



## Experiencia clínica de los anticonceptivos orales combinados (AOC) de baja dosis en México

Donato Saldívar Rodríguez,\* Juanita Vázquez,\*\* Roger Lara,\*\*\* Carlos Ramos,\*\*\* Josefina Lira,\*\*\* Ever Rodríguez,\*\*\*\* Jorge Romo<sup>1</sup>

Nivel de evidencia: II-3

“Toda persona tiene derecho a decidir de manera libre, responsable e informada el número y el espaciamiento de sus hijos.”

Art. 4º, Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos

### RESUMEN

**Antecedentes:** los anticonceptivos orales combinados son uno de los medicamentos más prescritos; a través de los años, han proporcionado a más de 60 millones de mujeres de todo el mundo un método conveniente para el control natal, confiable y efectivo. Los anticonceptivos orales son diferentes a otros medicamentos; no se utilizan para controlar enfermedades y tienen el potencial de proporcionar ventajas.

**Objetivo:** evaluar el control del ciclo menstrual, la tolerabilidad y aceptación de un anticonceptivo oral de dosis ultrabaja (gestodeno 60 µg y etinilestradiol 15 µg) en una población de mujeres sanas de 18 a 35 años.

**Participantes y métodos:** el estudio incluyó 113 mujeres adultas sanas; todas las usuarias firmaron consentimiento informado antes de incluirse en el estudio y al inicio de cualquier procedimiento en acuerdo con las declaraciones de Helsinki y sus enmiendas. Se utilizó estadística descriptiva para los datos demográficos y para la comparación entre la visita inicial y final de las variables de eficacia. Se usó la prueba de rangos del signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

**Resultados:** el promedio de edad fue de 26.08 años (DE: 4.43), peso de 62.02 kg (DE: 11.13) y talla de 159.20 cm (DE: 6.06). La distribución de pacientes en los cuatro centros fue: 32 en el Hospital Universitario (Monterrey), 21 en el Country 2000 (Guadalajara), 30 en el Centro Médico La Mora (Aguascalientes) y 30 en el Instituto Nacional de Perinatología (Ciudad de México).

**Conclusiones:** la eficacia anticonceptiva de la combinación de 15 µg de etinilestradiol y 60 µg de gestodeno se ha demostrado en estudios anteriores. Este estudio ratifica los resultados internacionales de eficacia y tolerabilidad de los anticonceptivos orales combinados.

**Palabras clave:** anticonceptivos orales combinados, gestodeno, etinilestradiol, dosis ultrabajas.

### ABSTRACT

**Background:** The combined oral contraceptives are one of the most prescribed medicines. Across the years they have given to more than 60 million women of the whole world a suitable method for the highly reliable and effective natal control. The oral contraceptives are different from other medicines; principally they are not in use for controlling any disease and have the potential of giving advantages.

**Objectives:** To evaluate the control of the cycle, tolerability and acceptance of an oral contraceptive of ultralow dose with gestodene (60 µg) and ethinylestradiol (15 µg) in a population of healthy women from 18 to 35 years.

**Participants and methods:** The study included adult healthy women, all the users signed assent of informed before being included to the study and of the beginning of any procedure in agreement with the declarations of Helsinki and its amendments. Descriptive statistics was used for the demographic information and the comparison between the initial and final visits of the variables of efficiency. There was used the test (Proof) of ranges of Wilcoxon's sign for related samples.

**Results:** There were included 113 women. The average of age was 26.08 years (SD = 4.43), weight of 62.02 kg (SD = 11.13) and height of 159.20 cm (SD = 6.06). The distribution in four centers was: 32 in the University Hospital (Monterrey), 21 in the Country 2000 (Guadalajara), 30 in the Medical Center La Mora (Aguascalientes) and 30 in Perinatology National Institute (Mexico City).

**Conclusions:** The contraceptive efficiency of the combination of 15 µg of ethinylestradiol and 60 µg of gestodene has been demonstrated in previous studies. This study ratifies the international results of efficiency and tolerability.

**Key words:** oral combined contraceptive, gestodene, ethinylestradiol, ultra-low dose.

### RÉSUMÉ

**Antécédents :** les contraceptifs oraux combinés sont l'un des médicaments les plus prescrits ; tout au long des années, ils ont accordé à plus de 60 millions de femmes de tout le monde une méthode convenable pour le contrôle natal, sûre et effective. Les contraceptifs oraux sont différents d'autres médicaments ; ils ne s'emploient pas afin de contrôler des maladies et ils ont le pouvoir d'obtenir des avantages.

**Objectif :** le propos de cette étude a été celui d'évaluer le contrôle du cycle menstruel, la tolérance et acceptation d'un contraceptif oral à ultra faible dose (gestodène 60 µg et ethinylestradiol 15 µg) chez une population de femmes en bonne santé de 18 à 35 ans.

**Matériel et méthodes :** l'étude a inclus 113 femmes adultes en bonne santé ; toutes les usagères ont signé leur consentement d'avoir été renseignées avant de s'intégrer à l'étude et au début de tout procédé selon les déclarations d'Helsinki et ses amendements. On a employé statistique descriptive pour les données démographiques et pour la comparaison entre la visite du début et celle de la fin des variables d'efficacité. On a employé le test de rangs du signe de Wilcoxon pour échantillons appariés.

