

“Uso de ACO y salud ósea”



Dra. Paula Vanhauwaert Sudy

Gineco-obstetra

Académico USACH

Grupo Endocrinología ginecológica Clínica Alemana Santiago

Ex presidente SOCHEG



No declaro conflictos de interés para esta conferencia

Abreviaciones

- MAC: método anticonceptivo
- AH: MAC hormonal
- AHC: AH combinado
 - Oral, inyectable, parche, anillo
- PP: AH progestina

¿Por qué un AH puede afectar la salud ósea?

Masa ósea

- 70- 80% determinada por genética
- 20-30% ambiente (**hormonas (11%)**, tabaquismo, nutrición, sueño, carga, etc.)
- Adquisición principal durante la Etapa de fertilidad temprana
- **Efecto supresor de los AH sobre el eje H-H-G**

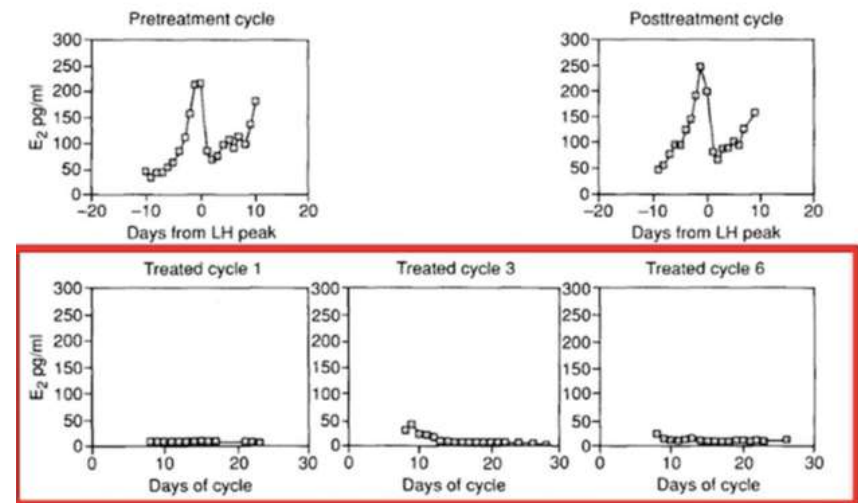
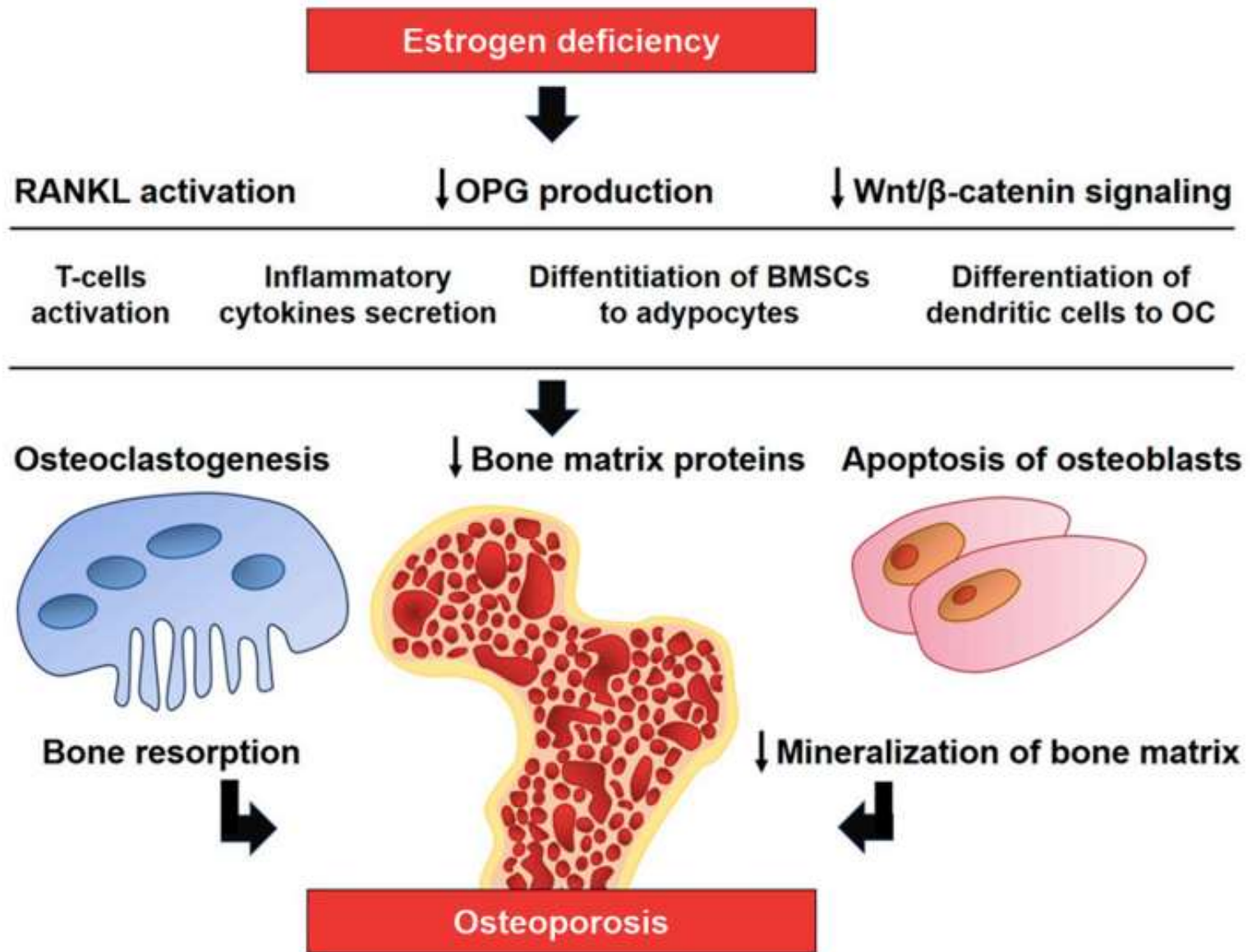


Fig. 4. Mean plasma 17- β estradiol levels in 18 volunteers during pre- and posttreatment cycles and during treatment cycles 1, 3, 6 (75 μ g of gestodene + 30 μ g of ethinyl estradiol).



Es distinto....

