

GINECOLOGÍA

COMPARACIÓN ENTRE EL ETINILESTRADIOL-ACETATO DE CIPROTERONA VRS. ETINILESTRADIOL-DROSPIRENONA PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Brigitte Cerdas Vargas*

SUMMARY

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a metabolic problem for those who suffer, however, by the skin changes involved, it is also an aesthetic nuisance, social and cultural. As appropriate treatment may become a critical piece of sufferers. The therapy can be focused on treating the disorder and induce fertility in patients whose intention is to bear children, or on the other hand, control the disorder while seeking contraception.

Key words: polycystic ovary syndrome, drospirenone, cyproterone.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) fue descrito desde 1935 por Stein y Leventhal quienes atribuyeron sus nombres a la denominación de la enfermedad^{3,8}. Posteriormente en los años sesentas, la enfermedad se nombra como Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), designación que se mantiene hasta el día de hoy. La definición del SOP ha sido motivo de controversia, sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés), 2009, menciona que es un desorden caracterizado por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y ovarios poliquísticos¹. Según Costello y Eden

(2003), se ha visto que afecta aproximadamente del 5% al 10% de las mujeres en edad reproductiva y que probablemente es la endocrinopatía más frecuente en este grupo etario; además señalan que ha sido asociada con 75% de casos con infertilidad anovulatoria⁵. El SOP constituye un problema no solamente metabólico para las mujeres que lo padecen, sino que por las alteraciones cutáneas que conlleva, también es una molestia estética, social y cultural. Por todas estas razones el adecuado tratamiento se convierte en una pieza fundamental para quienes lo sufren. La terapéutica puede ir enfocada en tratar la alteración e inducir la fertilidad en las pacientes cuya intención es procrear hijos,

* Médico Asistente General, Clínica Dr. Marcial Fallas Díaz

o por otro lado, controlar el trastorno y a la vez procurar la anticoncepción en aquellas que por uno u otro motivo no tienen planeado engendrar niños o que simplemente no tienen vida sexual activa, y en el momento del tratamiento su prioridad no es ovular sino que las manifestaciones clínicas del síndrome sean corregidas y controladas. Siendo este segundo grupo el de interés para esta revisión. Lo anterior nos supone como objetivo principal: Comparar el Etinilestradiol-Acetato de Ciproterona (EE-CA) vs. Etinilestradiol-Drospirenona (EE-DRSP) para el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva, a través de una revisión bibliográfica. Y de aquí se desprenden los siguientes objetivos específicos:

1. Identificar aspectos generales del SOP.
2. Determinar la utilidad de los dos fármacos (EE-DRSP vs. EE-CA) para el tratamiento del Síndrome de Ovario Poliquístico en mujeres en edad reproductiva.
3. Reconocer las propiedades farmacológicas de las drogas objeto de estudio.

A este respecto, el tipo de investigación desarrollada es descriptiva^{10,15}, ya que se basa en una revisión bibliográfica, la cual se reviste de importancia al recordar que el Síndrome de Ovario Poliquístico tiene el potencial de cau-

sar importantes secuelas metabólicas, incluyendo un mayor riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares¹.

DESARROLLO

Según Diamanti-Kandarakis (2003) “el Síndrome de Ovario Poliquístico es una compleja entidad clínica para los médicos, un reto científico para los investigadores y una frustrante experiencia personal y social para aproximadamente 3.5-5.0 millones de mujeres en Estados Unidos”⁶. Por otro lado, Jayagopal y colaboradores (2002), se refieren al mismo de la siguiente manera: “El Síndrome de Ovario Poliquístico es un desorden común de las mujeres en edad reproductiva y es caracterizado por anovulación crónica y exceso de andrógenos con las manifestaciones clínicas de oligomenorrea, hirsutismo y acné”¹². En el SOP existe una hipoactividad de las células de la granulosa con disminución de la enzima P450 aromatasa (que es la responsable de la aromatización de los andrógenos), así como una actividad aumentada de las células de la teca interna^{3,7} y una hiperactividad de la enzima P450 c 17, la cual estimula el aumento de andrógenos principalmente androstenediona. Si se recuerdan los eventos fisiológicos que ocurren en la formación de las hormonas ováricas se observa que los fenómenos anteriores conducen a la

