

Contracepción

Anticoncepción hormonal oral con 20 µg. de etinilestradiol y 3 mg. de drospironona en régimen de administración de 24 + 4 días

Combined oral contraception containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone in a 24+4 administration regimen

Iñaki Lete Lasa, María del Carmen Cuesta Merino

Servicio de Ginecología. Hospital Santiago Apóstol. Osakidetza. Servicio Vasco de Salud. Vitoria

Resumen

En el presente artículo pretendemos analizar la evidencia disponible sobre la eficacia, tolerabilidad y efectos beneficiosos no anticonceptivos de un nuevo anticonceptivo hormonal combinado oral que contiene etinilestradiol y drospironona en un régimen de administración de 24 días de principio activo y 4 de placebo. Para ello hemos realizado una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos médicas: MEDLINE y EMBASE utilizando las palabras clave etinilestradiol, drospironona y baja dosis.

Según se concluye de los artículos analizados, existe buena evidencia (IA), extraída de ensayos clínicos comparativos y randomizados, que demuestra una elevada eficacia anticonceptiva y resultados favorables en el tratamiento del acné leve y moderado y del trastorno disfórico premenstrual.

Palabras clave: Anticoncepción oral. Drospironona. Acné. Síndrome premenstrual, 24+4

Summary

The aim of the present article is to analyze the efficacy, tolerability and benefits of a new combined oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 24 + 4 administration regimen. A literature review has been performed searching in the Medline and Embase databases. There is good evidence (IA) obtained from randomised trials demonstrating high efficacy and good results in the treatment of mild or moderate acne and the premenstrual dysphoric disease.

Key words: Oral contraception. Drospirenone. Acne. Premenstrual syndrome, 24 + 4.

Correspondencia: Dr. Iñaki Lete Lasa
Servicio de Ginecología
Hospital Santiago Apóstol
Osakidetza. Servicio Vasco de Salud
Olaguibel 29
01004 Vitoria
e-mail: ilete@hsan.osakidetza.net

INTRODUCCIÓN

Los anticonceptivos orales son el método anticonceptivo más utilizado en los países europeos, con una tasa de utilización que oscila entre el 16 y el 30% de las mujeres en edad fértil. En España, y según los datos de la encuesta Daphne de 2007, el porcentaje de mujeres en edad fértil que utiliza la píldora para evitar un embarazo es del 20% (2).

Desde la comercialización de la primera píldora anticonceptiva, Enovid(®), en 1960 en Estados Unidos, los esfuerzos de los investigadores y las compañías farmacéuticas se han dirigido hacia el diseño de nuevos métodos anticonceptivos hormonales que presenten menos efectos secundarios, una mayor eficacia anticonceptiva y, en la medida de lo posible, aporten a su usuaria beneficios adicionales no anticonceptivos.

En esta evolución de los anticonceptivos hormonales se han utilizado, hasta ahora, dos conceptos diferentes: la disminución de la dosis total de hormonas esteroideas administradas cada ciclo de uso del anticonceptivo y el desarrollo de nuevos gestagenos, cada vez más parecidos a la progesterona natural.

Respecto a la disminución de la dosis hormonal de los anticonceptivos orales cabe señalar que en la actualidad no disponemos, en nuestro vademécum, de ningún anticonceptivo oral que supere los 50 µg de etinilestradiol (EE) y que el fundamento de esta disminución de la dosis de estrógeno se basa en su asociación con la enfermedad cardiovascular (3). La experiencia clínica sugiere que una dosis de EE entre 20 y 35 µg es adecuada para proporcionar eficacia, seguridad y buen control del ciclo.

La otra línea fundamental de investigación en anticoncepción hormonal ha sido la de sintetizar nuevos gestagenos, cada vez más parecidos a la progesterona natural y con menos actividad androgénica. Fruto de esta investigación se sintetizaron sustancias como el acetato de ciproterona, que a su actividad anticonceptiva añadía el valor de su actividad antianandrogénica, o más recientemente los llamados gestagenos de la tercera generación (gestodeno y desogestrel), el dienogest y la drospirenona (DRSP). Las bases racionales de esta evolución en los anticonceptivos orales han descansado en el intento de reducir los efectos secundarios asociados a los esteroides sexuales y, al mismo tiempo, obtener efectos beneficiosos no anticonceptivos.

