

Contraceptivos Orales y el eje Hipotálamo -Hipofisario

Dr. Gustavo Botti

Centro de Esterilidad y Planificación Familiar

Cátedra de Ginecología

Universidad Nacional de Rosario

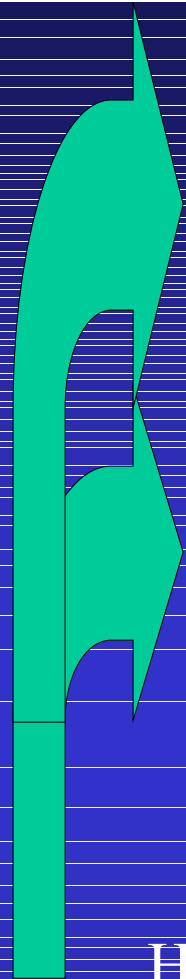
Curso de Postgrado en Salud Reproductiva

Desarrollo

- Fisiología del Eje Hipotálamo-Hipófiso-Ovárico
- Efectos de los anticonceptivos orales sobre el eje:
 - Anticonceptivos orales combinados:
 - Monofásicos
 - Trifásicos
 - Anticonceptivos orales de gestágeno solo
 - Anticonceptivos de emergencia

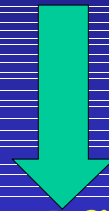
Fisiología del Eje Hipotálamo-Hipófiso-Ovárico

- Sistema regulatorio de las funciones reproductivas femeninas
- Hipotálamo y hipófisis representan el control central y el ovario es el efector periférico
- El intercambio de información se lleva a cabo por diferentes hormonas
- Sistema autorregulado a través de los mecanismos de feed-back (positivo o negativo)



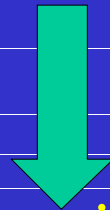
Hipotálamo

Hormona liberadora de Gonadotrofinas (GnRH)



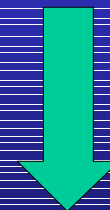
Hipófisis

Gonadotrofinas (FSH,LH)



Ovarios

Hormonas Sexuales (estrogenos, progesterona, inhibina)



Organos blanco y funciones metabólicas

Feed-back

Influencia de las hormonas sexuales sobre el eje hipotálamo-hipofisario (feed-back)

Hipotálamo:

- **Estrógenos:** no está bien determinado
- **Progesterona:** reduce la frecuencia de los pulsos de GnRH (feed-back negativo)

Influencia de las hormonas sexuales sobre el eje hipotálamo hipofisario (feed-back)