paciente a un estado de hiperandrogenismo, del cual se dice que “la anormalidad universal y penetrante en el síndrome de ovario poliquístico es el exceso de andrógenos” (Azziz, 2003)⁴. Y para efectos de esta revisión bibliográfica se describirán a continuación las principales acciones farmacológicas de los anticonceptivos orales combinados para el tratamiento de esta enfermedad.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Esta es la terapéutica de primera elección en mujeres en edad reproductiva con SOP que no desean procrear niños todavía, debido a que estas pacientes necesitan protección endometrial y un buen manejo de sus síntomas hiperandrogénicos. A pesar de que estos medicamentos no están aprobados para este uso según la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos¹⁷, estos fármacos ofrecen múltiples beneficios como los enumerados a continuación: disminuyen la producción de la hormona luteinizante (LH), suprimen la secreción de andrógenos ováricos, incrementan los niveles circulantes de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), regulan las alteraciones menstruales (reduciendo el riesgo de desarrollar cáncer o hiperplasia

endometrial) y mejoran las alteraciones cutáneas. Además no se les relaciona con aumento del riesgo cardiovascular o de diabetes en mujeres con el síndrome comparadas con la población en general; como se demuestra en esta cita: "No hay convincente evidencia de que el uso de anticonceptivos orales contribuya al riesgo de diabetes en mujeres con SOP...No hay evidencia que sugiera que las mujeres con SOP experimentan más eventos cardiovasculares que la población general cuando ellas usan anticonceptivos orales" (ACOG, 2003)². Del mismo modo, los estrógenos desempeñan un rol opuesto al de los andrógenos. Su administración disminuye el tamaño de las glándulas sebáceas y la producción de sebo. Este efecto ocurre por dos mecanismos: directamente sobre la piel, al inhibir la enzima 5 α -reductasa y por lo tanto la conversión de testosterona en dihidrotestosterona e inhibición de la liberación de gonadotropinas, y de este modo la producción de andrógenos por el ovario. Asimismo, Richardson, 2003, se refiere a este tema de la siguiente manera: "Los anticonceptivos orales combinados (OCP) son los medios más eficaces de supresión del andrógeno (ovárico así como suprarrenal), y casi cualquier combinación de OCP es eficaz tratando el SOP. Esta terapia resulta en una disminución estática

de la LH. El componente del estrógeno estimula la producción hepática de la globulina ligadora de hormonas sexuales, lo que reduce los andrógenos disponibles y puede reducir el hirsutismo y el acné. El componente de progestina proporciona antagonismo competitivo al andrógeno en sus receptores, reduciendo la acción de la testosterona en el órgano designado"¹⁸. En un estudio realizado en un grupo de mujeres que tomaron estrógenos y progesterona durante 21 días, con el fin de observar el efecto de estas sustancias en el adecuado funcionamiento de los folículos ováricos con respecto a la ovulación se observó lo siguiente: "Indiferentemente del modo por el cual los cambios en la hormona estimulante del folículo (FSH) sean producidos, la alteración mixta de las dos isoformas que acompaña la terapia con estrógenos y progesterona, con la reducción de los niveles de la FSH, facilitan la progresión inicial del desarrollo folicular en pacientes anovulatorias con SOP. El desarrollo folicular continuo posterior a la cesación del tratamiento con estrógenos y progesterona puede resultar del cambio en los folículos preovulatorios por la FSH y la LH, tal como ocurriría en un ciclo normal" (Padmanabhan, 2001)¹⁵. Sin embargo, es necesario aclarar que Padmanabhan y colaboradores advierten que los resultados de su estudio solo aplican para mujeres

no obesas y anovulatorias con SOP, quienes tienen altos niveles de LH y no presentan resistencia a la insulina¹⁵. Los estudios comprueban las ventajas obtenidas con los anticonceptivos orales combinados de dosis bajas en el tratamiento del SOP^{17,21} y es aquí donde se clasifican los dos fármacos en estudio: el Etinilestradiol-Acetato de Ciproterona (EE-CA) y el Etinilestradiol-Drospirenona (EE-DRSP), los cuales se estudiarán a continuación, pero antes se destaca la siguiente cita: "El tratamiento debe ser iniciado con una preparación que contenga de 30 a 35 μ g de etinilestradiol y una progestina con mínima actividad androgénica" (Taylor, 2003)²¹.