Recientemente el desarrollo de nuevos anticonceptivos hormonales ha contemplado la posibilidad de utilizar nuevas vías de administración de las hormo-

nas y fruto de ello han nacido el parche transdérmico y el anillo vaginal.

El último avance habido en anticoncepción hormonal combinada ha sido la aprobación por parte de la FDA de un anticonceptivo con drospirenona en régimen de administración de 24 días de principio activo y 4 de placebo que ha sido comercializado en Estados Unidos con las indicaciones de anticoncepción, tratamiento del trastorno disfórico premenstrual y tratamiento del acné moderado. Debido a su próxima comercialización en nuestro país, nos ha parecido conveniente realizar una revisión sobre la información científica disponible sobre este nuevo anticonceptivo.

COMPOSICIÓN FARMACOLÓGICA

El nuevo anticonceptivo hormonal oral (Yaz(®)) está compuesto por 24 comprimidos que contienen, cada uno ellos, 20 µg de EE y 3 mg. de DRSP y 4 comprimidos que contienen lactosa. Poco nuevo se puede decir sobre el EE, el estrógeno utilizado en todos los métodos hormonales combinados, y la DRSP, un gestágeno derivado de la espirolactona que presenta actividad antiandrogénica y antimineralocorticoide. El perfil farmacológico de la DRSP se asemeja más al de la progesterona natural que el del resto de gestagenos utilizados en anticoncepción (4) (Tabla 1). Su combinación en una formulación anticonceptiva (30 µg de EE y 3 mg. de DRSP) ha sido objeto de una reciente revisión (5) cuyas conclusiones fueron que este preparado es bien tolerado, tiene un efecto positivo sobre el peso corporal, la piel y los síntomas premenstruales y posee una elevada eficacia anticonceptiva.

La novedad que aporta el nuevo anticonceptivo es su pauta de administración, alargando el periodo de toma hasta los 24 días y acortando, como consecuencia, el periodo libre de toma hasta los 4 días. El régimen clásico de 21 días de principio activo y 7 días de descanso fue ideado por Pincus, Rock y García con la finalidad de imitar la duración media del ciclo menstrual natural, de 28 días, permitir un sangrado por privación mensual y garantizar un sangrado que permitiese a las mujeres constatar que no habían quedado embarazadas (6). Este régimen de administración resultó ser efectivo y conveniente con las dosis utilizadas durante los años 60 y 70, pero con la utilización, a partir de los años 80, de preparados anticonceptivos de baja dosis, se observó que durante la semana libre de toma del principio activo se producía un mayor desarrollo folicular y un incremento de los

Tabla 1

Efectos de los diferentes gestágenos

	Progestagénica	Estrogénica	Glucocorticoide	Androgénica	Antiandrogénica	Antiminerlocorticoide
Progesterona	+	-	-	-	(+)	+
Drospirenona	+	-	-	-	+	+
Levonogestel	+	-	-	(+)	-	-
Gestodeno	+	-	-	(+)	-	(+)
Norgestimato ^a	+	-	-	(+)	-	-
Desogestrel ^b	+	-	-	(+)	-	-
Dienogest	+	-	-	-	+	-
Ac.Ciproterona	+	-	(+)	-	+	-

niveles séricos de estradiol endógeno (7). La consecuencia de un mayor desarrollo folicular y de una menor supresión de la actividad ovárica podría ser una ovulación por escape (8), mientras que como consecuencia del incremento de los niveles séricos de estradiol se ha demostrado un incremento en la prevalencia de efectos secundarios estrógeno dependientes durante la semana libre de toma (9).

El acortamiento del periodo libre de toma de hormonas esteroideas ha sido interpretado por algunos autores como una oportunidad para conseguir una mayor inhibición del desarrollo folicular y una mayor supresión de la síntesis ovárica de esteroides,(10) con la consiguiente disminución de los síntomas asociados a la menstruación, así como para incrementar la actividad antiandrogénica y antiminerlocorticoide del preparado y para evitar las fluctuaciones del estradiol endógeno (11) lo que puede redundar en una disminución de los síntomas que se presentan en la clásica semana de descanso. Además hay estudios que evidencian una mayor supresión del desarrollo folicular con el régimen 24/4 que con el régimen 21/7/11, siendo incluso mayor la diferencia en condiciones de mal cumplimiento terapéutico, lo que abre nuevas oportunidades en el terreno de la efectividad anticonceptiva de los anticonceptivos orales.