ETAPA DE LA VIDA

Adolescencia ≠ Edad reproductiva ≠ Transición a menopausia

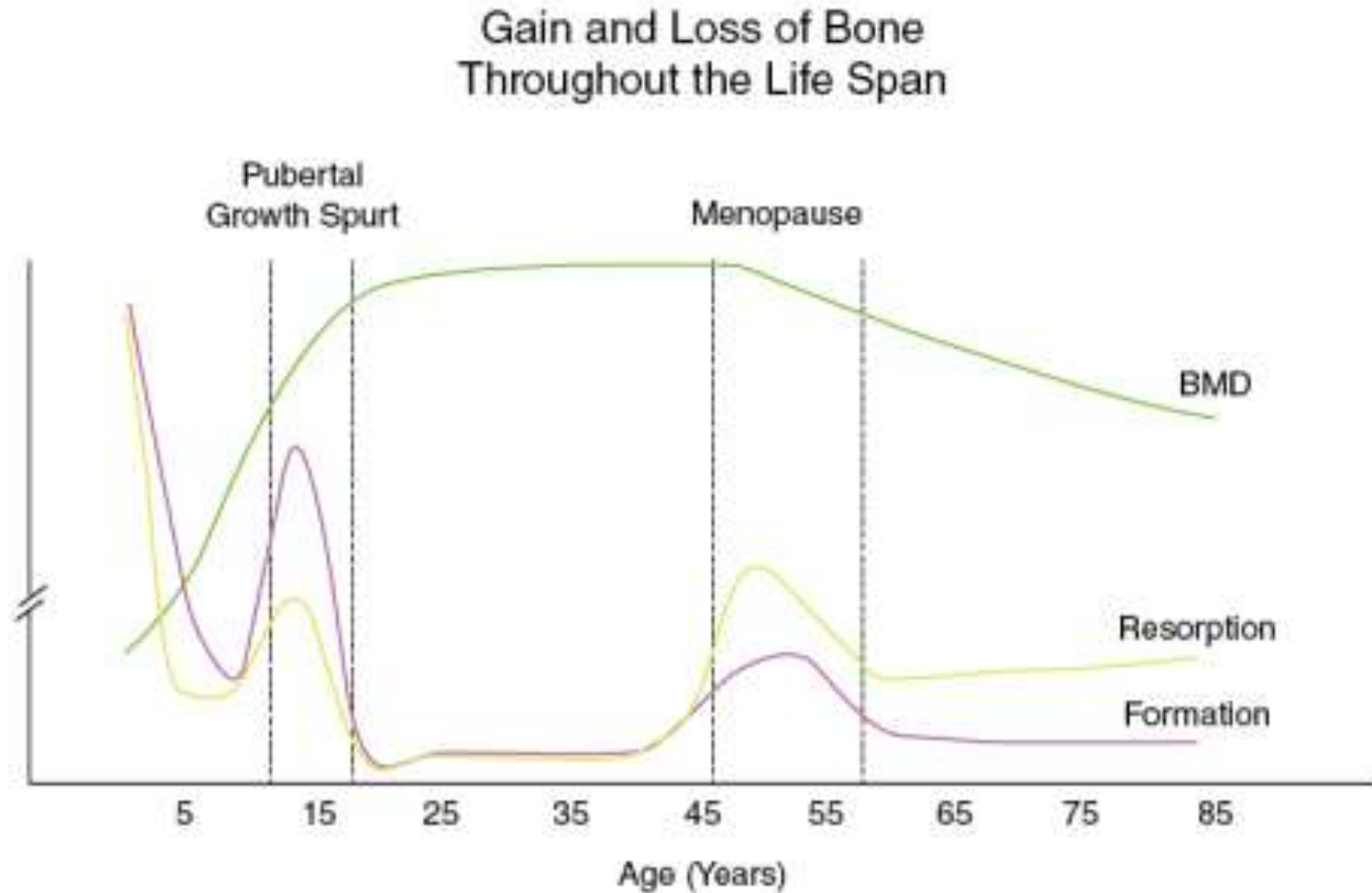
TIPO DE AH

AHC (E2 ≠ E4 ≠ EE) ≠ PP

TIPO DE USO

MAC ≠ tratamiento de una enfermedad

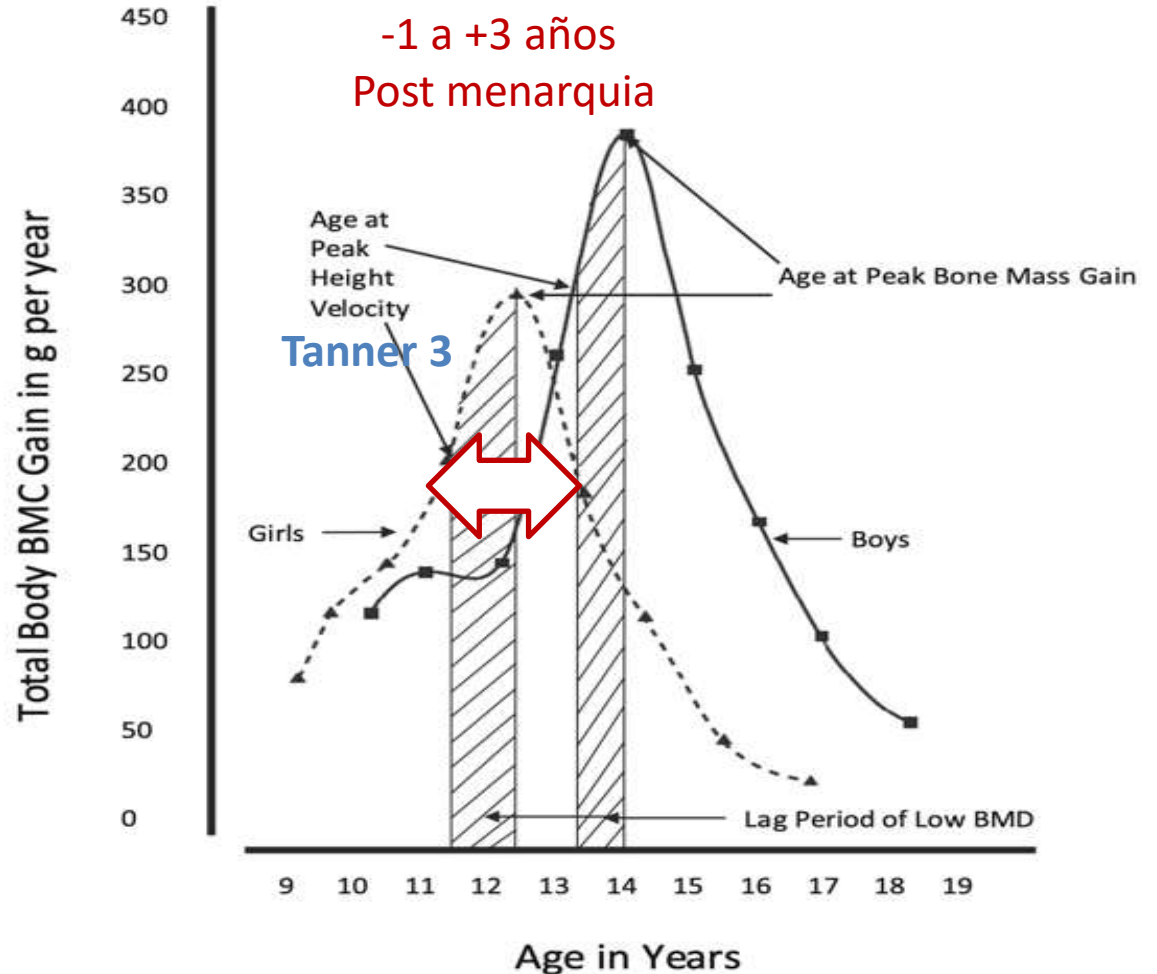
Evolución de masa ósea en ciclo vital



Adquisición del peak de masa ósea

Fig. 2 Peak BMC gain and peak height velocity in boys and girls from longitudinal DXA analysis. Adapted from Bailey et al. [3]

El aumento del 10% en la masa ósea durante la adolescencia, reduce potencialmente el riesgo de fractura en un 50%.



Estrógeno y metabolismo óseo

- El crecimiento, modelado y remodelado óseo son modulados por estrógenos, andrógenos, hormona de crecimiento (GH) y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1).
- En dosis bajas el estrógeno estimula la secreción de GH y así estimula la producción de IGF-1.
- La IGF-1 aumenta la formación de hueso al estimular la diferenciación de los osteoblastos.
- El estradiol inhibe la resorción ósea aumentando la apoptosis de los osteoclastos y reduciendo la apoptosis de los osteoblastos.
- En dosis crecientes el estrógeno propicia el cierre de la placa de crecimiento y disminuye la síntesis hepática de IGF-1.
- Los efectos de la progesterona han sido menos estudiados.

Alan D. Rogol. Growth at Puberty. *Journal Of Adolescent Health* 2002;31:192–200

Grigoryan S, Clines GA, Hormonal control of bone architecture throughout the lifespan: Implications for fracture prediction and prevention. *Endocrine Practice* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.04.006>.

