



# Universidad de Cartagena

Fundada en 1827

**ALVARO MONTERROSA CASTRO, MD**  
**Profesor Titular**  
**Grupo de Investigación Salud de la Mujer**

# Nuevos anticonceptivos hormonales en la edad reproductiva



En los sesenta años de la píldora





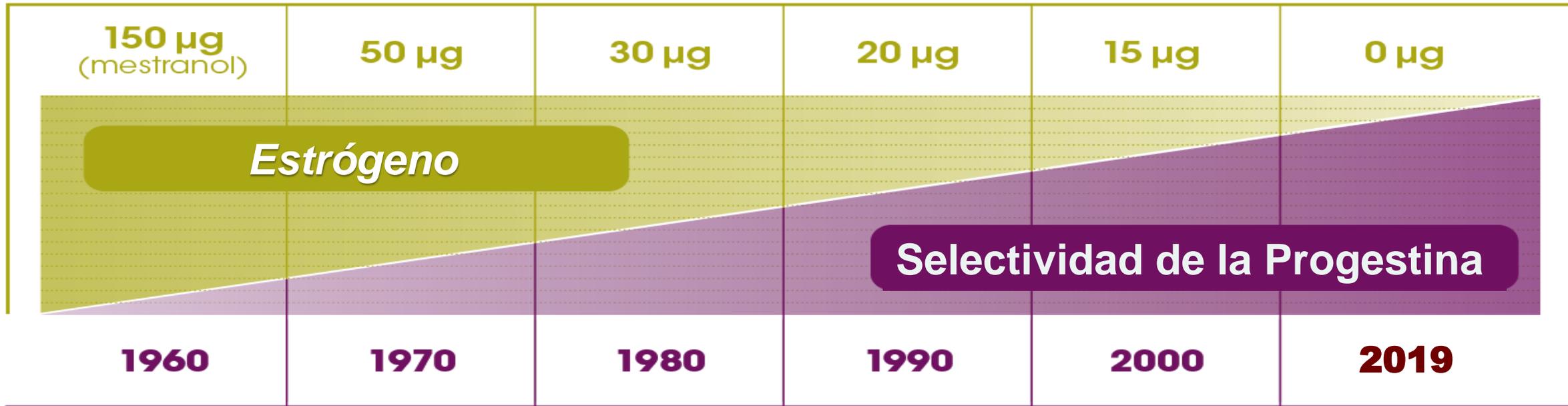
***Los Anticonceptivos Orales han  
marcado un hito en la Historia de la  
Medicina  
Su introducción revolucionó  
la planificación Familiar  
Abrió las puertas a la  
Anticoncepción Hormonal***

**CONFLICTOS DE INTERESES:**

**El autor de la presentación es explorador  
de la anticoncepción hormonal en toda su  
dimensión**

**Tiene publicaciones sobre diferentes  
moléculas disponibles  
y sobre hormonoterapia en general**

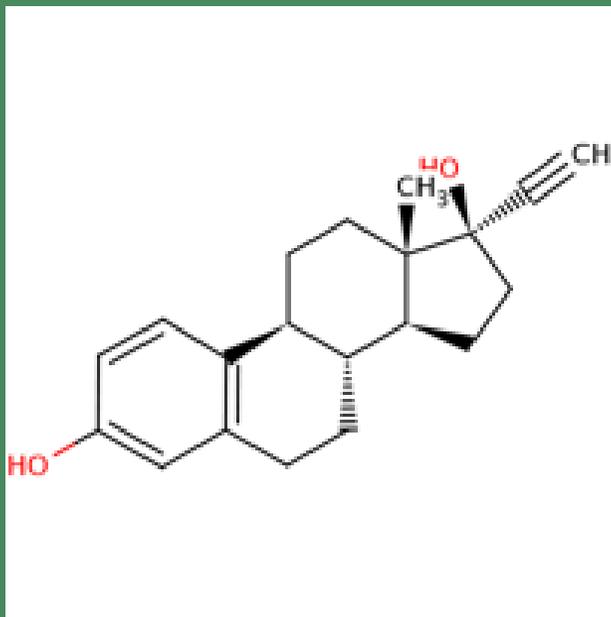
**No ha tenido ni tiene compromisos con la  
industria farmacéutica  
que le limiten su libre pensamiento y actuación**



