

## Trabajos Originales

# Beneficios no anticonceptivos de 0,02 mg de etinilestradiol/2 mg de acetato de clormadinona administrados en un régimen de 24+4 días

Hans Peter Zahradnik <sup>1</sup>, Aida Hanjalic - Beck <sup>1</sup>, Andrea Schilling Redlich <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Endocrinología y Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Freiburg, Freiburg, Alemania. <sup>2</sup> Unidad de Atención Integral del Adolescente, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar la influencia sobre las molestias emocionales y físicas (beneficios no anticonceptivos) experimentadas durante el primer año de uso de un anticonceptivo oral combinado (AOC) que contiene 0,02 mg de etinilestradiol (EE) y 2 mg de acetato de clormadinona (ACM) administrado en un régimen de 24 + 4 días de placebo. **Diseño del estudio:** Análisis adicional de las sensaciones subjetivas registradas en los diarios de 1665 participantes de un estudio de Fase III multicéntrico, no controlado, de administración múltiple, después de 13 ciclos de EE/ACM en un régimen de administración de 24 + 4 días, publicado previamente. **Resultados:** Se informó de menor frecuencia de molestias emocionales y físicas en el ciclo de medicación 13 en comparación con los datos en la admisión y en el ciclo 1. La incidencia de ánimo depresivo se redujo en 84,5% y 72,2% respectivamente, y la irritabilidad en 87,3% y 66,0%. Las cefaleas se redujeron en 75,5% y 74,7%, las molestias mamarias en 77,1% y 66,1%, y la dismenorrea preexistente en 77,9% y 67,6% respectivamente. El abandono prematuro del estudio a causa de las molestias fue marginal, y el perfil del sangrado fue aceptable. **Conclusiones:** Un AOC de baja dosis que contiene 0,02 mg de EE + 2 mg de ACM, administrado en un régimen de 24 + 4 días, reduce significativamente la mayor parte de las molestias emocionales y físicas que se presentan durante los ciclos espontáneos de las mujeres, y se combina con un adecuado perfil de sangrado.

**PALABRAS CLAVE:** *Acetato de clormadinona, etinilestradiol en dosis baja, régimen de 24+4 días, beneficios no anticonceptivos, beneficios emocionales, control del ciclo*

## SUMMARY

**Objective:** To demonstrate the influence on physical and psychological complaints during the first year of intake of the combined oral contraceptive (COC) 0.02 mg ethinylestradiol (EE)/2 mg chlormadinone acetate (CMA), administered in a regimen of 24 days of CMA/EE intake followed by 4 days of placebo intake. **Study design:** The subjective feelings of non-contraceptive benefits registered in women's diaries of 1,665 subjects participating in a multicentre, uncontrolled, multiadministration, Phase III trial, published elsewhere, were analyzed post-hoc after 13 cycles of EE/CMA in a 24 +4 days intake regimen. **Results:** Emotional complaints were reported less frequently at medication cycle 13 compared with admission and cycle 1. Depressive mood was reduced by 84.5% and 72.2%, irritability by 87.3% and 66.0%; physical complaints were also reduced: headaches by 75.5% and 74.7%, breast discomfort by 77.1% and 66.1%; pre-existing

dysmenorrhea by 77.9% and 67.6%. Premature termination due to complaints was only marginal, the bleeding profile was accepted. *Conclusions:* The low-dose COC, 0.02 mg EE/2 mg CMA, administered in a 24 +4 day regimen, reduces significantly most of the emotional and physical complaints occurring during spontaneous cycles of women, combined with an adequate bleeding profile.

**KEY WORDS:** *Chlormadinone acetate, low-dose ethinylestradiol, 24 +4-day regimen, non-contraceptive benefits, emotional benefits, cycle control*

## INTRODUCCIÓN

Como actualmente las mujeres tienen un número menor de embarazos y experimentan más ciclos menstruales, los síntomas premenstruales y las molestias cíclicas son un motivo creciente de preocupación en la práctica clínica. Kjerulff y cols (1), calificaron a estos síntomas como "trastornos menstruales" e informaron que son los problemas ginecológicos crónicos de más alta prevalencia entre las mujeres estadounidenses entre los 18 y los 50 años de edad. La incidencia y la intensidad de los síntomas cíclicos hormono-dependientes son especialmente elevadas entre las mujeres jóvenes y las adolescentes (2,3). Los anticonceptivos orales combinados (AOC) suelen utilizarse en forma terapéutica para el manejo de estos síntomas. Sin embargo, los regímenes de administración de AOC de 21+7 días, (diseñados originalmente hace 50 años para imitar el ciclo menstrual natural de la mujer, ofreciendo la tranquilidad de que no se había presentado un embarazo), debido a su intervalo libre de píldora relativamente largo, en ocasiones no son capaces de suprimir lo suficiente la función ovárica necesaria para que se reduzcan las molestias cíclicas hormono-dependientes. La continuación, la persistencia o incluso el empeoramiento de estas molestias típicas con los AOC son las razones más frecuentes para el abandono del método anticonceptivo y por ello tienen un impacto negativo sobre el cumplimiento y la eficacia de la anticoncepción. Mejorar las tasas de cumplimiento, sobre todo entre las adolescentes, es hoy el principal objetivo de los nuevos diseños de la anticoncepción hormonal.