En la transición a la menopausia, menopausia y en estados hipoestrogénicos, el uso de un AHC es beneficioso para la adquisición/mantenimiento de la masa ósea

AH ideal desde el punto de vista óseo

Permita ganar-mantener la masa ósea

- Antigonadotrópico, que impida el embarazo, pero no afecte el nivel de E2
- Que tenga una cantidad suficiente de estrógeno para suplir los efectos del E2

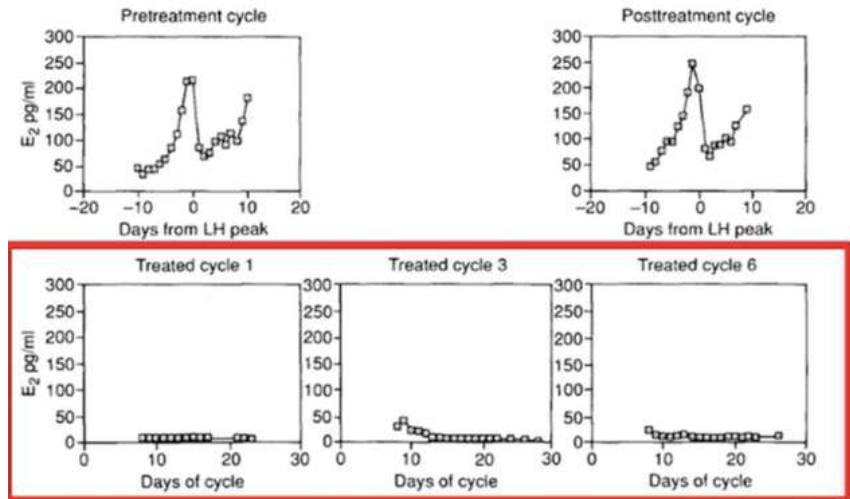
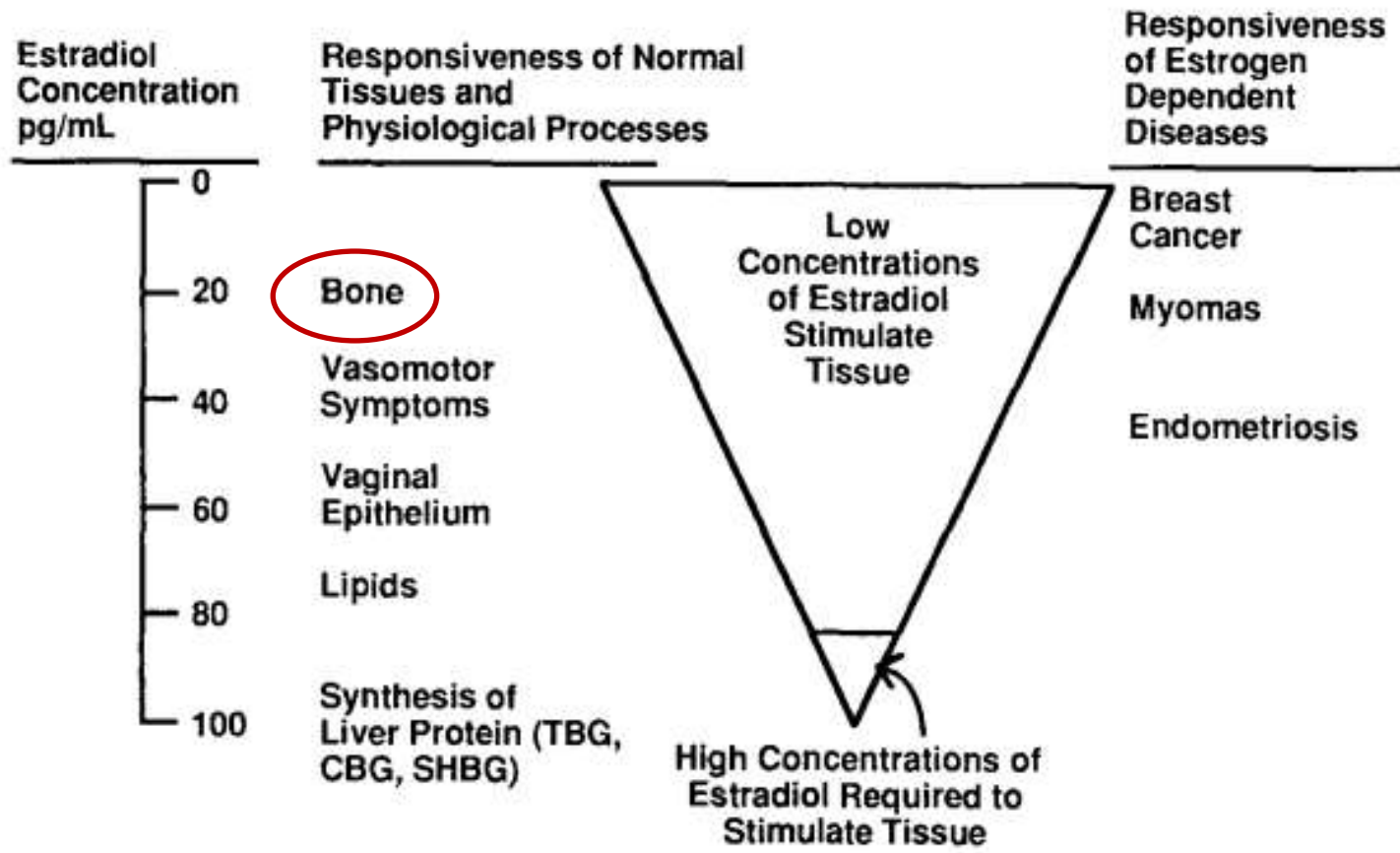


Fig. 4. Mean plasma 17- β estradiol levels in 18 volunteers during pre- and posttreatment cycles and during treatment cycles 1, 3, 6 (75 μ g of gestodene + 30 μ g of ethinyl estradiol).