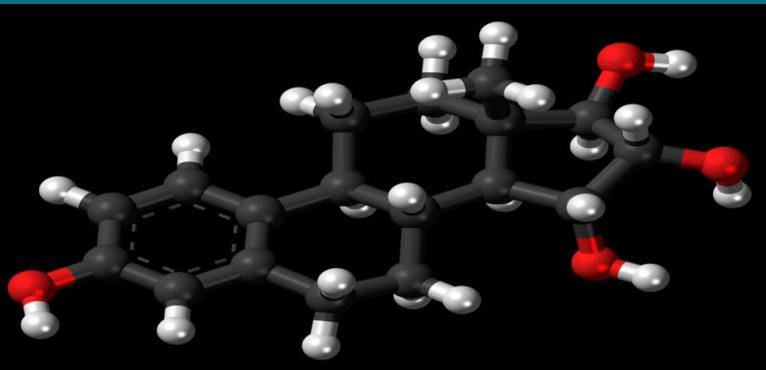
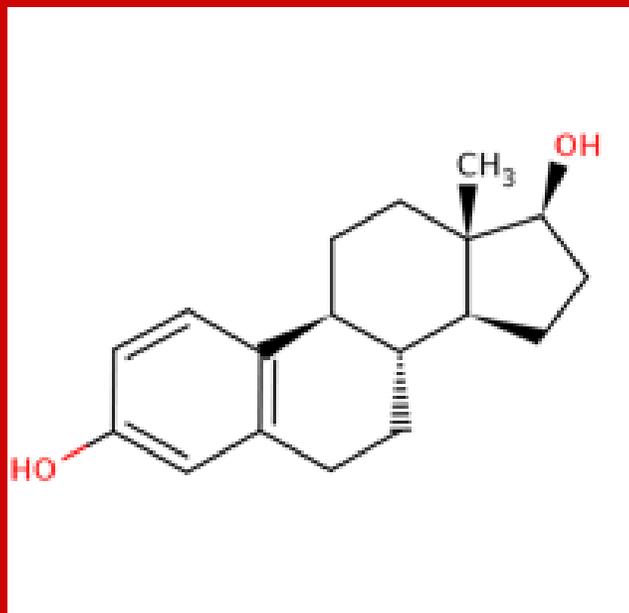
**PROGESTINA:** Anticoncepción  
**ESTRÓGENO:** Complementa – Control del Ciclo

**Reducción de los Riesgos**  
**Incremento del Control del Ciclo**

## Etinilestradiol (EE)

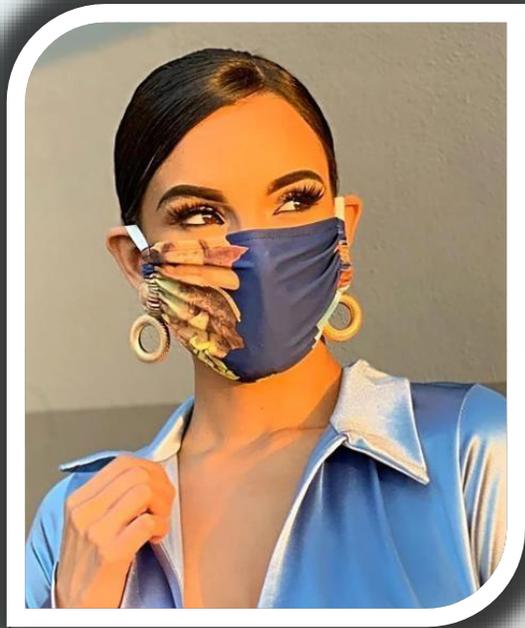


## Estradiol (E2): 17-β. Valerato



¿Viene otro  
estrógeno?



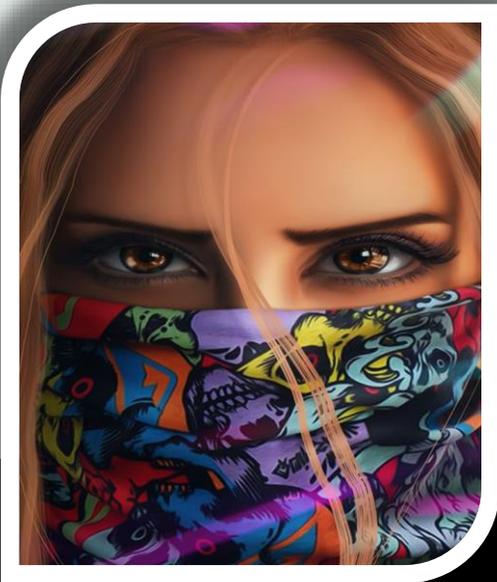


# CLASIFICACIÓN DE LAS PROGESTINAS

<b>19 NOR TESTOSTERONA DERIVADOS</b>		<b>17 α PROGESTERONA DERIVADOS</b>		<b>Híbridos</b>
<b>Estranos</b>	<b>Gonanos</b>	<b>Pregnanos</b>	<b>Norpregnanos</b>	
<b>Noretindrona</b> <b>Noretinodrel</b> <b>Linestrenol</b> <b>Etinodiol</b> <b>Norgesterona</b> <b>Quingestanol</b> <b>Norgestrieno</b>	<b>Norgestrel</b> <b>Levonorgestrel</b> <b>Desogestrel</b> <b>Gestodeno</b> <b>Norgestimato</b>	<b>Ciproterona</b> <b>Clormadinona</b> <b>Megestrol</b> <b>Medroxiprogesterona</b> <b>Superlutina</b>	<b>Nomegestrol</b> <b>Trimegestona</b> <b>Promogestona</b>	<b>Drosipirona</b> <b>Dienogest</b>
			<b>MODULADOR SELECTIVO DEL RECEPTOR PROGESTERONA</b>	
			<b>Acetato de Ulipristal</b>	
<b>19 NORPROGESTERONA DERIVADOS (NO ANDROGENICOS)</b> <b>Acetato de Segesterone o Nesterone</b>				

