

Nous estrògens i gestàgens en anticoncepció hormonal

Joaquin Calaf Alsina



Objectius

- **Perquè un estrògen natural ara ?**
- **Quina diferència hi ha entre estrògens?**
- **Perquè amb gestàgens nous?**
- **Com influirà aixó en la pràctica?**

Objectius d'un AH

- **Seguretat: Depenent basicament de l'estrògen**
- **Eficàcia: Depenent basicament del gestàgen**
- **Control del cicle: Depenent de l'estrògen?**
- **Efectes no contraceptius: Depenents de la combinació**

Objectius

- **Perquè un estrògen natural ara ?**
- Quina diferència hi ha entre estrògens?
- Perquè amb gestàgens nous?
- Com influirà aixó en la pràctica?

Objectius d'un AH

- **Seguretat: Depenent basicament de l'estrògen**
- Eficàcia: Depenent basicament del gestàgen
- Control del cicle: Depenent de l'estrògen?
- Efectes no contraceptius: Depenents de la combinació

La píndola va nèixer soltera



114

15 OCT 1951

LM-114-C
240 (436)

$C_{20}H_{30}O_2$ - PM 298.41
C, 80.44 H, 8.78.

CC12CCC3C(C1)C(=O)CC4C2C(C3)C $\xrightarrow{CH=CH_2}$ CC12CCC3C(C1)C(O)CC4C2C(C3)C

LM-114-A4 No dissolue 1g. de éster acetal de 14mm androstendione en 25cc de Tolueno anhídrido y reacciona a una solución de 1g. de Potasio en 25cc. de alcohol etílico termino. en atmósfera de Nitrogeno. 240 (436) en seguida se pasa acetileno durante la noche a temperatura ordinaria con agitación mecánica.

LM-114 (195) A la pureza siguiente resiste en 50cc. de agua y reacciona 20cc. de ácido clorhídrico en 25cc. de agua; se calienta en baño de vapor y avanza con vapor.

OH? para análisis?

LM-114-A4 La reducción del potasio se logra por calentamiento en globo con agitando con agitador magnético, en atmósfera de Nitrogeno. Después del amonio con vapor se filtra, 78g. de cristales se separa que se resaca para después y por análisis S.H. - La muestra es pura. Etica 7: 199/500 cristalizada de acetato de etilo.

OH libra La sustancia queda robleto para el análisis por análisis en ete.

LM-114
C, 80.44
H, 8.80
[α]_D -20.44 43.9 +1.0
[α]_D -20.66 72.6 -10

Baranowski



L'amença mes important a la seguretat continua sent la TVF

AUTOPSY REPORT

DEPARTMENT OF HEALTH AND HOSPITALS

DRUG REACTION REPORT

Form Approved
Budget Bureau No. 57-8002-4

With Name & Record

PATIENT'S INITIALS: **M.A.R.** SEX: **F** WEIGHT: **115** lb. SOURCE OF REPORT (Hospital, Physician, etc.): **Hospital Records**

DATE OF BIRTH (Mo., Day, Yr.): **9-27-38** OCCUPATION: **Physician** ADDRESS (Street, City, State and Zip Code): **Minneapolis, Minn**

DATE OF ADMISSION: **1-30-65** DATE OF DISCHARGE: **2-2-65**

RACE: CAUC NEGRO ORL. KENTAL. INDIAN AMER. OTHER

SIGNATURE (Dr. or other official): *Harold George D. Diet* DATE: **July 29, 1967**

ADVERSE REACTION(S) AND CLINICAL DESCRIPTION (Use reverse for continuation and evaluation):
Massive pulmonary embolism

DATE OF ONSET: **1-27-65** RESULT OF RELEVANT LABORATORY STUDIES (Clinical Laboratory, Endoscopy, Biopsy, Autopsy, X-Ray, etc.):
**See atchd Hospital Records
Cpy ltr Dr. [redacted], M.D.**

DATE OF DIAGNOSIS: **2-2-65**

ONSET OF REACTION: ACUTE SLOWLY DEVELOPING

NAME OF DRUG (Trade)	TOTAL DAILY DOSE	ROUTE (p.o., im, iv, etc.)	DURATION OF THERAPY	DATES OF ADMINISTRATION	DISORDER OR REASON FOR USE OF DRUG
Enovid	7	oral	14 mos	1964-5	Contraceptive

List all potentially toxic agents to which patient has been exposed, and describe circumstances of exposure. Give any information available on dose or exposure. (Include radiation, household products, industrial and agricultural chemicals, etc.)

NAME AND TYPE OF AGENT: **None** TYPE AND DESCRIPTION OF EXPOSURE: **None** AMOUNT OR DOSAGE: **None**

PATIENT HAS BEEN EXPOSED TO SUSPECTED DRUG OR AGENT (REPORT) YES NO WAS SUSPECTED DRUG USE ACCORDING TO DIRECTIONS? YES NO (Explain)

OTHER DISORDERS WHICH EXISTED PRIOR TO ONSET OF ADVERSE REACTION OR ARE NOW PRESENT: **None**

REACTION FACTORS (Check all applicable blocks):
 SELF-MEDICATION BY PATIENT DRUG MISLABELED
 ACCIDENTAL EXPOSURE DECOMPOSITION OF DRUG
 OCCUPATIONAL EXPOSURE CONTAMINATION OF DRUG
 Rx by physician DRUG OUTDATED
 INTERACTION OF TWO OR MORE DRUGS

