

# Eficacia y aceptabilidad en mujeres venezolanas de un anticonceptivo oral monofásico que contiene 20 microgramos de etinilestradiol y 150 microgramos de desogestrel

*Drs. Mariella Bajares de Lilue, Juan Antonio Yabur, Alfonso Arias, Dolores Monsalve, Carmen Molina, Ana Henríquez, Elizabeth Natale, Alfredo Levi*

*Hospital de Clínicas Caracas, Centro Médico Docente la Trinidad, Centro Médico de Caracas y Policlínica Santiago de León, Caracas. Centro Empresarial Caracas, Barquisimeto. Centro de Endocrinología y Reproducción Humana, Mérida*

## RESUMEN

**Objetivo.** Evaluar la eficacia anticonceptiva, control de ciclo, aceptabilidad por parte de la usuaria, cambios en el peso corporal y tensión arterial con el uso de un anticonceptivo oral monofásico que contiene 20 microgramos de etinilestradiol y 150 microgramos de desogestrel.

**Método.** Estudio abierto no comparativo multicéntrico donde participaron 122 mujeres proporcionando datos relativos a 600 ciclos.

**Ambiente.** Ocho centros privados localizados en Caracas, Barquisimeto y Mérida.

**Resultados.** De las 122 mujeres evaluadas durante 600 ciclos, no se presentó embarazo, el control del ciclo tuvo una duración en todos los casos entre 3 a 5 días y no hubo cambios estadísticamente significativos con respecto al peso corporal y tensión arterial.

**Conclusión.** Los resultados derivados de este estudio sugieren que la reducción en la dosis de etinilestradiol a 20 microgramos permite todavía una máxima eficacia, buena aceptabilidad y un adecuado control de ciclo.

**Palabras clave:** Anticonceptivo oral. Desogestrel. Etinilestradiol.

## SUMMARY

**Objective.** To evaluate the contraceptive efficacy, cycle control, acceptability, blood pressure and body weight variations using an oral monophasic contraceptive containing ethynilestradiol 20 micrograms and desogestrel 150 micrograms.

**Method.** Open, non comparative, multicentric study where 122 women participated providing data with respect to a total of 600 cycles.

**Setting.** Eight private centres located in Caracas, Barquisimeto, and Merida.

**Results.** From the 122 women evaluated during 600 cycles there was no pregnancy. The cycle control lasted from 3 to 5 days for all the cases. There was no statistically significant changes in weight or blood pressure.

**Conclusion.** The results obtained from this study suggest that the reduction of the dose of ethynilestradiol to 20 micrograms allows a maximum efficacy, a good acceptability and adequate cycle control.

**Key words:** Oral contraceptive. Desogestrel. Ethynilestradiol.

## INTRODUCCIÓN

Desde su introducción hace 38 años, los anticonceptivos orales, han sido objeto de una exhaustiva investigación, la cual ha estado centrada fundamentalmente en minimizar los efectos colaterales sin sacrificar la eficacia óptima anticonceptiva.

Como resultado de la investigación epidemiológica aparecen los primeros informes sobre efectos colaterales relativos al componente estrogénico de

la píldora anticonceptiva, muy especialmente los fenómenos tromboembólicos (1-3), lo cual llevó a la reducción gradual de este componente estrogénico de 150 microgramos de las dosis iniciales hasta 30 microgramos por tableta que constituyen la mayoría de los preparados actuales.

Otros estudios epidemiológicos han demostrado que la combinación del componente estrogénico con los progestágenos clásicos (levonorgestrel,

Recibido: 24-11-98

Aceptado para publicación: 15-03-99

noetisterona) los cuales tienen acción androgénica marcada, determinan efectos adversos sobre el metabolismo de las lipoproteínas; reduciendo las de alta densidad (HDL) y aumentando las de baja densidad (LDL), lo cual se opone al efecto protector de los estrógenos sobre el metabolismo de las lipoproteínas, aumentando de esta manera el riesgo de enfermedad cardíaca (4,5).