# ANTICONCEPTIVOS ORALES

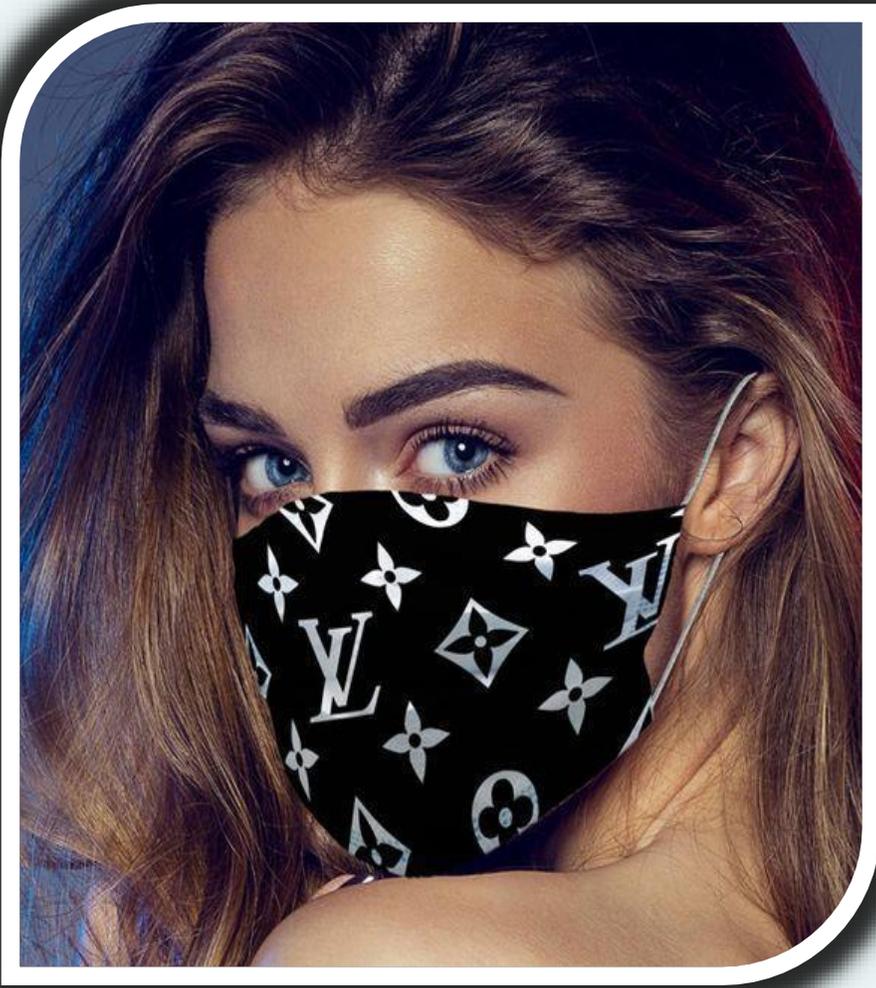
## GENERACIONES



Primera (60s)	Segunda (70s)	Tercera (80s)	Cuarta (2000)	Quinta (2019-2020)
<p><b>Noretindrona</b>  <b>Noretinodrel</b>  <b>Linestrenol</b>  <b>Etinodiol</b>                      *****  <b>EE Altas Dosis</b></p>	<p><b>Norgestrel</b>  <b>Levonorgestrel</b>                      *****  <b>EE Micro Dosis</b>                      *****  <b>Minipildora LNG</b></p>	<p><b>Desogestrel</b>  <b>Gestodeno</b>  <b>Norgestimato</b>                      *****  <b>EE microdosis</b>  <b>EE bajadosis</b>  <b>EE ultrabajadosis</b>                      *****  <b>Minipildora DSG</b>  <b>AE Yuzpe</b>  <b>AE Levonorgestrel</b></p>	<p><b>Ciproterona</b>  <b>Clormadinona</b>  <b>Drospirenona</b>  <b>Nomegestrol</b>  <b>Dinegest</b>                      *****  <b>EE microdosis</b>  <b>EE bajadosis</b>  <b>EE ultrabajadosis</b>  <b>Estradiol bajadosis</b>                      *****  <b>AE Ulipristal</b></p>	<p><b>Minipildora</b>  <b>Drospirenona (24/4)</b>                      *****  <b>Acetato</b>  <b>Segesterone +</b>  <b>Etinilestradiol</b>                      *****  <b>Estetrol +</b>  <b>Drospirenona</b></p>

## Anticoncepción de solo progestina

- Libre de Estrógeno
- Para Fumadoras
- Con Riesgo Cardiovascular
- Con Temor al Estrógeno
- Pueden Causar Sangrados
- Pueden Causar Amenorreas
- Beneficios no contraceptivos



Vía Oral: Levonorgestrel – Desogestrel – “Drospirenona Only Pills (24/4)

Vía Oral: Levonorgestrel - Ulipristal (A. Emergencia)

Vía IM: Acetato Medroxiprogesterona (Trimestral)

SIU- Implantes SC: LARCs (Long-acting reversible contraceptives)