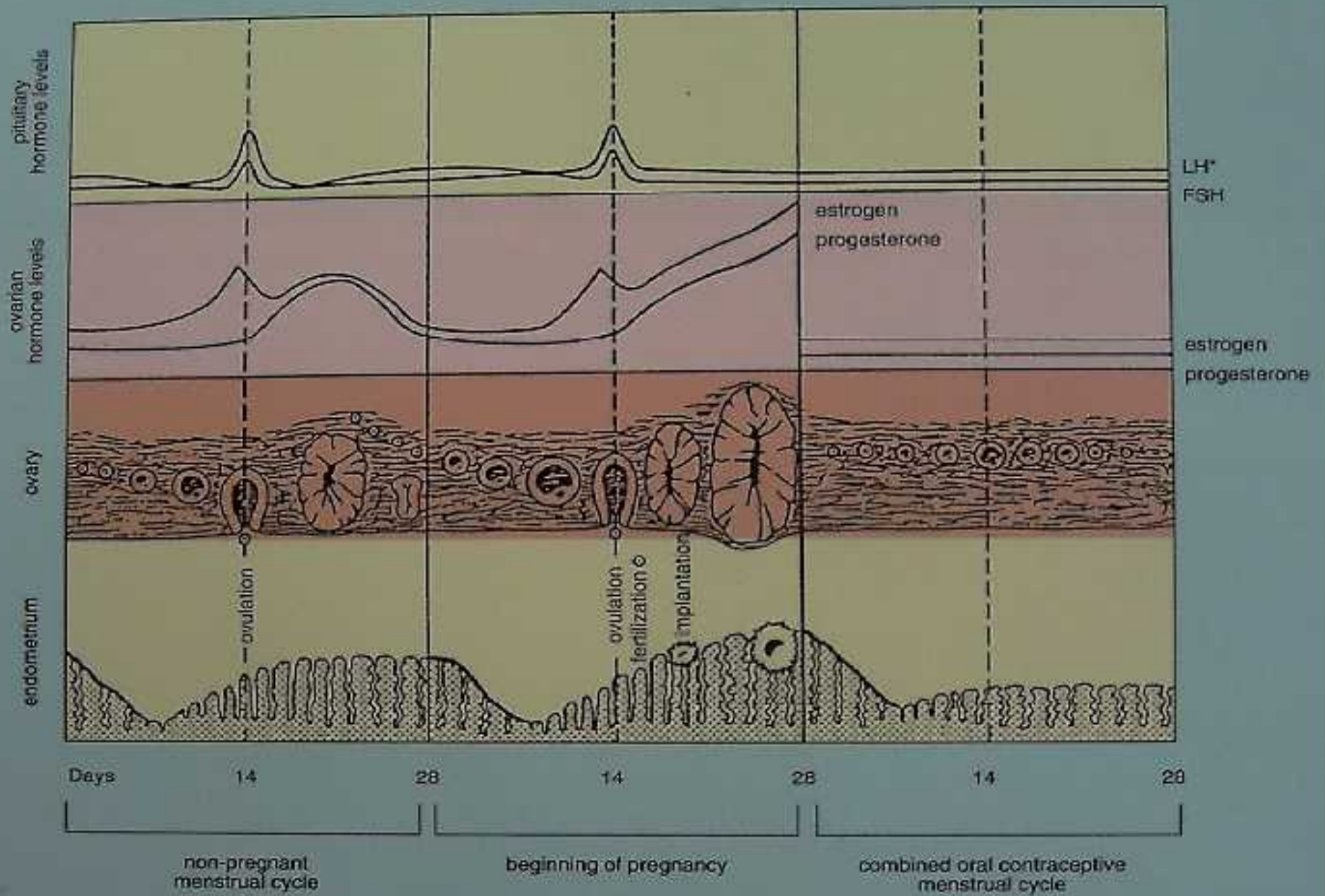
Hipófisis:

- **Estrógenos:** efecto inhibitorio o estimulador concentración-dependiente
- Concentraciones bajas de estrógenos aumentan la liberación de FSH

Influencia de las hormonas sexuales sobre el eje hipotálamo hipofisario (feed-back)

Hipófisis (cont.)

- Concentraciones crecientes de estrógenos inhiben la FSH (feed-back negativo)
- Pico de estrógenos: aumentan la liberación de gonadotrofinas (feed-back positivo)
- **Progesterona:** inhibe la liberación de gonadotofinas



Anticonceptivos Orales Combinados

- **Monofásicos:** misma concentración de estrógeno y progestágeno durante todo el ciclo
- **Trifásicos:** diferente concentración de estrógeno y progestágeno que simula un ciclo menstrual normal

Anticonceptivos Orales Combinados

- Estrógeno: - Etinilestradiol
- Progestágenos: - Levonorgestrel
 - Gestodeno
 - Desogestrel
 - Norgestimato
 - Ac. Ciproterona
 - Drospirenona

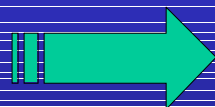
Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados