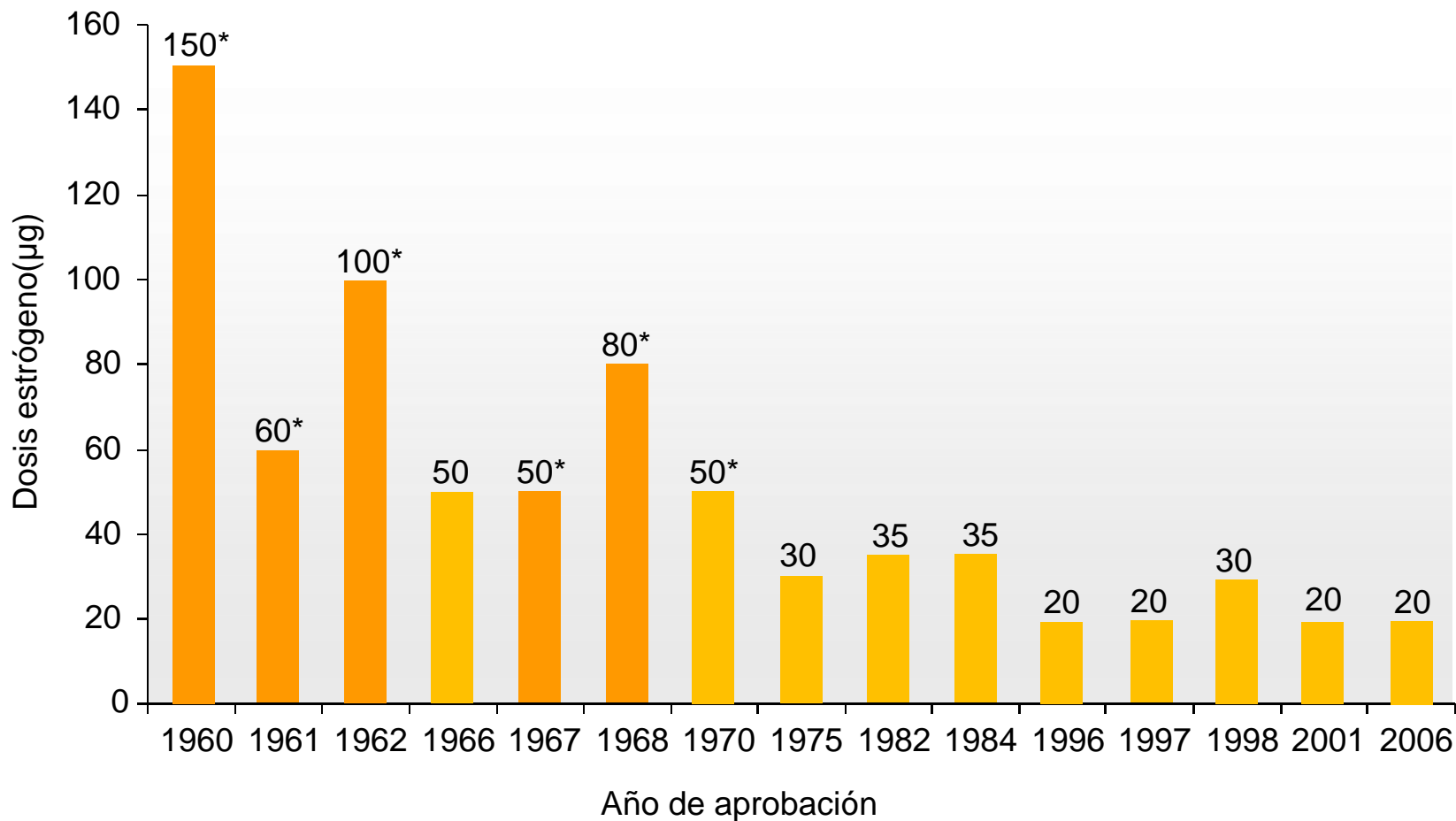
11 OUTCOME OF CASE:
 RECOVERED STILL UNDER TREATMENT
 ALIVE WITH SEQUELAE (Explain) DIED (Date and cause of death)
**1967 - massive pulmonary embolism
etiology undetermined.**

SOURCE OF SUSPECTED DRUG:
 PHYSICIAN PHARMACY DOOR-TO-DOOR SALESMAN
 PHYSICIAN'S SAMPLE OTHER RETAIL SOURCE
 HOSPITAL MAIL ORDER UNKNOWN

HAS THIS CASE BEEN REPORTED TO ANY OTHER GROUP?
 AAMA MFR. POISON CONTROL CENTER
 OTHER (Specify): **None**

JOURNAL REFERENCE (Past and/or anticipated publications):

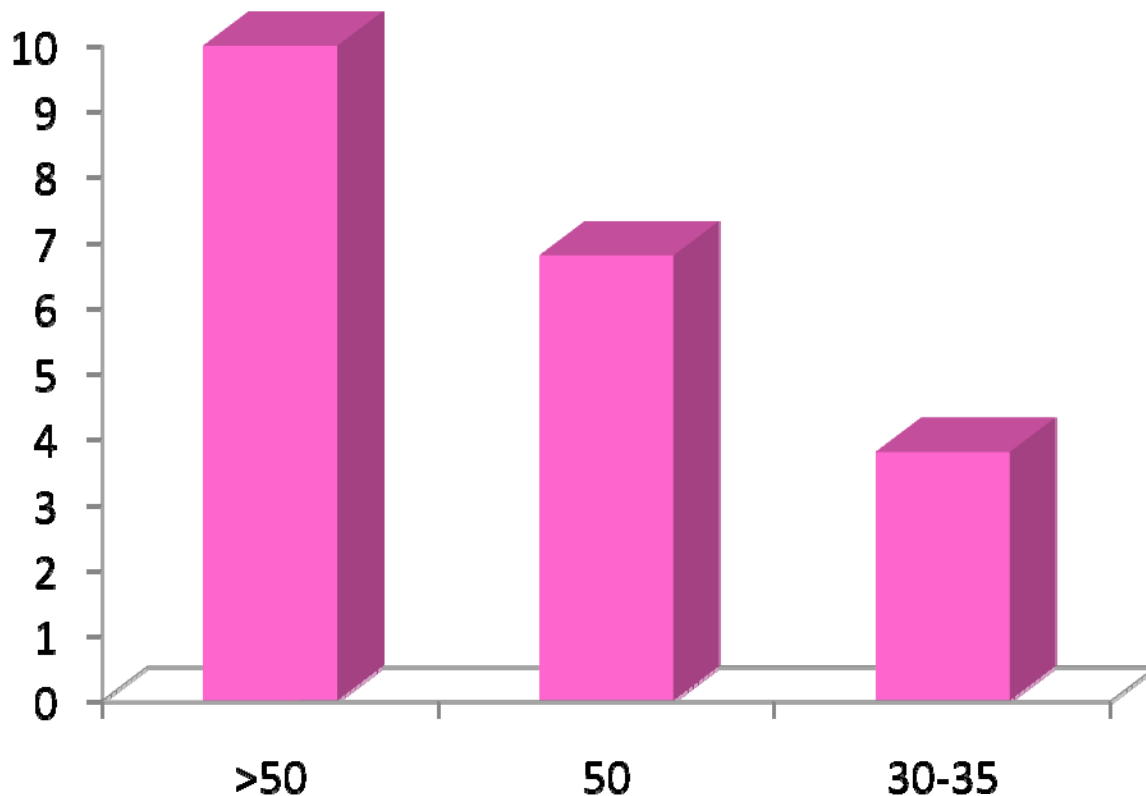
Reducció en la dosi d'estrògen des de l'inici



