

Contracepción

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico sobre el comportamiento clínico de un anticonceptivo oral combifásico con desogestrel

Observational, prospective, multicenter study about clinical profile of a combiphase oral contraceptive with desogestrel

Lete I, Sánchez Borrego R, Haya J en nombre del Forum CEMAH

Resumen

Objetivo: *analizar el comportamiento de un anticonceptivo oral combifásico con etinilestradiol y desogestrel respecto al control del ciclo y otros efectos secundarios menores de la anticoncepción hormonal.*

Material y método: *estudio observacional, multicéntrico en el que han participado 21 centros españoles que reclutaron 260 mujeres que presentaban efectos secundarios con su anticonceptivo previo y a las que se prescribió el anticonceptivo combifásico a estudio. Las mujeres fueron seguidas durante 6 ciclos en los que se realizaron 3 visitas de control.*

Resultados: *Durante el estudio se produjeron 53 abandonos o pérdidas de seguimiento, por lo que los resultados se refieren a las 207 mujeres que completaron 1242 ciclos. No se produjo un incremento del peso ni de la tensión arterial. A los 6 ciclos el 98% de las mujeres presentaban ciclos regulares, un 0,5% no tuvo hemorragia por privación en los días libres de toma y el 6,3% presentaron algún episodio de sangrado intermenstrual. El 4,85% de las mujeres presentaba náuseas y/o vómitos (11,2% con su anticonceptivo anterior), el 22,82% cefalea (30,89% antes de iniciar el tratamiento) y, tan sólo, el 3,4% hirsutismo y/o acné.*

Conclusiones: *La combinación anticonceptiva combifásica que contiene etinilestradiol y desogestrel supone una alternativa válida para aquellas mujeres que presentan efectos secundarios con su anticonceptivo hormonal oral habitual y tiene un efecto beneficioso sobre el acné y el hirsutismo.*

Palabras clave: Anticoncepción hormonal oral. Control del ciclo. Efectos secundarios. Anticonceptivo combifásico

Correspondencia: Dr Iñaki Lete Lasa
Servicio de Ginecología
Hospital Santiago Apóstol
C/ Olaguibel 29
Vitoria. Alava
e-mail: ilete@hsan.osakidetza.net

Summary

Objectives: *To analyze the clinical profile of a new combiphase oral contraceptive containing ethinyl estradiol and desogestrel.*

Material and methods: *observational, multicenter study, carried out in 21 Spanish centers. 260 women with side effects with their oral contraceptive were recruited and the follow-up period was 6 months.*

Results: *At the moment of the data analysis 207 women were included. No differences in weight and blood pressure were observed. The menstrual cycle was regular in 98% and only 0.5% of them were amenorrheic in the 6 cycle of follow-up. Overall the oral contraceptives relationship side effects were less than prior to include in the study.*

Conclusion: *The new combiphase oral contraceptive is a very good alternative for the women with present side effects with the monophasic or triphasic oral contraceptives and presents a good profile in the acne treatment.*

Key words: Oral contraceptives. Cycle control. Side effects. Combiphase oral contraceptive.

INTRODUCCIÓN

Los efectos secundarios que aparecen durante la toma de un anticonceptivo hormonal oral (AHO) son la primera causa de abandono del método. Para tratar de minimizar los efectos secundarios, la investigación científica se ha desarrollado en tres sentidos: reducir la dosis hormonal total de los AHO, sintetizar nuevos gestágenos e idear nuevas formulaciones que combinen los estrógenos y gestágenos en forma monofásica, bifásica o trifásica.

Han sido varios los autores, entre ellos Hillard (1) y Rosenberg (2), que han puesto de manifiesto que la aparición de sangrado intermenstrual es la primera causa de abandono de cualquier AHO. Una encuesta europea, realizada en 1994 entre más de 4500 mujeres usuarias de AHO, puso de manifiesto que el 13,6% de ellas habían cambiado de preparado anticonceptivo en busca de una mejora del control del ciclo (3). En un reciente estudio realizado en el medio rural de un país subdesarrollado, en el que la necesidad de evitar el embarazo parece más patente, el 47% de las mujeres que abandonaron la AHO lo hicieron como consecuencia de la aparición de problemas de control del ciclo (4).