EFICACIA ANTICONCEPTIVA

Quando se analiza un método anticonceptivo el primer parámetro a considerar es su capacidad para evitar y prevenir un embarazo no deseado. La eficacia anticonceptiva del anticonceptivo con 20 µg de EE y 3 mg. de DRSP en régimen de 24+4 fue analizada en un estudio multicéntrico, no comparativo realizado en 35 centros de Austria, Argentina, Brasil, Polonia y Estados Unidos, en el que se reclutaron 1018 mujeres que completaron 11.140 ciclos de tratamiento (12). Se produjeron 11 embarazos y el Índice de Pearl calculado fue de 1,29 (límite superior del IC 95%: 2,30) y la tasa acumulativa de embarazo a 1 año fue de 1,26 (IC 95%: 0,52-2,01), lo que corresponde a una protección anticonceptiva del 99%. Un reciente análisis de la eficacia basado en los datos de dos estudios, recogió información sobre 2.128 mujeres que completaron 13 ciclos de utilización del anticonceptivo (13). El análisis final se realizó sobre 24.387 ciclos de uso y se produjeron 16 embarazos lo que arroja un Índice de Pearl de 0,85 (límite superior del IC 95%:1,39) y una tasa acumulativa anual de embarazo de 0,85%.

En un estudio realizado en 50 centros de Europa en el que se recogió información de 1101 mujeres y

13.248 ciclos de uso, se produjeron 5 embarazos: Índice de Pearl de 0,49 (límite superior IC 95%: 1,14)14. A la vista de los datos expuestos se puede afirmar que el nuevo anticonceptivo presenta unas tasas de eficacia similares a las de los demás anticonceptivos orales utilizados.

Se ha especulado con el hecho de que disminuir los días libres de toma del compuesto hormonal puede incrementar la efectividad del anticonceptivo debido al menor desarrollo folicular que induce este régimen de administración y a la menor probabilidad de ovulaciones por escape (11). Klipping (11), en el año 2006, publica los resultados de un ensayo clínico, doble ciego, en el que se compara la actividad ovárica en dos poblaciones de mujeres que reciben de forma aleatoria 20 µg de EE y 3 mg de drospirenona, tomados en un régimen de 21/7 (n=53) o en régimen de 24+4 (n=52), con un olvido intencionado de 3 grageas consecutivas al inicio del tercer ciclo de tratamiento. La actividad ovárica se evaluó mediante ecografía pélvica, para controlar el tamaño del folículo, y se hicieron determinaciones de FSH, LH, estradiol y progesterona. Los resultados indicaron que la supresión de la actividad ovárica fue eficaz en ambos grupos, pero en el tercer ciclo de seguimiento, el de los olvidos intencionados, se produjo una ovulación por escape en el grupo de 24+4 frente a cuatro ovulaciones en el grupo 21/7. Una cuestión que queda pendiente de confirmar, mediante estudios clínicos diseñados con este objetivo, es si la pauta de administración de 24+4 puede mejorar las tasas de eficacia real o efectividad de este anticonceptivo. Los estudios realizados hasta la fecha dan plausibilidad a esta hipótesis pero son necesarios estudios amplios que confirmen, desde un punto de vista clínico, esta hipótesis inicial.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Después de la eficacia para evitar un embarazo no deseado, la posible aparición de efectos secundarios no deseados constituye el requerimiento más importante que se solicita de un método anticonceptivo. En el caso concreto de la píldora sabemos, desde los estudios de Rosenberg, que la aparición de efectos indeseables se acompaña de una tasa elevada de abandono de uso y de mal cumplimiento (15). Por eso es importante poder disponer de preparados con mínimos efectos secundarios. En el caso del preparado que analizamos, la tolerabilidad del fármaco fue buena tras 13 ciclos de uso en el estudio de Bachmann (12), con una incidencia de efectos secundarios que afectó a menos del 6,5% de las pacientes. En este es-

tudio la aparición de efectos secundarios fue responsable de un 7,5% de los abandonos, una tasa sensiblemente inferior al 35% de abandonos ocasionados por efectos secundarios que informan otros autores16. El patrón de sangrado con este nuevo anticonceptivo, analizado de acuerdo a los periodos de referencia sugeridos por la OMS, presenta una tendencia a la disminución de la cantidad de sangrado menstrual así como de los días de sangrado, aunque la mayoría de las mujeres (88%) consideran que su sangrado entra dentro de la normalidad (12).