# DOP (Drospirenona Only Pill)



**2002**

**Rosebaum: Reducción Actividad ovárica con Drospirenona sola**

**0.5 mg/día: 36%**

**1.0 mg/día: 25%**

**2.0 mg/día: 50%**

**3.0 mg/día: 91% - Sin ovulación.**

**2003**

**Elger. Perfil farmacodinámica Drospirenona**

**2003**

**Estudios con diferentes dosis para administrar con periodos de pausa**

**2014**

**2015**

**Duijkers: “Progestagen Only Pills”**

**Desogestrel (continuo) versus**

**Drospirenona 4.0 mg (esquema 24/4)**

**2015**

**Archer: Eficacia, Seguridad, Tolerabilidad y Control del Ciclo**

**2019**

**Aprobado por la FDA para anticoncepción y manejo de la dismenorrea**

## **DOP (Drospirenona Only Pill)**

**Drospirenona 4mg (Esquema 24/4)**

**Libre de Estrógenos. 4 días de Pausa.**

**Eficacia similar a los Anticonceptivos Combinados**

**Buen perfil de Sangrado – Buen Control Ciclo**

**Pocos días de sangrado y poca Cantidad Sangrado**

**Continua protección pese 24 horas de olvido**

**Reducción de la dismenorrea**

**Sin cambios en Parámetros Hemostáticos**

**Seguro en la Lactancia – No Eventos Adversos**

**No Eventos Tromboembólicos Venosos**

**La Obesidad no Reduce la Eficacia.**

**Beneficios del Perfil Anti androgénico de la DRSP**

**Aceptabilidad en el 99% de las Usuaris**

**0.4% Abandono por sangrado no tolerado**



**¿Una píldora de solo progestina puede Amenazar la existencia de los Anticonceptivos Combinados?**

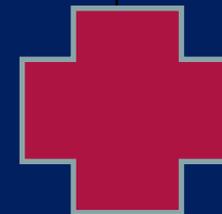


# ANTICONCEPCIÓN HORMONAL SIGUE CRECIENDO

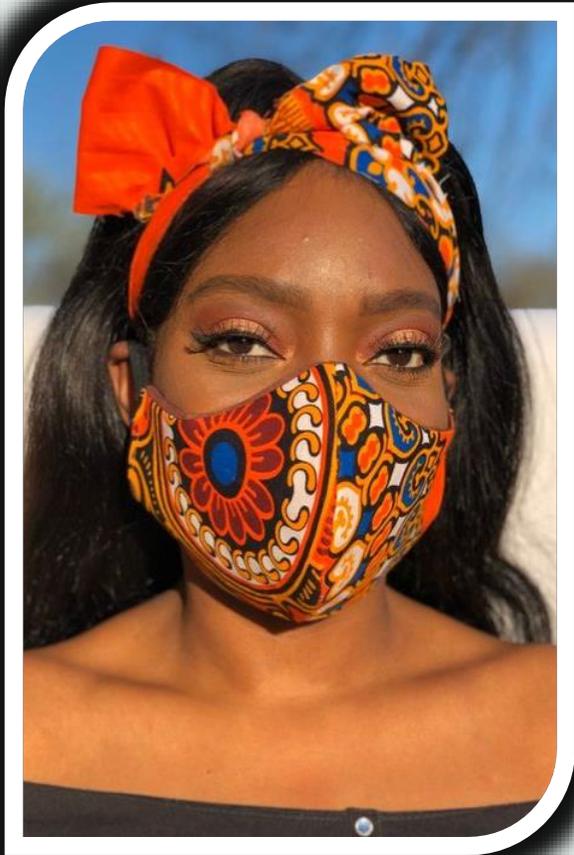
Levonorgestrel (Continuo - lactancia)  
Desogestrel (Continuo dentro y fuera lactancia)  
Drospirenona (Esquema 24/4 – dentro y fuera lactancia)

**Combinados:**  
Orales  
Otras Rutas

Un Estrógeno:  
Etinilestradiol  
17- $\beta$ -Estradiol  
Valerato estradiol  
Estetrol



Una Progestina



<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-vaginal-ring-one-year-birth-control>

## Nueva Progestina

# Acetato de Segesterone o Nestorene

- Pertenece al grupo: 19-Nor-progesterona
- Se une específicamente en el receptor de progesterona
- No se une al receptor de andrógenos ni de estrógenos
- Sin efectos glucocorticoides, escasa unión a ese receptor
- No es activo por vía oral - Adecuado para otras rutas
- 100 veces más potente que la progesterona
- Sin eventos Tromboembólicos venosos 20.000 ciclos
- Population Council desarrolla equipo farmacológico

## “Contraceptive Vaginal System (CVS)”

Liberación: \*\*\*\*\*Etinil Estradiol 13  $\mu$ /día +

\*\*\*\*\*Acetato de Segesterone 150  $\mu$ /día

- 10- Agosto -2018: Aprobado por la FDA

# Contraceptive Vaginal System (CVS)



## Anticoncepción Hormonal Combinada – Ruta Vaginal

- Anillo Anticonceptivo Vaginal Anual

Nueva estructura polimérica: mejor y regular liberación

LARCS: paciente controlado, sin intervención profesional

Se recoge en la farmacia una vez al año

Se aplica por 21 días - Se retira por 7 días - Se lava y guarda

No Necesita Refrigeración y se vuelve a aplicar

Duración del sistema: 13 ciclos

Eficacia, Seguridad, Tolerabilidad y Control del Ciclo

Sin afectar la flora vaginal normal

Archer D.  
Efficacy of the 1-year  
(13-cycle) Segesterone  
Acetate and  
Ethinylestradiol  
contraceptive vaginal  
system: results of two  
multicentre, open-  
label, single-arm,  
phase 3 trials  
The Lancet. Global  
Health. 2019; 7(8):  
E1054-E1064



Gemzell-Danielsson. K.  
 Segesterone acetate/ethinyl estradiol 12-  
 month contraceptive vaginal system safety  
 evaluation. *Contraception*. 2019;99(6):323-328