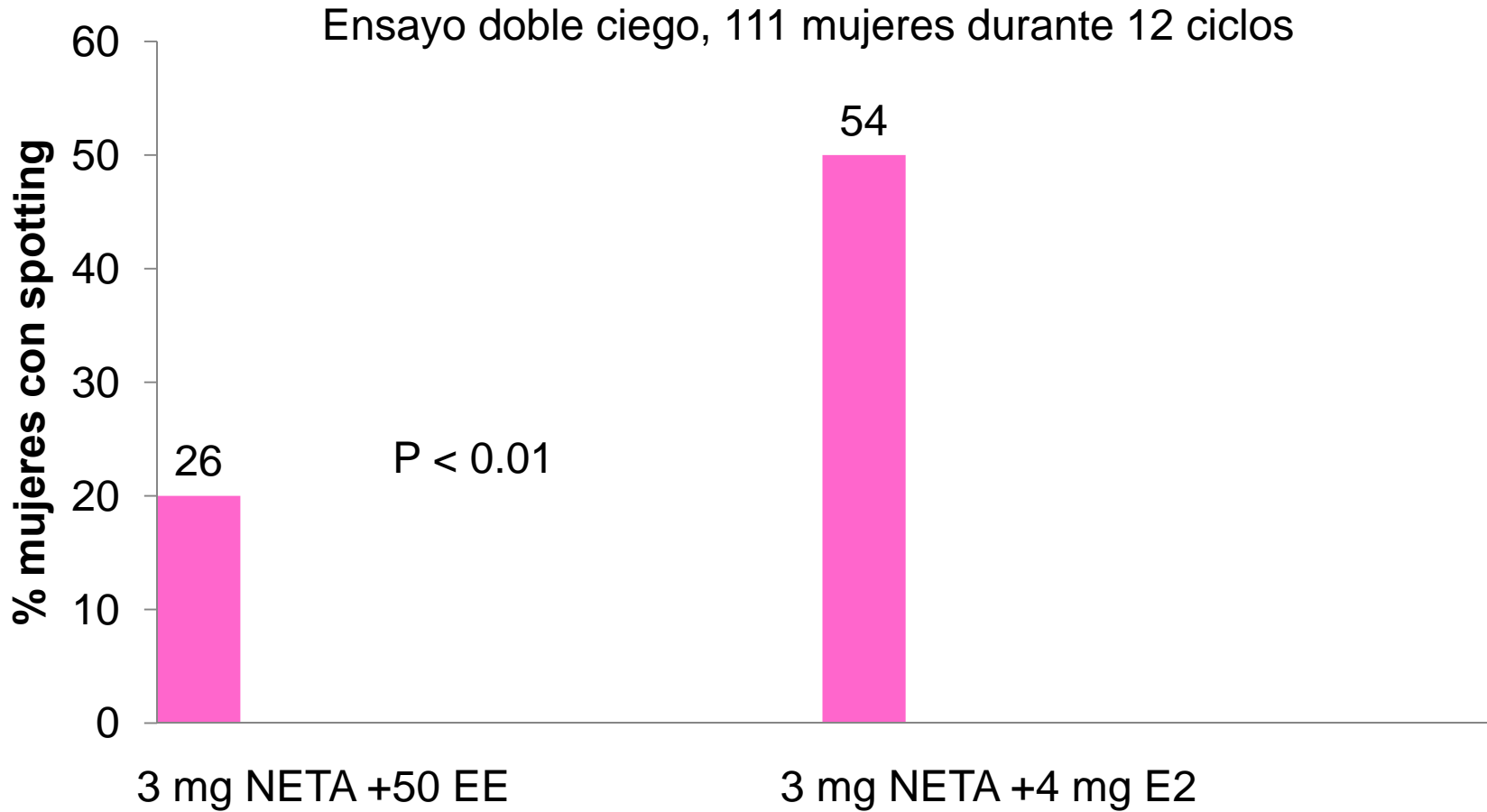
Consecuencias de la reducción de la dosis estrogénica

Tasa de TVP según dosis de EE ($\mu\text{g}/\text{día}$)