Inhibición de la ovulación




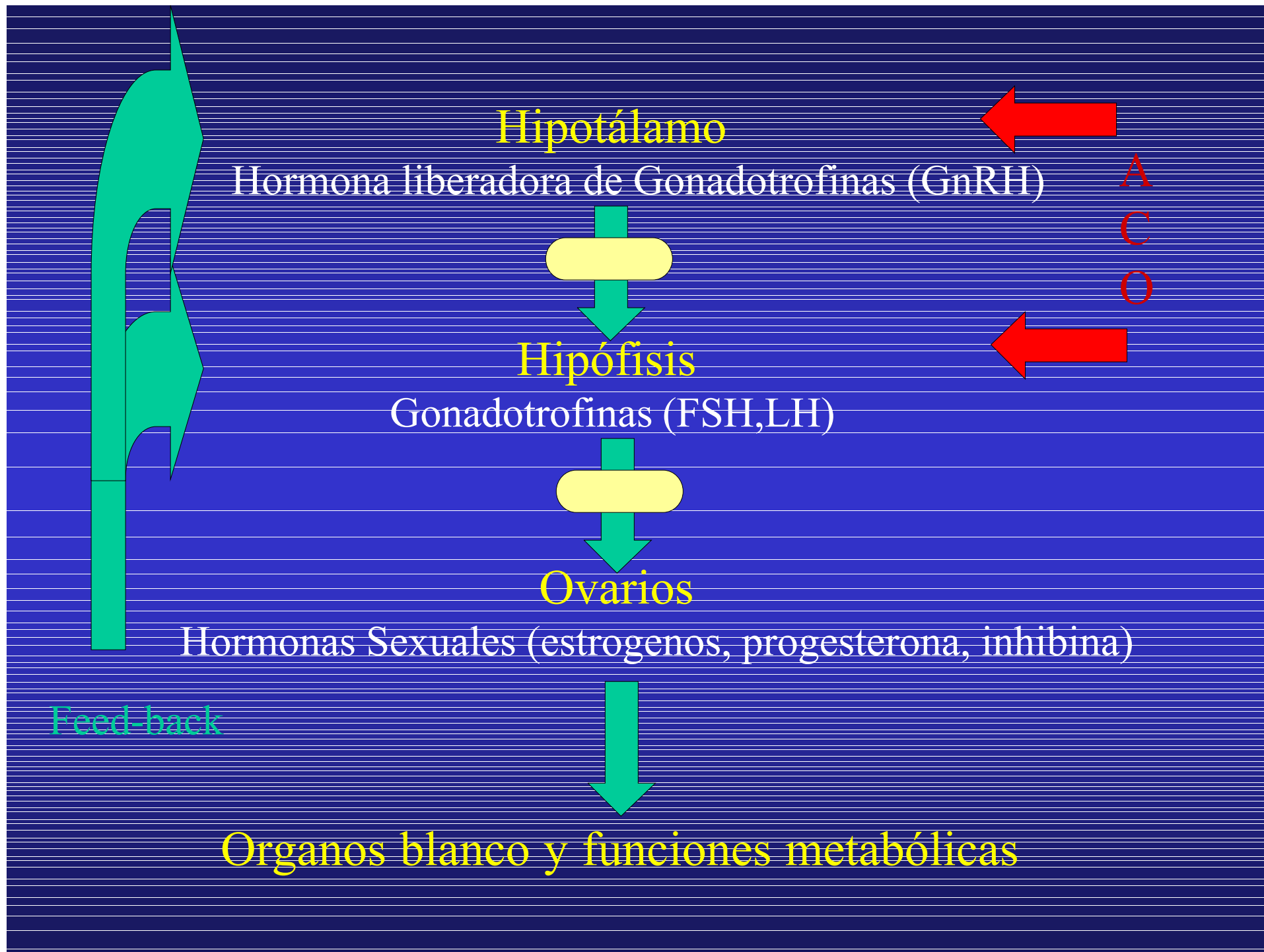
Alteración en el desarrollo
endometrial



Cambios en el cervix y en el moco
cervical

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

- Inhibición de la ovulación:
 - Hipotálamo  interfiriendo la liberación de GnRH
 - Hipófisis  efecto supresor de la liberación de gonadotrofinas



Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

Frecuencia y amplitud de los pulsos de LH:

- Frecuencia: F. Folicular: 60 a 100 minutos
F. Lútea: 200 minutos
- Amplitud : F. Folicular: 5 mUI/ml
F. Lútea: 15 mUI/ml