Umbral de respuesta de los tejidos al E2



Concepto de ventana terapéutica

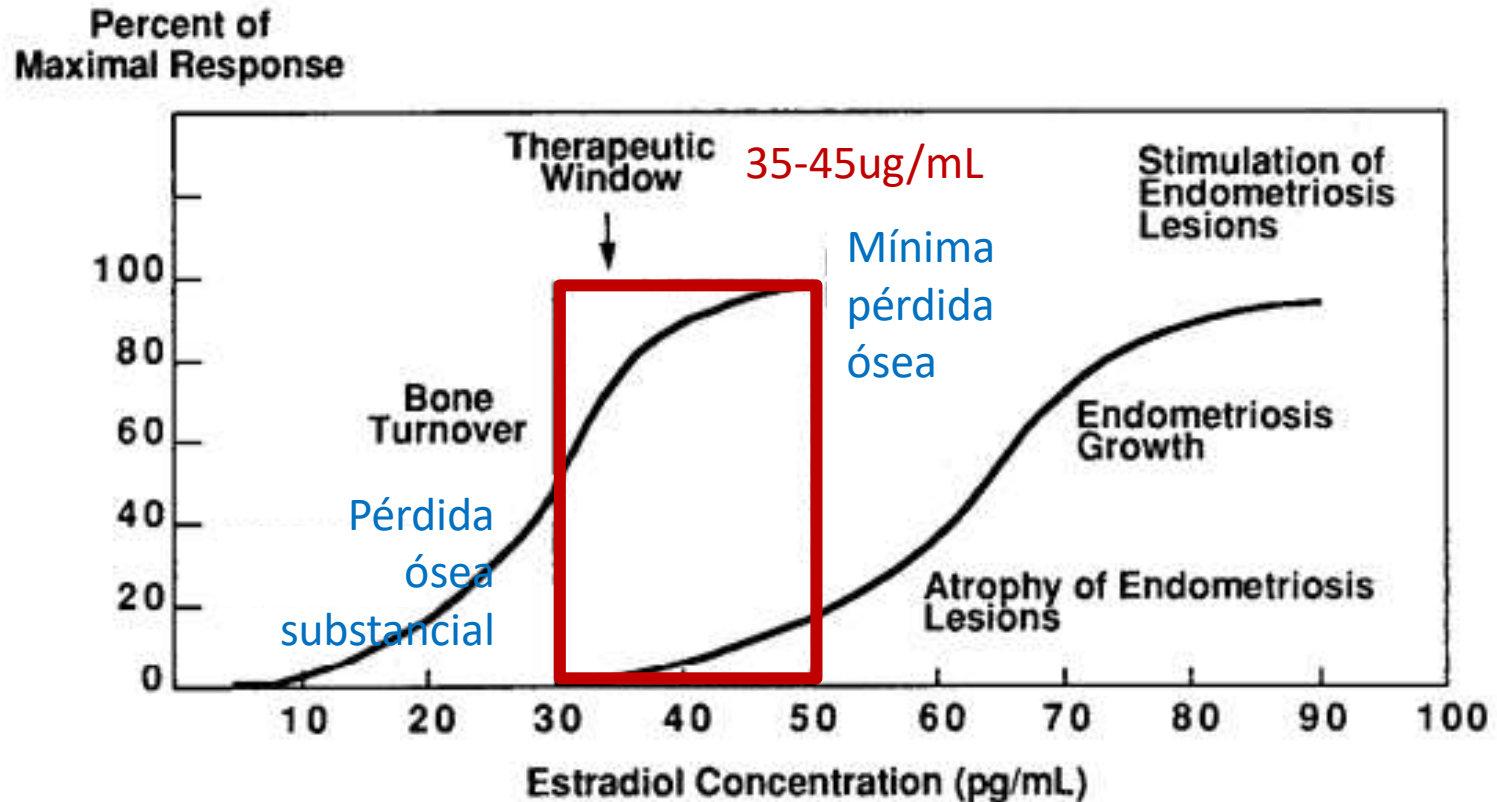


Fig. 2. Estradiol therapeutic window. The concentration of estradiol required to cause growth of endometriosis lesions may be greater than the concentration required to stabilize bone mineral density.

Las PP no aceleran la pérdida de masa ósea*

Se mantiene una producción endógena suficiente de estradiol
Con el DIU – LNG incluso se ha observado mayor ganancia a la esperada

Table 1 E2 levels after treatment with different progestogens

Dienogest 37 pg/ml (Momoeda et al. [44])

Levonorgestrel 120 pg/ml (Rice et al. [45])

Etonogestrel 90 pg/ml (Beerthuisen et al. [46])

* DMPA 26.6 pg/ml (Miller et al. [47]) and 25.6 pg/ml and 35.1 pg/ml
(Walsh et al. [28])

Drospirenone 48.7 pg/ml (Duijkers et al. [50])

Desogestrel 54.4 pg/ml (Rice et al. [51])

DMPA afecta negativamente la DMO con el uso prolongado 2-4 años. La pérdida es recuperable post suspensión. No es 1ª elección

¿Qué pasa con progestinas solas?

- Las píldoras de gestágenos son anovulatorias aprox. en el 40% de los ciclos
- La DMPA es el gestágeno puro con mayor dosis.
- Es el único AH que ha demostrado afectar negativamente la DMO con el uso prolongado 2-4 años
- La pérdida es recuperable post suspensión
- Hoy no hay recomendación de limitar su uso, pero no es de primera elección
- Aumentar ingesta de calcio.

Serum estradiol in women ingesting combination oral contraceptive steroids ☆

Daniel R. Mishell Jr. M.D., Ian H. Thorneycroft Ph.D., Robert M. Nakamura Ph.D.

Yukihiro Nagata M.D., Sergio C. Stone M.D.

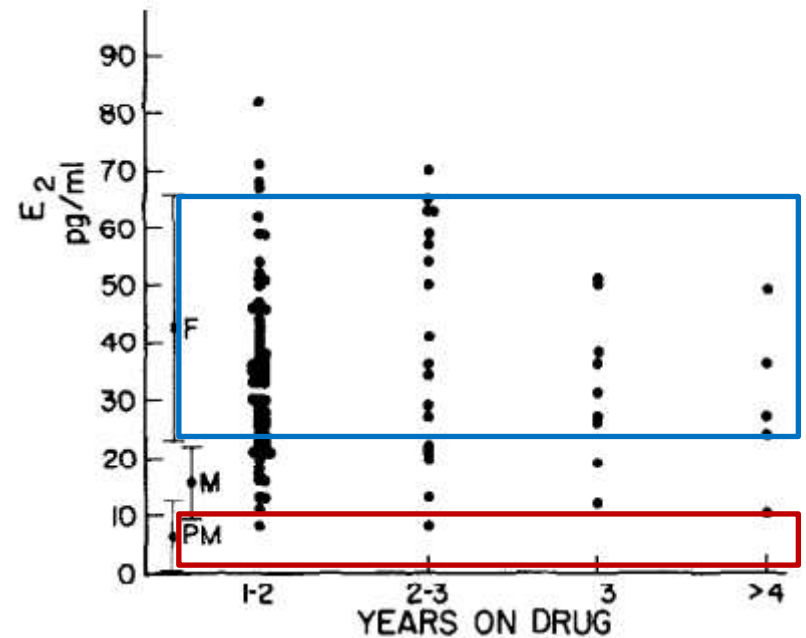


Fig. 4. Serum estradiol values in 97 women who had been ingesting oral contraceptives for 1 to 6 years. The mean plus and minus the standard deviation of the values found in the early follicular phase of the menstrual cycle (*F*), in men (*M*), and in postmenopausal women (*PM*) are also represented.

Impacto óseo de los anticonceptivos hormonales, evidencia

- Cochrane RS 2014
 - 19 RCT
 - Evalúan distintas formulaciones PP y AOC
 - DMO y parámetros bioquímicos.
 - Sin impacto sobre masa ósea.
- Cochrane RS 2015
 - 7 casos control y 7 cohorte
 - Evalúan AOC, MPA y SIU
 - Baja asociación con riesgo de fractura en subgrupos especiales (usuarias por más de 10 años; antecedente de fractura previa)
 - Variación de la masa ósea, pese a ser estadísticamente significativa es clínicamente no fue significativa (menos 3%).

REVIEW ARTICLE

Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: A meta-analysis of international prospective controlled studies

Azita Goshtasebi^{1,2} | Tatjana Subotic Brajic¹ | Delia Scholes³ |
Tamara Beres Lederer Goldberg⁴ | Abbey Berenson⁵ | Jerilynn C. Prior^{1,2,6} 

8 estudios prospectivos controlados => 1año / 5 => 2 años

Usuarías AHC vs no usuarias (subgrupos)

DMO

-0.02 (95% IC: -0.05 a -0.00) g/cm²/año ($P = 0.04$) heterogeneidad 96%

-0.02 (95% IC: -0.04 a -0.01) g/cm²/2años ($P < 0.01$) heterogeneidad 85%

Características de los estudios

TABLE 1 Descriptive characteristics of studies included in the primary pooled analyses of prospective studies of adolescent women and areal bone mineral density (BMD) change by use of combined hormonal contraceptives (CHC) or not

First author, reference [#]	Region and year	Study design	Age range (y)	BMD site measurement (s)	Number of participants		Total duration (mo)
					CHC	Control	
Cromer ²¹	USA 1996	Prospective comparative study	12-21	Spine	9	17	12
Lara-Torre ²²	USA 2004	Non-randomized prospective study	11-21	Spine	16	10	12
Berenson ^{16,a}	USA 2008	Prospective controlled study	Subgroup: 16-19 (total: 16-33)	Spine	36	14	12
				Femoral neck Total hip	29	8	24
Cromer ^{15,a}	USA 2008	Prospective controlled study	12-18	Spine	62	95	12
				Femoral neck	62	95	24
Scholes ^{19,a}	USA 2011	Prospective controlled study	Subgroup: 14-18 (total: 14-30)	Spine	115	75	12
				Total hip Whole body	93	55	24
Gai ^{24,a,b}	China 2012	Open-label randomized comparative trial of two CHC agents with non-randomized controls ^c	16-18	Spine	277	136	12
				Femoral neck	261	115	24
Biason ²⁰	Brazil 2015	Prospective controlled study	12-19	Spine Whole body	26	35	12
Gersten ^{23,b}	USA 2016	Open-label randomized, comparative trial of two CHC agents with non-randomized controls ^c	12-18	Spine Total hip	240	372	12
Brajic ^{3,a}	2017 Canada	Prospective, population-based cohort	Subgroup: 16-19 (total: 16-24)	Spine Femoral neck Total hip	113	54	24

^aIncluded in 24-mo comparison.