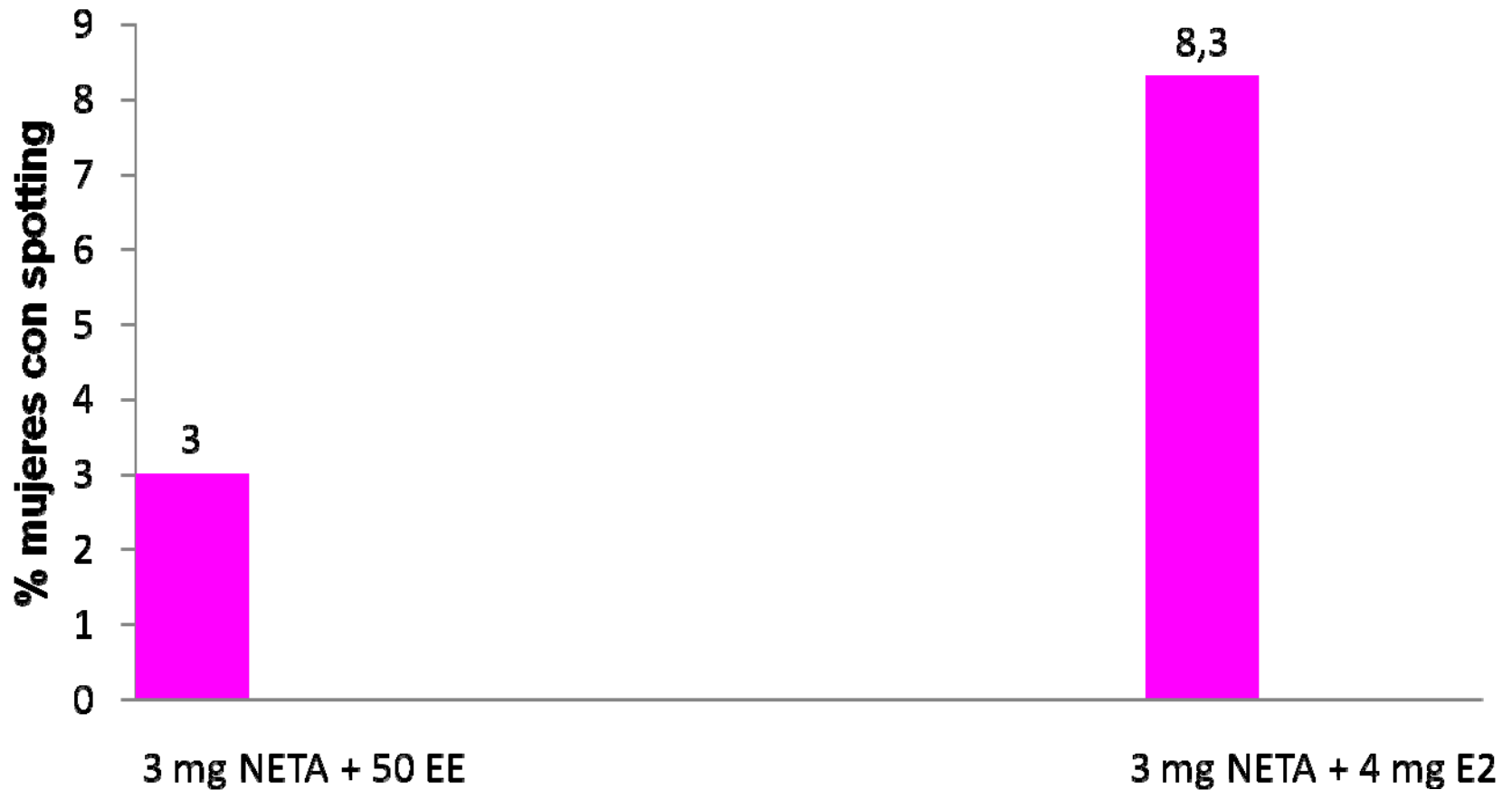
Trombosis venosa profunda
por 10.000 mujeres/año



Intents de ACO amb estrógens naturals



Intents de ACO amb estrógens naturals

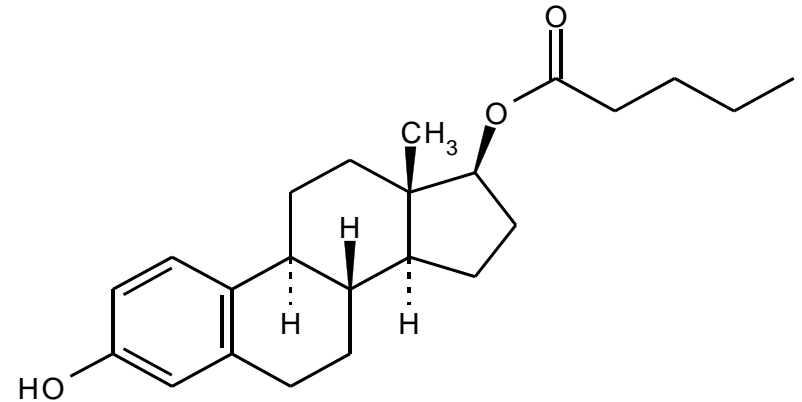


Objectius

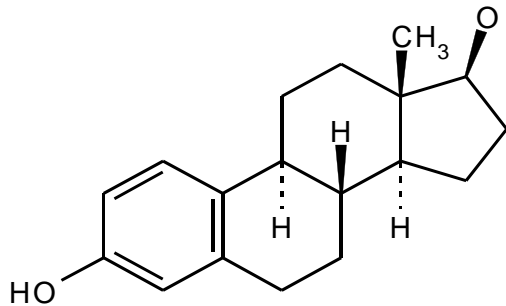
- Perquè un estrògen natural ara ?
- **Quina diferència hi ha entre estrògens?**
- Perquè amb gestàgens nous?
- Com influirà aixó en la pràctica?