A fin de solucionar este problema se disminuyó la dosis de estos progestágenos clásicos y modificó su forma de administración pero hubo cierta pérdida de su eficacia anticonceptiva. En base a esto, la investigación se condujo al desarrollo de una nueva generación de progestágenos, más selectivos con marcada actividad progestacional y baja acción androgénica.

El primer progestágeno altamente selectivo disponible fue el desogestrel en 1981, el cual es un derivado de la 19 nortestosterona que combina propiedades progestacionales fuertes con una baja actividad androgénica intrínseca (6) y posteriormente el norgestimato en 1986 y el gestodeno en 1987.

Para determinar las diferencias entre progestágenos, se recurrió a dos tipos de estudios: investigación de la fijación al receptor y pruebas farmacológicas en animales de laboratorio. La información más importante sobre el índice de selectividad está dada por la relación entre el porcentaje de fijación al receptor de progesterona y al receptor de andrógenos. Este índice de selectividad establece la gran diferencia entre los antiguos progestágenos y los de la última generación (desogestrel, norgestimato y gestodeno) (7).

El último progreso en relación con los anticonceptivos orales (AO) comprende otra reducción en la dosis de estrógeno a 20 microgramos por tableta, lo cual ha sido posible debido a la incorporación de estos nuevos progestágenos selectivos.

Así, un anticonceptivo oral monofásico que contiene 20 microgramos de etinilestradiol y 150 microgramos de desogestrel fue introducido en 1988, que ha demostrado ser efectivo en estudios realizados en Europa, con un buen control del ciclo, baja incidencia de efectos colaterales subjetivos, neutralidad metabólica esencial y no induce efectos adversos sobre el peso y la tensión arterial (8,9).

### **Objetivos del estudio**

Investigar la eficacia anticonceptiva, control del ciclo, presión arterial, peso corporal y efectos colaterales subjetivos de un anticonceptivo oral monofásico que contiene 20 microgramos de etinil-

estradiol (EE) y 150 microgramos de desogestrel en un estudio multicéntrico llevado a cabo en Venezuela.

### **POBLACIÓN Y MÉTODOS**

Fueron evaluados durante 6 ciclos los resultados de un anticonceptivo oral monofásico, en un estudio abierto no comparativo, multicéntrico en 122 mujeres que requerían anticoncepción.

#### **Criterios de inclusión y exclusión**

##### **Inclusión**

Mujeres sanas, en edad fértil, expuestas al riesgo de embarazo con deseos de anticoncepción y suficiente motivación para la toma regular de la píldora además del consentimiento voluntario.

##### **Exclusión**

Contraindicación para el uso de anticonceptivos orales, uso concomitante de fármacos que puedan alterar la eficacia de los mismos y condiciones físicas no adecuadas.

Antes del inicio del estudio se obtuvo y registró la información en relación a la historia médica personal, características menstruales y antecedentes anticonceptivos, se realizó examen físico y ginecológico así como toma de tensión arterial, medida de peso corporal, presencia de acné y otros síntomas y/o signos que pudieran ser atribuidos a efectos colaterales de los anticonceptivos orales.

Todas las mujeres fueron instruidas a fin de tomar correctamente la píldora anticonceptiva, diariamente, iniciándose el primer día del ciclo, durante 21 días consecutivos y descanso de 7 días, durante el cual ocurre el sangrado por privación que debe ser registrado en una tarjeta especial de control, con referencias particulares al comienzo del sangrado, al igual que cualquier sangrado irregular y efectos colaterales durante el ciclo. De igual manera si hubo olvido de alguna tableta debe ser especificado.

Para caracterizar el sangrado vaginal se emplearon los siguientes términos:

Sangrado por privación: sangrado vaginal que se inicia en el intervalo libre de la tableta.

