo, la ausencia total de TVP, un evento adverso importante y grave, en esta amplia cohorte de usuarias, incluso en mujeres con obesidad, es un buen punto de partida para evaluaciones posteriores.

En Argentina, las presentaciones comerciales disponibles con el activo DRSP son: Slinda (Laboratorio Elea Phoenix) e Isis Free (Laboratorio Investi).

Las reacciones adversas más frecuentes con DRSP son: nasofaringitis, metrorragia, cefalea y acné. Otras reacciones adversas menos frecuentes: náuseas, aumento de peso, disminución de la libido, dismenorrea, hemorragia vaginal, dolor y sensibilidad mamaria, amenorrea o irregularidades en el sangrado y menstruación irregular. La hiperpotasemia es una reacción adversa poco frecuente pero clínicamente significativa de DRSP, en relación a su actividad antimineralocorticoide.

Contraindicaciones:

- ★ Insuficiencia renal, insuficiencia suprarrenal.
- ★ Insuficiencia hepática, tumor hepático (benigno o maligno) presente o pasado, enfermedad hepática activa.
- ★ Antecedentes o presencia de cáncer de cuello uterino u otros tumores dependientes de progesterona, hemorragia uterina de causa desconocida.

Advertencias y Precauciones:

- **Hiperpotasemia:** la actividad antimineralocorticoide de DRSP incluye el potencial de producir hiperpotasemia en pacientes con riesgo aumentado: insuficiencia renal, disfunción hepática, insuficiencia suprarrenal. Debe controlarse la potasemia de las mujeres que se encuentren en tratamiento crónico con medicamentos que aumentan el potasio sérico. **Medicamentos que incrementan los niveles de potasio en sangre:** antihipertensivos (inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio), suplementos de potasio, cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprima), claritromicina, heparina y antiinflamatorios no esteroides (AINEs). También debe monitorearse los niveles de potasio durante terapia concomitante de DRSP y medicamentos que inhiben fuertemente el CYP3A4: antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol), inhibidores de proteasa de HIV (indinavir, boceprevir) y claritromicina.
- **Trastornos tromboembólicos y otros problemas vasculares:** en estudios epidemiológicos no se ha asociado el uso de progesterona sola con un aumento del riesgo de enfermedades tromboticas y tromboembolicas arteriales y venosas, tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Los ACO que contienen DRSP y etinilestradiol pueden estar asociados con un mayor riesgo de TEV, que los que contienen algunos otros progestágenos en combinación con etinilestradiol. Se debe suspender el uso en caso de aparición de eventos tromboembólicos arteriales o venosos.
- **Trastornos óseos:** tratamiento con DRSP reduce los niveles séricos de estradiol. Se desconoce si esto puede causar una pérdida clínicamente relevante de la densidad mineral ósea.
- **Trastornos hepáticos y biliares:** se debe discontinuar el tratamiento con DRSP si se desarrolla ictericia o trastornos de la función hepática.

- **Hiperglucemia en pacientes diabéticos:** puede disminuir la sensibilidad a la insulina y aumentar el riesgo de hiperglucemia en pacientes con diabetes, por lo que las pacientes diabéticas requieren un monitoreo de su enfermedad de base o ajuste de la medicación para la diabetes.
- **Anormalidades del sangrado vaginal y amenorrea:** puede ocurrir sangrado no programado y goteo vaginal intermenstrual en algunas mujeres que toman anticonceptivos orales, especialmente durante los primeros 3 meses de uso. Estas anomalías se pueden resolver con la continuación del tratamiento o con el cambio a otra formulación. La presentación de sangrado vaginal irregular que no se resuelve justifica una evaluación adicional para descartar malignidad o embarazo. Además, pueden ocurrir períodos perdidos ocasionales. En el caso de pacientes que hayan adherido al esquema de dosificación prescripto y no tiene 2 períodos consecutivos, se debe descartar el embarazo.
- **Medicamentos que disminuyen las concentraciones en sangre de anticonceptivos hormonales y que podrían disminuir la eficacia anticonceptiva o incremento del sangrado:** drogas que actúan a nivel de las enzimas del citocromo P450 3A4 (CYP3A4): efavirenz, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, bosentan, felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, rifampicina, rifabutina, rufinamida, aprepitant y productos que contengan hierba de San Juan. En este caso debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera adicional, además del anticonceptivo oral, mientras se encuentre en tratamiento con estos medicamentos, durante los 28 días siguientes a su suspensión.
- **Medicamentos que aumentan la concentración en sangre de anticonceptivos hormonales:** ketoconazol.
- **Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la formulación.** Los comprimidos pueden contener lactosa como excipiente, los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Bibliografía:

- Base de datos Drugs. Drospirenone - Information for professionals. Disponible en: <https://www.drugs.com/ppa/drospirenone.html>
- Del Savio M C, De Fata R, Facchinetti F, Grandi G. Drospirenone 4 mg-only pill (DOP) in 24+4 regimen: a new option for oral contraception. Expert Review Clinical Pharmacology. 2020; 13(7): 685-694.
- Organización Mundial de la Salud. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos Quinta edición 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205016/WHO_RHR_15.07_spa.pdf;jsessionid=63535F30154F3DA05F708D1FC123273F?sequence=1
- Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. BMC Women's Health. 2020; 20:218.
- Palacios S, Regidor P, Colli E y col. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. Eur J Contraception & Reprod Health Care. 2020;25 (3): 221–227
- Sales Vieira C, Celis C, Galán G, Hernández L, Díaz I, López J. Drospirenone: a Latin American perspective for oestrogen-free oral contraception. Eur J Contraception & Reproductive Health Care. 2021; 26 (1): 73-78,
- Slynd. Ficha técnica Drospirenone. Actualizada: feb 2021. Disponible en: <https://www.rxlist.com/slynd-drug.htm#description>