Cuando se ha comparado con otro anticonceptivo oral con 20 µg de EE + 150 µg de Desogestrel los resultados en lo referente al control del ciclo han puesto de manifiesto que su comportamiento es muy similar, presentando porcentajes de sangrado intermenstrual, fundamentalmente spotting, de entre el 10,2 y el 14,9% (17).

Una muy reciente revisión de los efectos adversos comunicados en los tres estudios clínicos pivotaes que fueron presentados ante la FDA para la aprobación del fármaco, puso de manifiesto que los efectos adversos menores fueron, en general, bajos aunque, significativamente más frecuentes en el ensayo clínico en el que se valoró la utilidad del anticonceptivo en el tratamiento del Síndrome Premenstrual (SPM)(18). Resulta curioso observar que mientras sólo el 1,5% de las mujeres incluidas en el ensayo clínico que valoró la respuesta en el acné presentó mastodinia, este porcentaje fue del 13,4% en el grupo de mujeres incluidas en el ensayo del SPM. Las conclusiones de los autores apuntan que la frecuencia de aparición de efectos secundarios está más relacionada con la indicación para el uso del anticonceptivo (anticoncepción, tratamiento del acné, tratamiento del SPM) y, por ello, con las características de las usuarias que con las propias características del producto.

Respecto a su perfil de seguridad, un estudio comparativo y randomizado que comparó el anticonceptivo con 20 µg de EE + 3 mg de DRSP con otro que contiene 20 µg de EE + 150 µg de Desogestrel, no encontró diferencias significativas en los parámetros de metabolismo lipídico, metabolismo de los hidratos de carbono y hemostasia entre los dos anticonceptivos (19).

En conclusión se puede afirmar que respecto a los efectos secundarios menores, el nuevo anticonceptivo se comporta de forma similar a la de otros anticonceptivos orales ampliamente utilizados en Europa con un patrón de sangrado aceptable y aceptado por la mayoría de las mujeres.

TRATAMIENTO DEL ACNÉ

El acné es una afección dermatológica frecuente que afecta, sobre todo, a jóvenes adolescentes y genera muchas consultas. Existen diversos tratamientos del acné, pero entre ellos los tratamientos hormonales son, probablemente, los más utilizados. El tratamiento hormonal del acné incluye el uso de anticonceptivos combinados, que incrementan los niveles circulantes de SHBG y reducen, como consecuencia, los de testosterona, y el empleo de sustancias antiandrogénicas que compiten a nivel de receptor celular (20). Una reciente revisión de la Cochrane, en la que se identificaron 23 ensayos clínicos, concluyó que los anticonceptivos orales que contienen acetato de clormadinona o acetato de ciproterona, muestran una mejoría más notable en el acné que los anticonceptivos con levonorgestrel y desogestrel (21). Esta revisión no incluye los últimos ensayos clínicos realizados con anticonceptivos que contienen drospironona, gestágeno que ha demostrado tener marcado efecto antiandrogénico por su capacidad de inhibir la enzima 5 alfa reductasa (22). Con posterioridad a la revisión Cochrane anteriormente mencionada, se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos comparativos frente a placebo, que han incluido 107223 y 534 mujeres (24), respectivamente, y cuyos resultados ponen de manifiesto, sin lugar a dudas, la eficacia del anticonceptivo que analizamos en el tratamiento del acné leve y moderado. En el último de estos estudios las mujeres que utilizaron el anticonceptivo con drospironona presentaron una odds ratio de mejorar su acné de 4,31 (IC 95%: 2,11-9,60) frente a las mujeres tratadas con placebo. En términos generales el 45% de las mujeres tratadas con el anticonceptivo presentaron una reducción de las lesiones faciales frente al 25% de las mujeres tratadas con placebo ($p < 0,001$). Aunque el efecto del placebo pueda resultar llamativo, otros estudios realizados para valorar la eficacia de diferentes terapias en el acné también han encontrado este efecto positivo, atribuyéndolo a la toma en consideración de medidas higiénico dietéticas que también han demostrado su efectividad en el tratamiento del acné (25).