ETINILESTRADIOL-ACETATO DE CIPROTERONA (EE-CA)

El acetato de ciproterona es un progestágeno con efecto antian-drogénico, aumenta los niveles de la SHBG, por lo que disminuye el hirsutismo y el acné en las pacientes con SOP, además tiene adicionales las propiedades antian-drogénicas del etinilestradiol. Y juntos, estos dos compuestos proveen seguridad en la prevención del embarazo. Ocasiona la salida del flujo menstrual por privación lo que favorece en la profilaxis de la hiperplasia endometrial. El EE-CA se utiliza en el trata-

miento del síndrome de ovario poliquístico, y para tratar otras enfermedades andrógeno-dependientes tales como: acné y formas leves de hirsutismo. Si se ingiere correctamente provee seguridad anticonceptiva pero esta no es su principal indicación. Dentro de los efectos secundarios más frecuentes reportados por las usuarias están: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, retención de líquidos, cambios en el peso corporal, reacciones de hipersensibilidad, mastalgia, intolerancia a los lentes de contacto, cambios en el impulso sexual, variaciones en la secreción vaginal. También hay otros efectos adversos que no solo se asocian al EE-CA, sino que también se atribuyen a todos los anticonceptivos orales, estos serían: trombosis, cáncer de mama, cáncer de cérvix uterino y tumores hepáticos⁹. En lo que se refiere particularmente al EE-CA, Woollorton, 2003, reportó que existe asociación entre las mujeres que consumen este fármaco y el aumento en el riesgo de trombosis venosa y que aunque esta asociación es controversial, este producto debería ser utilizado específicamente como tratamiento del hiperandrogenismo y después debe ser discontinuado²³. De este modo, se les debe advertir a las usuarias de los factores que pueden favorecer la trombosis venosa como: la inmovilización, el daño endotelial, los estados post-

operatorios y el postparto, entre otros. Por otro lado, Kacar y colaboradores¹³ reportaron un caso de hepatitis autoinmune asociado con el uso por dos meses de EE-CA en una joven de diecisiete años de edad, constituyendo este un ejemplo del posible daño hepático que puede inducir esta droga: "Formas fatales de hepatotoxicidad causadas por drogas antian-drogénicas, especialmente acetato de ciproterona y flutamina, han sido bien reportadas en la literatura. El fallo hepático fulminante y subfulminante causado por la CA, anticuerpos positivos y hepatitis autoinmune no han sido previamente reportados" (Kacar, 2002)¹³.

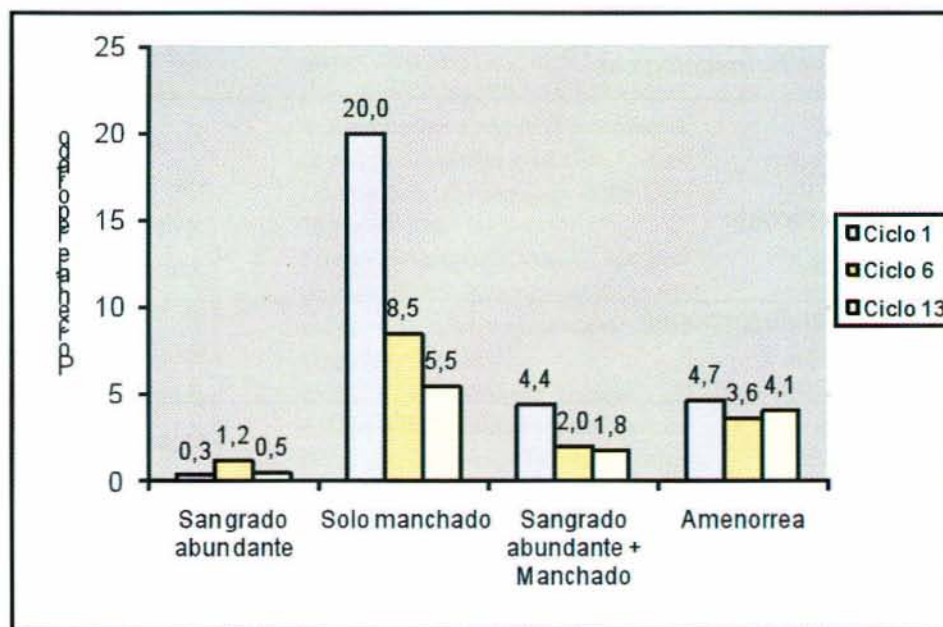
ETINILESTRADIOL - DROSPIRENONA (EE-DRSP)

Este fármaco inhibe la secreción de andrógenos en los ovarios, además por su similitud con la progesterona natural bloquea el receptor de andrógenos, aumenta la producción de la SHBG y por lo tanto, disminuye los niveles circulantes de testosterona, (des-hidroepiandrosterona) DHEAS y la androstenediona. Además provee seguridad en el control de la natalidad y por la actividad antiandrogénica de la drospirenona puede actuar sobre las manifestaciones clínicas dependientes de andrógenos, tales como el acné.