Un abordaje terapéutico dirigido a eliminar estos síntomas es el uso de un régimen de toma continua (4,5,6), que ha sido adoptado por algunas mujeres, principalmente en Europa y EEUU, pero no por un alto número de usuarias en el resto del mundo. Las razones para esto, pueden tener que ver con creencias existentes sobre la salud, razones antropológicas o religiosas o la falta de la seguridad de la ausencia de un embarazo, que proporciona un sangrado mensual por privación. Un abordaje alternativo para reducir los síntomas cíclicos hormo-

no-dependientes, sin perder con ello el sangrado mensual tranquilizador, es reducir el intervalo libre de hormonas mediante la prolongación del periodo de toma de la píldora activa a 24 días.

Los regímenes de 24+4 días han demostrado una supresión ovárica más pronunciada en comparación con el régimen estándar de 21+7 días, disminuyendo el efecto de rebote de la hormona foliculo-estimulante y el 17- $\beta$ -estradiol, reduciendo las probabilidades de desarrollo folicular, y tienen por ello un bajo índice de Pearl (7-10).

Además, con la toma de la píldora continua durante 28 días, se reduce la posibilidad de que sobrevenga una ovulación de escape debido a la omisión de píldoras al comienzo o al final del periodo de píldora activa. Por otro lado, la dosis de estrógeno de los AOC ha venido disminuyendo de forma sostenida desde su creación. Las denominadas formulaciones de "baja dosis" de los AOC, en las cuales el contenido de etinilestradiol (EE) se reduce a 0,02 mg, han demostrado buena eficacia y mejoría en la seguridad (11), lo cual ha llevado a los grupos de trabajo europeos a recomendar su uso (12,13).

Las dos estrategias de acortar el intervalo libre de hormonas y de bajar la dosis de EE se emplearon para desarrollar una nueva formulación compuesta por 0,02 mg de EE/2 mg de acetato de chlormadinona (ACM) que se toma durante los primeros 24 días de un ciclo artificial, seguidos de 4 días de placebo. Los resultados del estudio de Fase III de eficacia y seguridad, de 13 ciclos de seguimiento, fueron publicados por Brucker y cols en el 2010 (14).

El objetivo de la actual investigación fue describir la influencia sobre las molestias emocionales y físicas (beneficios no anticonceptivos) de un AOC de baja dosis que contiene 0,02 mg de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días experimentadas por las participantes del estudio de Fase III a través de un análisis adicional, a lo previamente publicado, de los datos obtenidos de los primeros 13 ciclos de medicación.

La combinación de EE y ACM, en un régimen de 21 días ya se ha usado con éxito desde inicios de los años noventa. La eficacia anticonceptiva y la seguridad de esta formulación, así como sus beneficios

terapéuticos adicionales no anticonceptivos, están bien documentados (15-21).

## PACIENTES Y MÉTODO

*Diseño del estudio.* Los datos pertinentes para esta publicación se derivan de análisis estadísticos adicionales de los datos subjetivos e individuales, registrados sin influencia del investigador, contenidos en los diarios personales de los primeros 13 ciclos de medicación de un estudio de Fase III multicéntrico, no controlado, de administración múltiple, de eficacia y seguridad a largo plazo, llevado a cabo en 68 centros en nueve países europeos (14).

El estudio estuvo compuesto por un estudio principal en el cual se exploraron la eficacia anticonceptiva y la seguridad, y un estudio secundario dermatológico en el cual se investigaron los efectos de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM sobre el acné y la seborrea. Los análisis actuales no fueron parte del plan original del estudio, no se definieron como objetivos y no se han publicado previamente.

*Participantes del estudio.* El estudio incluyó participantes sanas con edades de 18-35 años (fumadoras) o 18-40 años (no fumadoras) con un índice de masa corporal (IMC)  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> y con tres ciclos menstruales regulares antes de la admisión, y que habían expresado su necesidad de anticoncepción. Se excluyeron del estudio las madres lactantes, las mujeres embarazadas, aquellas que tuvieran alguna dependencia a drogas o hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes del medicamento, las que hubieran utilizado AOC en los tres meses previos y las que hubieran participado en algún estudio de investigación de medicamentos y/o dispositivos dentro de los 30 días anteriores a la visita de admisión.

*Definiciones y análisis estadístico.* El conjunto de seguridad incluyó a todas las participantes que tomaron por lo menos una dosis de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM. Todos los resultados que aparecen en este artículo se presentan en comparación con los datos obtenidos en la admisión y los datos del primer ciclo. Los antecedentes obtenidos en el momento de la admisión se recopilaron y valoraron de forma retrospectiva para los últimos tres meses que precedieron inmediatamente a la fase de la medicación. Se dan los datos de la admisión y los de los ciclos 1, 3, 6, y 13.

Los eventos adversos (EA) que se presentaron durante la fase de la medicación se valoraron usando un diario para cada ciclo.

El porcentaje de mujeres que sufría de un síntoma en particular siempre se relacionó con el número presente en la admisión (n=1665). Además se suministra la información relacionada con el

ciclo sobre el número de deserciones del estudio —debido al síntoma específico bajo análisis o por otras razones—, así como la cantidad de información faltante relacionada con síntomas. A partir de esta información se calculó el deterioro sintomático absoluto dentro del grupo completo y tomaron en consideración las 1665 mujeres en cada fase de medicación. La presencia de síntomas en el ciclo 13 se compara con el antecedente de síntomas en la admisión en aras de la integridad de la inclusión de los datos, pero se reconoce que los datos de la admisión empleados para estos cálculos pueden estar sesgados, porque ellos son un acumulado de los 3 ciclos que transcurrieron sin medicación antes del tratamiento.

Todos los datos se analizaron usando parámetros de localización y medidas de dispersión o frecuencias absolutas y relativas, de acuerdo con la pertinencia. Los eventos adversos se codificaron por término preferido (MedDRA versión 8.1).