Les diferents formes d'estradiol

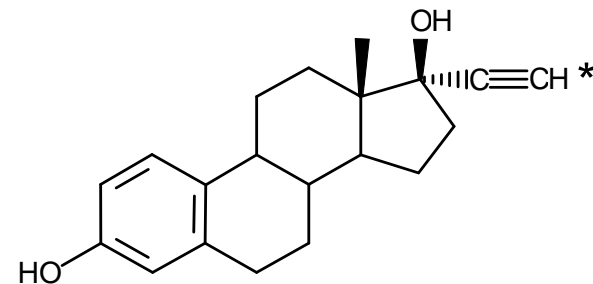
- Se metaboliza mas rapidamente que EE
- EE Se asocia con una mayor biodisponibilidad y permanencia en la circulación



E2V (1,3,5[10]-Estratriene-3,17β-diol-17-valerate)



E2 17 β (1,3,5[10]-Estratriene-3,17β-diol)

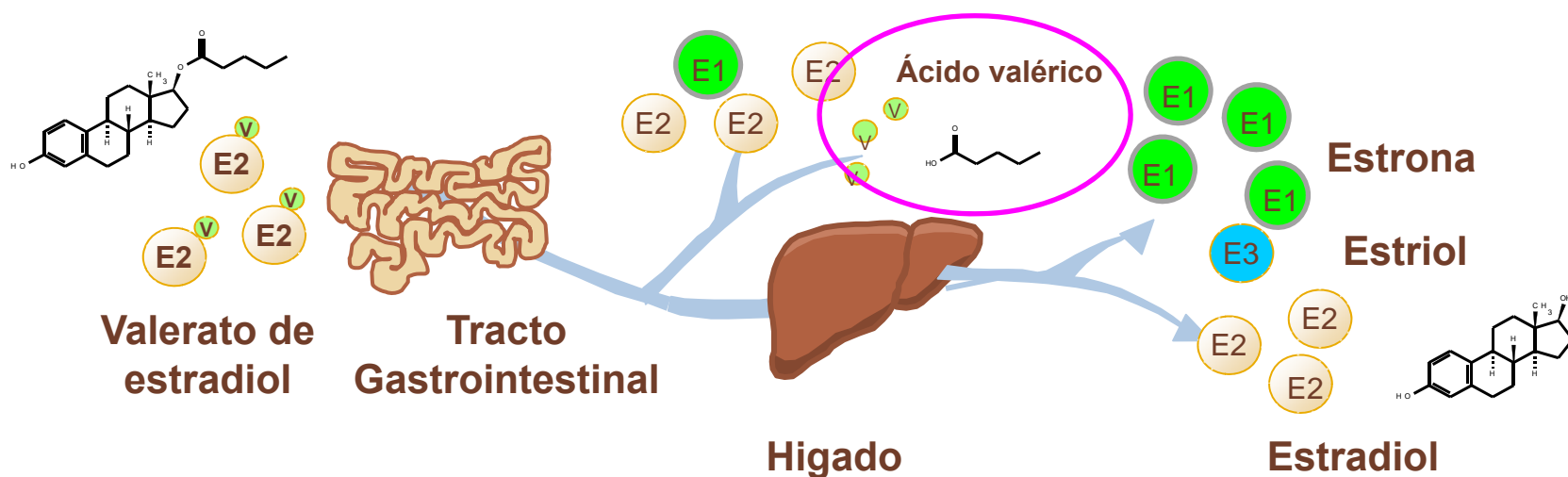


EE (17-Ethinyl-estra-1,3,5[10]-trien-3,17β-diol)

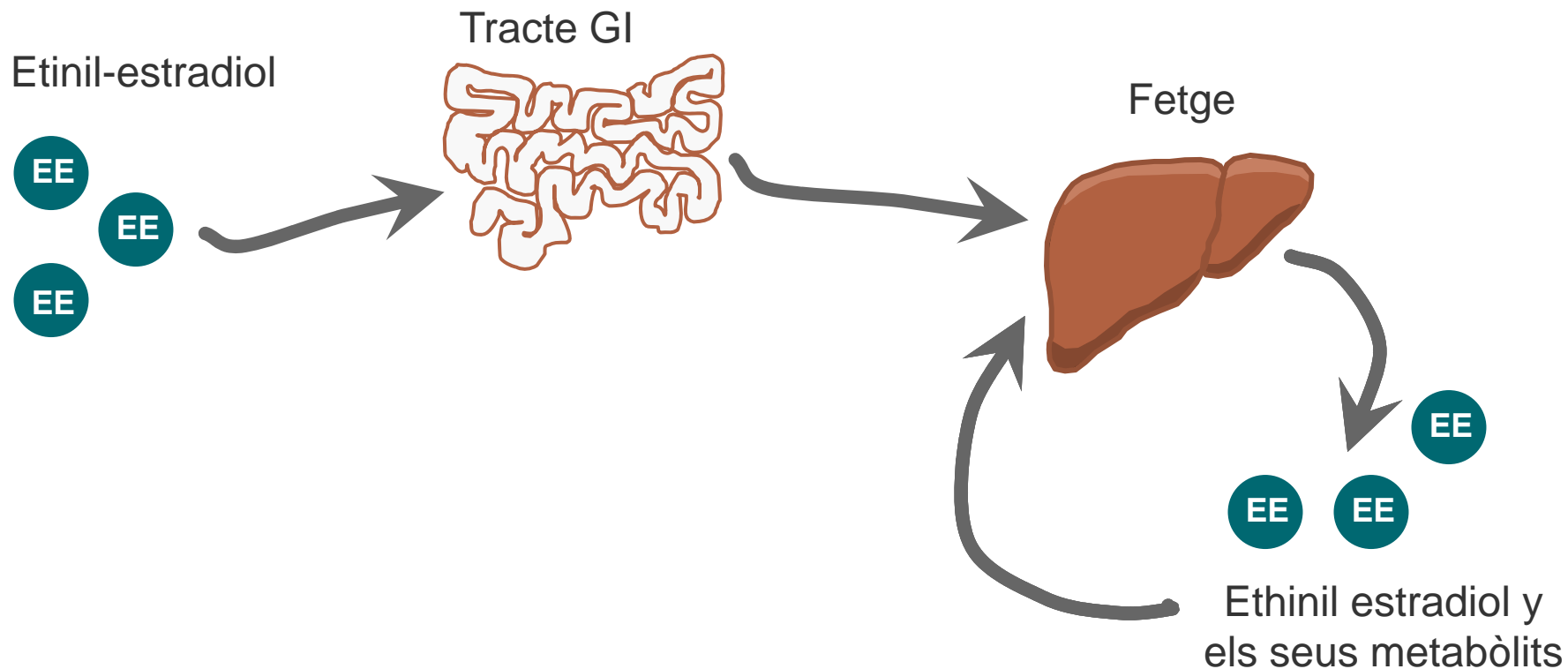
*El grup etinil al carbó 17 impedeix la metabolització a estrona (E1)