Se ha sugerido que el sangrado durante los primeros días del ciclo de tratamiento con un AHO podría ser debido a una, relativa, deficiencia estrogénica, mientras que el que se produce en los últimos días estaría causado por un déficit gestagénico (5).

Con el objetivo de minimizar los problemas de sangrado asociados a la toma de un AHO, surgieron los regímenes "fásicos", combinaciones en las que las dosis de etinilestradiol (EE) y gestágeno no son constantes a lo largo de los días de administración del AHO. Nosotros, en el presente estudio, nos planteamos analizar el comportamiento de un nuevo AHO combifásico, con EE y

Desogestrel (DSG), respecto al control del ciclo y otros efectos secundarios menores propios de la AHO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el año 2002 hemos realizado un estudio observacional, multicéntrico en el que se han reclutado, en 21 centros, 260 mujeres que cumplían los criterios de inclusión que aparecen en la Tabla 1 y no presentaban ningún criterio de exclusión o contraindicación para el uso de hormonas esteroideas. De acuerdo a los criterios de inclusión, todas las mujeres incluidas en el estudio cambiaron, desde un AHO previo mal tolerado, al AHO combifásico evaluado que consiste en un preparado de 22 grageas, de las que las 7 primeras contienen 40 β g de EE y 25 β g de DSG y las 15 restantes contienen 30 β g de EE y 125 β g de DSG (Gracial™) seguido de 6 días libres de toma, por ciclo.

Las mujeres fueron seguidas durante 6 ciclos de tratamiento en los que se efectuaron tres controles: un control basal, en el momento de la inclusión, y un control a los 3 y 6 ciclos de uso del AHO combifásico.

Los parámetros estudiados en cada visita fueron: peso, tensión arterial (TA), regularidad del ciclo menstrual, aparición de sangrado intermenstrual, bien en forma de manchado (1 compresa al día), bien de sangrado (2 o más compresas al día), ausencia de hemorragia de privación, dismenorrea, y valoración de los efectos secundarios más habituales de la AHO (náuseas y vómitos, mastalgia, cefalea, hirsutismo y/o acné, cambios en la libido y otros) mediante una escala subjetiva de intensidad con tres posibles graduaciones: leve, moderado y grave.

A todas las mujeres se les facilitó un diario y un calendario menstrual en el que debían anotar, tanto los días en los que tomaban el AHO, como los días en los que presentaban cualquier tipo de sangrado.

Tabla 1
Criterios de inclusión en el estudio

- 1.- Edad 18 años
- 2.- Mujeres que con su AHO actual presenten irregularidades del ciclo o presenten efectos secundarios subjetivos indeseados o mal tolerados
- 3.- Mujeres con actividad sexual
- 4.- Mujeres que no posean ningún criterio de exclusión

Para el análisis estadístico de los datos se han utilizado varias técnicas inferenciales; el análisis de la varianza de medidas repetidas para medir las variaciones para cada individuo entre los tres controles, el test de Friedman, prueba no paramétrica que permite comparar varias mediciones relacionadas, el test de Wilcoxon para las comparaciones múltiples, el test de Krukal Wallis para comparar mediciones independientes, el test de Cochran para comparar proporciones relacionadas y el test de McNemar para las comparaciones múltiples de proporciones. Para las técnicas de estadística descriptiva se han combinado las facilidades de la hoja de cálculo EXCEL con el paquete estadístico SPSS v. 11.0 para Windows.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron 260

mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. Al finalizar los 6 ciclos de seguimiento, se disponía de datos de 207 mujeres lo que supone que se produjeron 53 abandonos o pérdidas de seguimiento (20,38%). En la Tabla 2 se pueden apreciar las características sociodemográficas de las mujeres reclutadas.

