

Nous estrògens i gestàgens en anticoncepció hormonal

Joaquin Calaf Alsina



UAB

**HOSPITAL DE LA
SANTA CREU I
SANT PAU**
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

 **Fundació Puigvert**



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

C₂₀H₃₀O₂. - PM 298.47
C, 80.49 H, 8.78.

L.M.-114-G
Ref. 240 (436)
mp 240-241
Lit. 240 (436)

L.M.-114-Au
Ref. 240 (436)
mp 240-241
Lit. 240 (436)

L.M.-114-(165)
CO = 16.68
OH 16.80
B = 3.00.

L.M.-114
ref. 1931-CM(3)
CO = 16.68
OH 16.80
B = 3.00.

L.M.-114
C, 80.49
H, 8.80
[α] -20.49 +1.0
[d] -20.66 72.6 -10

Chemical reaction scheme:

The scheme shows the conversion of a steroid-like molecule (left) to another steroid-like molecule (right). The left molecule has a ketone group at C-11 and a double bond between C-1 and C-2. The right molecule has a ketone group at C-11 and a double bond between C-1 and C-2. The reaction is labeled CH=CH₂.

Text description of reaction:

To dissolve 1 g. of ester from 14-carbon androsteroids in 25 cc. of Toluene added, and reagent, a small solution of 1 g. of Potassium permanganate in 25 cc. of alcohol. The mixture is stirred for 10 minutes. The mixture is poured into water and the residue is washed with water. The residue is dried and the solvent is removed by distillation.

Text description of synthesis:

A la muestra siguiente se le añade en 50 cc. de agua y se agregan 50 cc. de ácido clorhídrico en 25 cc. de agua; se calienta al vapor de agua y se agrega caustico.

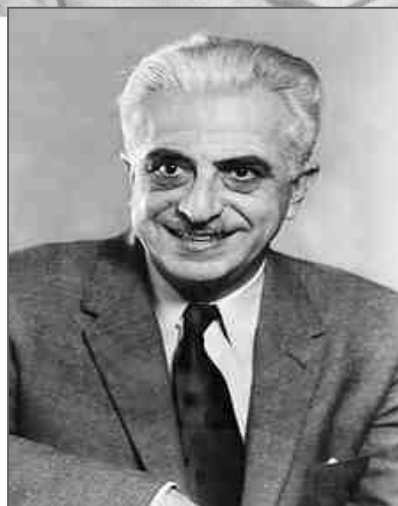
La solución del potasio se logra por calentamiento sucesivo con agitando con el agitador magnético, en disolución de nitrógeno.

Después del cambio con vapor se filtran 7.5% de cristales blancos que son molidos para acetato y para análisis CH₄. La muestra es analizada F: 149/150° cristalizada de Acetato de etilo.

Si la muestra es usada directamente pasando al acetato por abstracción con éter.

Signature:

Burman



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

AUTOPSY REPORT

DEPARTMENT OF HEALTH AND HOSPITALS
BUREAU OF MEDICAL EDUCATION, AND WELFARE
AND DRUG ADMINISTRATION
WASHINGTON, D.C. 20544

DRUG REACTION REPORT

Form Approved
Budget Bureau No. 47-8084-4

1 PATIENT'S INITIALS **M.A.R.** 2 SEX **F** 3a SOURCE OF REPORT (Hospital, Physician, etc.) **Hospital Records**

4 DATE OF BIRTH (Mo., Day, Yr.) **9-27-38** 5 OCCUPATION **Physician** 6 ADDRESS (Street, City, State and Zip Code) **Minneapolis, Minn**

7 DATE OF ADMISSION **1-30-65** 8 DATE OF DISCHARGE **2-2-65**

9 CAUC ☒ NEGRO ☐ ORL ☐ AMER. ☐ OTHER ☐ 10 SIGNATURE (Dr. or other official) **Harold James Dr. Diet** 11 DATE **July 29, 1967**

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

13a DATE OF ONSET **1-27-65** 13b DATE OF DIAGNOSIS **2-2-65** 13c RESULT OF RELEVANT LABORATORY STUDIES (Clinical Laboratory, Endoscopy, Biopsy, Autopsy, X-Ray, etc.)
**See atchd Hospital Records
Cpy ltr Dr. [redacted] M.D.**

14 ONSET OF REACTION
1 ☒ ACUTE 2 ☐ SLOWLY DEVELOPING

15a NAME OF DRUG (Trade) **Enovid** 15b TOTAL DAILY DOSE **7** 15c ROUTE (p.o., IM, IV, etc.) **oral** 15d DURATION OF THERAPY **14 mos** 15e DATES OF ADMINISTRATION **1964-5** 15f DISORDER OR REASON FOR USE OF DRUG **Contraceptive**

16a 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.)
None

16b NAME AND TYPE OF AGENT **None** 16c TYPE AND DESCRIPTION OF EXPOSURE **None** 16d AMOUNT OR DOSAGE **None**

17a PATIENT HAS BEEN EXPOSED TO SUSPECTED DRUG OR AGENT REPORT? ☒ YES ☐ NO 17b WAS SUSPECTED DRUG USED ACCORDING TO DIRECTIONS? ☒ YES ☐ NO (Explain)

18 OTHER DISORDERS WHICH EXISTED PRIOR TO ONSET OF ADVERSE REACTION OR ARE NON PRESENT
None

19 REACTION FACTORS (Check all applicable blocks)
1 ☐ SELF MEDICATION BY PATIENT 2 ☐ DRUG MISLABELED 3 ☐ ACCIDENTAL EXPOSURE 4 ☐ DECOMPOSITION OF DRUG 5 ☐ OCCUPATIONAL EXPOSURE 6 ☐ CONTAMINATION OF DRUG 7 ☐ DRUG OUTDATED 8 ☐ INTERACTION OF TWO OR MORE DRUGS