El control del ciclo se analizó usando el método del periodo de referencia (PR) de 90 días recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y fue publicado por Brucker y cols (14). Aquí, los datos de sangrado se han sometido a análisis ulteriores para calcular probabilidades de aparición y duración de sangrado cíclico. El sangrado por privación se definió como el primer sangrado vaginal de uno o más días de duración que se inició dentro de los 7 días siguientes a la toma de la última tableta con sustancia activa y fue seguido por 2 días consecutivos sin sangrado. Se consideró deserción o retiro del estudio antes de tiempo cualquier salida antes de completar los 13 ciclos.

Todos los datos presentados en Figuras 1, 2, 3 y 4 (reducción de las molestias psicológicas cíclicas, reducción de las molestias físicas, reducción de la dismenorrea y motivos de interrupción de la fórmula), se expresan como el porcentaje de mujeres en relación con el número total de mujeres del conjunto de seguridad (n=1665). Los datos de incidencia de los síntomas y los datos desconocidos de síntomas son específicos del ciclo. Los datos de deserción son acumulativos, es decir, hasta un ciclo en particular inclusive. *Admisión:* Datos retrospectivos agrupados de 3 meses. *Incidencia:* Porcentaje total de mujeres que informan de un síntoma específico en un ciclo de medicación específico, cualquiera que sea la intensidad. *Desconocido:* Participantes con datos faltantes para un síntoma específico en un ciclo de medicación específico. *Deserciones:* Participantes que se retiraron del estudio antes de tiempo a causa de un síntoma específico hasta un ciclo de medicación inclusive (acumulativo).

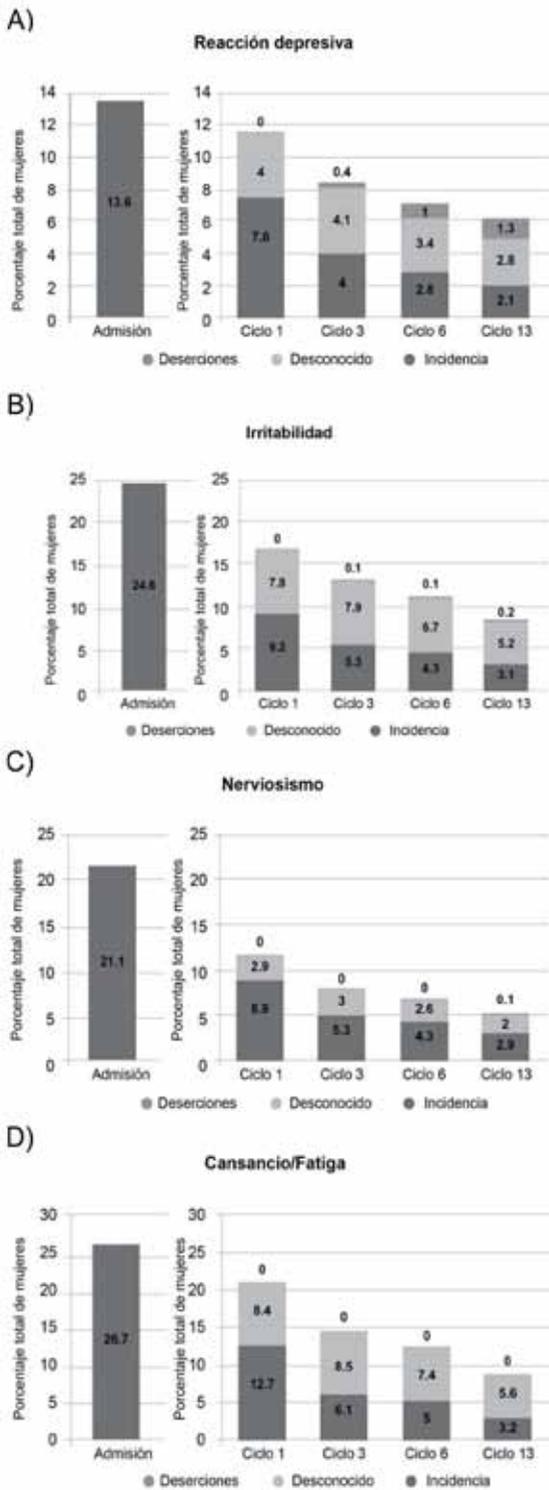


Figura 1 (A, B, C, D). Reducción de las molestias psicológicas cíclicas, hormono-dependientes (molestias registradas subjetivamente)