Sangrado irregular: cualquier sangrado que hace su aparición durante la toma de la tableta, el cual se puede presentar bajo forma de manchado vaginal (sangrado escaso que no requiere el uso de toalla sanitaria o máximo una por día) o descarga disruptiva (sangrado que requiere el uso de 2 o más toallas

sanitarias por día).

El control se hizo al final de cada ciclo, e incluyó examen físico, toma de presión arterial, peso e información sobre efectos colaterales, así como la valoración de la presencia o no de acné.

Se emplearon métodos de estadística descriptiva, para analizar los efectos del tratamiento sobre los parámetros más importantes. Se utilizó inducción estadística paramétrica y no paramétrica.

**RESULTADOS**

**Edad:** Las mujeres incluidas en este estudio se encontraban entre los 15 y 44 años y se agruparon en clases de 4 años, el 89,34% de la población estudiada tenía entre los 15 y 29 años (109 mujeres).

**Antecedentes obstétricos**

El 66,39% de las mujeres eran nuligestas y el 31,97% tenían antecedentes gestacionales, en promedio entre 1 y 2 embarazos, siendo el límite superior de seis. Un 1,64% sin registro.

El tiempo transcurrido entre el último embarazo y la primera consulta, en la mayor parte de las pacientes (62,29%) fue más de seis meses.

Es importante hacer resaltar que el 50,82% no usaba ningún método anticonceptivo, sólo el 31,97% había utilizado anticonceptivos orales y el 9,84% método de barrera.

La distribución porcentual de este 31,97% que utilizaban AO según la dosis del estrógeno fue del 20,49% para anticonceptivo oral combinado con dosis < de 50 µg y el 11,48% con dosis de estrógeno > de 50 µg.

Otra variable que se analizó en el tipo de anticonceptivo oral utilizado fue si era monofásico o trifásico.

Se observó que el 28,69% utilizaban un AO monofásico y sólo el 3,28% correspondió a trifásicos.

Ello se corresponde a las recomendaciones actuales en lo referente a los anticonceptivos orales que deben ser combinados monofásicos y con dosis de estrógeno menor a 50 µg.

**Características previas del ciclo menstrual**

En lo referente a la duración del ciclo menstrual el 81,96% (100 mujeres) de la muestra tenían ciclos menstruales regulares, con una duración entre 28 y 30 días en el 61,47% - 75 mujeres (Figura 1).

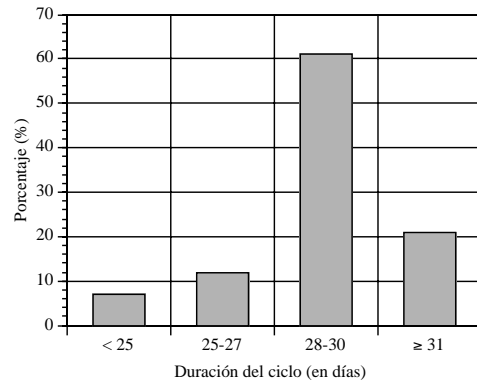


Figura 1. Duración del ciclo en días.

En la Figura 2 se destaca que la duración del sangrado menstrual pre-estudio variaba entre 2 y 8 días, presentando el 90,16% (110 mujeres) de la muestra una duración entre 3 y 5 días.

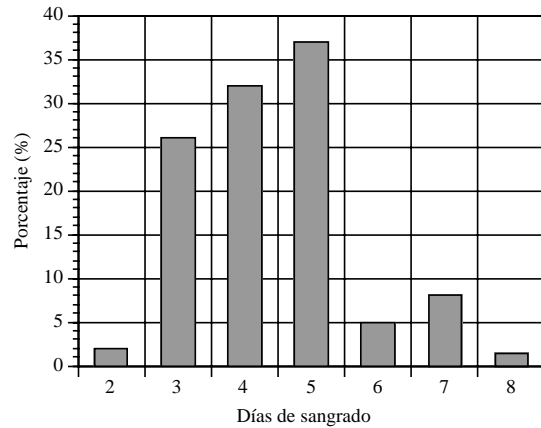


Figura 2. Días de sangrado.