20 COMMENTS
rx by physician

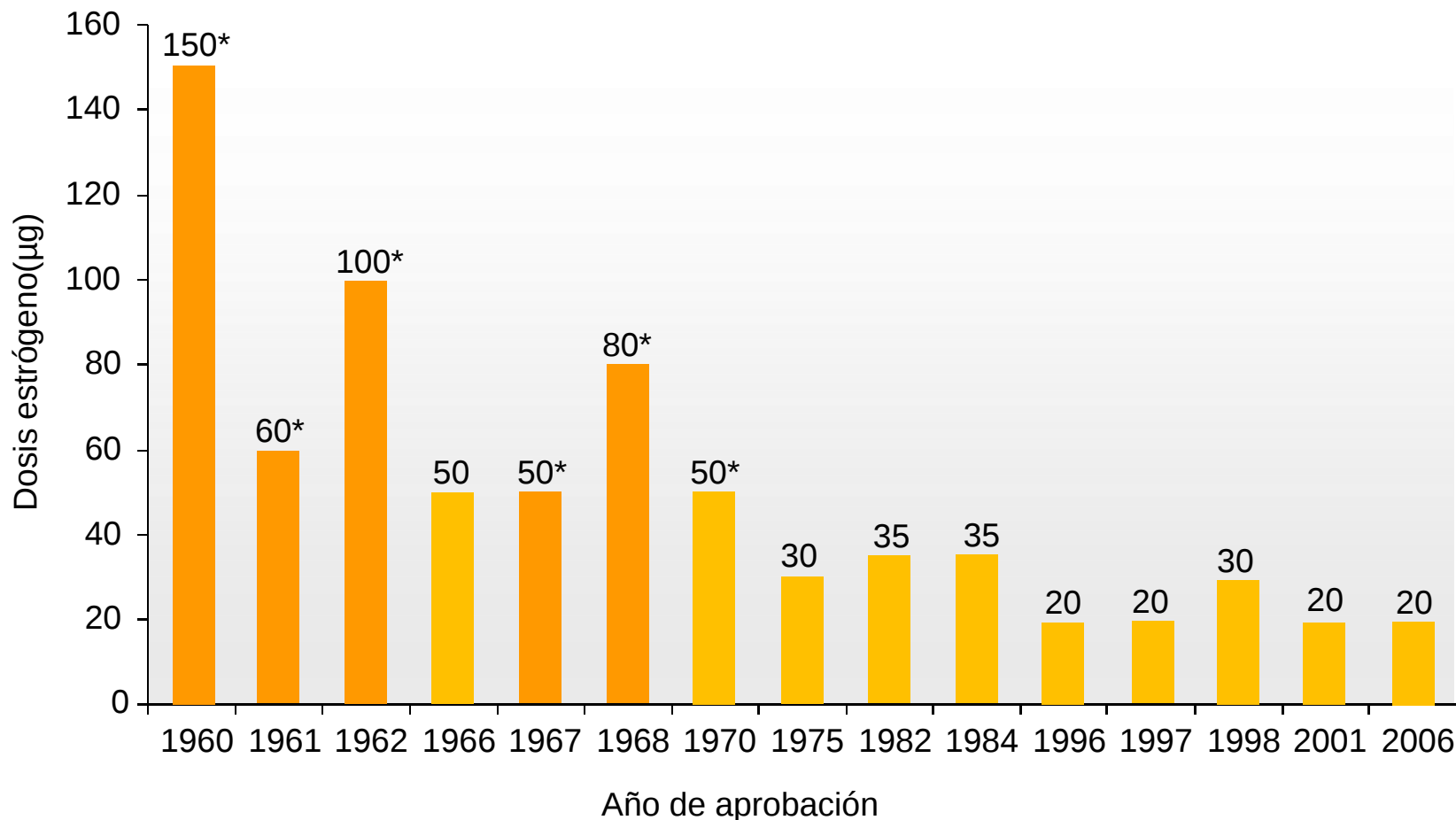
21 OUTCOME OF CASE
1 ☐ RECOVERED 2 ☐ STILL UNDER TREATMENT 3 ☐ ALIVE WITH SEQUELAE (Explain) 4 ☒ DIED (Date and cause of death)
**Massive pulmonary embolism
etiology undetermined.**

22 SOURCE OF SUSPECTED DRUG
1 ☐ PHYSICIAN 2 ☐ PHARMACY 3 ☐ DOOR-TO-DOOR SALESMAN 4 ☐ PHYSICIAN'S SAMPLE 5 ☐ OTHER RETAIL SOURCE 6 ☐ HOSPITAL 7 ☐ MAIL ORDER 8 ☐ UNKNOWN

23a HAS THIS CASE BEEN REPORTED TO ANY OTHER GROUP OR AGENCY? ☐ YES ☐ NO (Specify) **None** 23b AUTOPSY (Describe in item 1 above) ☐ YES ☐ NO