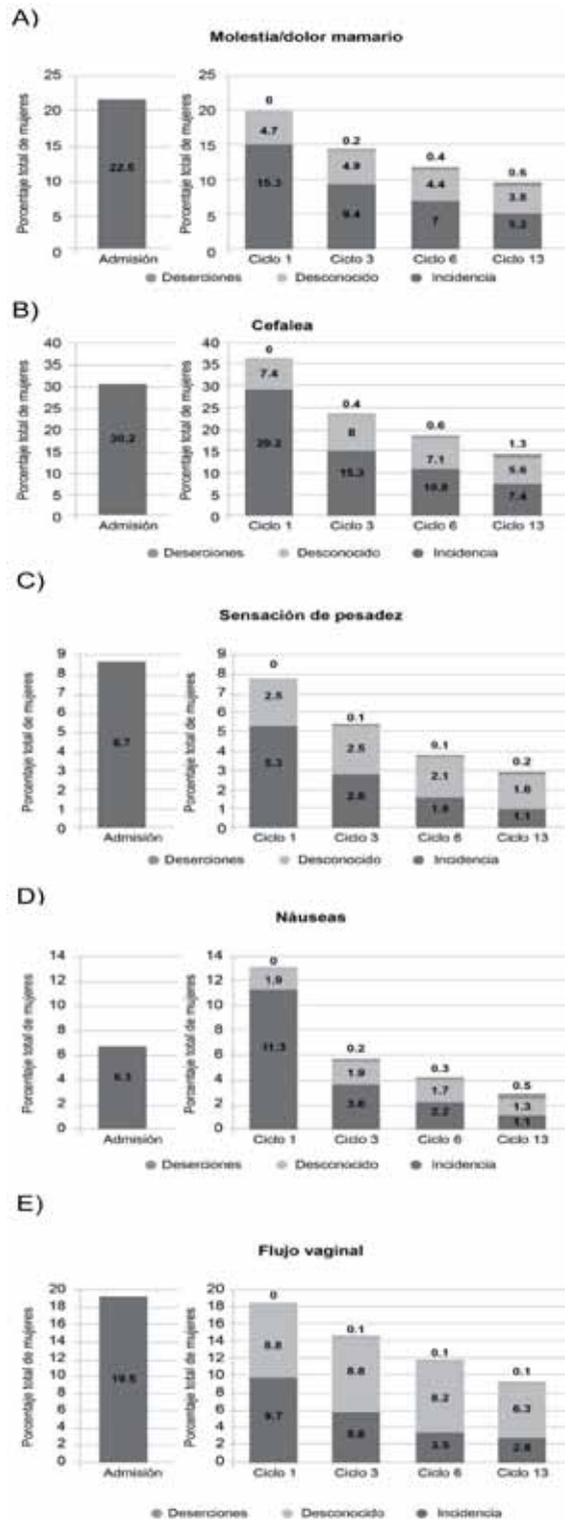


Figura 2 (A, B, C, D, E). Reducción de las molestias físicas típicas hormono-dependientes

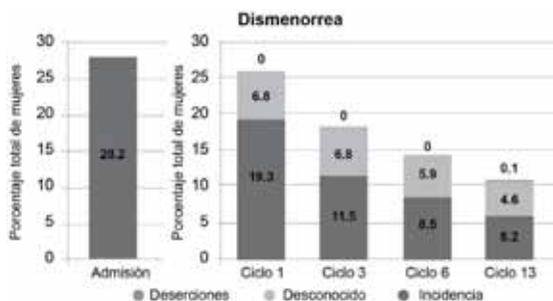


Figura 3. Reducción de la dismenorrea.

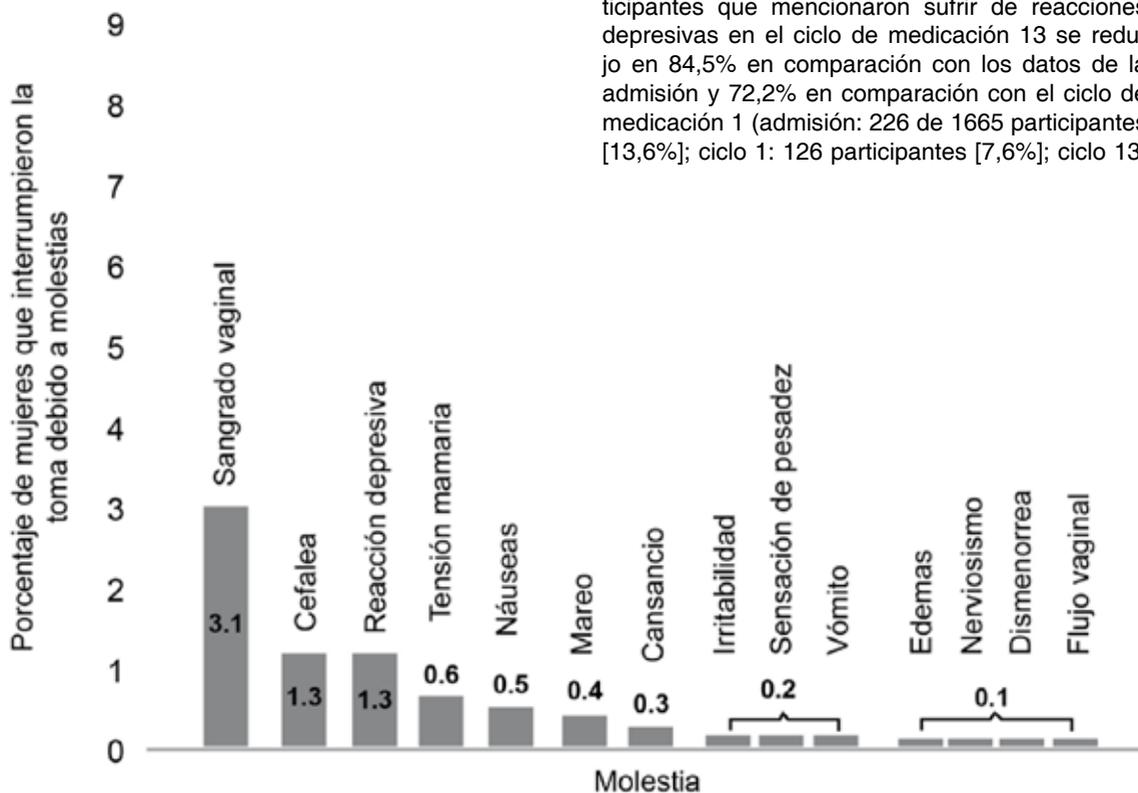


Figura 4. Motivos de interrupción del uso de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM hasta el ciclo 13 de medicación inclusive.