Etinilestradiol / Etonorgestrel	Etinilestradiol / Segesterone
Liberación diaria: Etonorgestrel 120 µ/día Etinilestradiol 15 µ/día	Liberación diaria: Segesterone 150 µ/día Etinilestradiol 13 µ/día
Diámetro 54 mm	Diámetro 54 mm
Grosor 4 mm	Grosor 8.4 mm
Vida útil: un ciclo	Vida útil: 13 ciclos
Amerita refrigeración	No amerita refrigeración

Review

# Long-Lasting, Patient-Controlled, Procedure-Free Contraception: A Review of Annovera with a Pharmacist Perspective

Jennifer J. Virro <sup>1,\*</sup>, Kathleen Besinque <sup>2</sup>, Christiane E. Carney <sup>1</sup>, Danielle Gross <sup>1</sup>, Brian Bernick <sup>1</sup> and Sebastian Mirkin <sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> TherapeuticsMD, Boca Raton, FL 33431, USA; ccarney@TherapeuticsMD.com (C.E.C.); dgross@tulane.edu (D.G.); bbernick@TherapeuticsMD.com (B.B.)

<sup>2</sup> School of Pharmacy, Chapman University, Orange, CA 92866, USA; besinque@chapman.edu

\* Correspondence: jvirro@TherapeuticsMD.com (J.J.V.); smirkin@TherapeuticsMD.com (S.M.); Tel.: +1-561-961-1900 (ext. 1952) (S.M.)

Received: 22 July 2020; Accepted: 25 August 2020; Published: 28 August 2020



**Abstract:** Annovera (segesterone acetate and ethinyl estradiol vaginal system) is a US Food and Drug Administration FDA-approved long-lasting, reversible contraceptive that is fully administered by the user and does not require a procedure for insertion or removal. The vaginal system is in the shape of a ring and contains low doses of a novel progestin, egesteron acetate, and ethinyl estradiol. It is made of silicone and is fully pliable and flexible. The vaginal system is reusable for 13 cycles, using a 21 days in/7 days out regimen, providing women with the ability to control their fertility. Particularly now during the COVID-19 pandemic when access to contraception has been further reduced, patients may benefit from a method that is both long-lasting and patient-controlled.



**Sivin I**  
**Contraceptive vaginal rings releasing Nestorone and ethinyl estradiol: a 1-year dose-finding trial.**  
*Contraception. 2005;71:122-129*

\*\*\*\*\*

**Vieira CS**  
**Bleeding profile associated with 1-year use of the Segesterone acetate/ethinylestradiol contraceptive vaginal system: pooled analysis from Phase 3 trials**  
*Contraception. 2019;100:438-444*



# ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

REGIMENES

MONOFÁSICOS

SECUENCIALES

BIFÁSICOS

TRIFÁSICOS – MULTIFÁSICOS

ESTROFÁSICOS

COMBIFÁSICAS

DOSIFICACIÓN DINÁMICA

CICLO EXTENDIDO

## **Estetrol (E4)**



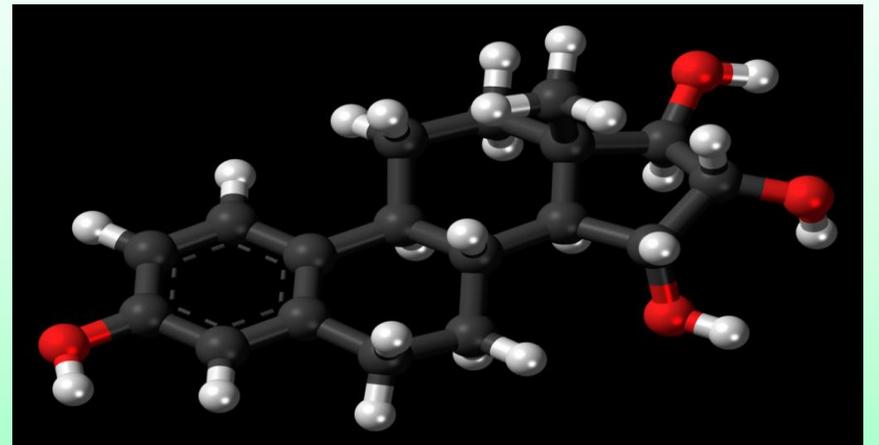
Coelingh Bennink HJ.  
Estetrol review: profile and  
potential clinical  
applications.  
*Climacteric*. 2008;11 Suppl  
1:47-58

<b>1965</b>	<b>Descubierto Instituto Karolinska (Suecia)</b>
<b>2001</b>	<b>Desarrollada molécula fines terapéuticos</b>
<b>2008</b>	<b>Publican estudios preclínicos</b>
<b>2009</b> <b>2013</b>	<b>Realización y publicación Estudios Fase II (Estetrol + Drospirenona y con LNG)</b>
<b>2015</b>	<b>Mirtha Pharmaceutical adquiere derechos sobre el desarrollo del Estetrol</b>
<b>2016</b>	<b>Inicios estudios fase III contracepción y fase II-B en menopausia</b>
<b>2018</b>	<b>Gedeon Richter Adquiere derechos comercializar Estetrol 4mg+Drospirenona 3mg</b>
<b>2020</b>	<b>Completados estudios fase III contracepción</b>
<b>2019</b>	<b>Inician estudios fase III menopausia</b>