En conclusión se puede afirmar que el tratamiento con un anticonceptivo oral que contiene 20 µg de EE y 3 mg de Drospironona en régimen de administración de 24+4 días es más efectivo que el placebo en el tratamiento del acné leve o moderado y que este efecto positivo es estadísticamente significativo a pesar de la mejoría espontánea que se observa en el grupo tratado con placebo.

SÍNDROME PREMENSTRUAL

El síndrome premenstrual (SPM) abarca una amplia serie de síntomas físicos y emocionales que se manifiestan desde 2 semanas antes de la menstruación y finalizan poco después del comienzo del periodo menstrual. Las formas graves de SPM se clasifican como trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y pueden afectar al 3-8% de las mujeres en edad fértil²⁶. Uno de los factores que en mayor medida complica el SPM es su interferencia con la calidad de vida de las mujeres que lo padecen y su aparición ha sido relacionada con una disminución de la capacidad productiva y de la actividad social de las mujeres (27).

constituyendo una importante causa de absentismo laboral (28).

La etiología del SPM no está totalmente aclarada aunque se acepta que las hormonas esteroideas sintetizadas por el cuerpo lúteo del ovario son, al menos en parte, las responsables de los síntomas. Tanto los estrógenos como los gestágenos son capaces de inducir síntomas semejantes a los del SPM mediante la interacción con la serotonina y el GABA, habiéndose hipotetizado que esta acción estaría mediada por los metabolitos de la progesterona, en especial la alopregnenolona²⁹. Este metabolito tiene, sobre el sistema nervioso central, un efecto similar al de los barbitúricos, las benzodiacepinas o el alcohol, sustancias que a bajas dosis inducen efectos adversos sobre el estado de ánimo. Las teorías de la génesis de SPM apuntan, pues, hacia las hormonas esteroideas como posibles responsables, de forma que se plantea la duda razonable sobre el uso de anticonceptivos orales combinados en su tratamiento y control. Con el objetivo de determinar el impacto de los ACO sobre el SPM, investigadores del Hospital General de Massachussets analizaron mediante regresión logística una muestra de 658 mujeres usuarias de ACO, extraídas de un estudio caso-control que incluía 976 mujeres premenopáusicas. Entre las usuarias de ACO, un 16,3% refirieron un empeoramiento de su estado de ánimo en periodo premenstrual, mientras que un 12,3% refirieron una mejoría del mismo. En este estudio el único factor de predicción de deterioro del estado de ánimo fue el antecedente de una depresión (OR: 2,0; IC 95%: 1,1-3,8) y se demostró que el uso de ACO no ejercía ningún efecto, ni beneficioso ni perjudicial sobre el SPM³⁰. En otro estudio transversal realizado en Australia, en el que 181 mujeres con una media de edad de 30 años, contestaron el Cuestionario Moos de estrés menstrual, tampoco se

encontró asociación entre el uso de ACO y la incidencia o severidad del SPM³¹. Estudios recientes posicionan a los anticonceptivos orales junto con los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina en la primera línea de tratamiento del SPM y del TDPM³².

En el año 2001 se publicó el primer ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorizado y comparativo de un ACO que contenía 30 µg de EE y 3 mg de DRSP por comprimido frente a placebo³³. En este ensayo se reclutaron 82 mujeres diagnosticadas, de acuerdo a la clasificación DSM IV, de SPM y el objetivo primario del mismo era evaluar los cambios producidos, respecto a la situación basal, en los síntomas de la fase lútea del ciclo. Para medir los síntomas se utilizó el Calendar of Premenstrual Experiences (COPE), que agrupa los mismos en 22 ítems y 4 grupos de síntomas. Las mujeres tratadas con el ACO mejoraron, significativamente, respecto a las tratadas con placebo, sólo en el grupo 3 de síntomas (apetito, acné y antojos de comida; $p = 0,027$), mientras que en el resto de grupos se produjo una mejoría sin significación estadística. Los autores del ensayo clínico concluyeron que los resultados del mismo sugerían una tendencia en la reducción de los síntomas premenstruales en las mujeres que utilizaron el ACO con DRSP.