Anticonceptivos orales combinados



Alteran la liberación de gonadotrofinas

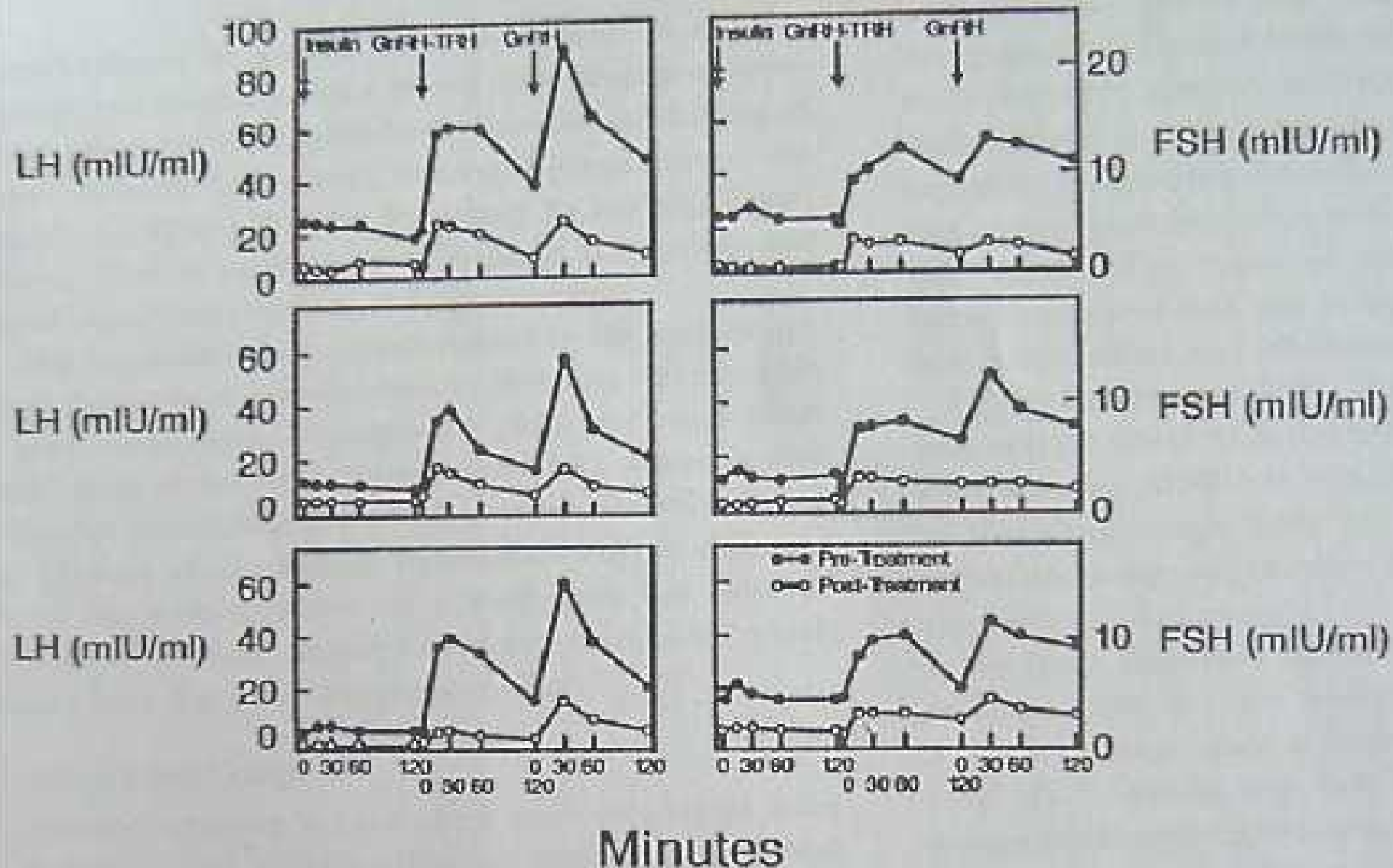
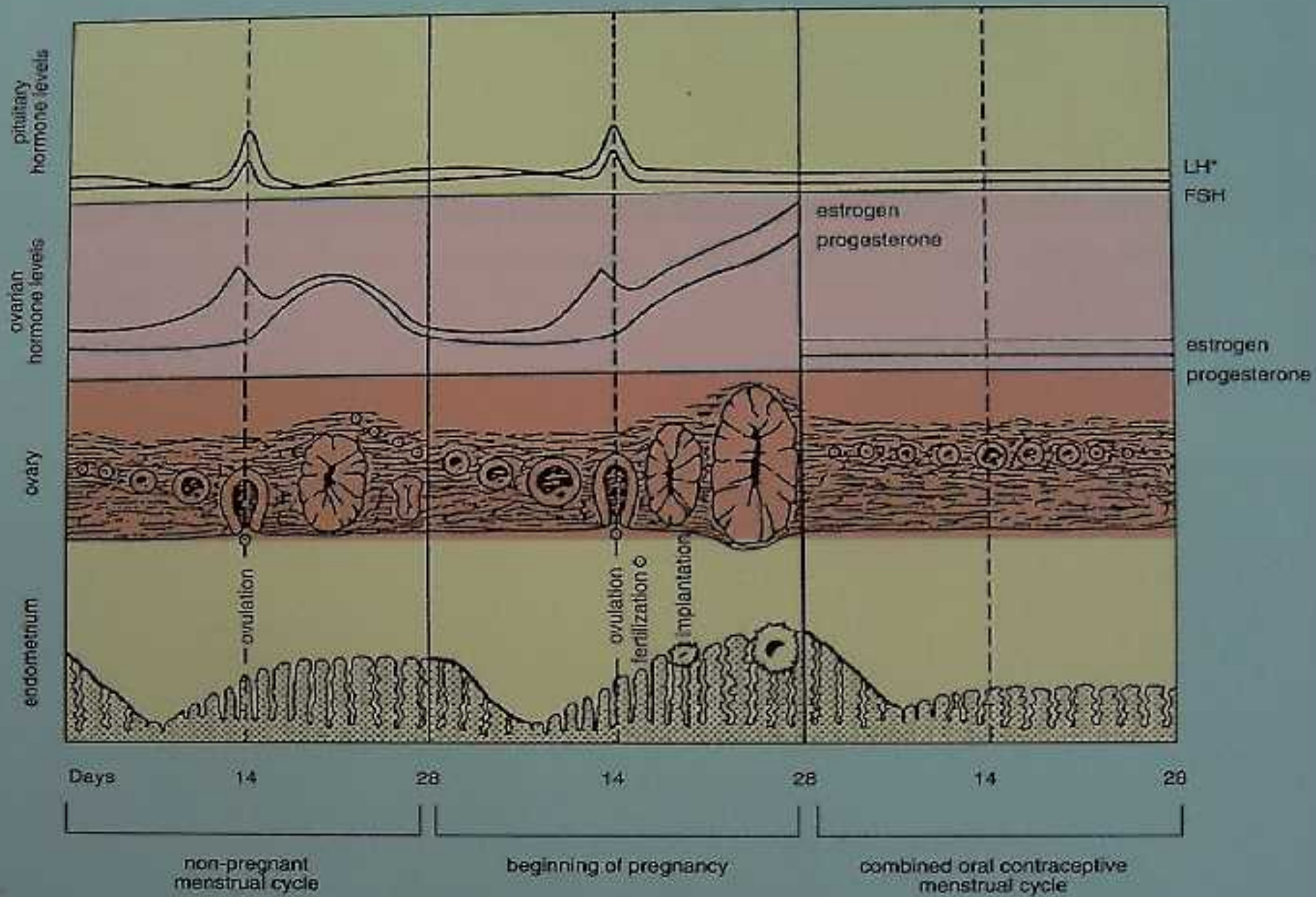