Valerat d'estradiol i estradiol

Después de la administración oral, el VE2 es rápidamente absorbido y completamente hidrolizado a E2



Metabolisme de l'etinil estradiol (EE2)



Hümpel M et al. Contraception. 1979;19:421–432.; Expert Report on the Clinical Documentation of Celimona®, 1998;7.; Kuhnz W et al. J Steroid Biochem. 1990;35:313–318.; Kuhnz W et al. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Berlin, Springer; 1999:282.; Speck U et al. Contraception. 1976;14:151–163.

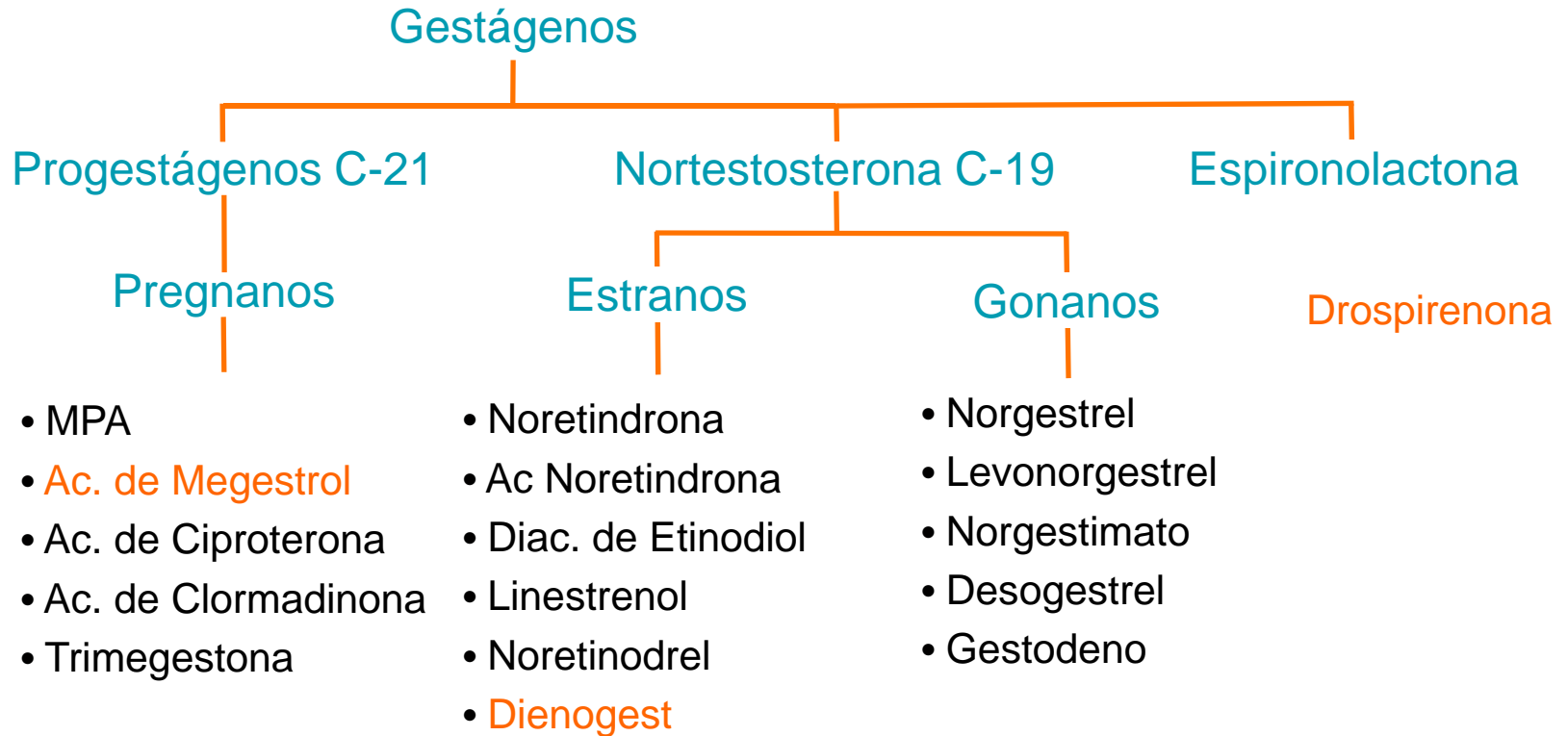
Objectius

- Perquè un estrògen natural ara ?
- Quina diferència hi ha entre estrògens?
- **Perquè amb gestàgens nous?**
- Com influirà aixó en la pràctica?