## RESULTADOS

**Población del estudio.** El conjunto de seguridad estuvo compuesto por 1665 participantes que tomaron por lo menos una tableta activa. Las participantes del estudio tenían una edad promedio de 26 años y un IMC promedio de 22 kg/m<sup>2</sup> (14).

**Seguridad.** El AOC fue bien tolerado, y la mayoría de los EA fueron de intensidad leve a moderada. La mayoría de los EA fueron observados en los ciclos 1 y 2 y disminuyeron a lo largo del período de observación (14). Reducción de las molestias emocionales típicas durante el ciclo hormonal. El número de participantes que experimentaron molestias emocionales de reacción depresiva, irritabilidad, nerviosismo, mareo y cansancio/fatiga durante el ciclo hormonal, se redujo de forma gradual y continua desde la admisión hasta el ciclo de medicación 13 y desde el ciclo de medicación 1 hasta el ciclo de medicación 13. (Figura 1, paneles A-D)

**Reacciones depresivas.** La proporción de participantes que mencionaron sufrir de reacciones depresivas en el ciclo de medicación 13 se redujo en 84,5% en comparación con los datos de la admisión y 72,2% en comparación con el ciclo de medicación 1 (admisión: 226 de 1665 participantes [13,6%]; ciclo 1: 126 participantes [7,6%]; ciclo 13:

35 participantes [2,1%]; 21 de 1665 participantes (1,3%) se retiraron del estudio antes de tiempo debido a una reacción depresiva.

**Irritabilidad, nerviosismo, y/o cansancio/fatiga.** Las declaraciones concernientes a los siguientes síntomas se redujeron en el ciclo de medicación 13 en comparación con los datos de la admisión y los

del ciclo 1, respectivamente:

1. Irritabilidad: reducción de 87,3% y 66% (admisión: 410 de 1665 participantes [24,6%]; ciclo 1: 153 participantes [9,2%]; ciclo 13: 52 participantes [3,1%]);

2. Nerviosismo: reducción de 86,1% y 66,9% (admisión: 352 de 1665 participantes [21,1%]; ciclo 1: 148 participantes [8,9%]; ciclo 13: 49 participantes [2,9%]).

3. Cansancio/fatiga: 87,8% y 74,5% (admisión: 444 de 1665 participantes [26,7%]; ciclo 1: 212 participantes [12,7%]; ciclo 13: 54 participantes [3,2%])

El número de participantes que se retiraron del estudio antes de tiempo como resultado de irritabilidad y/o nerviosismo fue de tres (0,2%) y una (0,1%), respectivamente. Ninguna participante terminó el estudio antes de tiempo debido a cansancio/fatiga.

*Reducción de las molestias físicas típicas durante el ciclo hormonal.* El número de participantes que registró molestias físicas como cefalea, molestias/dolor mamario, sensación de pesadez, náuseas y/o flujo o descarga vaginal, típicas de la supresión hormonal, se redujo de forma gradual y continua desde la admisión hasta el ciclo de medicación 13 y desde el ciclo de medicación 1 hasta el ciclo de medicación 13. (Figura 2, paneles A-E)

1. Cefalea: Las participantes que informaron sufrir de cefalea en el ciclo de medicación 13 se redujeron en 75,5% en comparación con los datos de la admisión y 74,7% en comparación con los datos del ciclo de medicación 1 (admisión: 502 de 1665 participantes [30,2%]; ciclo 1: 487 participantes [29,2%]; ciclo 13: 123 participantes [7,4%]). El número de participantes que se retiró del estudio antes de tiempo debido a cefalea fue de 22 de las 1665 participantes (1,3%).

2. Molestias mamarias, sensación de pesadez, náuseas y/o flujo vaginal: Se informó que estos síntomas se habían reducido en el ciclo de medicación 13 en comparación con la admisión y el ciclo 1 respectivamente: molestias mamarias con reducción de 77,1% y 66,1% (admisión: 375 de 1665 participantes [22,5%]; ciclo 1: 254 participantes [15,3%]; ciclo 13: 86 participantes [5,2%]). Sensación de pesadez: reducción de 87,6% y 79,8% (admisión: 145 de 1665 participantes [8,7%]; ciclo 1: 89 participantes [5,3%]; ciclo 13: 18 participantes [1,1%]). Náuseas: reducción de 81,9% y 89,9% (admisión: 105 de 1665 participantes [6,3%]; ciclo 1: 188 participantes [11,3%]; ciclo 13: 19 participantes [1,1%]). Flujo vaginal: reducción de 85,8% y 71,6% (admisión: 324 de 1665 participantes [19,5%]; ciclo 1: 162 participantes [9,7%]; ciclo 13: 46 participantes [2,8%]). Las participantes que se retiraron del estudio antes de tiempo como resultado de molestias mamarias, sensación de pesadez, náuseas y/o flu-

jo fueron 10 (0,6%), 3 (0,2%), 8 (0,5%) y 2 (0,1%), respectivamente

*Dismenorrea* (Figura 3). La queja de dismenorrea por parte de las participantes del estudio se redujo de forma gradual y continua a lo largo de los 13 ciclos de medicación. Experimentaron dismenorrea 77,9% y 67,6% menos participantes en el ciclo de medicación 13 en comparación con los datos de la admisión, y los del ciclo de medicación 1, respectivamente (admisión: 470 de 1665 participantes [28,2%]; ciclo 1: 321 participantes [19,3%]; ciclo 13: 104 participantes [6,2%]; Figura 3). Sólo una participante se retiró del estudio antes de tiempo a causa de dismenorrea (0,1%)