24 JOURNAL REFERENCE (Past and/or anticipated publications)

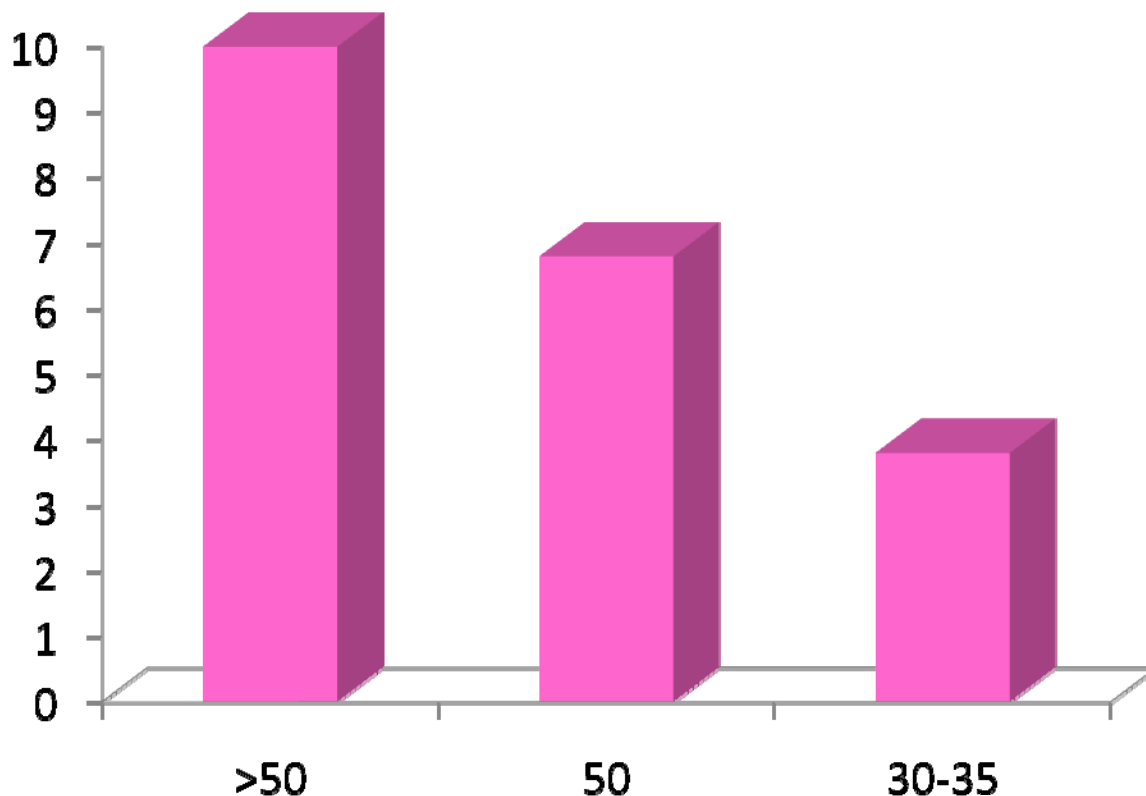
Reducció en la dosi d'estrògen des de l'inici



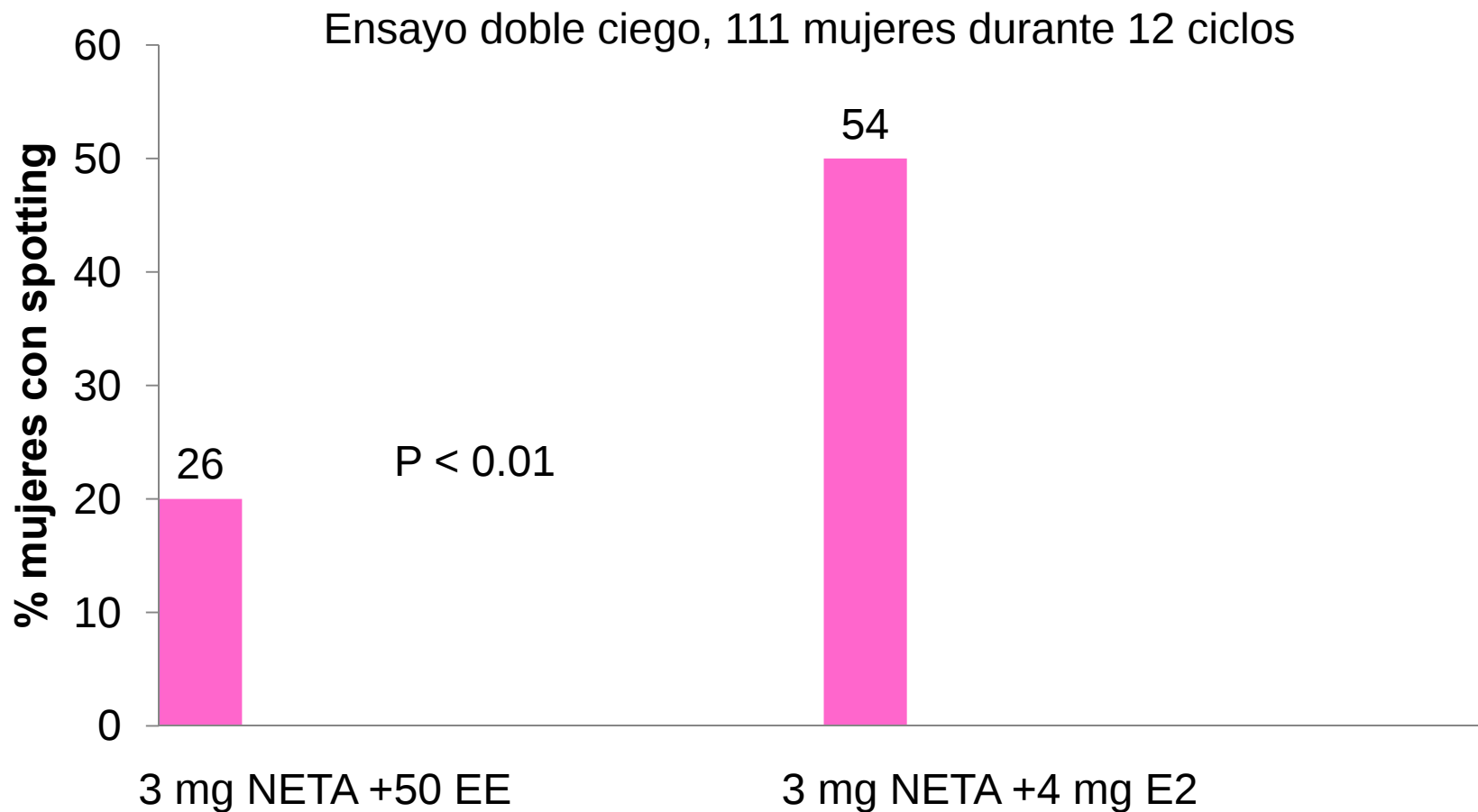
Consecuencias de la reducción de la dosis estrogénica