El 80,78% de las mujeres incluidas en el estudio manifestaron estar insatisfechas y tolerar mal o regular el AHO que estaban utilizando. El 19% restante asumía los efectos secundarios a cambio de la protección anticonceptiva que le brindaba el AHO. El tiempo medio de toma del AHO previo era de 3,7 | 3,5 años. De las 260 mujeres inicialmente evaluadas, 28 (10,77%) referían presentar leucorrea, 73 (28,08%) dismenorrea a pesar de estar tomando un AHO y 19 (7,95%) presentaron una citología catalogada como "anormal", de las que 4 correspondieron a una lesión escamosa intraepitelial (SIL) de bajo grado.

1.- Peso

La media del peso de las mujeres en la visita 0, o inicial, fue de 59,58 | 9,27 Kg. y al finalizar el periodo de seguimiento de 59,24 | 8,39, lo que supone una disminución del 0,57% que no alcanza significación estadística ($p = 0,194$).

2.- Tensión arterial

Tanto la tensión arterial sistólica (TAS) como la diastólica (TAD) disminuyeron, respecto a los valores

Tabla 2
VARIABLES SOCIODEMGRÁFICAS DE LAS MUJERES QUE PARTICIPARON EN EL ESTUDIO

Variable	Media	Rango	Número	Porcentaje
Edad	26,5 años	18-43		
Paridad				
0 hijos			192	73,9
1 hijo			37	14,2
2 hijos			27	10,4
3 hijos			4	1,5
IMC*	22,5	16,9-39,6		
Pareja				
Estable			247	95,4
Inestable			12	4,6
Fumadora				
Si			116	44,6
No			144	55,4
* Índice de masa corporal				

de la visita basal, 1,21% y 0,61% respectivamente, durante los 6 ciclos de tratamiento con el AHO combifásico, si bien la evolución temporal de este parámetro no es estadísticamente significativa ($p = 0,243$ y $0,566$).

3.- Regularidad del ciclo menstrual

En el momento de la inclusión en el estudio, un 76% de las mujeres refería tener ciclos regulares, de 28 | 3 días, mientras que a los 3 meses de uso del nuevo AHO combifásico este porcentaje se incrementó hasta el 96% y a los 6 meses, hasta el 98%. Las diferencias son significativas entre el control basal y los otros dos controles ($p < 0.001$).

4.- Duración de la menstruación

Un 11,5% de las mujeres presentaban menstruaciones con duración superior a 6 días en la visita basal, frente a un 4,5% en la visita 1 y un 3% en la visita 2. Las diferencias son significativas entre el control basal y los otros dos.

5.- Ausencia de hemorragia de privación

Un 17,7% de las mujeres que utilizaban AHO antes de ser incluidas en el estudio presentaron, en alguno de los ciclos de tratamiento, ausencia de hemorragia por privación. A los 3 meses de uso del nuevo AHO combifásico, este porcentaje disminuyó hasta el 1,3% y a los 6 ciclos, hasta el 0,5%. Las diferencias entre el control basal y los otros dos son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

6.- Sangrado intermenstrual

El 47,5% de las mujeres reclutadas para el estudio presentaban sangrado intermenstrual, bien en forma de manchado, bien en forma de sangrado, durante el uso de su anterior AHO. En el tercer ciclo de uso del combifásico, presentaban sangrado intermenstrual el 13,1% de las mujeres y en el sexto ciclo, tan sólo, el 6,3%. Las diferencias entre los porcentajes de mujeres que presentan sangrado intermenstrual alcanzan significación estadística ($p < 0,001$).

7.- Dismenorrea

A pesar de estar utilizando un AHO, hasta un 44,2% de las mujeres referían presentar, con diferentes grados de intensidad, dismenorrea. Una vez instaurado el nuevo tratamiento a estudio, este porcentaje disminuyó hasta el 35,6% en el tercer ciclo y hasta el 30,6% en el sexto. Las diferencias entre el control basal y los otros dos resultaron estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

8.- Náuseas y vómitos

Un 11,20% de las mujeres incluidas en el estudio presentaban este tipo de efecto secundario en el momento de su reclutamiento. A los tres meses de seguimiento, el porcentaje disminuyó, significativamente, al 6,09% y a los seis meses, al 4,85% ($p = 0,01$).