Dentro de las principales indicaciones del EE-DRSP destacan las siguientes: evitar el embarazo, prevenir la ganancia de peso (no es un tratamiento para la obesidad) y combatir el hiperandrogenismo. Al igual que con EE-CA otros efectos adversos podrían ser: dolor de cabeza, náuseas, vómitos, retención de líquidos, cambios en el peso corporal, reacciones de hipersensibilidad, mastalgia, intolerancia a los lentes de contacto, cambios en el impulso sexual, variaciones en la secreción vaginal y también se ha reportado sangrado intermenstrual. (*Ver figura 1. - pág. sgte.*)

Con respecto a los efectos secundarios más frecuentes, en un estudio realizado por Parsey y Pong en 326 mujeres de las cuales 220 completaron 13 ciclos de tratamiento se observó lo siguiente: "Los más comunes efectos adversos posible o probablemente relacionados con EE/DRSP fueron dolor de cabeza (4.9%) y dolor de mamas (8.6%), efectos adversos serios no fueron relacionados con EE/DRSP" (Shulman, 2002)²⁰. Estos mismos investigadores observaron la presencia de sangrado intermenstrual en menos de la mitad de las pacientes (30%) solo durante los ciclos 1 y 2. Analizando todos los ciclos, la amenorrea ocurrió en el 3.2% de los sujetos en estudio (Fig. 1). Continuando con la revisión de este estudio,

Figura 1. Incidencia de sangrado intermenstrual abundante, manchado intermenstrual y amenorrea con EE-DRSP



Fuente: Shulman, L. Safety and efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenona. *J Reprod Med.* 2002 Nov;47(11 Supl):981-4.

en cuanto al perfil lipídico se observó que en el ciclo 13 hubo aumentos del colesterol total, triglicéridos, HDL, sin embargo, estos valores permanecieron dentro de los límites normales²⁰. Huber y colaboradores (2000) condujeron una investigación con 2 069 mujeres que tomaron EE-DRSP y otro anticonceptivo oral combinado en una proporción de 4:1, de las cuales 1 615 completaron el estudio durante 13 ciclos menstruales y encontraron disminuciones insignificantes de los niveles de presión sanguínea (< 2 mmHg)¹¹. Sheldon (2002) reportó 40 casos de tromboembolismo venoso en usuarias del EE-DRSP en Europa, de los cuales 2 termi-

naron en muerte, sin embargo, estos no se han ligado directamente con el EE-DRSP¹⁹. Van Vloten y colaboradores (2002) hicieron un estudio durante 9 meses en 125 mujeres con acné de leve a moderado que tomaban EE-DRSP y EE-CA en una proporción de 2:1. Se incluyeron las lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos) y las no inflamatorias (comedones abiertos y cerrados). Los resultados obtenidos concluyeron que el EE-CA es tan efectivo como el EE-DRSP para el tratamiento del acné de leve a moderado²². Aunque esta novedosa progestina puede ser utilizada en mujeres con problemas de hiperandrogenismo es de gran rele-

vancia para los objetivos de la presente revisión la siguiente nota: “La actividad antiandrogénica de la DRSP es debido a un bloqueo funcional de el receptor de andrógenos, y la potencia in vivo en ratas mostró ser un tercio de la potencia del acetato de ciproterona” (Lüdicke, 2001)¹⁴. A continuación se ilustra y a la vez se resume a través de un cuadro comparativo (cuadro 1) lo explicado en los puntos anteriores acerca del EE-CA y SOP y del EE-DRSP y SOP. Esto con la intención de representar gráficamente esta información y facilitar la síntesis de los datos proporcionados.

Cuadro 1. Comparación entre el EE-CA y el EE-DRSP: principales actividades farmacológicas y mejoría en el cuadro clínico del SOP

| FÁRMACOS | EE-CA | EE-DRSP |
|--|-----------------------|-----------------------|
| <i>Efectos o acciones farmacológicas</i> | | |
| Progestágeno | Si | Si |
| Antiandrogénico | Si | Si |
| Antimineralocorticoide | No | Si |
| Glucocorticoide | Si* | No |
| <i>Mejoría en las manifestaciones clínicas del SOP</i> | | |
| Anovulación | Probable ¹ | Probable ¹ |
| Amenorrea | Si | Si |
| Hiperandrogenismo | Si | Si ² |
| Hirsutismo | Si | Si ³ |
| Acné | Si | Si ³ |
| Resistencia a la insulina | No | No |
| Obesidad | No | Si ⁴ |

* Tiene efecto glucocorticoide si se usa por largo tiempo.

¹ Hacen falta estudios que demuestren este beneficio, se prefieren otros métodos para inducir la ovulación.