**(E-1) Estrona - (E-2) Estradiol  
(E-3) Estriol - (E-4) Estetrol**

## **Estetrol o oestetrol**

- **Es una hormona esteroide de estrógeno débil que se encuentra en niveles detectables solo durante el embarazo.**
- **Se produce exclusivamente por el hígado fetal y está estrechamente relacionado con el estriol, que también es un estrógeno débil que se encuentra en grandes cantidades solo durante el embarazo**



Duijker I. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *The Eur J of Contracepy and Reprod Health Care.* 2015;20:476-489



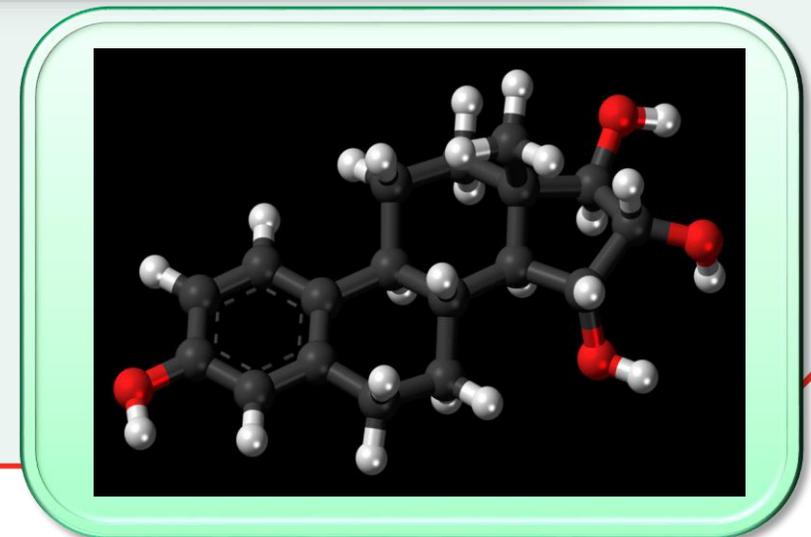
**Kluft C.**  
**Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinylestradiol.**  
*Contraception. 2017;95(2):140-147*

- **Estetrol es un estrógeno selectivo**
- **No es un SERM**
- **Significativa Acción Antigonadotrópica**
- **No Inhibe Enzimas Hepáticas**
- **No interactúa con la Familia CYP450**
- **Impacto limitado sobre Síntesis SHBG**
- **Estudiado combinado con diversas progestinas**
- **Mejor combinación:**
  - Estetrol 4mg + Drospirenona 3mg**
  - Comparado con EE 20 mg + DRSP 3 mg**
- **Potencial Reducción Riesgo TEV**
- **Potencial Reducción Riesgo Cardiovascular**
- **Potencial Reducción Marcadores Coagulación**
- **Mejor Efecto Hemostático**
- **Alta Eficacia – Bajos Efectos Adversos**

# COMPARACIÓN ESTETROL FRENTE EE y E2

El estetrol (E4) tendría:

1. Menor interferencia con la función hepática, especialmente en los parámetros hemostáticos y posiblemente menor impacto Tromboembólicos
2. Elevada biodisponibilidad oral y larga vida media lo que habilita una toma diaria
3. Menor incidencia de enfermedad hepatobiliar
4. No inhibición del citocromo P450 a nivel hepático con menores interacciones medicamentosas con las drogas que se metabolizan por esta vía
5. Efecto anti-tumoral sobre la mama en presencia de estradiol
6. Estetrol no tiene metabolitos activos en contraste con estradiol cuyo metabolismo conduce a la producción de catecol-estrógenos considerados carcinogénicos
7. Perfil de buena tolerancia y eficacia anticonceptiva





# Estetrol (E4) 4mg + Drospirenona 3 mg Esquema 24/4 – Baja Dosis

**Bienestar, Seguridad  
y Comodidad  
Para la Mujer,  
Nuevo Enfoque de los  
Anticonceptivos  
Orales  
Combinados**



The results show that E4 in combination with DRSP adequately suppresses ovarian activity and inhibits ovulation.

E4 appears to be a **promising alternative** estrogen for use in contraception.

- La anticoncepción hormonal continua creciendo, impulsada por la necesidad de una mayor seguridad dentro de la misma eficacia contraceptiva que ha ofrecido desde los inicios
- La anticoncepción hormonal tiene importante y privilegiado sitio dentro de la medicina preventiva