**Résultats :** la moyenne d'âge a été de 26.08 ans (DE=4.43), poids de 62.02 kg (DE=11.13) et taille de 159.20 cm (DE=6.06). La distribution de patientes dans les quatre centres a été : 32 à l'Hôpital Universitaire (Monterrey), 21 au Country 2000 (Guadalajara), 30 au Centre Médical La Mora (Aguascalientes) et 30 à l'Institut National de Péritonatalogie (ville de Mexico).

**Conclusions :** l'efficacité contraceptive de la combinaison de 15 µg d'éthinylestradiol et 60 µg de gestodène a été démontrée dans des études antérieures. Cette étude confirme les résultats internationaux d'efficacité et tolérance des contraceptifs oraux combinés.

**Mots-clé :** contraceptifs oraux combinés, gestodène, éthinylestradiol, ultra faibles doses.

## RESUMO

**Antecedentes:** os contraceptivos orais misturados são um dos medicamentos de maior prescrição; ao percorrer dos anos foram um método conveniente para mais de 60 milhões de mulheres em todo o mundo para o controle natal, confiável e efetivo. Os contraceptivos orais são diferentes dos outros medicamentos; não se usam para controlar doenças e têm o potencial de obter vantagens.

**Objetivo:** o propósito deste estudo foi avaliar o controle do ciclo menstrual, a tolerabilidade e aceitação de um contraceptivo oral de dose ultra-baixa (gestodeno 60 µg e etinilestradiol 15 µg) Numa população de mulheres saudáveis de 18 a 35 anos.

**Material e métodos:** o estudo incluiu 113 mulheres adultas saudáveis, as usuárias assinaram consentimento de conhecimento antes de serem incluídas no estudo e ao começo de quaisquer procedimento segundo as declarações de Helsinki e suas emendas.

Utilizou-se estatística descritiva para os dados demográficos e para a comparação entre a vista inicial e final das variáveis de eficácia. Usou-se a prova de abrangência do signo de Wilcoxon para amostras relacionadas.

**Resultados:** a média de idade foi de 26,08 anos (DE=4,43), peso de 62,02 Kg. (DE=11,13) e tamanho de 159,20 cm (DE= 6,06). A distribuição de pacientes nos quatro centros foi: 32 no Hospital Universitário (Monterrey), 21 no Country 2000 (Guadalajara), 30 no Centro Médico La Mora (Aguascalientes) e 30 no Instituto Nacional de Peritonatalogia (Cidade do México).

**Conclusões:** a eficácia contraceptiva da mistura de 15 µg de etinilestradiol e 60 µg de gestodeno foi demonstrada em estudos anteriores. Este estudo confirma os resultados internacionais de eficácia e tolerabilidade dos contraceptivos orais misturados.

**Palavras chave:** contraceptivos orais misturados, gestodeno, etinilestradiol, doses ultra-baixas.

**E**n la actualidad, los anticonceptivos orales combinados representan los medicamentos más prescritos. Se aprobaron por primera vez en 1959 y desde entonces, han proporcionando a más de 60 millones de mujeres en todo el mundo el medio

conveniente para el control natal como método confiable y costo efectivo. Los anticonceptivos orales son diferentes a otros medicamentos, ya que no se utilizan para el control de enfermedades y tienen, además, el potencial de proporcionar ventajas.

Después de la introducción de los anticonceptivos orales, los estudios epidemiológicos efectuados en el decenio de 1990 demostraron que estas sustancias incrementaban la incidencia de enfermedades cardiovasculares de manera dosis dependiente; por lo que el desarrollo de los nuevos anticonceptivos orales se ha enfocado en disminuir la dosis de estrógenos con el propósito de mejorar la inocuidad y tolerabilidad, sin disminuir la eficacia terapéutica.

Este esfuerzo implica reducir la incidencia de efectos secundarios más frecuentes como náuseas, vómito, mastalgia y cefalea; además de los relacionados con la aceptabilidad, continuidad y cumplimiento del

\* Dirección general de la Facultad de Medicina.

\*\* Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Hospital Universitario Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León.

\*\*\* Departamento de Biología de la Reproducción y Clínica del Adolescente, Instituto Nacional de Peritonatalogia.

\*\*\*\* Hospital Country 2000, Guadalajara, Jalisco.

¹ Centro Médico La Mora, Aguascalientes.

Correspondencia: Dr. Donato Saldívar Rodríguez. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Av. Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León. Recibido: septiembre, 2006. Aceptado: septiembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

método anticonceptivo más eficaz, con retorno a la fertilidad de manera inmediata (una vez que se decide su suspensión).