² Sólo tiene un tercio de la capacidad antiandrogénica del EE-CA.

³ Se utiliza en casos de acné e hirsutismo leves a moderados.

⁴ Se ha observado disminución del peso corporal pero no es un tratamiento para la obesidad.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- ❖ El SOP involucra una diversa gama de manifestaciones clínicas que puede variar de un caso a otro.
- ❖ El exceso de andrógenos es la clave para el afloramiento de los signos y síntomas de la enfermedad.
- ❖ En las mujeres en edad reproductiva con este síndrome que no desean ser madres todavía,

la terapéutica de primera elección son los anticonceptivos orales combinados.

- ❖ Tanto el EE-CA como el EE-DRSP proporcionan al organismo de la mujer exposición diaria a la progestina lo que antagoniza el efecto proliferativo endometrial del estrógeno y por lo tanto, protegen a la paciente de la hiperplasia endometrial ya que provocan la salida del flujo menstrual.
- ❖ El EE-CA ha mostrado

superioridad terapéutica en aquellos casos en los que las manifestaciones por exceso de andrógenos son severas en comparación con el EE-DRSP, el cual se ha observado que funciona mejor en casos de leves a moderados.

- ❖ El EE-CA y el EE-DRSP lejos de ser una cura para la enfermedad le proporcionan a la usuaria una mejoría de sus síntomas.

RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) constituye un problema metabólico para quienes lo padecen, no obstante, por las alteraciones cutáneas que conlleva, también es una molestia estética, social y cultural. Por lo que el adecuado tratamiento se convierte en una pieza fundamental para quienes lo sufren. La terapéutica puede ir enfocada en tratar la alteración e inducir la fertilidad en las pacientes cuya intención es procrear hijos, o por otro lado, controlar el trastorno y a la vez procurar la anticoncepción.

Palabras clave: ovario poliquístico, drospirenona, ciproterona.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*. 2009 Oct; 114(4):936-49.
2. ACOG practice bulletin. Polycystic ovary syndrome. Number 41, December 2002. *Int Journal Gynaecology & Obstetrics*. 2003 Mar; 80(3):335-48.
3. Aguirre González, C. y Campos Aguiar, J. La metformina en el síndrome de ovario poliquístico. *Med. leg. Costa Rica*. 2007 Sep; 24(2):123-135.
4. Azziz, R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 August; 80(2):252-254.
5. Costello, M. y Eden, J. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Jan; 79(1):1-13.
6. Diamanti-Kandarakis, E. et al. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May; 88(5):1927-32.
7. Dres. Kee J. Ong, Efstathios Theodoru, William Ledger. Long-term consequence of polycystic ovarian syndrome. *Current Obstetrics & Gynaecology*. 2006 Dec; 16(6):333-336.
8. Fernández-Morales Donald. Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico. *Acta méd. costarric*. 2005 Oct; 47(4):180-185.
9. Flórez, J. *Farmacología Humana*. 3ª edición. 2000. Editorial Masson, S.A.
10. Hernández Sampieri, R. y colaboradores. *Metodología de la investigación*. Segunda edición. 2002. Editorial McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. de C.V. Pp. 115-116.
11. Huber, J. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000; 5:25-34.
12. Jayagopal, A. et al. The biological variation of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr; 87(4):1560-2.
13. Kacar, S. et al. Estrogen and Cyproterone Acetate Combination-Induced Autoimmune Hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35(1):98-99.
14. Lüdicke, F. et al. Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 µg of ethinyl estradiol on the human endometrium. *Fertil Steril*. 2001 Jul; 76(1):102-7.
15. Padmanabhan, V. et al. Dynamics of bioactive follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome: effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril*. 2001 May; 75(5):881-8.
16. Pineda Elia y De Alvarado Eva Luz. *Metodología de la investigación*. 3ra edición. 2008. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.
17. Radosh, Lee. Drug Treatments for Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2009 Apr 15; 79(8):671-676.
18. Richardson, M. Current Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2003; 68:697-704.
19. Sheldon, T. Dutch GPs warned against new contraceptive pill. *BMJ*. 2002 Apr 13; 324(7342):869.
20. Shulman, L. Safety and efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenona. *J Reprod Med*. 2002 Nov; 47(11 Suppl):981-4.
21. Taylor, A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adults. www.uptodate.com. 2003 Apr; 1-10.
22. Van Vloten, W. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis (suppl 4)* 2002; 69:2-15.
23. Woollorton, E. Diane-35 (cyproterone acetate): safety concerns. *CMAJ*. 2003 Feb; 168(4):455-456.