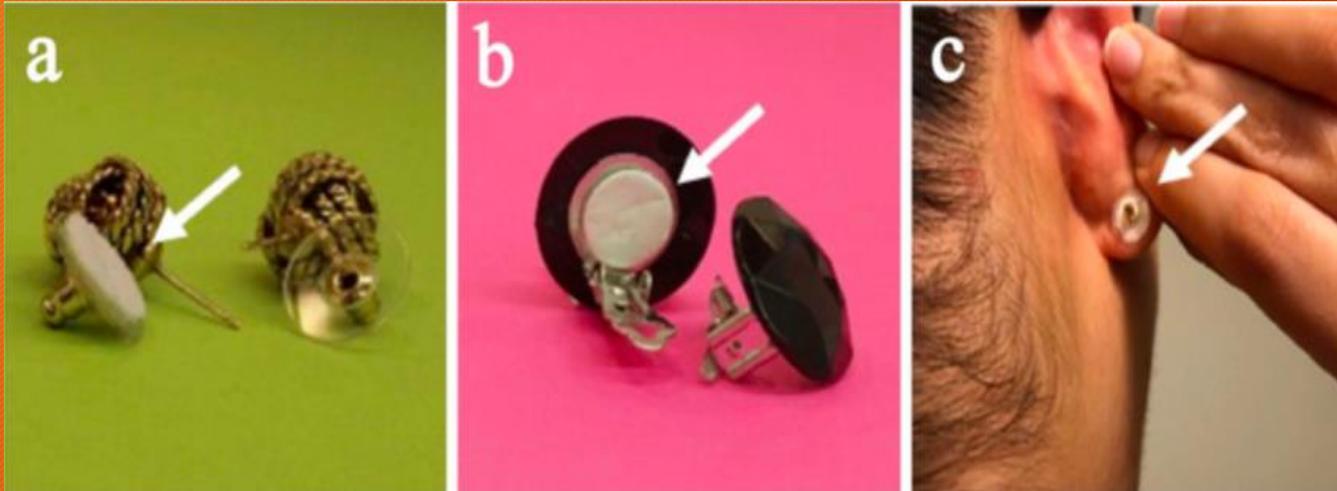
**Implantes Subdérmicos**  
**Sistemas Intrauterinos**  
**Transdérmicos**  
**Anillos Vaginales**



**Intrauterine Ball [BIU]**  
**Hilos monofilamento de propileno**  
**Perlas de Cobre**  
**Memoria tridimensional**  
**Ballerine©**



La joyería farmacéutica puede proporcionar un método novedoso de administración de fármacos, especialmente para las hormonas anticonceptivas



## JOYAS FARMACÉUTICAS

Para aumentar la aceptabilidad y adherencia a los medicamentos. Se incorpora un parche transdérmico en las joyas que se usan en contacto directo con la piel



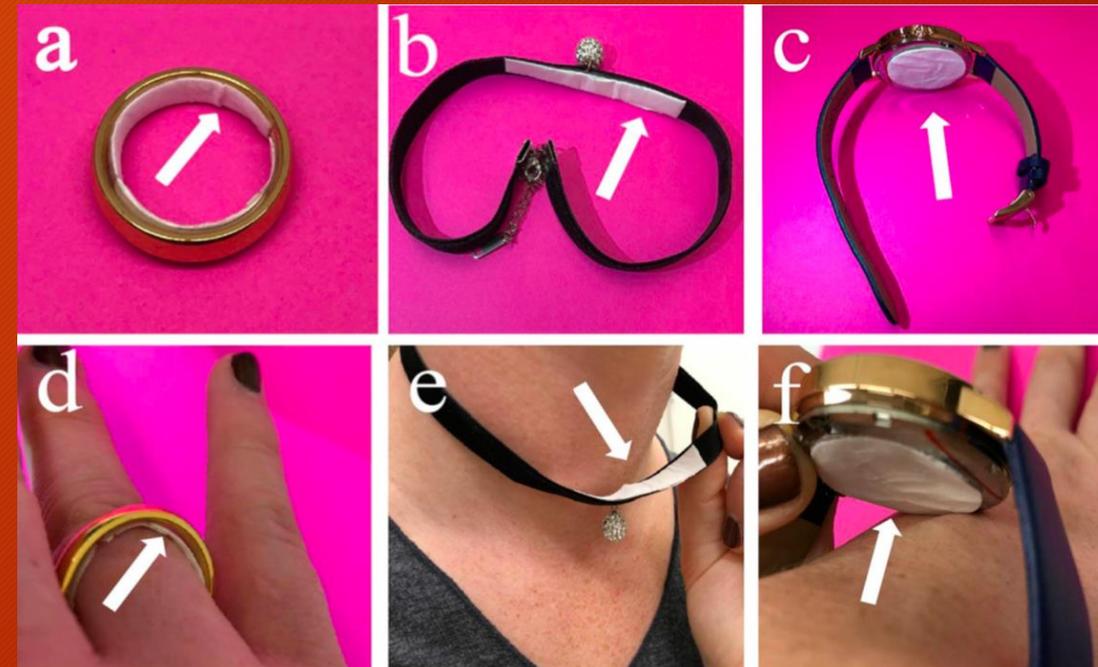
ELSEVIER

Pharmaceutical jewelry: Earring patch for transdermal delivery of contraceptive hormone