Objectius d'un AH

- Seguretat: Depenent basicament de l'estrògen
- Eficàcia: Depenent basicament del gestàgen
- **Control del cicle: Depenent de l'estrògen?**
- Efectes no contraceptius: Depenents de la combinació

CLASIFICACIÓN DE LOS GESTÁGENOS SINTÉTICOS



Perfil biològic dels diferents gestàgens

	Progestogenic	Estrogenic	Glucocorticoid	Androgenic	Anti-androgenic	Anti-mineralocorticoid
Progesterone	+	-	-	-	(+)	+
Drospirenone	+	-	-	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	-	(+)	-	-
Gestodene	+	-	-	(+)	-	(+)
Norgestimate	+	-	-	(+)	-	-
Desogestrel	+	-	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	-	+	-
Cyproterone acetate	+	-	(+)	-	+	-
NOMAC	+	(+)	-	-	-	-

+ activity; (+) negligible activity at therapeutic dosages; - no activity

Endometri impregnat simultàniament amb E i G

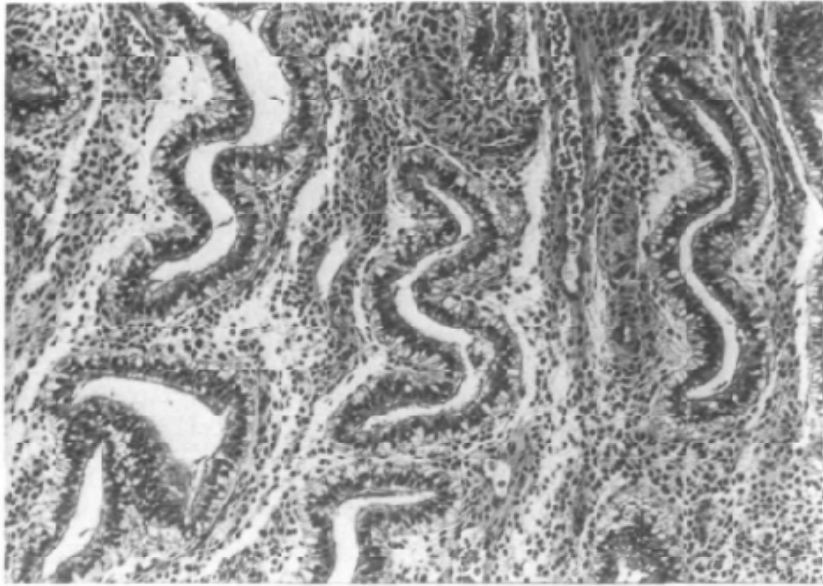


Fig. 1. Normal secretory phase, second day after ovulation.

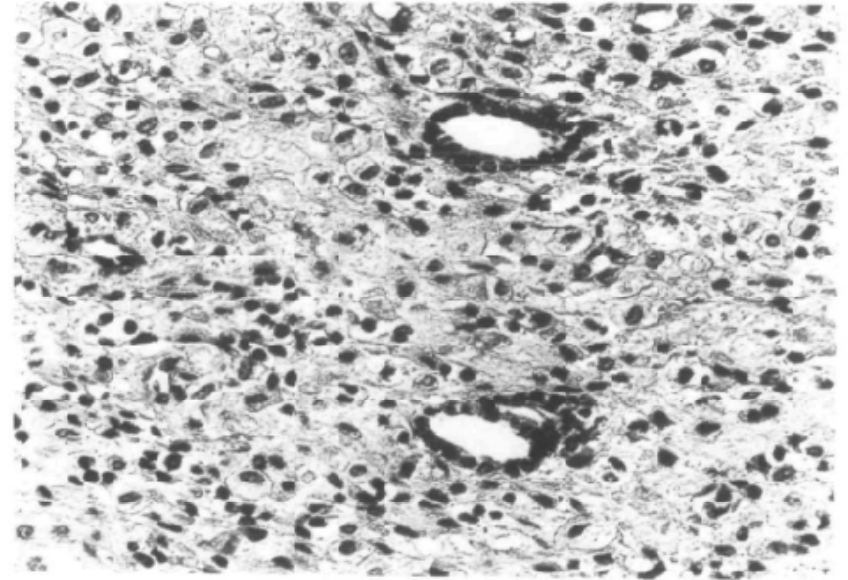
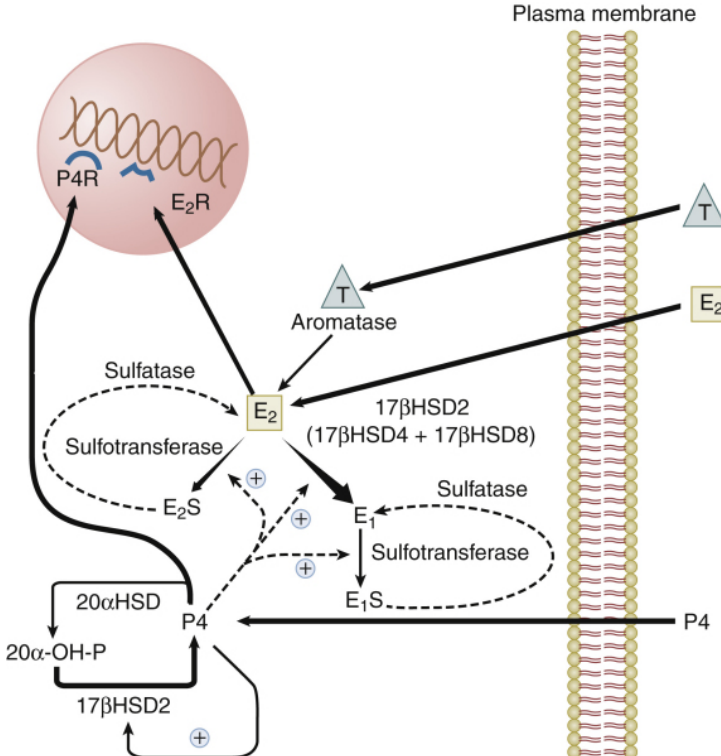


Fig. 6. Arrested secretion of the endometrium after treatment with synthetic gestagens.