La dosis de estrógenos ha disminuido de manera constante. Una de las razones es que a algunas usuarias no les gusta la administración de hormonas; sin embargo, con dosis más bajas pero efectivas, se ofrece una alternativa adecuada. El control del ciclo menstrual y la mayor tolerabilidad son factores importantes a considerar para el cumplimiento y continuidad de los anticonceptivos orales combinados.<sup>1</sup>

A finales de 1990, la disminución en las dosis de estrógenos permitió la combinación de dosis ultrabajas de 15 µg de etinilestradiol y 60 µg de gestodeno (Minnesse\*). Hasta hoy, el desarrollo de nuevos métodos anticonceptivos orales ha permitido dosificaciones efectivas y más bajas en compuestos activos como Alesse® (levonorgestrel 100 µg y etinilestradiol 20 µg).

Diferentes estudios clínicos han reportado la eficacia, control del ciclo y tolerabilidad de esta combinación monofásica.<sup>2,3</sup> La combinación de levonorgestrel y etinilestradiol (a diferencia de otros anticonceptivos orales combinados monofásicos, como el que motivó este estudio) se ha evaluado con éxito en el acné vulgar.<sup>4,5</sup> Speroff<sup>6</sup> reporta que los embarazos ocurren, con frecuencia, por retraso en el inicio del siguiente ciclo, permitiendo la ovulación de escape. Esto hace que los empaques con tabletas para 28 días (que incorporan siete tabletas que no contienen esteroides) sean herramienta útil para asegurar el apego necesario al esquema de tratamiento. La disponibilidad de nuevas formulaciones de anticonceptivos orales combinados (dosis bajas) permite al médico individualizar los esquemas de tratamiento.

La nueva combinación de 15 µg de etinilestradiol y 60 µg de gestodeno se desarrolló con la finalidad de ofrecer la menor cantidad de dosis diarias (disponibles en un anticonceptivo oral monofásico combinado), manteniendo la eficacia anticonceptiva, control del ciclo y mayor tolerabilidad.

Este estudio se diseñó para evaluar el efecto de la combinación de 15 µg de etinilestradiol y 60 µg de gestodeno (anticonceptivo de dosis ultrabaja), en el control del ciclo, así como su tolerabilidad y aceptación.

## PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Este estudio cumplió con las aprobaciones del comité de investigación y ética de los centros participantes. Se incluyeron mujeres adultas sanas. Todas las usuarias firmaron el consentimiento informado antes de incluirse en el estudio y al inicio de cualquier procedimiento, realizado en acuerdo con las Declaraciones de Helsinki y sus enmiendas.

**Criterios de inclusión:** mujeres sanas de 18 a 35 años con ciclos menstruales regulares (21 a 35 días) en los tres meses antes del reclutamiento y que no tuvieran sangrado intermenstrual (excepto en casos ocurridos después de un aborto o del parto y que hubiesen tenido, por lo menos, un ciclo menstrual normal antes del reclutamiento). Se realizó historia clínica completa que incluyó: examen ginecológico, exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, tiempo de coagulación y examen general de orina), y de Papanicolau en la visita de selección y en la sexta visita. Las constantes fisiológicas evaluadas desde la visita de selección hasta la visita final (visitas establecidas en el protocolo de estudio) fueron: la tensión arterial, el pulso, la talla y el peso. El cuestionario de POMS (*Profile of Mood Scale*) se aplicó en la visita inicial, la tercera y la sexta; con la finalidad de observar los cambios en el estado de ánimo.

De las 113 pacientes que se incluyeron, se obtuvieron datos completos de 112. Las pacientes fueron usuarias nuevas o antiguas de anticonceptivos.

**Criterios de exclusión:** antecedentes de hipersensibilidad conocida a los estrógenos o progesterona, enfermedades tromboembólicas, alteraciones en la coagulación, enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares o infarto al miocardio; cefaleamigraña que persiste o agrava durante el uso de estrógenos o anticonceptivos hormonales; depresión, neoplasias malignas, sangrado genital anormal (sin diagnóstico en los últimos seis meses), ictericia colestásica, hiperlipidemia o hipercolesterolemia definidas como: colesterol en ayuno superior a 240 mg/dL, diabetes mellitus, epilepsia, alteraciones hepáticas, ginecológicas, renales, cardiovasculares, sospecha o confirmación de embarazo, lactancia; Papanicolau clase III (o mayor) y cualquier displasia o atipia persistente.

Se excluyeron también las usuarias de implantes o medicamentos inyectables que contuvieran estrógenos, progestágenos o andrógenos (seis meses antes de la selección), o anticonceptivos orales combinados (tres meses antes de la misma). Tensión arterial elevada (presión sanguínea en posición sentada, con diastólica >90 mmHg y sistólica >140 mmHg), alteración de la función hepática; abuso de alcohol o drogas, así como cualquier condición reportada en las contraindicaciones de la información para prescribir del producto en estudio.

**Medicamento del estudio:** el medicamento consistió en un anticonceptivo oral combinado con 60 µg de gestodeno y 15 µg de etinilestradiol en empaques de 28 grageas cada uno. El periodo de administración fue de seis ciclos para cada paciente.