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

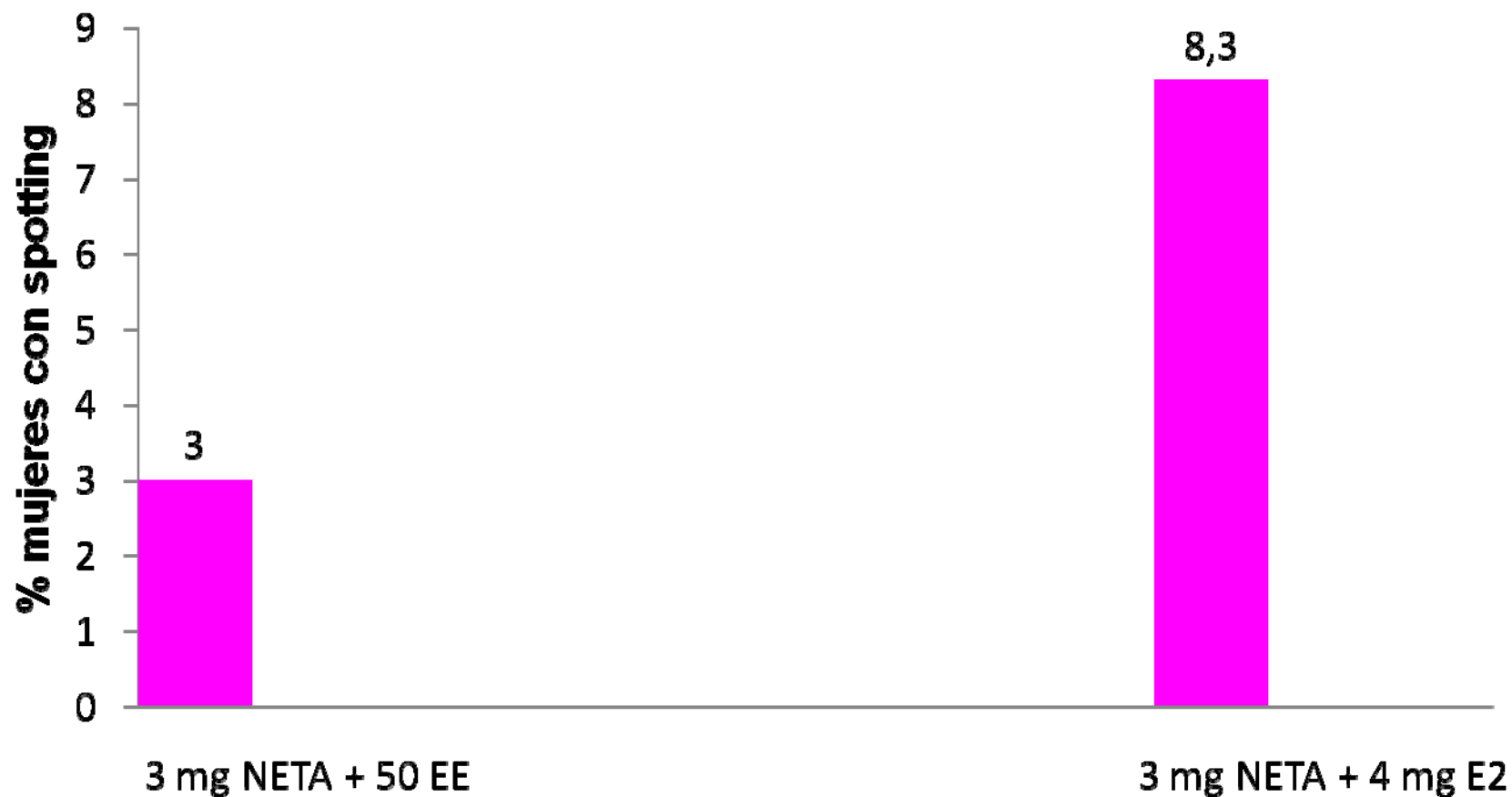
Trombosis venosa profunda
por 10.000 mujeres/año