En cuanto a la cantidad del sangrado el 81,14% (89 mujeres) refirió que era moderado (Figura 3).

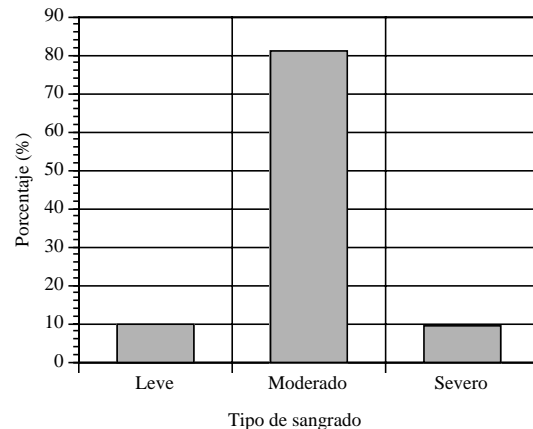


Figura 3. Tipo de sangrado.

### Examen físico

El 9,84% (12 mujeres) de la población de estudio presentaba acné para el inicio del mismo.

El 66,39% (81 mujeres) pesaba entre 50 y 64 kg.

Los datos estadísticos en relación al peso aparecen en el Cuadro 1. Como se puede apreciar el valor medio corresponde a  $56,56 \pm 7,83$  (DE).

Cuadro 1

Estadísticas para el peso inicial (kg)

Media	56,56
Error típico	0,79
Mediana	55,50
Moda	53,00
Desviación estándar	7,83
Varianza	61,30
Rango	44,00
Mínimo	38,00
Máximo	82,00

En el Cuadro 2 se encuentra plasmada la descripción estadística de la tensión arterial.

Cuadro 2

Estadísticas para la tensión arterial	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Media	109,48	72,47
Error típico	1,09	0,97
Mediana	110,00	70,00
Moda	110,00	70,00
Desviación estándar	10,77	9,55
Varianza	115,92	91,15
Rango	70,00	50,00
Mínimo	80,00	50,00
Máximo	150,00	100,00

### Visitas controles

Para el 62,3% (76 mujeres) de los casos el control se efectuó hasta el 6° ciclo (Figura 4).

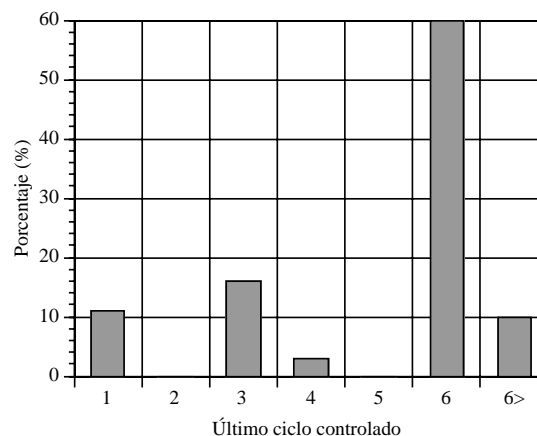


Figura 4. Último ciclo controlado.

Se determinó que en el 96,67% (118 mujeres) de los casos no hubo ningún cambio significativo en los parámetros estudiados con un nivel de confianza del 95% después del primer ciclo, de aquí, que se tomó la decisión de analizar los datos para el último ciclo controlado.

### Inicio del anticonceptivo oral

Como se demuestra en el Cuadro 3, el 75,4% (92 mujeres) de la muestra inició la toma del AO el primer día de la menstruación, el 24,6% (30 mujeres) lo hizo entre el 2° y 5° día.

Cuadro 3

Día de la menstruación	%	N° Casos
1	75,41	92
2	8,19	10
3	3,28	4
4	0,00	0
5	13,12	16

### Características del ciclo menstrual

Toda la muestra presentó ciclos regulares durante el tratamiento. No se presentó ningún caso de amenorrea.