Cada usuaria tomó una gragea el primer día del ciclo menstrual hasta completar 24 días con el medicamento activo; después, tomó las cuatro grageas restantes que contenían placebo (para completar un ciclo de 28 grageas). Recibieron medicamento para completar los seis ciclos de estudio. Las usuarias acudieron a control en los ciclos 1, 3, 4 y 6.

En cada visita se realizó el registro de eventos adversos (graves y no graves). Los centros recibieron capacitación para el reporte de los mismos y cumplir en tiempo y forma con las Buenas Prácticas Clínicas de acuerdo con la NOM-220 del Programa de Farmacovigilancia de la SSa.

**Control del ciclo:** cada paciente recibió un "Diario de la paciente" para el seguimiento diario de los sangrados-manchados y sus características, además del reporte de ingestión-olvido (contabilidad) de las grageas. El sangrado y el manchado se definieron como: aquel que requirió el uso de toallas sanitarias o tampones (dando reporte del número utilizado en los días que se observó y el que ocurre sólo en la higiene, después de orinar y sin requerir el uso de toallas sanitarias o tampones, respectivamente). La forma de reporte del caso incluyó el grado de sangrado "leve, moderado e intenso" (leve: una a dos toallas o tampones en 24 h; moderado: tres a cuatro toallas o tampones en 24 h; intenso: cinco o más toallas o tampones en 24 h) y la frecuencia del manchado (ocasional: menos de dos días y frecuente: tres o más días).

**Método estadístico:** el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. Se utilizó estadística descriptiva para los datos demográficos, así como para la comparación en la visita inicial y final de las variables de eficacia. Se aplicó la prueba de rangos del signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

## RESULTADOS

La distribución de pacientes en los cuatro centros fue: 32 en el Hospital Universitario (Monterrey), 21 en el Country 2000 (Guadalajara), 30 en el Centro Médico La Mora (Aguascalientes) y 30 en el Instituto Nacional de Perinatología (Ciudad de México) (figura 1).

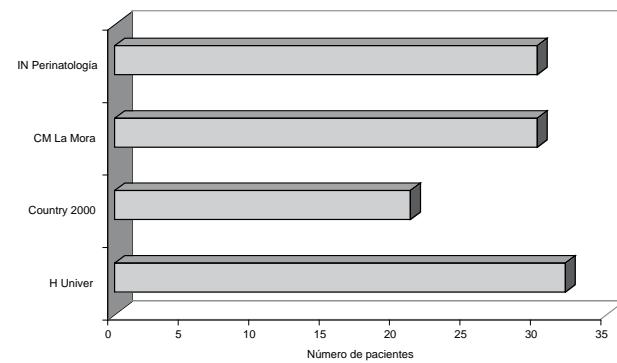


Figura 1. Distribución de la muestra de estudio por centro.

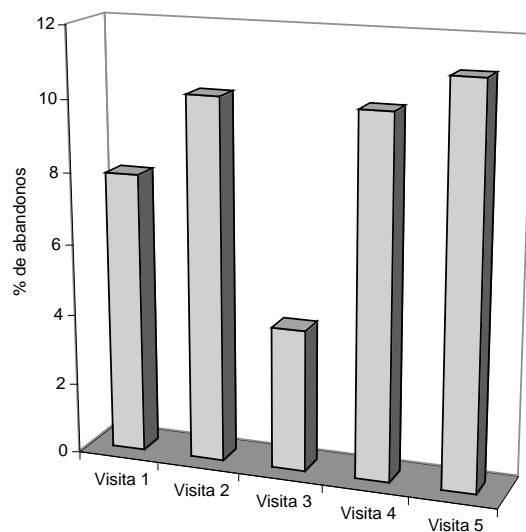
De las 113 usuarias (incluidas al inicio del estudio), solo se reportaron 71 activas al finalizar el ciclo 6 (cuadro 1).

Cuadro 1. Número de pacientes en estudio en los seis ciclos de tratamiento

Visita	Abandonos	N.º de usuarias
1		113
2	9	104
3	11	93
4	4	89
5	9	80
6	9	71

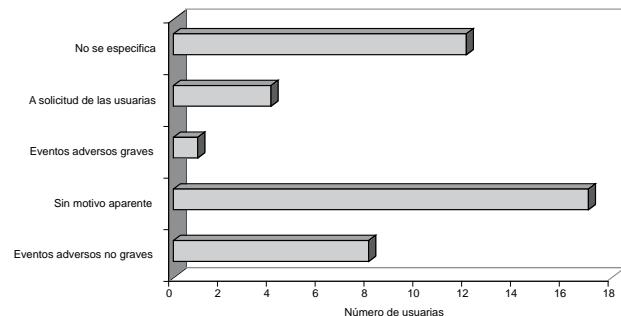
Hubo abandono del 10.5% de las usuarias, después de recibir el primer ciclo del medicamento y de 4.3% después de recibir tres ciclos de tratamiento (figura 2).

Las principales causas de abandono (durante los seis ciclos) fueron: ocho (7.0 %) por eventos adversos no graves; 17 pacientes (15.4%) abandonaron el



**Figura 2.** Porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio a lo largo de los seis ciclos de tratamiento.

estudio; cuatro (3.5%) por solicitud de la paciente; en 12 (10.6%) no se especificó. Una de las pacientes se excluyó por un evento adverso grave (embarazo), que se clasificó como “evento adverso grave no relacionado,” sin deberse al fracaso del medicamento en estudio (figura 3).