^bThe two CHC arms in these studies were randomized and blinded, but the controls were open-label and nonrandomized.

^cThis randomized controlled trial compared the two CHC groups but had a nonrandomized control group thus it became a prospective observational study

AHC y diferencia en la masa ósea a 1 año

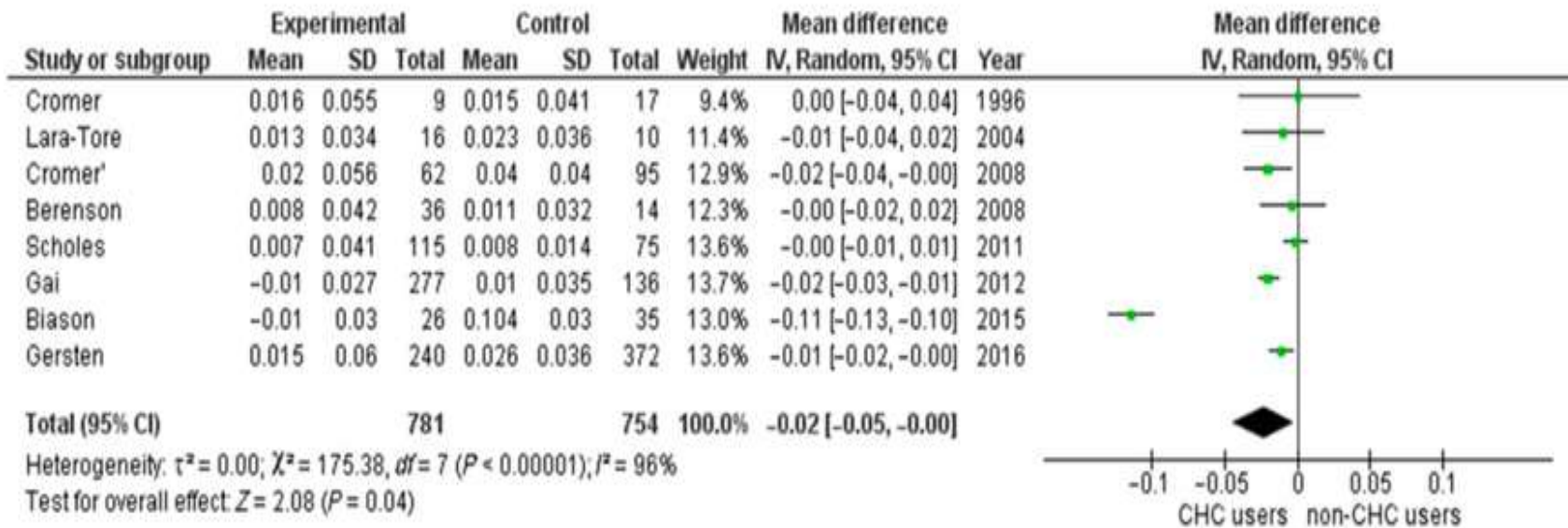


FIGURE 2 This random-effects forest plot assessed the 12-mo weighted mean difference in mean absolute change from baseline in g/cm for spinal areal bone mineral density (BMD) in adolescent-combined hormonal contraceptives (CHC) users and nonusers/controls [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

AHC y diferencia en la masa ósea a 2 año

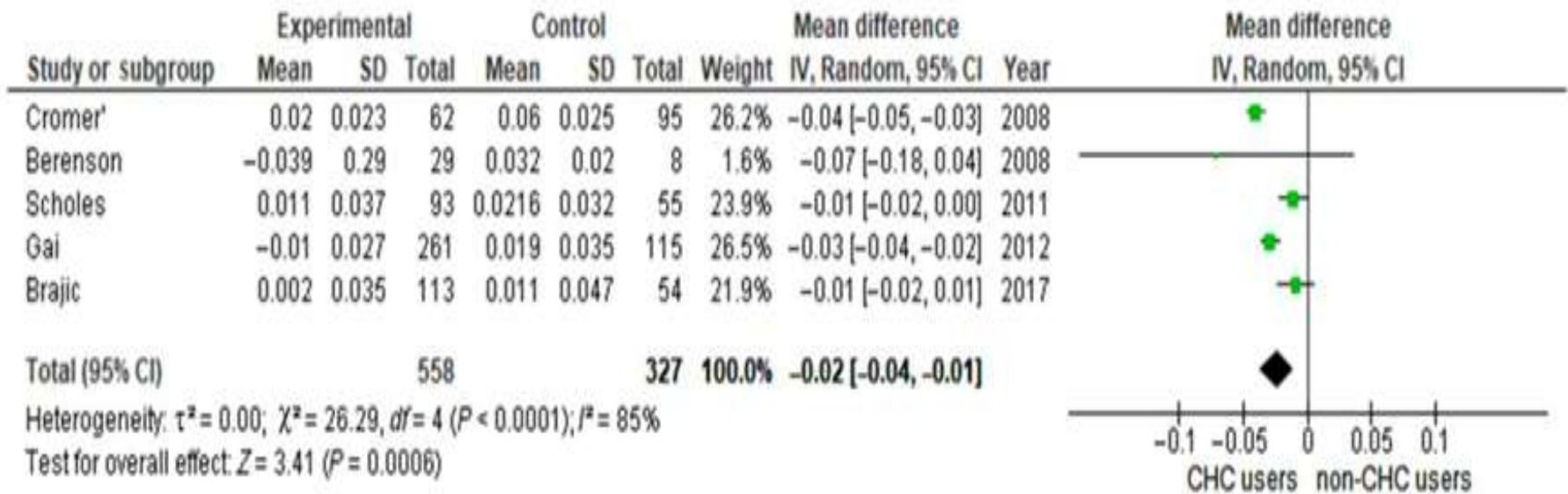


FIGURE 3 This random-effects forest plot assessed the 24-mo weighted mean difference in mean absolute change from baseline in g/cm^2 for spinal areal bone mineral density (BMD) in adolescent-combined hormonal contraceptives (CHC) users and nonusers/controls [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

¿Qué pasa con la dosis?