Fig. 2. Plasma LH and FSH levels during sequential stimulation testing in three subjects before (*black dots*) and after (*open circles*) 21 days of daily norgestrel (500 µg)/ethinyl estradiol (50 µg) oral contraceptive treatment. (From Mishell DR Jr, et al. AM J OBSTET GYNECOL. 1977;129:60-74.)

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

- Tanto el componente estrogénico como el progestacional sólo pueden inhibir la liberación de FSH y LH
- Con la administración combinada de ambos se potencia el efecto antigonadotrófico



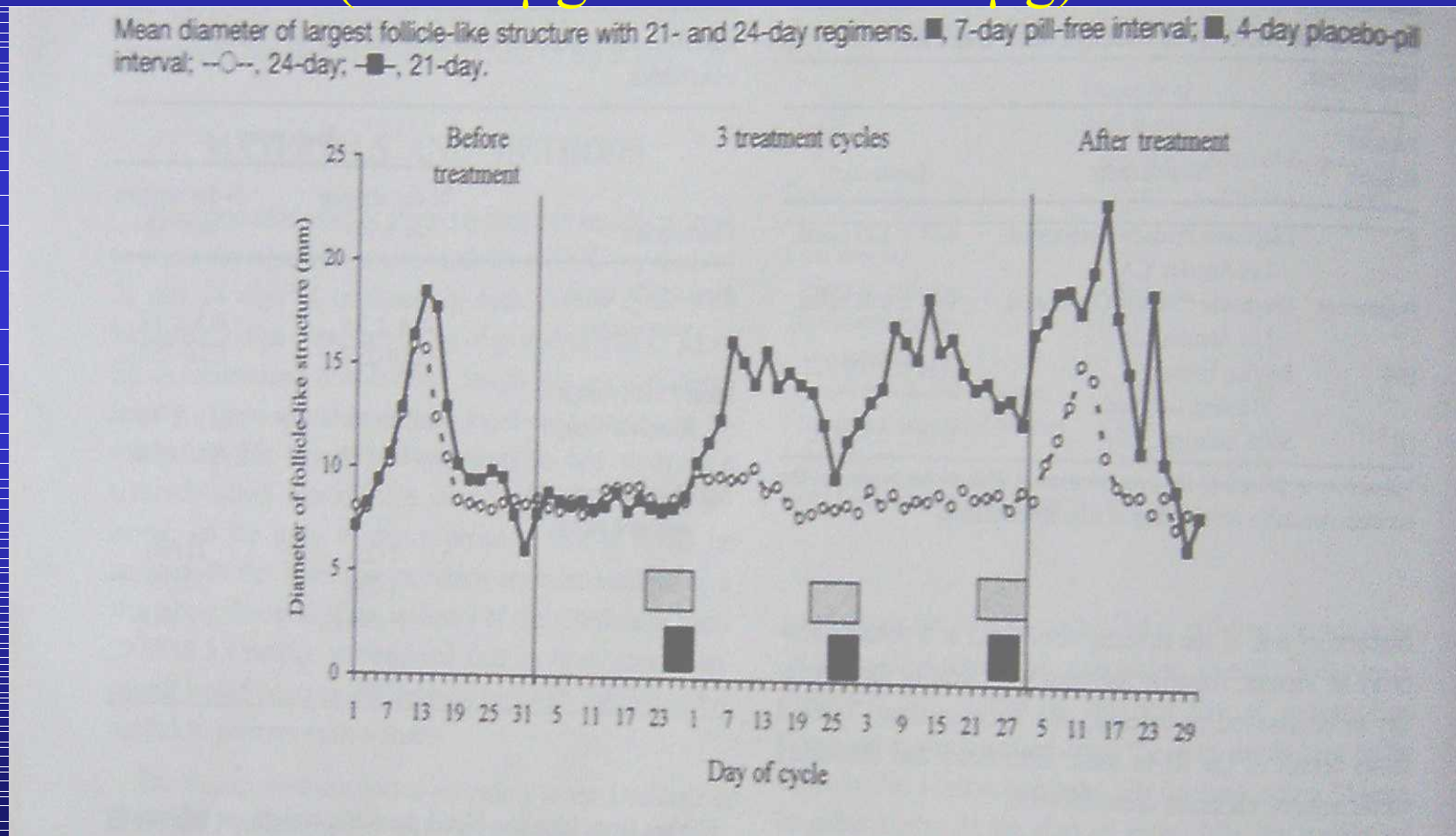
Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

- El componente progestacional es muy efectivo para inhibir la ovulación dada su habilidad para bloquear el pico de LH de mitad del ciclo
- El componente estrogénico (etinilestradiol) potencia el efecto antigonadotrófico del progestágeno y estabiliza el endometrio (previene el sangrado irregular)

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

- Los niveles circulantes de gonadotrofinas se reducen enormemente tanto con los anticonceptivos combinados de alta dosis como los de baja dosis
- En los de baja dosis la maduración folicular no se inhibe completamente, pero como se bloquea el pico de LH de mitad de ciclo, también suprimen la ovulación