Intents de ACO amb estrógens naturals



Intents de ACO amb estrógens naturals

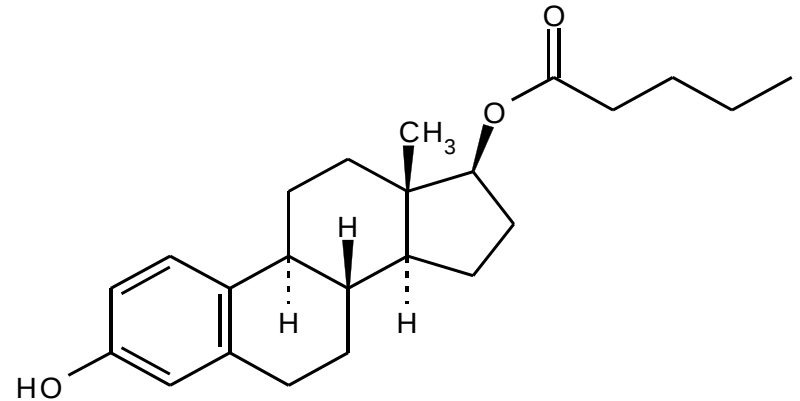


Objectius

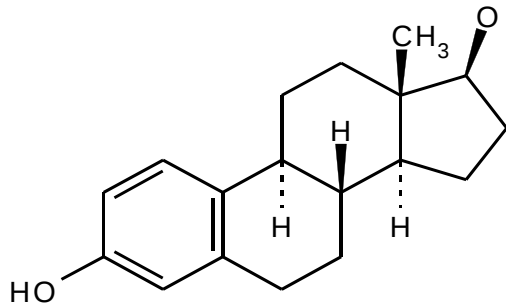
- Perquè un estrògen natural ara ?
- **Quina diferència hi ha entre estrògens?**
- Perquè amb gestàgens nous?
- Com influirà aixó en la pràctica?

Les diferents formes d'estradiol

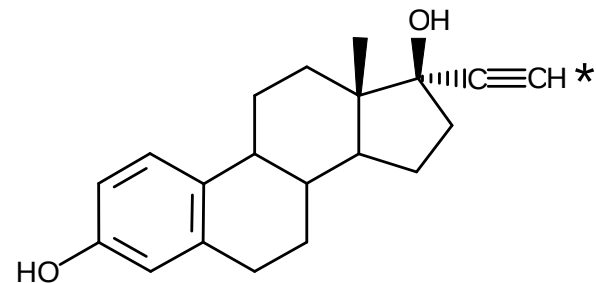
- Se metaboliza mas rapidamente que EE
- EE Se asocia con una mayor biodisponibilidad y permanencia en la circulación



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



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

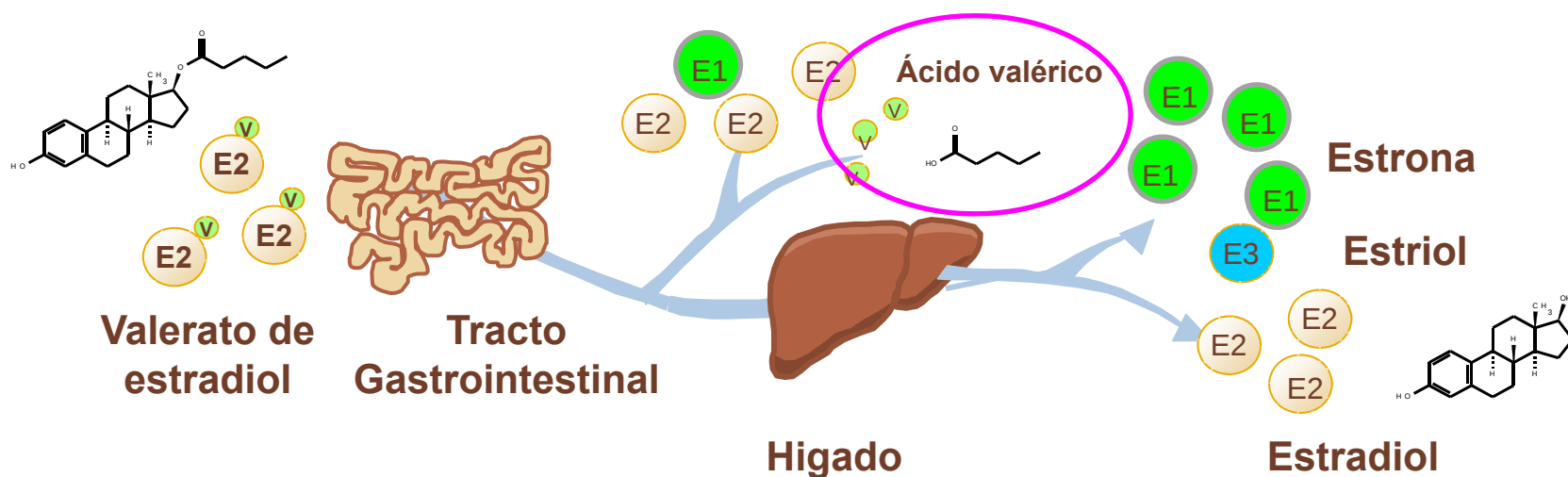


EE (17-Ethinyl-estra-1,3,5[10]-trien-3,17β-diol)