Durante el año 2005 se publicaron los resultados de 2 ensayos clínicos comparativos de un ACO con 20 µg de EE y 3 mg de DRSP en régimen de 24+4

frente a placebo. En el primero de ellos se incluyeron 64 mujeres que fueron randomizadas para utilizar el ACO a estudio o placebo, en un diseño de ensayo doble ciego y cruzado, lo que implica que cada paciente tomó, durante tres ciclos uno de los dos tratamientos (ACO o placebo) y tras un ciclo de lavado tomó el otro³⁴. Los resultados del citado ensayo clínico pusieron de manifiesto que durante el tratamiento con el ACO a estudio las mujeres presentaron una mejoría significativa ($p < 0,001$) de los síntomas premenstruales.

En el segundo ensayo clínico se incluyeron 450 mujeres con síntomas premenstruales que fueron randomizadas para utilizar, bien un ACO con 20 µg de EE y 3 mg de DRSP en régimen de 24+4, bien placebo. A pesar de que las mujeres tratadas con placebo también presentaron mejoría en sus síntomas premenstruales, aquellas tratadas con el ACO mostraron una reducción significativa en la reducción de la intensidad y frecuencia de sus síntomas³⁵. Este ensayo clínico fue calificado por el comité editorial de la revista científica en que fue publicado como de nivel de evidencia I.

En resumen, podemos afirmar que en la actualidad existe evidencia de buena calidad para poder recomendar (nivel de recomendación A) el uso de anticonceptivos hormonales orales combinados que contengan DRSP en aquellas pacientes sin deseo gestacional que presenten síntomas premenstruales (Tabla 2).

Tabla 2

Estudios publicados para evaluar la eficacia de los anticonceptivos orales con drospirenona en el control de los síntomas premenstruales. ECC: Ensayo clínico controlado. ACO: Anticonceptivo combinado oral. EE: Etinilestradiol. DRSP: Drospirenona. SPM: Síndrome premenstrual. TDPM: Trastorno disfórico premenstrual

Autor/Año	Tipo de estudio	Tamaño muestra	Resultados
Freeman, 2001	ECC, doble ciego, comparativo entre ACO con 30 µg EE y 3 mg DRSP frente a placebo	82 mujeres diagnosticadas de SPM	Las mujeres tratadas con el ACO mejoraron significativamente en 3 grupos de síntomas ($p=0,027$)
Brown, 2003	Estudio prospectivo con un ACO con 30 µg EE y 3 mg DRSP	326 mujeres, 18 a 35 años, seguidas 13 ciclos	Mejoría de todos los síntomas premenstruales
Borenstein, 2003	Estudio prospectivo con un ACO con 30 µg EE y 3 mg DRSP	858 mujeres	Mejoría de la calidad de vida (SF-12) y disminución de síntomas premenstruales
Pearlstein, 2005	ECC, doble ciego, cruzado, comparativo de un ACO con 20 µg EE y 3 mg DRSP frente a placebo	64 mujeres diagnosticadas de TDPM	Durante el tratamiento con el ACO las mujeres presentaron una mejoría significativa de los síntomas ($p<0,001$)
Yonkers, 2005	ECC, doble ciego, comparativo de un ACO con 20 µg EE y 3 mg DRSP frente a placebo	450 mujeres diagnosticadas de TDPM	Mejoría significativa en el grupo tratado con el ACO

CONCLUSIONES

El nuevo anticonceptivo hormonal combinado oral compuesto por 20 µg de EE y 3 mg de DRSP en régimen de administración de 24 + 4 días, presenta una eficacia anticonceptiva similar a la de los demás anticonceptivos orales combinados, resulta más efectivo que el placebo en el tratamiento del acné leve y moderado y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual. Además en los estudios realizados ha demostrado ser bien tolerado y presentar un patrón de sangrado aceptado por parte de las mujeres³⁶.