9.- Cefalea

El porcentaje de mujeres que presentaban cefalea durante la visita basal, fue de 30,89%, mientras que a los tres meses fue de 25,65% y a los seis, de 22,82%. Las diferencias entre el control basal y los posteriores no alcanzaron significación estadística ($p = 0,3$).

10.- Hirsutismo y/o acné

Este efecto secundario estaba presente en el 8,11% de las usuarias que abandonaron el AHO previo y en el 4,80% y el 3,40% a los tres y seis ciclos de tratamiento, respectivamente. La diferencia no resultó significativa.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el 20,38% de las mujeres abandonó o resultó perdida de seguimiento durante los 6 ciclos a estudio. Este porcentaje de abandonos es similar al que se produce en las mujeres que inician la toma de un AHO por primera vez como puso de manifiesto un estudio observacional, prospectivo en primeras usuarias de AHO realizado en nuestro país (6). En este mismo estudio el 52% de las mujeres manifestó, como primera preocupación respecto a los posibles efectos secundarios de la AHO, el incremento de peso. En nuestro estudio las mujeres que tomaron el nuevo anticonceptivo combifásico no sufrieron incrementos significativos de peso a los 6 ciclos de tratamiento, si bien hay que considerar que los resultados pueden estar condicionados por el corto periodo de seguimiento. Tampoco las cifras de TA sufrieron variaciones a lo largo del periodo de observación.

Uno de los efectos secundarios que más angustia y ansiedad genera entre las mujeres usuarias de cualquier método anticonceptivo es la ausencia de menstruación o de hemorragia por privación, por cuanto puede suponer el fallo del método y un subsiguiente embarazo no deseado. En un estudio de similares características al nuestro, el porcentaje de mujeres que presentaban amenorrea con el AHO previo, fue del 5,8% (7) mientras que en nuestro caso esta circunstancia fue referida por el 17,7% de las mujeres, en alguno de los ciclos previos de tratamiento. Este porcentaje, elevado para los que habitualmente se reportan, puede ser explicado por el hecho de que más del 65% de las mujeres incluidas en el estudio estaban utilizando un AHO de ultra baja dosis de EE (15 ó 20 μg). Tras seis ciclos de tratamiento sólo el 0,5% de las mujeres tratadas con el AHO combifásico presentaban amenorrea, al igual que en el trabajo de Vree, en el que el porcentaje de mujeres con ausencia de hemorragia por privación fue del 0,3% a los seis meses (7).

El objetivo principal del estudio fue el de evaluar la disminución de la aparición de sangrado intermens-

trual (manchado o sangrado) tras el cambio de un AHO monofásico a uno combifásico. En nuestro caso el porcentaje de sangrado intermenstrual disminuyó del 47,5% durante el uso del AHO previo, al 6,3% tras seis ciclos de uso del AHO combifásico. Nuevamente nuestros datos son comparables con los del estudio comparativo más amplio publicado hasta la fecha (7), en el que 56,4% de las mujeres presentaban este efecto secundario al inicio del estudio, y tan sólo el 10,2% a los 6 meses de tratamiento con el AHO a estudio. No obstante una reciente revisión de la Cochrane Library en la que se analizaban los AHO bifásicos versus los monofásicos, concluyó que no se observaron diferencias significativas en las tasas de sangrado intermenstrual entre unos y otros preparados (8). Las diferencias entre nuestros resultados y los de este último estudio podrían ser explicadas por los diferentes preparados combifásicos analizados: con noretindrona en el caso de la revisión Cochrane y con desogestrel en nuestro estudio. Los mismos autores concluyen que los resultados de su revisión ponen de manifiesto que, tan importante como el régimen de administración de la AHO resulta el tipo de gestágeno que se utiliza, y esta afirmación se ratifica con los resultados de la revisión de Rosenberg en la que concluyó que los preparados con gestodeno y desogestrel tienen un mejor control del ciclo que los de noretindrona (9).