ESTUDIO	COMPARACIÓN	POBLACIÓN	OUTCOME	RESULTADO
ENDRIKA T 2004	20ug EE + LNG 100ug 30ug EE + LNG 150ug	100 mujeres sanas 36 ciclos	DMO columna lumbar L- telopéptidos	Sin diferencia
Gargano 2008	30ug EE + DRSP 3mg 20ug EE + DRSP 3mg	44 mujeres 21-34 años 12 meses	DMO columna Marcadores (pi...	Sin diferencia Disminución ambos grupos
Paoletti 2000	20ug EE + GSD 75ug 30ug EE + GSD		Formación Resorción (osteocalcina, piridinolina, deoxipiridinolina)	Sin diferencia significativa
Cibula 2012		56 mujeres 15 a 19 años 18 meses	DMO y marcadores	Descenso de la DMO con AOC 15ug
Gersten 2016	20ug EE + LNG 100ug 21/7 30ug EE + LNG 150ug 84/7	829 mujeres 12 – 18 años 12 meses	DMO	Menor ganancia de masa ósea con 20ug EE

Discordantes

ORIGINAL ARTICLE

Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK

S. Dombrowski¹ · L. Jacob² · P. Hadji³ · K. Kostev¹

Restrospectivo

Usuarias AHC vs nunca usuarias

Edad 18 – 55 años, promedio 37 años, 34% 46-55 años

Cualquier fractura

ORIGINAL ARTICLE

Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK

S. Dombrowski¹ · L. Jacob² · P. Hadji³ · K. Kostev¹

Variables ^a	Odds ratio (95% CI) ^b	<i>p</i> value
Usuaria versus nunca usuaria de AOC	0,81 (0,74 – 0,90)	< 0.001
Smoker versus never-smoker	1.66 (1.49–1.84)	<0.001
Ex-smoker versus smoker	1.26 (1.11–1.47)	<0.001
Alcohol abuse versus no alcohol abuse	2.28 (1.64–3.16)	<0.001
Diabetes versus no diabetes	1.35 (1.04–1.79)	0.026
Bone density disorder versus no disorder	1.93 (1.13–3.31)	0.017
Epilepsy versus no epilepsy	1.40 (1.00–1.96)	0.049
Anorexia nervosa versus no anorexia nervosa	1.31 (1.12–1.55)	0.001

^a Only co-variables with significant effect are displayed

^b Logistic regression model adjusted for smoking status, BMI, diagnosis of alcohol abuse, diabetes (%), bone density disorder, dementia/Alzheimer's, thyroid disorder, anorexia nervosa, premature menopause, epilepsy, endometriosis, and corticosteroid treatment

ORIGINAL ARTICLE

Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK

S. Dombrowski¹ · L. Jacob² · P. Hadji³ · K. Kostev¹

Patient age	Duration of OC use	Odds ratio (95% CI) ^a	<i>p</i> value
Age 18–25	Total	0.62 (0.48–0.79)	<0.001
	≤1 year	0.76 (0.57–1.03)	0.073
	2–3 years	0.61 (0.45–0.82)	0.001
	4–5 years	0.45 (0.30–0.67)	<0.001
	>5 years	0.31 (0.15–0.65)	0.002
Age 26–35	Total	0.65 (0.52–0.81)	<0.001
	≤1 year	0.83 (0.62–1.09)	0.181
	2–3 years	0.62 (0.46–0.83)	0.001
	4–5 years	0.71 (0.50–1.00)	0.053
	>5 years	0.44 (0.32–0.61)	<0.001

Age 36–45	Total	0.85 (0.70–1.04)	0.123
	≤1 year	0.90 (0.69–1.17)	0.437
	2–3 years	0.95 (0.72–1.24)	0.686
	4–5 years	0.97 (0.67–1.39)	0.849
	>5 years	0.67 (0.50–0.89)	0.006
Age 46–55	Total	1.00 (0.85–1.17)	0.980
	≤1 year	1.04 (0.86–1.26)	0.683
	2–3 years	0.98 (0.77–1.26)	0.878
	4–5 years	1.00 (0.71–1.40)	0.989
	>5 years	0.89 (0.65–1.21)	0.440

Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study

Karl Michaëlsson, John A Baron, Bahman Y Farahmand, Ingemar Persson, Sverker Ljunghall

Restrospectivo

Usuarias AHC vs nunca usuarias

Edad 50 a 81 años

Fractura de cadera

	Number of		Age-adjusted odds ratio (95% CI)	Multivariate odds ratio (95% CI)*
	Cases	Controls		
Use of contraceptives				
Never	994	2373	1.00†	1.00†
Ever (any type)	130	562	0.75 (0.60–0.95)	0.75 (0.59–0.96)
High-dose ever-use	77	456	0.54 (0.40–0.72)	0.56 (0.42–0.75)

*Adjusted for age (50–54, 55–59, 60–64, 70–74, ≥75 years), hormone-replacement therapy (never, former, and current use), parity (0, one, two, or three children or more), body-mass index (by quintiles). †Reference category.

Table 2: Odds ratios of hip fracture associated with use of oral contraceptives

Las usuarias > 40 años
tuvieron una
disminución del riesgo
OR 0,69

Las usuarias de < 30 años
No tuvieron diferencia
significativa

	Number of		Age-adjusted odds ratio (95% CI)	Multivariate odds ratio (95% CI)*
	Cases	Controls		
Age at use of any oral contraceptive †				
Never used	994	2373	1.00‡	1.00‡
<30 years	34	193	1.11 (0.68–1.82)	1.26 (0.76–2.09)
30–39 years	60	294	0.80 (0.57–1.12)	0.82 (0.57–1.16)
≥40 years	64	271	0.72 (0.54–0.98)	0.69 (0.51–0.94)
Age at use of high-dose oral contraceptive †				
Never used	994	2373	1.00‡	1.00‡
<30 years	27	183	0.97 (0.56–1.68)	1.12 (0.64–1.97)
30–39 years	46	264	0.74 (0.50–1.08)	0.76 (0.51–1.13)
≥40 years	40	215	0.62 (0.43–0.90)	0.61 (0.42–0.89)

*Adjusted for age (50–54, 55–59, 60–64, 70–74, ≥75 years), hormone-replacement therapy (never, former, and current use), parity (0, one, two, or three children or more), body-mass index (by quintiles). †Also adjusted for use of other categories of age at use. ‡Reference category.

Table 3: Odds ratios of hip fracture associated with age at oral contraceptive use