*Perfil del sangrado.* La mayoría de los sangrados por privación (73,4%) fueron descritos como leves a moderados; el número promedio de días entre la ingesta de la última pastilla activa en un ciclo y el inicio del sangrado fue de 3 días. Con una probabilidad de 84%, las mujeres pueden esperar tener un episodio de sangrado cíclico al final de la fase de tratamiento con 0,02 mg de EE/2 mg de ACM, en un régimen de 24+4 días, entre el día 18 del ciclo actual y el día 4 del siguiente ciclo de tratamiento. Con una probabilidad de 85%, las mujeres pueden esperar tener por lo menos un día de sangrado durante el periodo de tiempo usualmente esperado es decir, del día 24 del ciclo actual al día 4 del siguiente ciclo de tratamiento (Tabla I). Tener un comienzo regular pero individual de los episodios de sangrado importante en el mismo día ( $\pm 2$  días) de cada período de tratamiento tiene una probabilidad de 71%.

*Abandono prematuro del estudio* (Figura 4). Sólo tuvo lugar una interrupción marginal del uso de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM dentro de los primeros 13 ciclos: 52 participantes (3,1%) se retiraron del estudio debido a anomalías del sangrado y 129 (7,7%) debido a eventos adversos atribuidos al AOC (principalmente cefalea [22 participantes; 1,3%] y ánimo depresivo [21 participantes; 1,3%]).

## DISCUSION

La eficacia anticonceptiva de los AOC de un régimen de administración de 24+4 días está ampliamente descrita en la literatura, pero no así los beneficios sobre los típicos síntomas hormono-dependientes con respecto a datos basales.

El análisis adicional que presentamos aquí sirve como adjunto a los datos de seguridad y eficacia de Brucker y cols (14), por cuanto arroja información sobre la incidencia de los síntomas emocionales y físicos, generalmente hormono-dependientes, durante los primeros 13 ciclos de medicación.

Los datos de la admisión, que se evaluaron de

**Tabla I**  
**EPISODIOS DE SANGRADOS CÍCLICOS**

| Ciclo de medicación | Número general de ciclos | Número de ciclos evaluables | Participantes con exactamente un sangrado importante entre el día 18 (envase actual) y el día 4 (envase siguiente) |      | Participantes con por lo menos un día de sangrado entre el día 24 (envase actual) y el día 4 (envase siguiente) |      |
|---------------------|--------------------------|-----------------------------|--|------|---|------|
|                     |                          |                             | n  | %    | n   | %    |
| 1                   | 1.629                    | 1.581                       | 1.344  | 85   | 1.396   | 88,3 |
| 2                   | 1.561                    | 1.542                       | 1.332  | 86,4 | 1.355   | 87,9 |
| 3                   | 1.527                    | 1.506                       | 1.301  | 86,4 | 1.320   | 87,6 |
| 4                   | 1.485                    | 1.449                       | 1.222  | 84,3 | 1.226   | 84,6 |
| 5                   | 1.422                    | 1.409                       | 1.172  | 83,2 | 1.179   | 83,7 |
| 6                   | 1.392                    | 1.368                       | 1.157  | 84,6 | 1.161   | 84,9 |
| 7                   | 1.351                    | 1.322                       | 1.128  | 85,3 | 1.121   | 84,8 |
| 8                   | 1.294                    | 1.275                       | 1.058  | 83   | 1.055   | 82,7 |
| 9                   | 1.265                    | 1.258                       | 1.075  | 85,5 | 1.077   | 85,6 |
| 10                  | 1.245                    | 1.221                       | 1.000  | 81,9 | 998   | 81,7 |
| 11                  | 1.213                    | 1.202                       | 998  | 83   | 993   | 82,6 |
| 12                  | 1.199                    | 1.184                       | 986  | 83,3 | 985   | 83,2 |
| 13                  | 1.167                    | 1.140                       | 939  | 82,4 | 938   | 82,3 |
| General             | 17.750                   | 17.457                      | 14.710   | 84,3 | 14.804  | 84,8 |

forma retrospectiva a partir de los 3 meses previos al tratamiento dan una impresión muy interesante sobre la experiencia subjetiva de las mujeres, cuando se les pregunta sobre las molestias que experimentan durante el ciclo, aunque pudieran estar sesgadas para el establecimiento de la comparación directa con la valoración diaria de las molestias acaecidas durante los ciclos de medicación posteriores, ya que los datos obtenidos durante la fase de la medicación se valoraron de forma prospectiva usando un diario ( todos los ciclos son comparables ya que fueron registrados durante un marco temporal equivalente (ej: ciclo 1 vs. ciclo 13).

La prevalencia de los síntomas se redujo en grado sustancial en el ciclo de medicación 13 en comparación tanto con los datos agrupados de la admisión y los datos del ciclo de medicación 1. El grado de reducción de los síntomas varió dependiendo del síntoma, pero todos se redujeron en por lo menos 66%; la mayor reducción se observó en relación a las náuseas, que se redujeron en casi 90%.

El número de participantes que experimentaron las molestias emocionales de reacción depresiva, irritabilidad, nerviosismo mareos y cansancio/fatiga, durante el ciclo hormonal, se redujeron en forma gradual y continua desde la admisión y ciclo 1 al ciclo de medicación 13. Las reacciones depresivas en el ciclo de medicación 13 se redujeron en 84,5% en comparación con los datos de la admisión y

72,2% en comparación con el ciclo de medicación 1. Esto está en concordancia con estudios acerca de EE 30 mcg + ACM, que mostraron que la mayoría de las mujeres con síntomas de ánimo depresivo al momento basal, experimentaron una mejoría después de la administración de EE+ACM. Sólo un muy pequeño número de pacientes reportaron un empeoramiento o la aparición de problemas psicológicos durante el tratamiento con 30 mcg EE + ACM (15,16,17,22).