Además, los resultados de nuestro estudio, en cuanto a tasa de sangrado intermenstrual, mejoran los de estudios previos realizados con AHO monofásicos con desogestrel. En un estudio randomizado, comparativo entre AHO con gestadeno y desogestrel, llevado a cabo en Sudamérica, hasta un 21% de las mujeres que utilizaron un AHO monofásico con 30 µg de EE y 150 µg de DSG, presentaron sangrado intermenstrual (10), frente al 6,3% de nuestro estudio. El análisis comparativo de los resultados de unos y otros estudios, pone de manifiesto que el régimen combifásico provee un mejor control del ciclo que el monofásico.

Respecto a los otros efectos secundarios menores relacionados con la anticoncepción hormonal analizados en nuestro trabajo, tanto las náuseas y los vómitos, como el hirsutismo y acné, presentaron menores tasas de incidencia tras la toma del AHO combifásico.

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto, con las limitaciones que supone el diseño del mismo, que la combinación anticonceptiva combifásica, que contiene EE y DSG, supone una alternativa válida para aquellas mujeres que presentan efectos secundarios con su anticonceptivo hormonal habitual y que su comportamiento respecto al control del ciclo, es mejor que el de los AHO combinados utilizados hasta la actualidad. Serían necesarios estudios randomizados y prospectivos que confirmasen los datos que sugiere nuestro estudio.

Miembros del Forum CEMAH (Comité de Evaluación de Métodos Anticonceptivos Hormonales:

M^a Angeles Gómez (Alicante), Magdalena Torrens (Oviedo), Nuria Parera (Barcelona), Angels Avecilla (Badalona), Isabel Ramírez (Cádiz), Joan Meléndez (Girona), Javier Haya (Madrid), Ignacio Mattos (Madrid), Fernando Martínez (Madrid), Luis González (Málaga), M^a Jesús Alonso (Málaga), José Luis Doval (Orense), José María Ruiz (Sevilla), Mercedes Martínez (Sevilla), Ezequiel Pérez (Valencia), Fernando Naranjo (Valencia), Eduardo López-Arregui (Bilbao), José Vicente González (Zaragoza), Rafael Sánchez-Borrego (Barcelona), Iñaki Lete (Vitoria).

Este trabajo se ha realizado con una beca de Laboratorios Organon Española S.A.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Hillard PJ.:** The patient's reaction to side effects of oral contraceptives. *Am J Obst Gynecol* 1989; 161:1412-5.
2. **Rosenberg M, Waugh MS.:** Causes and consequences of oral contraceptive noncompliance. *Am J Obst Gynecol* 1999; 180:276-9.
3. **Oddens BJ, Arnolds HT, van Maris MGM y cols.:** The dynamics of oral contraceptive use in the Netherlands 1990-1993. *Adv Contracept* 1994; 10:167-74.
4. **Khan MA.:** Factors associated with oral contraceptive discontinuation in rural Bangladesh. *Health Policy & Planning* 2003; 18:101-8.
5. **Pasquale SA.:** Rationale for a triphasic oral contraceptive. *J Reprod Med* 1984; 29 (suppl 7):560-7.
6. **Coll C, Lete I, Doval JL y cols.:** El cumplimiento en Anticoncepción Hormonal Oral en España. Ed. Aula Médica, Madrid 2000.
7. **Vree ML, Schmidt J.:** A large observational clinical evaluation of a desogestrel-containing combiphase oral contraceptive in Germany. *Eur J Contracept Reprod H Care* 2001; 6:108-14.
8. **Van Vliet HA, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF.:** Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002; 17:870-3.
9. **Rosenberg MJ, Long SC.:** Oral contraceptives and cycle control: a critical review of the literature. *Adv Contracept* 1992; 8 (suppl 1): 35-45.
10. **Latin American Oral Contraceptive Study Group.:** Clinical comparison of monophasic oral contraceptive preparations of gestodeno/ethinylestradiol and desogestrel/ethinylestradiol. *Contraception* 1994;50:201-14.