Desarrollo folicular con anticonceptivos orales de baja dosis (EE 15 μ g/Gestodeno 60 μ g)



Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

- **Alteraciones en desarrollo endometrial:**
 - Fase proliferativa acortada debido a las bajas dosis de estrógenos y comienzo temprano del progestágeno (inhibe la proliferación)
 - Fase secretoria temprana e incompleta transformación del endometrio (glándulas endometriales y arterias espiraladas parcialmente desarrolladas)

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales combinados

- Cambios en el cervix y en el moco cervical:
 - Orificio externo y canal cervical permanecen cerrados
 - Moco cervical escaso, viscoso, poca filancia y ausencia de cristalización que impiden el ascenso espermático debido al componente progestacional

Anticonceptivos orales de progestágeno solo

- Linestrenol
- Norgestrel
- Levonorgestrel
- Gestodeno

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales de progestágeno solo

- Inhibición de la ovulación
- Alteración del moco cervical
- Cambios endometriales

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales de progestágeno solo

- Inhibición de la ovulación:
 - Ocurre alrededor del 60% de los casos
 - Actúan a nivel del hipotálamo y de la hipófisis de manera similar a los anticonceptivos orales combinados

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales de progestágeno solo

- Inhibición de la ovulación:
 - Variable de acuerdo a las dosis y tipo de progestágeno utilizado:

Noretindrona	500µg
Levonorgestrel	150µg
Desogestrel	60µg
Gestodeno	40µg
Norgestimato	250µg

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales de progestágeno solo

- Alteración del moco cervical:
 - Reducción del volumen
 - Incremento de la viscosidad
 - Incremento de la celularidad
 - Disminuye la filancia
 - Dismunuye la cristalización