El valor añadido de este nuevo anticonceptivo radica en la importancia de reconocer los efectos beneficiosos no anticonceptivos de los anticonceptivos orales y puede suponer un cambio en el abordaje de algunas patologías frecuentes que afectan fundamentalmente la calidad de vida de las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Skouby SO.:** Contraceptive use and behaviour in the 21 st century: a comprehensive study across five European countries. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:57-68.
2. <http://www.equipodaphne.es/archivos/encuestas/>
3. **Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA y cols.:** Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3863-70.
4. **Krattenmacher R.:** Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62:29-38.
5. **Boschitsch E, Skarabis H, Wuttke W, Heithecker R.:** The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5(Suppl 3):34-40.
6. **Pincus G.:** The control of fertility. New York Academic Press, 1965: 360 p.
7. **Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ.:** Greater inhibition of the pituitary-ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened-free interval. *Contraception* 2006;74:100-3.
8. **Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al.:** Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95:261-6
9. **Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M.:** Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 1999;72:115-20
10. **Mishell D jr.:** Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations. *Contraception* 2005;71:304-5.
11. **Klipping C, Marr J, Koerner P.:** Ovulation inhibition effects of two low dose OC dosing regimes following intentional dosing errors. *Obstet Gynecol* 2006; 107:49S.
12. **Bachmann G, Sulak PJ, Sampson-Landers C, Benda N, Marr J.:** Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004; 70:191-8.
13. **Bachmann G, Petraglia F, Kunz M.:** Contraceptive efficacy of drospirenone 3 milligrams/ethinylestradiol 20 micrograms, 24/4. *Obstet Gynecol* 2008;111:12S.
14. **Hernádi L, Marr J, Petraglia F.:** Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 µg in a 24/4-day regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2008; en prensa.
15. **Rosenberg M.:** Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:577-82.
16. **Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE.:** Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception* 1995; 51:283-8.
17. **Marr J, Bachmann G.:** Cycle control of drospirenone 3mg/ethinylestradiol 20 µg 24/4 compared with desogestrel 150µg/ethinylestradiol 20 µg: pooled analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:98S
18. **Upton GV, Corbin A, Heinemann K, Korner P.:** Frequency of common adverse events associated with drospirenone 3mg/ethinylestradiol 20 µg 24/4 is indication dependent. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:100S
19. **Klipping C, Marr J.:** Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 20 µg combined either drospirenone or desogestrel on lipids, hemostatic parameters and carbohydrate metabolism. *Contraception* 2005; 71:409-16.
20. **Shaw JC.:** Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:571-8.
21. **Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE.:** Píldoras anticonceptivas orales para el tratamiento del acné (revisión Cochrane traducida). En : La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://w.w.w.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.)

22. **Thornycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I.:** Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004; 74:123-30.
23. **Maloney JM, Kunz M, Lee-Rugh S y cols.:** Drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 µg combined oral contraceptive in the treatment of acne vulgaris. *Obstet Gynecol* 2007; 109 (4,Suppl):11S.
24. **Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D y cols.:** Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008; 77:249-56.
25. **Baldwin HE.:** The interaction between acne vulgaris and the psyche. *Cutis* 2002; 70:133-9.
26. **Wittchen HU, Becker E, Lieb R, Krause P.:** Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med* 2002; 32:119-32.
27. **American College of Obstetricians and Gynecologists.** Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists: premenstrual syndrome. ACOG Practice Bulletin 15. Washington, DC; ACOG; 2000.
28. **Heinemann LAJ, Damonte C, Filonenko A, O'Brien PMS.:** Assessment of the impact of severe premenstrual disorders on work absenteeism and productivity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13 (Suppl 2): 154S.
29. **Backstrom T, Andreen L, Birzniece V, Bjorn I, Johansson IM y cols.:** The role of hormones and hormonal treatments in premenstrual syndrome. *CND Drugs* 2003; 17:325-42.
30. **Joffe H, Cohen LS, Harlow BL.:** Impact of oral contraceptive pill use on premenstrual mood: predictors of improvement and deterioration. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1523-30.
31. **Ross C, Coleman G, Stojanovska C.:** Prospectively reported symptom change across the menstrual cycle in users and non-users of oral contraceptives. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2003;24:15-29.
32. **Pearlstein T.:** Will oral contraceptives join SSRIs as a first-line treatment option for women with premenstrual dysphoric disorder?. *Women's Health* 2006; 2: 183-5.
33. **Freeman EW, Kroll R, Rapkin A, Pearlstein T, Brown C, Parsey K y cols.:** Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Women Health & Gender Based Medicine* 2001;10:561-9.
34. **Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA.:** Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.
35. **Yonkers KA, Brown C, Peralstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A.:** Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501.
36. **Fenton C, Wellington K, Moen MD, Robinson DM.:** Drospirenone/Ethinylestradiol 3mg/20 µg (24/4 day regimen) A review of its use in contraception, premenstrual dysphoric disorder and moderate acne vulgaris. *Drugs* 2007; 67:1749-65.