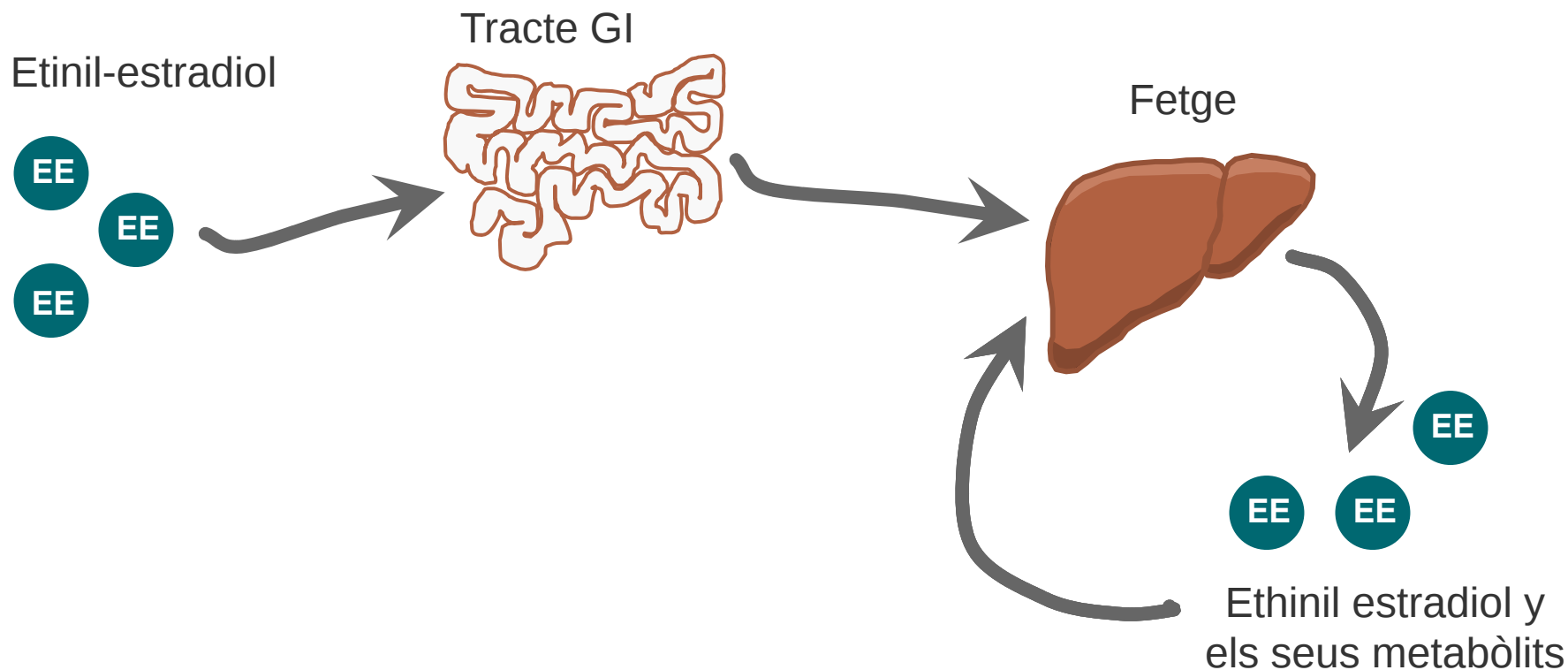
*El grup etinil al carbó 17 impedeix la metabolització a estrona (E1)

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.; Kuhn W et al. J Steroid Biochem. 1990;35:313–318.; Kuhn W et al. In: Handbook of Experimental Pharmacology, Berlin, Springer; 1999:282.; Speck U et al. Contraception. 1976;14:151–163.