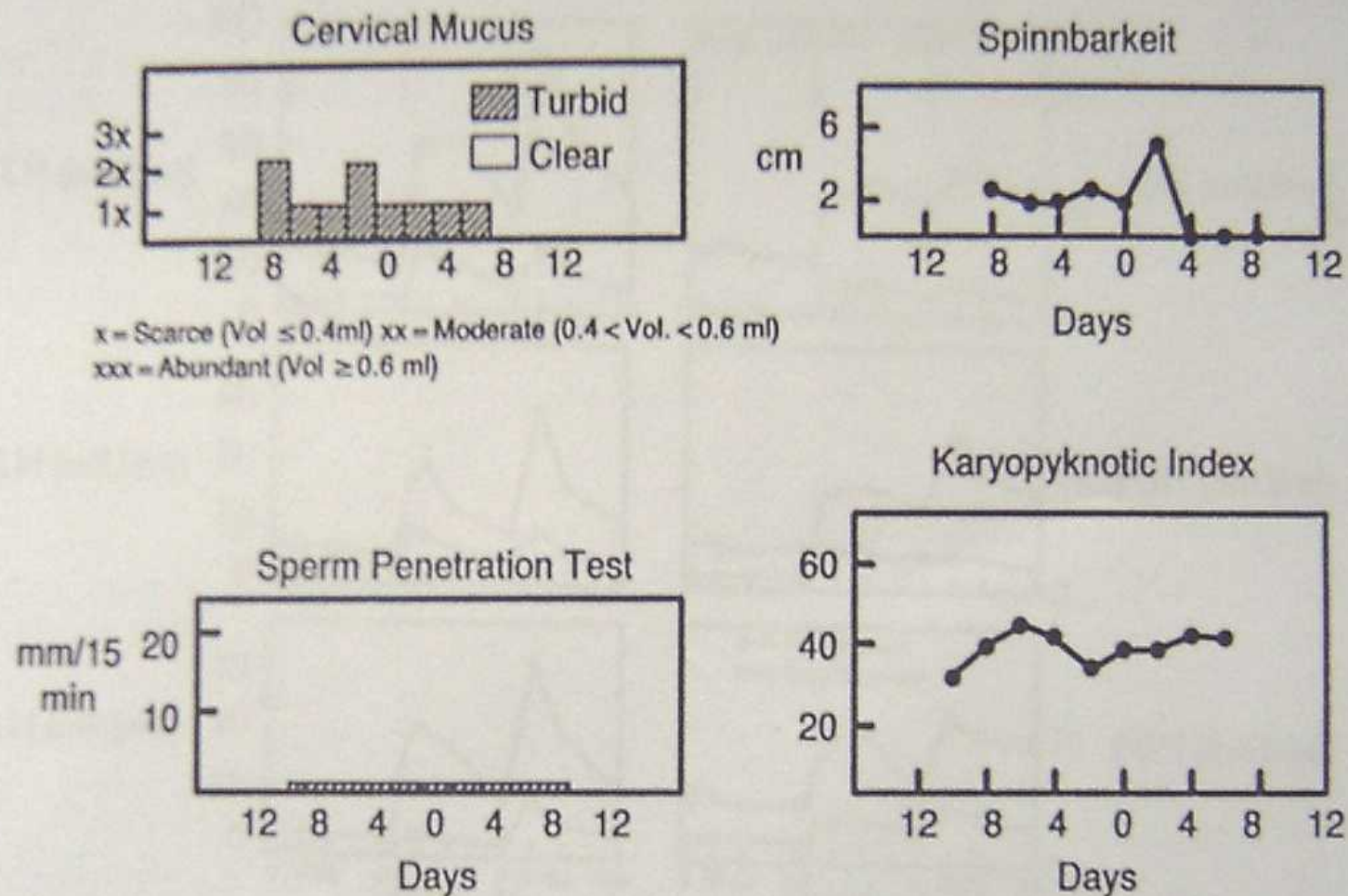


Fig. 1. Typical course of cervical mucus production, spinnbarkeit, sperm penetration, and karyopyknotic index during daily treatment with 60 µg of desogestrel. (From Skouby SO. Contraception 1976;14:529-39, by permission of Butterworth-Heinemann.)

Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales de progestágeno solo

- Cambios en la mucosa endometrial:
 - Atrofia
 - Supresión de la proliferación
 - Cambios secretorios irregulares
 - Actividad secretoria normal

Anticoncepción de Emergencia

Esquemas

- **Estrógenos solos:**
 - Dos dosis diarias de 2,5 mg de EE cada una durante 5 días dentro de las 72 hrs de la relación no protegida
- **Estrógenos y progestágenos (Método de Yusse)**
 - Dos dosis de 100 µg de EE + 1 mg de Norgestrel o 0,5 mg de LNG cada 12 hrs dentro de las 72 hrs de la relación sexual no protegida
- **Gestágenos solos:**
 - Dos dosis de 0,75 mg de LNG cada 12 hrs dentro de las 72 hrs de la relación sexual no protegida

Anticoncepción de Emergencia

- Estudio comparativo entre el método de Yuspe y progestágenos solo (OMS)

	YUSPE	LNG
- Índice de falla	3,2	1,1
- Índice de efectividad	57%	85%
- Incidencia de nauseas	50%	23%
- Incidencia de vómitos	19%	5,6%

Anticoncepción oral de Emergencia

Mecanismos de acción

- No existen certezas sobre su mecanismo de acción
- **Hipótesis:**
 - Inhibición de la ovulación
 - Inhibición de la fertilización
 - Efecto antiimplantatorio

Anticoncepción oral de emergencia

Mecanismos de acción

- Depende del momento del ciclo en que se administre
- Inhibe o retrasa la ovulación
- Interfiere en el transporte del óvulo y del espermatozoide y en la fertilización
- No hay evidencia suficiente que demuestre cambios endometriales que impidan la implantación

Probabilidad de concepción durante el ciclo menstrual de acuerdo al día que tuvieron lugar las relaciones sexuales

Día respecto ovulación	N° de ciclos con coito en este día	N° de embarazos	Tasa de embarazos c/coito en un único día	Tasa Global de embarazo (med+SD)
- 5	12	1	0,08	0,10+0,08
- 4	24	4	0,17	0,16+0,06
- 3	13	1	0,08	0,14+0,08
- 2	28	10	0,36	0,27+0,07
- 1	38	13	0,34	0,31+0,06
Ovulación	14	5	0,36	0,33+0,09

Wilcox y col., N Engl J Med 1995