Un estudio doble ciego, placebo vs control, investigó la ansiedad y depresión que comúnmente ocurre en el trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Comparado con placebo, clormadinona (ACM), clínica y estadísticamente redujo la severidad de la depresión, ansiedad, antojos de comer, cambios anímicos y cólicos. ACM disminuyó el puntaje en la escala de Depresión de Hamilton en forma significativa, sin efectos clínicamente relevantes en el perfil hormonal (23).

Los datos sobre la influencia de allopregnenolona y  $\beta$ -endorfinas sobre el ánimo, y/o los modelos experimentales neuro-endocrinológicos en ratas, podrían dar la explicación farmacodinámica del efecto estabilizador sobre el ánimo que tiene el ACM combinado con EE en formulaciones anticonceptivas (24).

La incidencia de dismenorrea preexistente se redujo de 470 (28,2%) y 321 (19,3%) participantes

en la admisión y el ciclo 1, respectivamente, a 104 (6,2%) participantes en el ciclo 13. El beneficio de 0,02 mg de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días sobre la dismenorrea que se presenta aquí respalda todavía más los datos existentes que sugieren que los anticonceptivos hormonales en general, ofrecen un beneficio clínico a las mujeres que sufren de dismenorrea y que las formulaciones de AOC que contienen EE y ACM les confieren un beneficio más pronunciado (25,26). La explicación estaría dada porque el ACM muestra un efecto antiinflamatorio en el nivel del endometrio comparable al de la dexametasona. A este efecto se le puede atribuir la reducción de la síntesis de las prostaglandinas y, por consiguiente, la reducción de la contractilidad uterina, los dos fenómenos responsables de la dismenorrea (27,28).

En este estudio, 129 participantes (7,7%) citaron los síntomas típicos hormono-dependientes que se valoraron aquí como la razón para el abandono prematuro del estudio; esta tasa de deserción es similar a la observada con otras formulaciones de régimen prolongado (6,29,30,31).

Los AOC clásicos que tienen una toma de 21 días de progestágenos y EE combinada con un intervalo de 7 días libre de hormonas fueron diseñados para producir perfiles de sangrado parecidos a la "menstruación" al asegurar un marco de tiempo suficiente para una reducción del nivel de hormonas. Los AOC contemporáneos ofrecen ahora a las mujeres regímenes de toma sustancialmente diferentes. Las formulaciones en régimen de 23+5 días o en régimen de 24+4 días siguen ofreciendo un sangrado por privación en cada ciclo de medicación. Las mujeres que usan un régimen de ciclo prolongado con una toma de 84+7 días experimentan un sangrado por privación sólo cada tres ciclos, y no es de esperar que sobrevenga un sangrado por privación en los regímenes de toma continua de píldora activa. Como resultado, los datos de sangrado cíclico han dejado de ser comparables entre estos diversos regímenes de administración. Con el propósito de salvar estas diferencias, la OMS ha recomendado que se usen periodos de referencia (PR) de 90 días para la cuantificación de la incidencia del sangrado vaginal durante el uso de los anticonceptivos (32,33), lo cual facilita el establecimiento de comparaciones directas de los patrones de sangrado vaginal entre diferentes productos y regímenes anticonceptivos.

Brucker y cols (14), demostraron que el número de días y la profusión del sangrado por PR experimentados por las participantes que toman 0,02 mg

de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días son comparables con los de otros AOC de dosis bajas con un régimen de administración de 24+4 días (6). Además, este perfil del sangrado es bien tolerado, como se evidencia por una tasa de deserción de sólo 3,1% debida a irregularidades del sangrado durante el curso total del estudio (52 de 1665 participantes) (14).

A pesar de los beneficios prácticos del uso de periodos de referencia (PR) para describir los perfiles del sangrado de los AOC con diferentes regímenes de administración, las mujeres y muchos profesionales de la salud siguen comparando los perfiles del sangrado estrictamente relacionados al "ciclo" de diferentes AOC. Tomando en consideración este aspecto, aquí informamos que las mujeres que toman 0,02 mg de EE/2 mg de ACM en un régimen de 24+4 días pueden esperar un sangrado de privación al final de un "ciclo de tratamiento" con una probabilidad de 84%; que ese sangrado se presente dentro del periodo habitualmente esperado tiene una probabilidad de 85% y que sea en el mismo día de cada "ciclo" tiene una probabilidad del 71%.

## CONCLUSIONES

El análisis adicional de los datos de los diarios del estudio descrito por Brucker y cols (14), demuestra la percepción de los beneficios no anticonceptivos de un anticonceptivo hormonal que contiene baja dosis de EE (0,02 mg) y el progestágeno ACM (2 mg) administrado en un régimen de 24 + 4 días con placebo. Las molestias emocionales y físicas, típicos de las fluctuaciones hormonales, se redujeron continuamente del primer ciclo de tratamiento en adelante, y las tasas de deserción y los perfiles del sangrado estuvieron en consonancia con los de otros regímenes de administración prolongada. Por las razones aquí expuestas, esta nueva formulación ofrece el potencial de mejorar el cumplimiento entre las mujeres usuarias de AOC porque mejora su salud emocional y física. Estos convincentes datos fueron obtenidos de los registros individuales y subjetivos de los diarios de una población seleccionada de un estudio Fase III. Sería útil contar con estudios con mujeres no seleccionadas que abarquen todo el intervalo de la edad reproductiva.