**Figura 3.** Causas de abandono a lo largo de los seis ciclos.

Se obtuvieron datos completos de 112 pacientes. El promedio de edad fue de 26.08 años (DE: 4.43), el peso de 62.02 kg (DE: 11.13) y la talla de 159.20 cm (DE: 6.06) (cuadro 2).

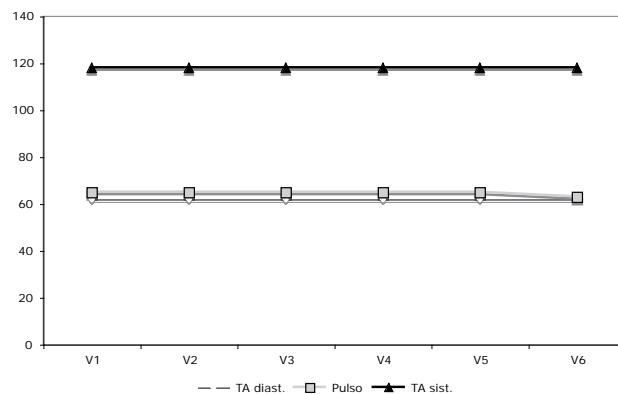
La obtención de muestras para los exámenes de laboratorio (en los ciclos 1, 3 y 6) no resultó consistente. Las usuarias fueron su propio control en la visita inicial (lo que no permitió realizar el análisis adecuado para observar diferencias entre los tiempos); sin

**Cuadro 2.** Características demográficas de las usuarias

	<i>n</i>	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estandar
Edad	113	18	35	26.08	4.438
Peso	112	42.1	94.5	62.026	11.1313
Talla	112	145	173	159.20	6.062
Pulso	112	55	90	71.73	6.944
TA sist.	112	80	130	109.41	10.174
TA diast.	112	50	80	68.22	6.551
Válida N (listwise)	112				

embargo, los resultados entre los ciclos no muestran alteraciones claras.

Los valores para la presión sistólica demostraron que no hubo diferencias significativas ( $p=0.118$ ) entre la visita inicial y la final, así como en la tensión arterial diastólica ( $p=0.014$ ); sin embargo, el incremento fue de 2.57 mmHg y el promedio de la evaluación en la sexta visita no mostró repercusión clínica. Las constantes de pulso no tuvieron diferencias significativas ( $p=0.532$ ) entre la visita inicial y la final (figura 4).



**Figura 4.** Reporte de la tensión arterial y el pulso.

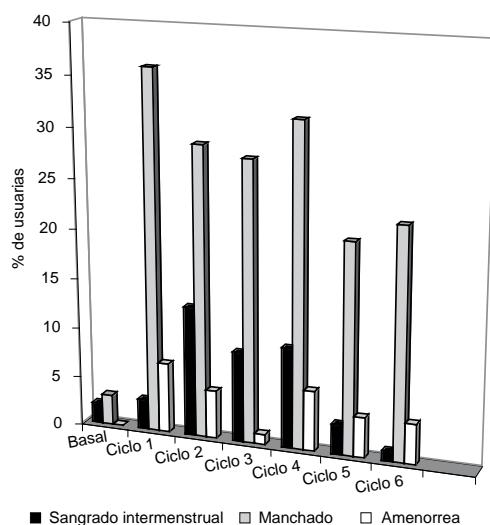
La administración de anticonceptivos en usuarias de reciente inicio representó 88.4%.

#### Control del ciclo

Antes de iniciar el tratamiento, el promedio de duración del ciclo menstrual fue de 28.88 días (DE: 2.44) y del sangrado de 4.34 días (DE: 1.44), con 426 ciclos (totales) evaluados. Treinta y tres usuarias (35.8%) tuvieron manchado en el primer ciclo y para el sexto,

sólo 16 (22.8 %). El máximo sangrado intermenstrual (12.7%) se reportó en el ciclo 2 con (11 usuarias). Las alteraciones con mayor incidencia se observaron en el ciclo 2 (36 usuarias) y en el 4 (33 usuarias). Los ciclos con mayor incidencia de amenorrea fueron en el ciclo 1 (siete usuarias) y en el 4 (cinco usuarias).

Los ciclos sin alteraciones como: sangrado intermenstrual, manchado y amenorrea representaron 74.8, 58.1 y 77.5%, respectivamente (figura 5).



**Figura 5.** Incidencia de sangrados irregulares que ocurrieron con la ingestión del anticonceptivo oral de ultra-baja dosis.