Control esteroide de l'endometri



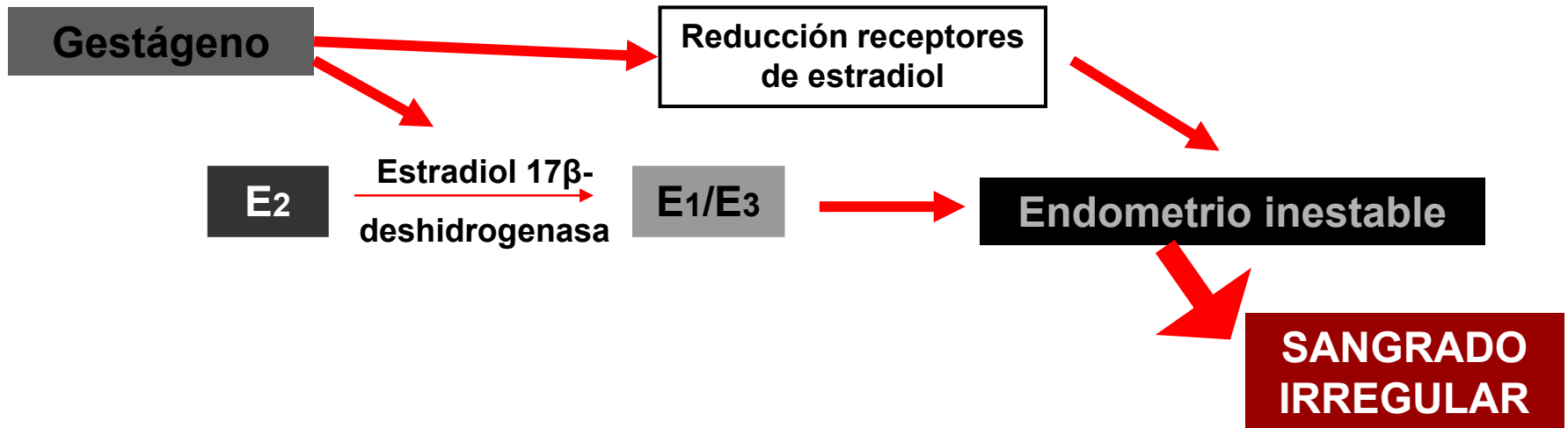
Hipòtesi per un règim posològic progressiu

L'estabilitat endometrial està influida per dos variables:

• **Perfil individual del gestàgen**

• **Pauta d'administració de l'estrògen i el gestàgen**

- Bloqueja la proliferació
- Inducció enzimàtica
- Control vascularització

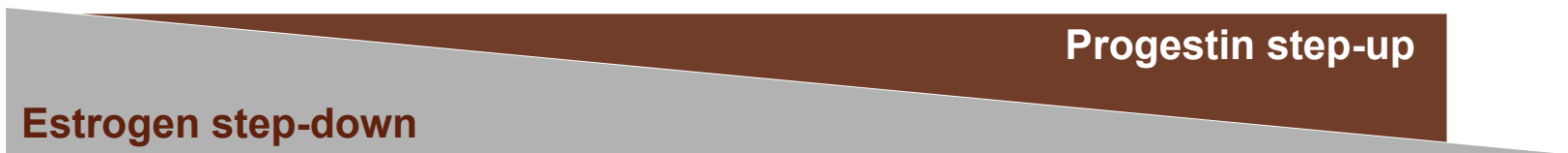
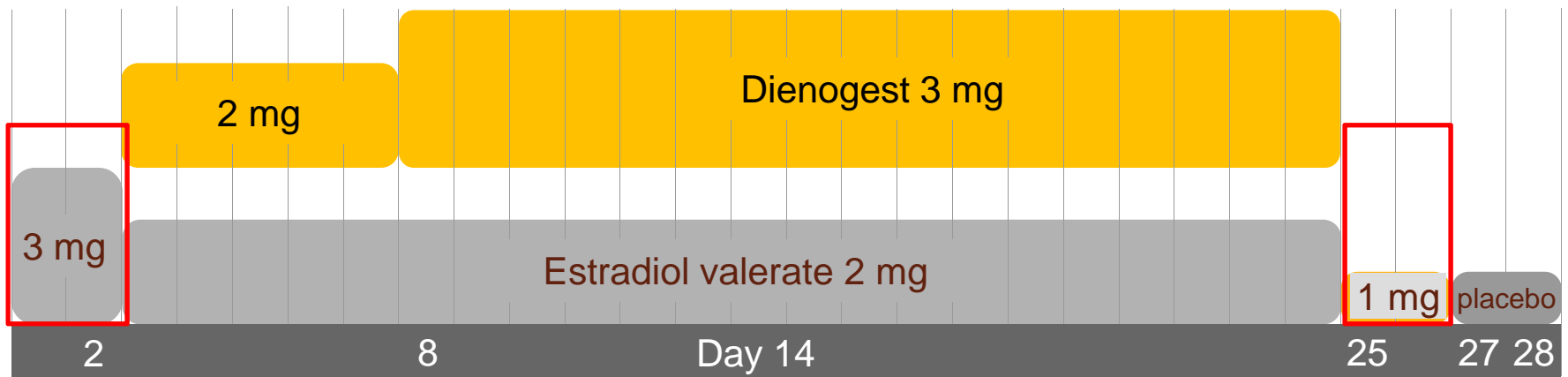


Hipòtesi per un règim posològic progressiu



Nous preparats quadrifàsics

- 26 active tablets
 - 22 days of E2V/DNG per cycle (days 3–24)
 - 4 days of E2V only (days 1–2 and 25–26)
- 2 hormone-free tablets per cycle (placebo, days 27–28)



Objectius

- Perquè un estrògen natural ara ?
- Quina diferència hi ha entre estrògens?
- Perquè amb gestàgens nous?
- **Com influirà aixó en la pràctica?**

Com influirà en la pràctica clínica?

- Aumenten les possibilitats de triar
- Els efectes addicionals poden ser més específics
- Podrien ser mes segurs
- En cap cas podem donar l'últim punt per suposat
 - Hem de mantenir les mateixes contraindicacions
 - Hem d'esperar els resultat dels estudis observacionals de mostra ampla que ja estan en marxa
- Hem d'estar contents perquè la família creix !!!

Anticoncepció masculina