En lo relativo a la duración, el 100% (122 casos) presentó un sangrado menstrual que duró entre 3 y 5 días (Figura 5), lo que fue estadísticamente significativo con respecto a la evaluación inicial.

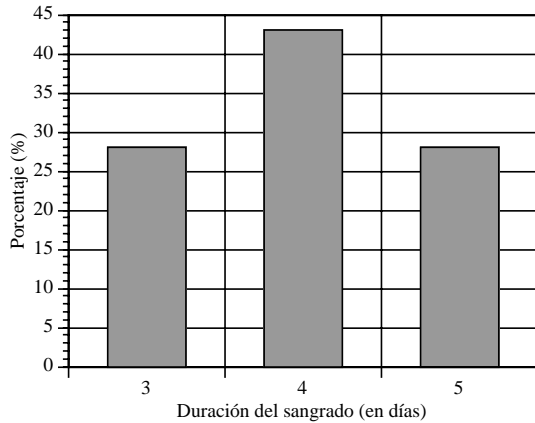


Figura 5. Duración del sangrado (en días).

Antes del uso del AO el 90,16% presentaba el sangrado con la misma duración.

En lo referente a cantidad de sangre menstrual durante la toma del AO con respecto al presentado antes de la ingesta, cambió significativamente desde una perspectiva estadística con un nivel de confianza del 95%. El 68,03% (83 mujeres) fue por deprivación, moderado, como puede verse en la Figura 6, donde se aprecia además que un mayor número de usuarias presentaron sangrado leve.

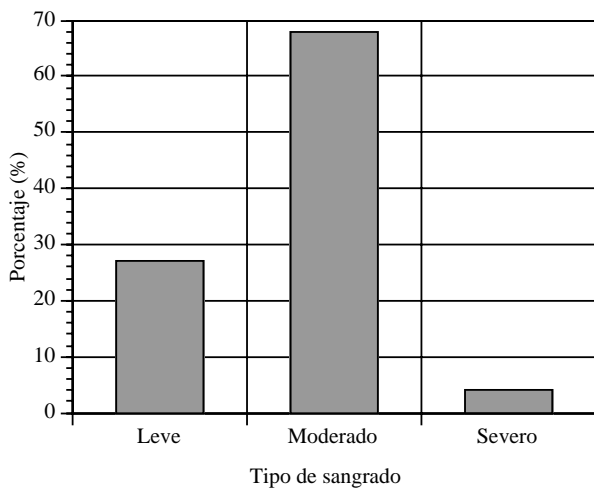


Figura 6. Tipo de sangrado.

El 32,78% (40 mujeres) de la muestra presentó manchado intermenstrual y un 4,92% sangrado por disrupción, porcentaje que disminuyeron de forma estadísticamente significativa a partir del segundo ciclo.

Otro aspecto que se analizó fue el momento de aparición de la menstruación después de haber tomado la última tableta y ello ocurrió entre el primero y el cuarto día. El 57,38% tuvo su menstruación a partir del segundo día después de haber finalizado el ciclo como se aprecia en la Figura 7.

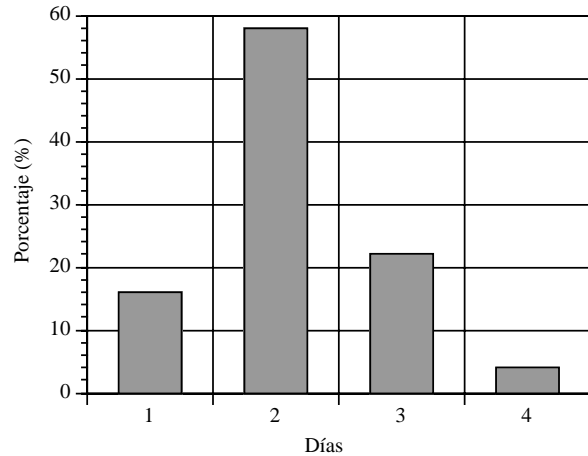


Figura 7. Días.