### Peso corporal

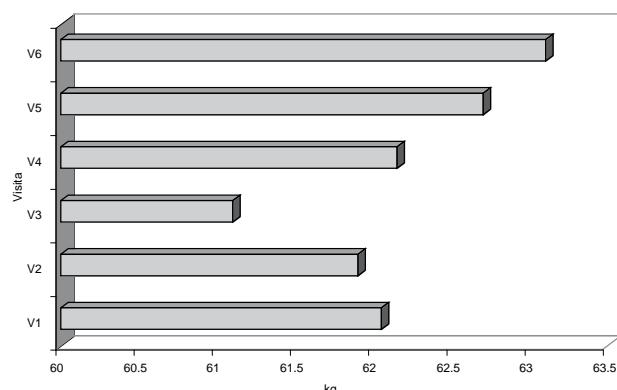
En las visitas establecidas por el estudio se incluyó el peso de las pacientes (desde la visita de selección hasta finalizar la administración del anticonceptivo durante 6 ciclos) (cuadro 3).

**Cuadro 3.** Evaluación promedio del peso corporal

Visita	n	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
1	112	42.1	94.5	62.026	11.1313
2	101	42.1	93.0	61.962	11.2931
3	86	42	90	61.06	10.794
4	79	43.5	89.0	62.106	10.6809
5	72	42.0	89.0	62.669	10.8116
6	63	42.2	89.0	63.081	10.4444

La comparación entre la primera y la sexta visitas (prueba de Wilcoxon,  $p < 0.01$ ) demuestra que hubo

diferencias significativas entre el promedio del peso de la visita inicial y la visita final, con incremento de 1.06 kg (figura 6).



**Figura 6.** Cambio estadísticamente significativo en el peso corporal entre la visita inicial y la final.

### Escala POMS

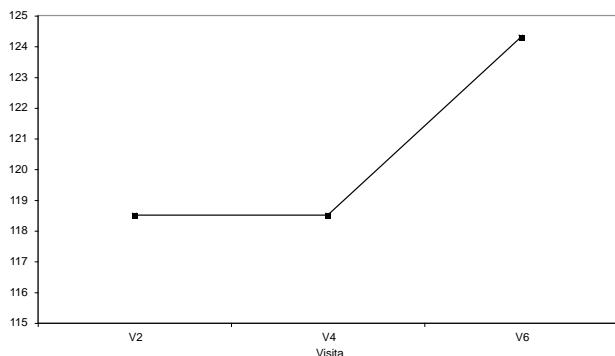
Esta escala está dividida y valora en seis subescalas los siguientes parámetros: estado de ánimo depresivo, malestar, fatiga, enojo, falta de concentración y tensión.

La lista incluye palabras que describen sentimientos que la gente experimenta en cualquier momento y que de acuerdo con la aplicación, manifiesta cómo se sentía la usuaria la semana anterior a la visita programada, incluyendo el día de la visita. El rango de respuesta tuvo cinco variables que iban desde: extremadamente, muy, moderadamente, poco y nada; el espacio para la respuesta se representó por una carita (triste a feliz o viceversa) para facilitar la autoaplicación y comprensión. Con base en los sentimientos negativos: estado de ánimo depresivo, fatiga o cansancio, enojo, falta de concentración y tensión o ansiedad, el orden de las caritas se diseñó del sentimiento extremadamente negativo hasta el alegre (nada). Los sentimientos de malestar fueron desde el extremadamente positivo hasta el triste (nada).

Se aplicó la prueba de rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas. El puntaje de POMS que se observa en el eje de la Y para las subescalas de estado de ánimo depresivo, fatiga o cansancio, tensión o ansiedad, corresponde a la suma de todos los puntos incluidos por subescala.

### Estado de ánimo depresivo

El promedio del puntaje de la escala de POMS que evaluó el estado de ánimo depresivo no tuvo diferencias significativas ( $p=0.891$ ) entre el promedio de la segunda y la cuarta visitas; sin embargo, la prueba resultó significativa cuando se comparó la segunda visita con la sexta ( $p=0.004$ ), por lo que el promedio del puntaje de estado de ánimo depresivo fue diferente en ambas visitas (figura 7).

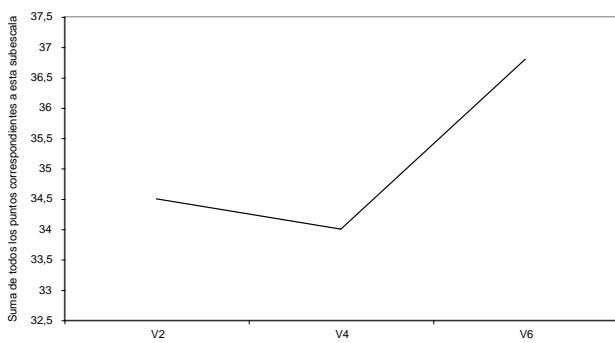


**Figura 7.** Estado de ánimo depresivo.

Al comparar la visita inicial con la final, se observó disminución (estadísticamente significativa) del estado de ánimo depresivo.

### Fatiga o cansancio

El promedio del puntaje de la escala de POMS que evaluó la fatiga o cansancio no mostró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.635$ ) entre la segunda y la cuarta visita. La prueba resultó significativa ( $p=0.010$ ) cuando se compararon la segunda y la sexta visita (figura 8).