Nuevas formulaciones anticonceptivas

Estradiol 1,5mg
+
NOMAC 2,5mg



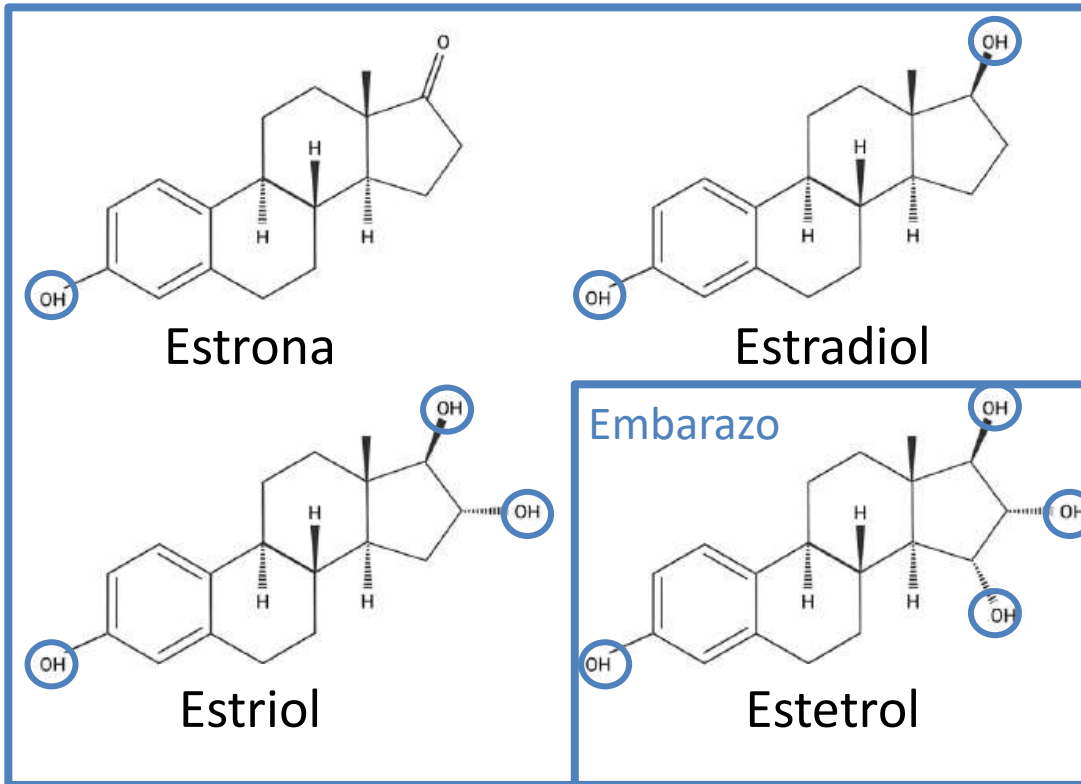
Estradiol 3 -> 1mg
+
DNG 2 -> 3mg



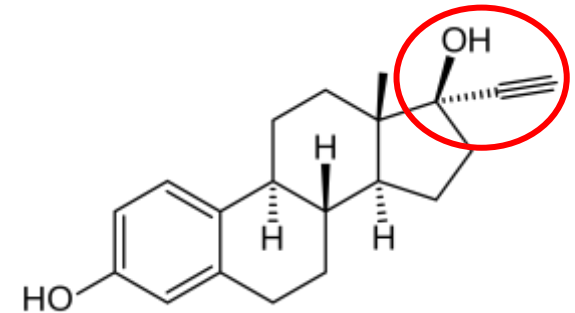
Estetrol 14,2mg
+
DRSP 3 mg



Origen y estructura



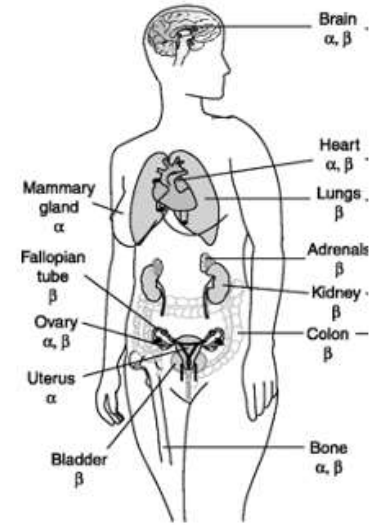
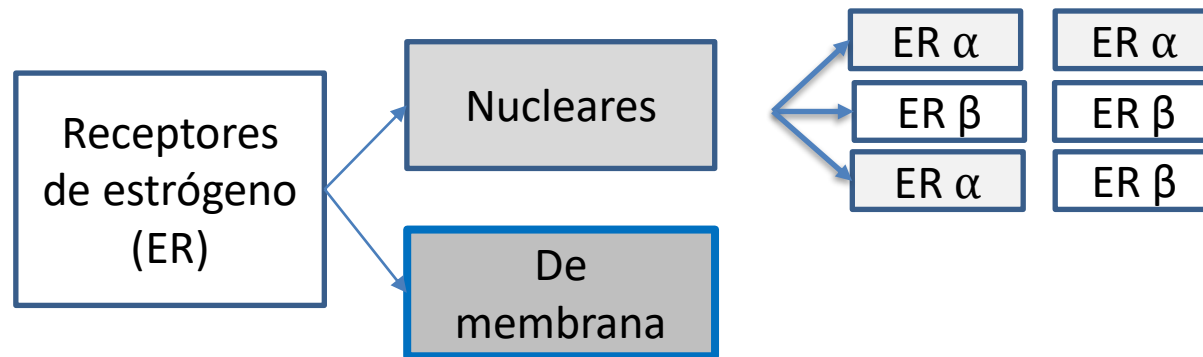
Humanos



Ethinil estradiol

Usuari@ de fármacos

Afinidad/selectividad por receptores



	RE α [IC 50 (nM)]	Afinidad relativa RE α (%)	RE β [IC 50 (nM)]	Afinidad relativa RE β (%)	Afinidad RE α / Afinidad RE β
Estrona	112,2	10	446,7	2	5
Estradiol	11,2	100	8,9	100	1
Estriol	100	11	25,1	35	0,3
Estetrol	281,8	4	354,8	3	1,3
Etinil estradiol	5,6	200	15,9	56	3,6

Efectos sobre otras proteínas hepáticas

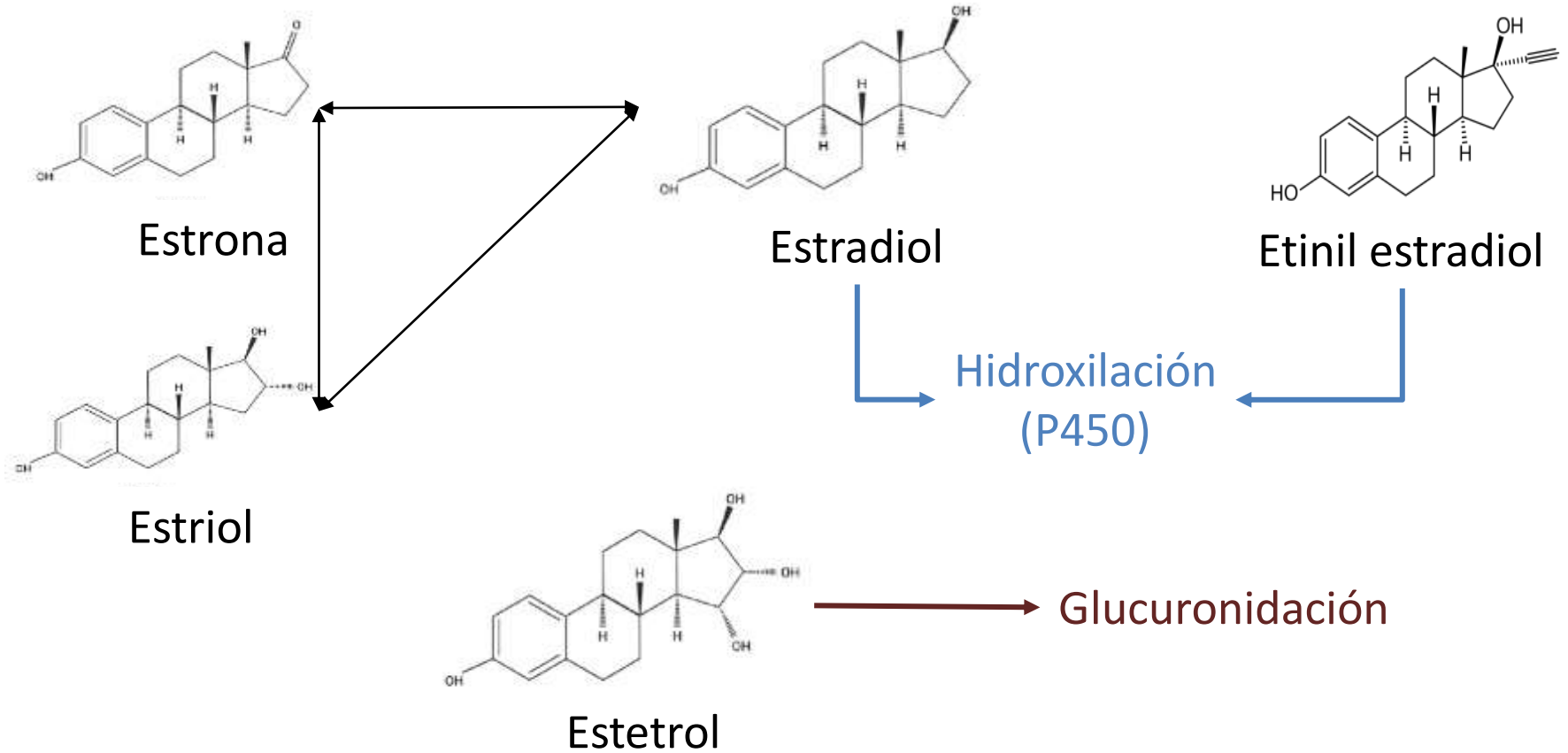
Potencia	FSH	CBG	SHBG	Angiotensinógeno
Estradiol	1	1	1	1
Etinil estradiol	120	500	600	350