---

Reconocimientos. Este estudio fue realizado y financiado por Grünenthal GmbH, Aquisgrán, Alemania. Los autores expresan su agradecimiento a Zaicom MMC Ltd, Horsham, Reino Unido, por su asistencia editorial.

---

## REFERENCIAS

1. Kjerluff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195-9.
2. Parker MA, Sneddon AE, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG* 2010;117:185-92.
3. Cakir M, Mungan I, Karakas T, Giriskan I, Okten A. Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. *Pediatr Int* 2007;49:938-42.
4. Sulak PJ, Cressman BE, Waldrop E, Holleman S, Kuehl TJ. Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. *Obstet Gynecol* 1997;89:179-83.
5. Sulak PJ, Kuehl TJ, Ortiz M, Shull BL. Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1142-9.
6. Kwiecien M, Edelman A, Nichols MD, Jensen JT. Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. *Contraception* 2003;67:9-13.
7. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 1996;54:71-7.
8. 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.
9. 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 micrograms ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 2004;70:191-8.
10. Nakajima ST, Archer DF, Ellman H. Efficacy and safety of a new 24-day oral contraceptive regimen of norethindrone acetate 1 mg/ethinyl estradiol 20 microg (Loestrin 24 Fe). *Contraception* 2007;75:16-22.
11. Gallo M, Nanda K, Grimes D, Schulz K. 20 mcg versus >20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003989.
12. Birkhauser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kuhl H, Runnebaum B. [Recommendations for oral contraception. 20th Professional Meeting of the Zurich Discussion Group, April 1998]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 1998;38:164-5.
13. Birkhauser M, Braendle W, Breckwoldt M, Keller PJ, Kuhl H, Runnebaum B. [Recommendations for oral contraception. 24th meeting of the "Zurich Discussion Circle"]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2000;40:172-5.
14. Brucker C, Hedon B, The HS, Hoeschen K, Binder N, Christoph A. Contraceptive efficacy and safety of the long-term administration of a monophasic combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate. *Contraception* 2010;81:501-9.
15. Zahradnik H, Goldberg J, Andreas J. Efficacy and safety of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara. *Contraception* 1998;57:103-9.
16. Schramm G, Steffens D. Contraceptive efficacy and tolerability of chlormadinone acetate 2mg/ethinylestradiol 0.03mg (Belara®). Results of a post-marketing surveillance study. *Clin Drug Invest* 2002;22:221-31.
17. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the CMA-containing oral contraceptive Belara: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003;67:305-12.
18. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles)--an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008;77:337-43.
19. Winkler U, Daume E, Sudik R, et al. A comparative study of the hemostatic effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg ethinylestradiol and either 2 mg chlormadinone acetate or 150 mcg desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:145-54.
20. Worret I, Arp W, Zahradnik H, Andreas J, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). *Dermatology* 2001;203:38-44.
21. Schilling A. Experiencia chilena con el uso de un anticonceptivo oral combinado de acetato de clormadinona/etinilestradiol: estudio no intervencional. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2008;73:293-8.
22. Huber JC, Heskamp ML, Schramm GA. Effect of an oral contraceptive with chlormadinone acetate on depressive mood: analysis of data from four observational studies. *Clin Drug Invest* 2008;28:783-91.
23. Contreras C, Azamar-Arizmendi G, Saavedra M, Hernandez-Lozano M. A five-day gradual reduction regimen of chlormadinone reduces premenstrual anxiety and depression: a pilot study. *Arch Med Res* 2006;37:907-13.
24. Pluchino N, Lenzi E, Merlini S, Giannini A, Cubeddu A, Casarosa E, Begliuomini S, Luisi M, Cela V, Genazzani AR. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content. *Contraception* 2009;80:53-62.
25. Schramm G, Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-containing oral contraceptive. The Contraceptive Switch Study. *Contraception* 2007;76:84-90.
26. Sabatini R, Orsini G, Cagiano R, Loverro G. Non-contraceptive benefits of two combined oral contraceptives with antiandrogenic properties among adolescents. *Contraception* 2007;76:342-7.
27. Hanjalic-Beck A, Zahradnik HP. Chlormadinone acetate: Effects on phospholipid / arachidonic acid metabolism. Poster presented at the 8th Congress The European Society of Gynecology Sept 2009 Roma, Italy.

28. Schafer WR, Fischer L; Roth K, Jullig AK, Stuckenschneider JE, Schwartz P, et al. Critical evaluation of human endometrial explants as an ex vivo model system: a molecular approach. *Mol Hum Reprod* 2011; 17:255-65.
  29. Endrikat J, Cronin M, Gerlinger C, Ruebig A, Schmidt W, Dusterberg B. Double-blind, multicenter comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of a 23-day versus a 21-day low-dose oral contraceptive regimen containing 20 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene. *Contraception* 2001;64:99-105.
  30. Endrikat J, Cronin M, Gerlinger C, Ruebig A, Schmidt W, Dusterberg B. Open, multicenter comparison of efficacy, cycle control, and tolerability of a 23-day oral contraceptive regimen with 20 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene and a 21-day regimen with 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel. *Contraception* 2001;64:201-7.
  31. Gestodene, Study, Group, 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose oral contraceptive regimen containing gestodene 60 mcg and ethinylestradiol 15 mcg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999a;4(Suppl. 2):9-15.
  32. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34:253-60.
  33. Belsey EM, Carlson N. The description of menstrual bleeding patterns: towards fewer measures. *Stat Med* 1991;10:267-84.
-