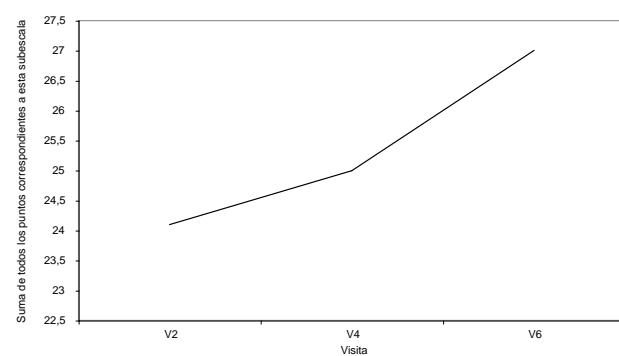


**Figura 8.** Fatiga o cansancio.

Al comparar la visita inicial con la final, se observó disminución (estadísticamente significativa,  $p=0.010$ ) en la fatiga o cansancio.

### Tensión o ansiedad

El valor de tensión o ansiedad no mostró diferencias significativas ( $p=0.223$ ) entre la visita dos y la cuatro; sin embargo, fue significativa ( $p<0.01$ ) cuando se compararon la segunda y la sexta visita (figura 9).



**Figura 9.** Tensión o ansiedad.

La comparación de la visita inicial con la final demostró disminución (estadísticamente significativa,  $p<0.01$ ) en la tensión y la ansiedad.

### Concentración, enojo y malestar

Concentración: no mostró diferencias significativas ( $p=0.883$ ) entre la visita dos y la cuatro; sin embargo, hubo mejoría en la visita inicial y la final (estadísticamente significativa,  $p=0.009$ ).

Eñojo: no hubo diferencias significativas ( $p=0.253$ ) entre el promedio del puntaje de enojo en la segunda y cuarta visita. La prueba resultó significativa cuando se comparó la visita dos con la seis. Al comparar la visita inicial con la final, se observó reducción (estadísticamente significativa,  $p<0.01$ ) del enojo.

Malestar: los valores de 0.285 y 0.791 demuestran que no hay diferencias significativas entre la segunda y la cuarta visita. No se demostraron cambios estadísticamente significativos ( $p=0.791$ ) entre la visita inicial y la final.

### Tolerabilidad

Se reportaron 144 eventos adversos en 101 usuarias. Uno estos eventos se catalogó como "grave" (emba-

razo), porque la paciente ingirió solamente una dosis del medicamento de estudio. La usuaria acudió al día siguiente con sangrado abundante que ameritó hospitalización y legrado (cuadro 4).

**Cuadro 4.** Eventos adversos

	Número	%*
Total de eventos adversos	144	100
Cefalea	22	15.27
Dolor**	21	14.58
Náuseas	14	9.72
Cambio en el estado de ánimo	12	8.33
Dismenorrea	12	8.33
Mareo	8	5.55
Mastalgia	4	2.77
Apetito (disminución o aumento)	3	2.08
Acné	3	2.08
Evento adverso grave (embarazo)	1	0.69
Otros	44	30.55

Total de usuarias con eventos adversos: 101\*.

\* Las usuarias podrían haber sufrido más de un evento adverso. Los porcentajes están basados en 101 pacientes en las cuales se documentó el evento adverso en su forma de reportes de caso (CRF por sus siglas en inglés).

\*\* El dolor reportado tenía las siguientes características: miembros inferiores, abdominal, espalda, rodilla, molar.

## DISCUSIÓN

Se ha demostrado en otros estudios la eficacia anticonceptiva de la combinación de 15 µg de etinilestradiol y 60 µg de gestodeno (Minesse®).<sup>1,7,8</sup> Nuestro ensayo confirma los resultados internacionales de eficacia y tolerabilidad. El embarazo reportado en este estudio no se debió al fracaso del tratamiento, ya que la historia clínica de la paciente reveló que tenía probabilidad de estar embarazada al momento de firmar el consentimiento informado; la usuaria sólo ingirió una dosis del empaque de 24 tabletas activas. El episodio se reportó como "evento adverso grave" de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas y los lineamientos de la SSa.

Uno de los principales problemas al disminuir la dosis de etinilestradiol es el control del ciclo. La disminución del etinilestradiol de 50 a 20 µg se relaciona con incremento paralelo de sangrados irregulares. En los seis ciclos de tratamiento de este estudio, el manchado se observó en 35.8% de las usuarias durante el primer ciclo y disminuyó al 20% en el quinto. El

sangrado intermenstrual afectó a 13% de las usuarias en el segundo ciclo y en 2% en el sexto. La incidencia de amenorrea fue menor (8%) en todos los ciclos y no coincide con los reportes de otros autores.<sup>7</sup> Estas dos características mostraron gran variabilidad a lo largo del tratamiento. El mayor porcentaje de sangrado intermenstrual fue en el ciclo 2 y la amenorrea fue cíclica entre el ciclo inicial, el tercero y el sexto. El control del ciclo de este estudio es comparable al de los reportes de anticonceptivos orales combinados con dosis de 20 µg de etinilestradiol.<sup>9,10</sup>

Es importante el consejo médico en los anticonceptivos de dosis baja; de modo que anticipar e informar a las futuras usuarias tendrá como resultado el adecuado apego al tratamiento y evitará al máximo el abandono. En nuestro estudio, la segunda causa de abandono fue el fracaso en el control del ciclo, lo que demuestra que aun bajo condiciones controladas y seguimiento establecido en el protocolo, se refleja pobre seguimiento de las rutinas y poca atención en las indicaciones escritas o verbales.<sup>11</sup> La cefalea y náuseas fueron los efectos adversos reportados con mayor frecuencia (24.9%).