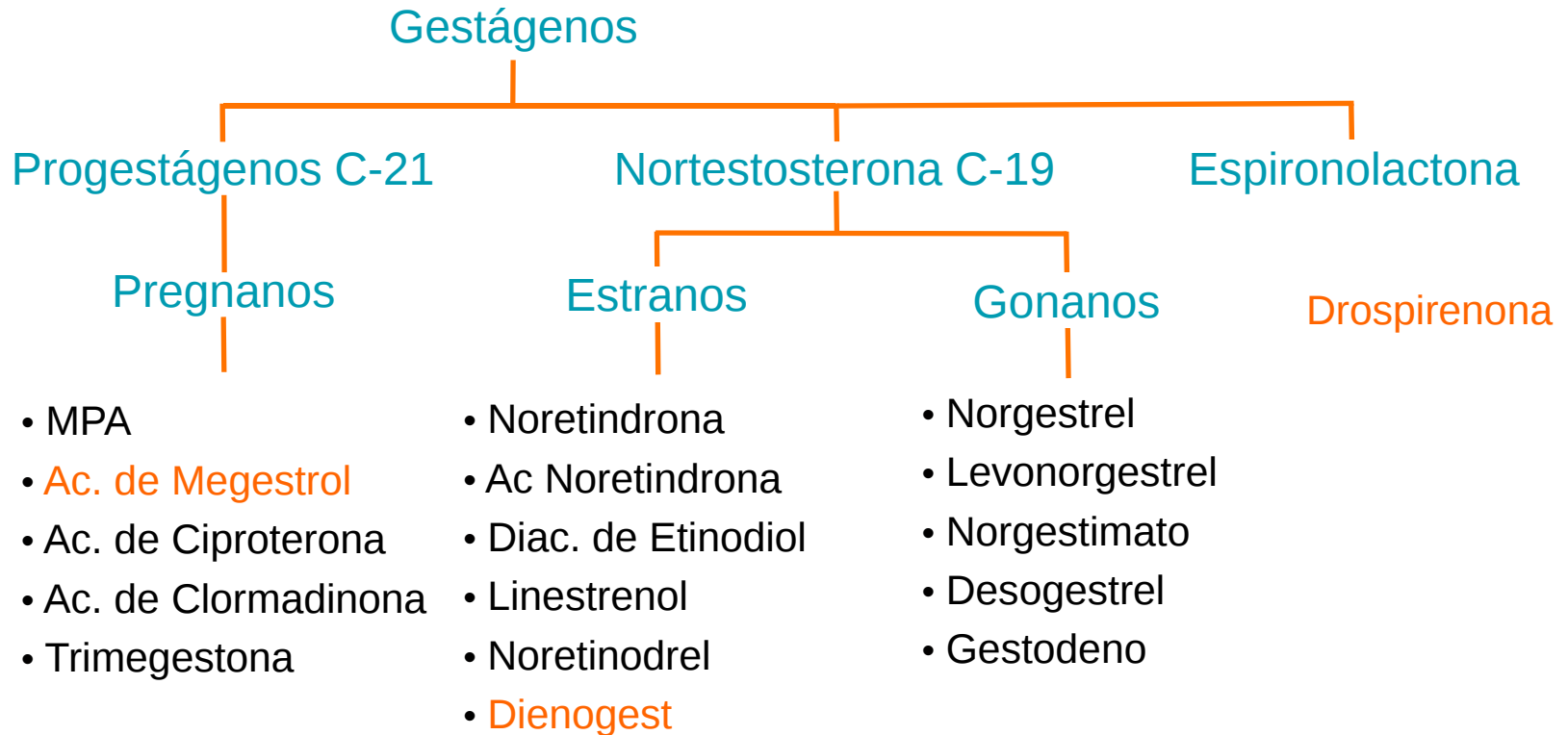
Objectius

- 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

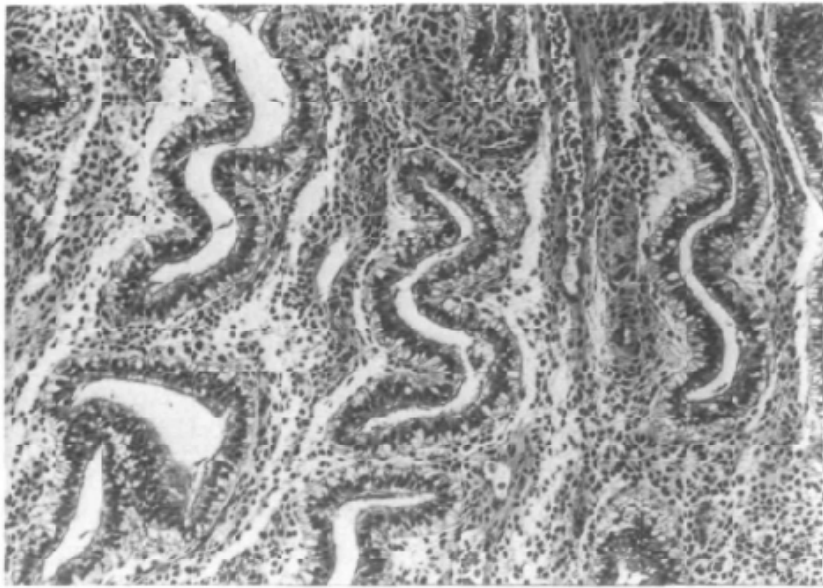


Fig. 1. Normal secretory phase, second day after ovulation.

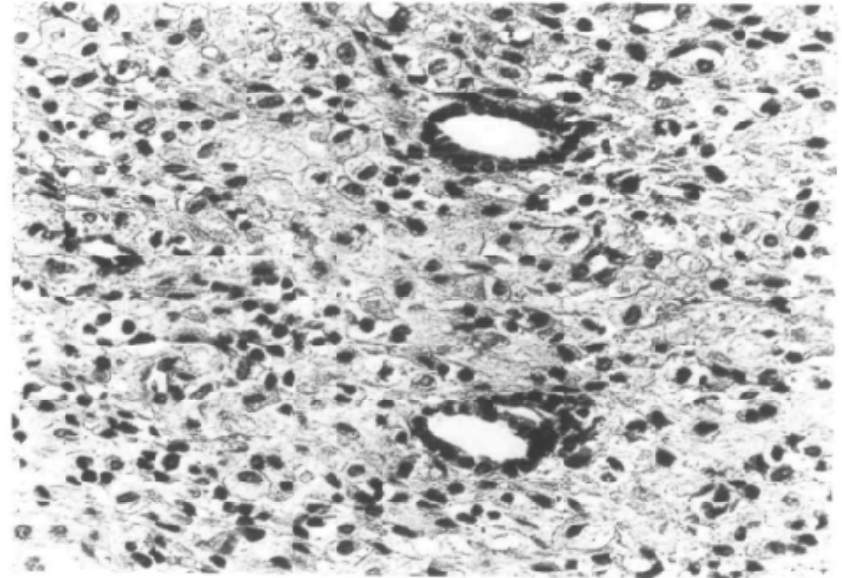
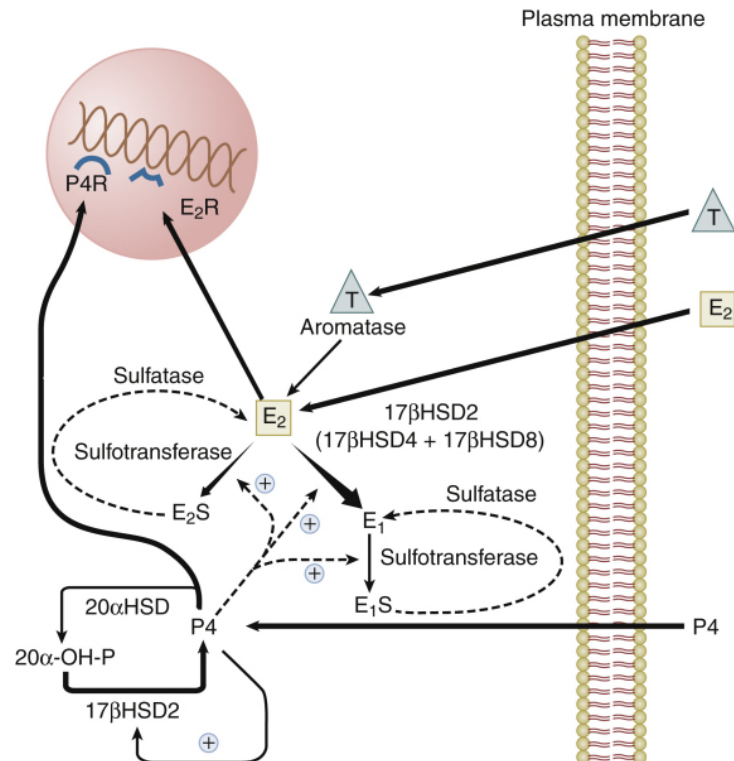


Fig. 6. Arrested secretion of the endometrium after treatment with synthetic gestagens.