**Examen físico**

Todas las pacientes que presentaban acné antes del estudio, tuvieron mejoría acentuada o desaparición completa.

El 63,11% de la muestra estudiada tuvo un peso entre 50-64 kg. Al emplear la prueba para estudiar la diferencia entre 2 poblaciones, no se encontró que el peso antes del tratamiento y durante el mismo hubiese cambiado significativamente con un nivel de confianza del 95%.

En el Cuadro 4 se muestra la descripción estadística del peso durante el tratamiento.

Cuadro 4

Estadísticas para el peso final (kg)	
Media	56,98
Error típico	0,82
Mediana	55,50
Moda	54,00
Desviación estándar	8,13
Varianza	66,14
Rango	50,00
Mínimo	38,00
Máximo	88,00

Tampoco se encontró ningún cambio significativo con un nivel de confianza del 95% en los datos de tensión arterial antes y después del tratamiento (Cuadro 5).

Cuadro 5

Estadística para la tensión arterial	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Media	110,78	70,98
Error típico	1,01	0,83
Mediana	110,00	70,00
Moda	110,00	70,00
Desviación estándar	9,86	8,16
Varianza	97,14	6,57
Rango	50,00	50,00
Mínimo	90,00	50,00
Máximo	140,00	100,00

### Efectos colaterales

El 72,92% (89 mujeres) de la muestra no presentó efectos colaterales al tratamiento, mientras que el 27,08% refirió algún efecto colateral. El 2,46% (3 mujeres) abandonó el tratamiento debido a los mismos, mientras que el resto mostró tolerancia a estos. El 3,28% presentó cefalea, 2,46% náuseas y 2,46% acusó hipersensibilidad mamaria y para finalizar no se reportó ningún embarazo, la efectividad fue del 100%.

### DISCUSIÓN

Los resultados derivados de este estudio abierto multicéntrico señalan que la reducción en la dosis de EE a 20 microgramos, permite todavía una máxima eficacia y una buena aceptabilidad, adecuado control del ciclo con reducción favorable en lo referente

a cantidad y duración del sangrado menstrual. El manchado intermenstrual que se presentó en algunos casos al inicio del tratamiento, desapareció en ciclos posteriores.

Fue bien tolerado con una baja incidencia de efectos colaterales y no indujo cambios en la tensión arterial ni en el peso corporal. No se reportaron casos de embarazos. Todo ello nos permite concluir que el combinado EE a 20 µg y 150 µg de desogestrel representa un AO eficaz, con buena tolerancia y excelente control del ciclo.

### REFERENCIAS

1. Poller L. Oral contraceptives, blood clotting and thrombosis. *Br Med Bull* 1978;34:151-156.
2. Ludwig M. A position paper on the relation between oral contraceptives and blood coagulation. *Contraception* 1979;20:257-261.
3. Böttiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease; effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980;i:1097-2101.
4. Fotherby K. Effect of oral contraceptives on serum lipids and cardiovascular disease. *Br J Family Planning* 1985;11:86-91.
5. Vessey MP. Female hormones and vascular disease. *Br J Family Planning* 1980;Suppl 6: 1-12.
6. Comparato MR, Yabur JA, Bajares M. Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 µg ethinil estradiol and 150 µg desogestrel in Latin-American woman. *Kluwer Academic Publisher Netherlands* 1998;14:15-26.
7. Comparato MR. Anticonceptivos orales. En: Rodríguez Armas O, Santiso Galvez R, Calventi V, editores. Libro texto de FLASOG. Caracas: Editorial Ateproca, 1996.p.557-570.
8. Benagiano G, Primiero F. Multicentre clinical trial of an oral contraceptive with desogestrel plus 20 µg ethynilestradiol in Italy. En: Newton J, editor. A new era in low dose oral contraception United Kingdom: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1990:55.
9. Lammers P, op ten Berg M. Phase III Clinical trial with a new oral contraceptive containing 150 µg desogestrel and 20 µg ethynilestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70: 497-500.