Las variaciones en el peso corporal son las quejas más frecuentes durante el uso de los anticonceptivos orales. De acuerdo con la percepción de la mujer, es causa frecuente de suspensión.<sup>12</sup> Rosenberg y col. mencionan que al no tener la correcta percepción de los anticonceptivos orales, se pueden utilizar de manera errónea.<sup>13</sup> En nuestro estudio, el aumento de peso (1.06 kg) fue estadísticamente significativo, pero no se reportó como causa de abandono.

Se ha demostrado que las propiedades anabólicas de los anticonceptivos combinados pueden dar como resultado el incremento en el consumo de alimentos, ocasionado por efectos farmacológicos en el apetito y saciedad. De manera alternativa, algunas progestinas pueden causar estrés, ansiedad y depresión, que a su vez pueden ser responsables del incremento en el apetito y el consumo de alimentos.<sup>14</sup> En este estudio, los resultados de la escala de POMS<sup>15</sup> (variables de estado de ánimo depresivo, enojo, cansancio, tensión y ansiedad) mejoraron a lo largo de los ciclos con el uso del anticonceptivo. Esto puede explicar que las usuarias no mostraran incremento en el apetito y consumo de alimentos.

Debido a la pequeña muestra del estudio y al alto porcentaje de abandono del tratamiento no es posible emitir conclusiones definitivas. Sin embargo, los resultados demuestran que este régimen proporciona control aceptable del ciclo y adecuado perfil de inocuidad. Los anticonceptivos orales permanecen como métodos anticonceptivos de uso frecuente.

## REFERENCIAS

1. Gestodene Study Group 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 µg and ethinylestradiol 15 µg. Eur J Contracep Reprod Health Care, Vol 4 (Suppl 2): 9-15, Nov 1999
2. Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien FB. Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinylestradiol (Alesse®). Am J Obstet Gynecol 1999;181(5 pt 2):39-44.
3. Boerrigter PJ, Hellman H, Dolker M. International clinical experience with a new low-dose, monophasic oral contraceptive containing levonorgestrel 100 µg and ethinylestradiol 20 µg. Clin Ther 1999;21:118-27.
4. Poindexter A. The emerging use of the 20-µg oral contraceptive. Fertil Steril 2001;75:457-65.
5. Thiboutot D, Archer DF, Lemay A, Washenik K, et al. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 µg of ethinyl estradiol and 100 µg of levonorgestrel for acne treatment. Fertil Steril 2001;76:461-8.
6. Speroff L. A clinical guide for contraception. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
7. Fruzzetti F, Genazzani AR, Ricci C, De Nigri F, et al. A 12 month clinical investigation with a 24-day regimen containing 15 µg ethinylestradiol plus 60 µg gestodene with respect to hemostasis and cycle control. Contraception 2001;63:303-7.
8. Caruso S, Agnello C, Intelisano G, Farina M, et al. Sexual behavior women taking low-dose oral contraceptive containing 15 µg ethinylestradiol/60 µg gestodene. Contraception 2004;69:237-40.
9. Hite RC, Bannemerschult R, Fox-Kuchenbecker P, Turck R, Brill K. Large observational trial of a new low-dose oral contraceptive containing 20 µg of ethynodiol dienoate and 100 µg levonorgestrel (Miranova®) in Germany. Eur J Contracep Reprod Health Care 1999;4:7-13.
10. DelConte A, Loffer F, Grubb GS. Cycle control with oral contraceptives containing 20 micrograms of ethinyl estradiol. A multicenter, randomized comparison of levonorgestrel/ethinyl estradiol (100 micrograms/20 micrograms) and norethindrone/ethinyl estradiol (1000 micrograms/20 micrograms). Contraception 1999;59(3):187-93.
11. Rosenberg MJ. Use and misuse of oral contraceptives: Risk indicators for poor pill taking and discontinuation. Contraception 1995;51:283-8.
12. Endrikat J, Gerlinger C, Cronin M, Wessel J, et al. Body weight changes during use of a oral monophasic oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 75 µg gestodene with comparison of the women who completed versus those who prematurely discontinued intake. Eur J Contracep Reprod Health Care 2001;6:199-204.
13. Rosenberg M. Weight changes with oral contraceptive use and during the menstrual cycle. Contraception 1998;58:345-9.
14. Gallo MF, Grimes DH, Schulz KF, Helmerhost FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. Obstet Gynecol 2004;103:359-73.
15. Martín del Campo A, et al. Construcción de la Escala de Perfil Afetivo. Salud Mental 1995;19(Supl).