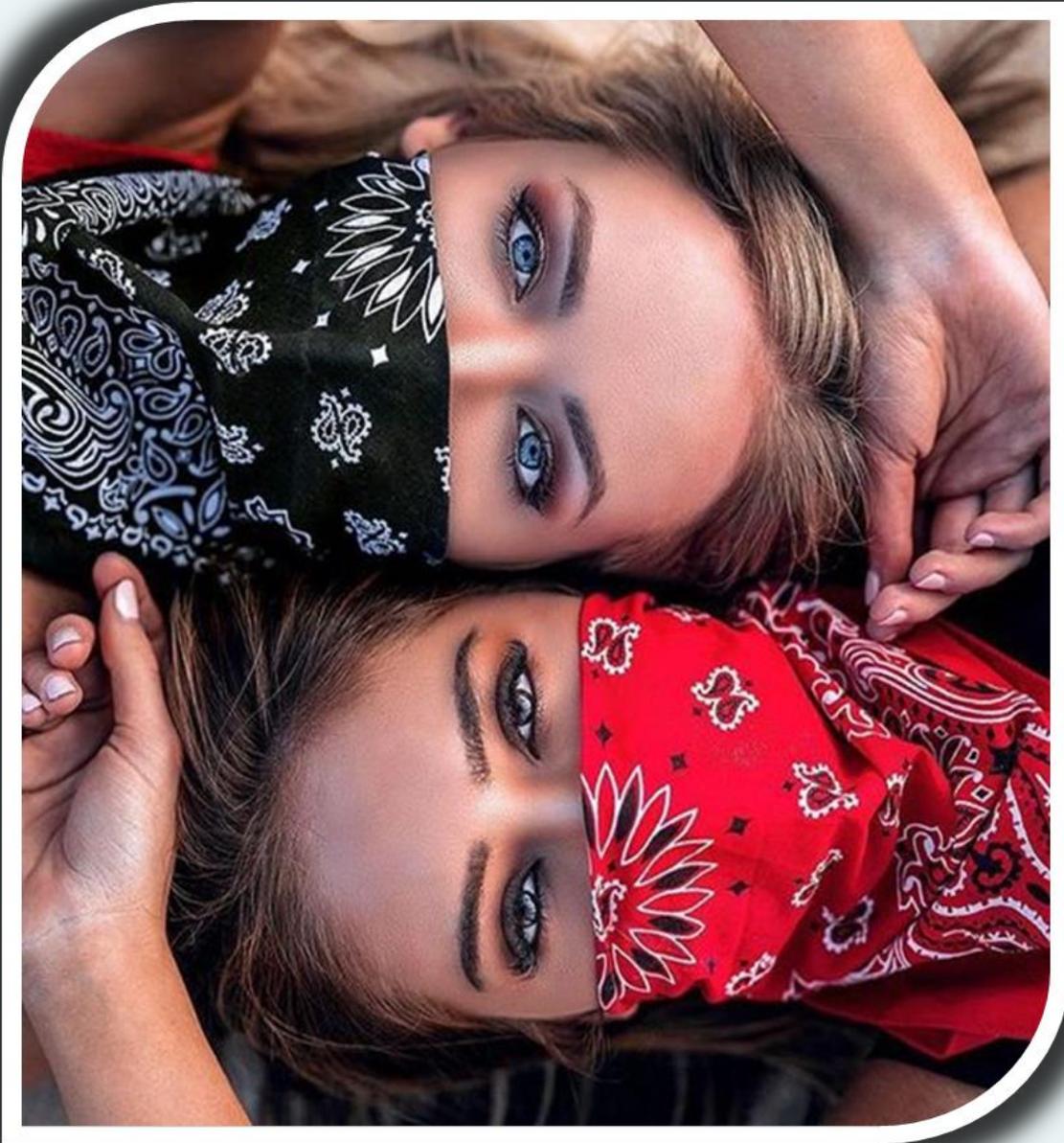
Mohammad Mofidfar<sup>a</sup>, Laura O'Farrell<sup>b</sup>, Mark R. Prausnitz<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> School of Chemical and Biomolecular Engineering, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, USA

<sup>b</sup> Physiological Research Laboratory, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, USA



Mofidfar M. Pharmaceutical jewelry: Earring patch for transdermal delivery of contraceptive hormone. *Journal of Controlled Release* 301 (2019) 140–145



La presentación esta disponible  
[www.grupodeinvestigaciónsaluddelamujer.com.co](http://www.grupodeinvestigaciónsaluddelamujer.com.co)



M.D. OBG  
Alvaro Monterrosa Castro

**NUEVO!**

**ANTICONCEPCIÓN  
ORAL:**  
Consideraciones Generales



Disponible

(para teléfonos, Tablet y dispositivos electrónicos)  
<https://www.amazon.com/dp/B07FXFRBS1>  
<https://www.amazon.es/dp/B07FXFRBS1>

VERSIÓN IMPRESA TAPA BLANDA:

**amazon.com**

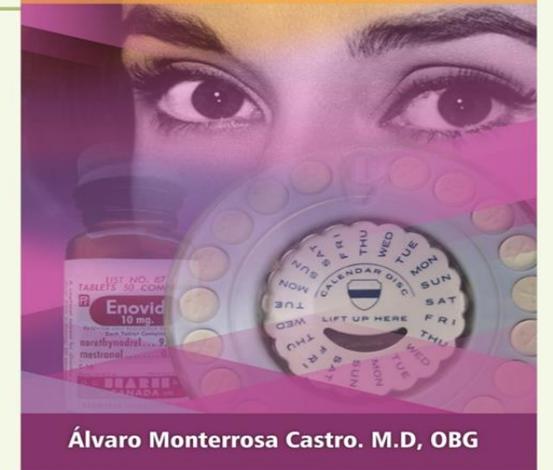
<https://www.amazon.com/dp/1717942040>  
<https://www.amazon.es/dp/1717942040>

**autoreseditores**

<https://www.autoreseditores.com>

DISPONIBLE EN SU BUSCADOR COMO:

Anticoncepción Oral: Consideraciones Generales



Álvaro Monterrosa Castro. M.D, OBG