Guengerich FP. Life Sci 1990;47:1981-8 ; Lobo RA & Stanczyk FZ. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1499, 507; Mashchak CA et al. Am J Obstet Gynecol 1982;144:511-8

Ciclo 6	media % cambio sobre basal (min – max)		
	CBG	SHBG	Angiotensinógeno
E4 + DRS	40 (-27, 142)	55 (-22, 171)	75 (-26, 198)
EE + LNG	152 (65, 354)	74 (-17, 261)	170 (39, 853)
EE + DRSP	140 (65, 448)	251 (122, 637)	206 (103, 413)

C. Klipping et al. Contraception 103 (2021) 213–221.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2021.01.001>

Metabolismo



Niveles plasmáticos de E2

E2/NOMAC

Concentración media: 50 pg/ml

Concentración máxima: 90 pg/ml

E2V/DNG

Concentración media (2mgE2V+3mg DNG): 51,6 pg/ml

Concentración máxima: 66 pg/ml

MAIN RESEARCH ARTICLE |  **Free Access**

Effects on bone mineral density of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate/17 β -estradiol in comparison to levonorgestrel/ethinylestradiol

TERJE SØRDAL, PAUL GROB, CAROLE VERHOEVEN

First published: 04 July 2012 | <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01498.x> | Citations: 20

Prospectivo, randomizado

110 mujeres 20–35 años buscando MAC

NOMAC/E2(2.5 mg/1.5 mg) versus LNG/EE (150 μ g/30 μ g)

DXA

Short-term effects of an oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest on bone metabolism and bone mineral density: An observational, preliminary study

Costantino Di Carlo, Virginia Gargano, Stefania Sparice, Giovanni A. Tommaselli, Giuseppe Bifulco, Daniela Schettino and Carmine Nappi

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Naples Federico II, Naples, Italy

Observacional

30 mujeres 21–34 años

Indicación del AHC por médico del servicio

Medición de parámetros metabólicos y DXA a 6 meses

Evolución parámetros metabolismo óseo en 6 meses

Table 2. Urinary pyridinoline (U-PYD), urinary deoxypyridinoline (U-D-PYD), serum calcium, urinary calcium and serum osteocalcin at baseline and after three and six months of treatment with a quadriphasic combined oral contraceptive containing oestradiol valerate and dienogest.

	<i>Baseline</i>	<i>Three months</i>	<i>Six months</i>
U-PYD (nmol/mmol Cr)	33.2 ± 5.2	28.3 ± 4.6*	24.6 ± 4.1*
U-D-PYD (nmol/mmol Cr)	8.1 ± 1.1	5.8 ± 0.9*	4.3 ± 1.0*
Serum calcium (mmol/l)	2.52 ± 0.05	2.57 ± 0.11	2.58 ± 0.12**
Urinary calcium (mmol/mmol Cr)	275 ± 42	282 ± 51	279 ± 45
Osteocalcin (ng/ml)	6.8 ± 0.7	6.7 ± 0.7	6.4 ± 0.6

Cr, creatinine; * $p < 0.05$ vs. baseline; ** $p < 0.01$ vs. baseline

BMD basal (1.041-0.08 g/cm²) a los 6 meses = (1.042-0.11 g/cm²)

Porcentaje de cambio de los parámetros metabólicos con E4 en el ciclo 3

<i>Parameter</i>	<i>E₄/DRSP n = 17</i>	<i>E₄/DRSP n = 19</i>	<i>EE/DRSP n = 20</i>	<i>E₄/LNG n = 18</i>	<i>E₄/LNG n = 17</i>	<i>E₄/LNG n = 18</i>
SHBG	7.9 (26.2)	44.5 (34.1)	306.3 (117.7)	- 69.0 (11.8)	- 64.8 (11.9)	- 44.2 (18.0)
CBG	17.1 (16.6)	28.1 (19.6)	170.3 (75.6)	- 6.9 (17.2)	5.9 (13.3)	25.2 (25.0)
Ceruloplasmin	8.2 (12.2)	16.1 (11.1)	69.0 (22.9)	- 5.4 (14.6)	0.7 (9.9)	16.2 (6.1)
HDL-cholesterol	8.1 (14.0)	5.6 (11.5)	15.2 (11.3)	- 16.9 (20.7)	- 11.9 (14.1)	- 19.0 (10.9)
LDL-cholesterol	6.7 (20.7)	6.3 (18.3)	- 9.2 (22.1)	- 5.9 (16.1)	- 13.8 (20.2)	8.9 (17.9)
Total cholesterol	5.2 (9.8)	5.0 (9.6)	4.9 (10.3)	- 12.8 (9.1)	- 15.5 (14.4)	- 7.6 (9.1)
Triglycerides	6.4 (36.7)	10.0 (48.5)	61.2 (51.2)	- 24.6 (33.7)	- 29.7 (26.5)	- 27.4 (16.5)
ASAT/SGOT	- 4.0 (11.9)	2.0 (22.1)	- 9.6 (25.6)	- 11.6 (24.9)	- 12.4 (21.9)	- 13.3 (18.6)
Alkaline phosphatase	- 11.3 (6.6)	- 17.6 (8.6)	- 20.6 (11.8)	- 7.5 (12.5)	- 5.8 (14.9)	- 4.7 (12.5)
γGT	- 4.8 (18.5)	- 8.2 (14.6)	- 11.0 (20.9)	- 0.6 (19.8)	3.6 (16.0)	2.7 (17.7)
C-telopeptide	- 8.6 (16.8)	- 13.4 (20.2)	- 34.9 (17.8)	- 6.4 (22.5)	- 12.4 (23.0)	- 22.4 (18.8)
Osteocalcin	- 10.4 (11.1)	- 16.3 (11.9)	- 22.3 (11.7)	- 4.1 (16.6)	0.8 (19.7)	- 13.0 (16.1)
IGF-I	- 5.9 (10.8)	- 11.5 (17.7)	- 41.9 (14.0)	1.4 (7.4)	3.4 (20.0)	- 8.8 (12.0)
IGF-II	- 0.7 (8.4)	- 2.3 (13.1)	4.7 (7.7)	- 0.7 (9.4)	4.8 (18.6)	- 2.2 (6.9)
IGFBP-1	21.1 (52.3)	0.0 (30.6)	190.9 (245.0)	- 7.5 (46.7)	56.5 (251.5)	41.9 (83.8)
IGFBP-3	7.4 (8.0)	1.4 (11.0)	3.9 (12.6)	1.3 (12.4)	2.0 (12.9)	16.3 (11.0)
GH	100.0 (191.6)	314.1 (722.4)	238.4 (508.4)	173.9 (755.1)	357.5 (750.3)	467.7 (1191.3)

Values are mean (SD) percentage change.

Conclusiones

- Los AH pueden alterar en mayor o menor medida el metabolismo óseo
- El impacto dependerá de:
 - etapa de la vida
 - tipo de AH
- La evidencia es de mala calidad y a corto plazo
- La elección del MAC debe considerar múltiples factores.
- Nuevas formulaciones podrían ser mejores...



No se nos debe olvidar que estamos comparando una usuaria versus una paciente embarazada