Control esteroide de l'endometri



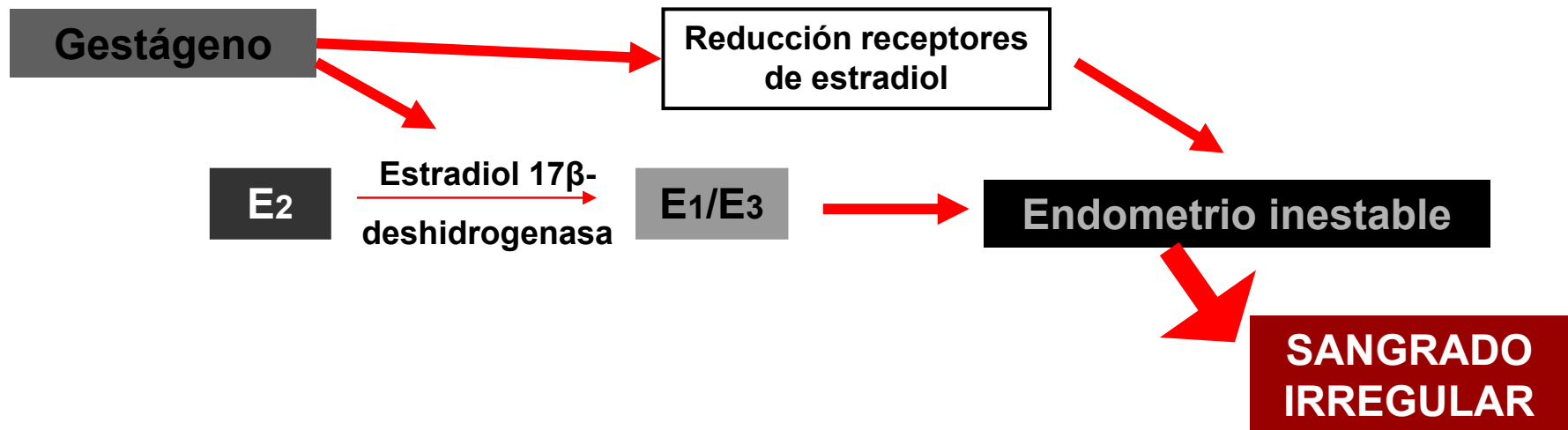
Hipòtesi per un règim posològic progressiu

L'estabilitat endometrial està influïda per dos variables:

- **Perfil individual del gestàgen**

- Pauta d'administració de l'estrògen i el gestàgen

- Bloqueja la proliferació
- Inducció enzimàtica
- Control vascularització

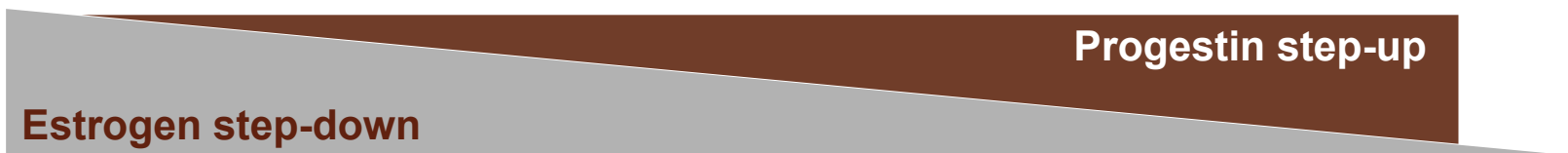
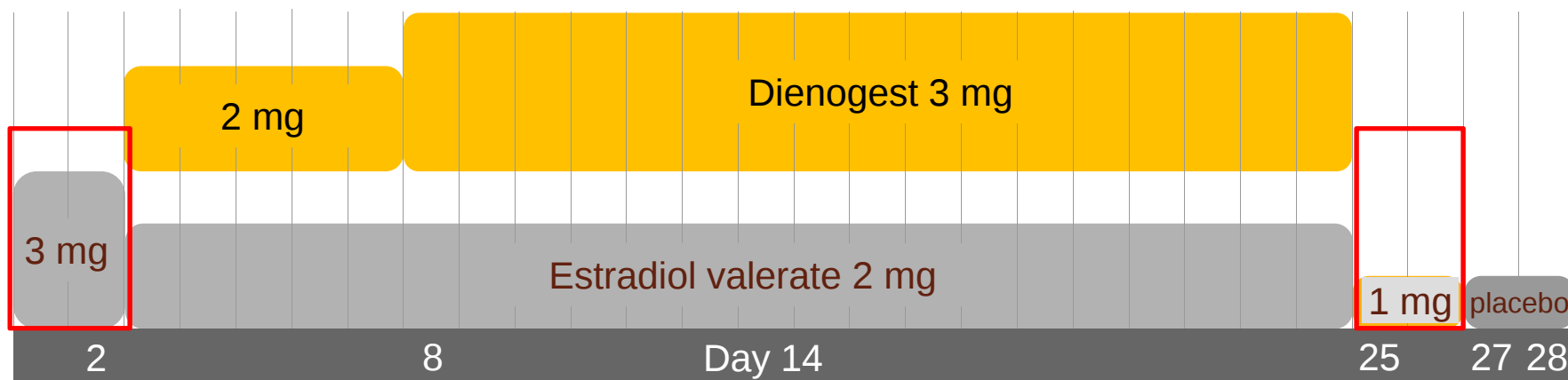


Hipòtesi per un règim posològic progressiu



Nous preparats quatrifàsics

- 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 resultats dels estudis observacionals de mostra ampla que ja estan en marxa
- Hem d'estar contents perquè la família creix !!!

Anticoncepció masculina

