

Trabajos Originales

EXPERIENCIA CHILENA CON EL USO DE UN ANTICONCEPTIVO ORAL COMBINADO DE ACETATO DE CLORMADINONA/ETINILESTRADIOL: ESTUDIO NO INTERVENCIONAL

Andrea Schilling R.^{1*}

¹ Departamento de Ginecología y Obstetricia, Unidad de Atención Integral del Adolescente, Clínica Alemana de Santiago.

*En nombre del grupo de investigadores: Santiago: Policarpo Acuña, Patricia Aliaga, Patricio Baeza, Ernesto Bencke, Ricardo Benítez, Marcela Bertossi, Viviana Burgos, Carolina Conejero, Jorge Conejero, Diego Contreras, Pedro Daza, Tatiana Echalar, David Eisen, Paula Escobar, Roxana Faúndez, Guillermo Galán, Francisco González, Claudia Gormaz, Eghon Guzmán, Rodrigo Ibaceta, Luís Iglesias, Elizabeth Iost, Nelson Jorquera, Rodrigo Lema, Roberto Luengo, Rodrigo Macaya, Ricardo Mendoza, Mario Montoya, Jorge Olivos, Gastón Orellana, Juan Orlando, Eduardo Osorio, Jorge Robinovich, Nelson Rodríguez, Patricio Rodríguez, Gabriel Rojas, Silvio Roncone, Andrés Ross, Eduardo Salgado, Jorge Sanchez, Ma. Isabel Sanchez, Andrea Schilling, Sergio Sepúlveda, Arturo Soldati, Daniel Szewkis, Luis Tisné, Patricio Tuohy, Roderich Walton. Viña del Mar: Iván Benavides, Carmen Haddad, Alvaro Rinaldi, Juan Claud Sobrazo. Concepción: Andrea Girón, Nadia Halafi.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar en mujeres chilenas, la eficacia, tolerabilidad y seguridad del anticonceptivo Belara® (Acetato de Clormadinona 2 mg y Etinilestradiol 0,03 mg) (ACM/EE). **Métodos:** Estudio no intervencional, multicéntrico, prospectivo, de 6 ciclos de seguimiento, evaluando efectividad anticonceptiva, estabilidad de ciclo, tolerabilidad, seguridad y acción sobre peso, piel y cabello. **Resultados:** ACM/EE fue tomado por 593 mujeres durante 3426 ciclos. Hubo 2 embarazos durante el seguimiento, uno voluntario y otro involuntario; en ninguno de los casos se consideró como falla del método. Durante el tratamiento se observó mejoría progresiva en la estabilidad del ciclo menstrual, sangrado intermenstrual, amenorrea y dismenorrea, con frecuencia de 4,5%, 1,4%, 2,5% y 11,6% al sexto ciclo, respectivamente. El porcentaje de mujeres con piel normal incrementó de 25,5% antes del tratamiento a 63,6% después de seis meses de administración continua de ACM/EE. El peso promedio se mantuvo estable durante el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron: cefalea (10,4%), aumento de peso (8,3%), mastalgia (6,1%) y trastornos del ánimo (2%). El 11% de las usuarias (n=63) suspendió ACM/EE antes de terminar los 6 meses de observación. El 97,2% de los médicos y 96,1% de las usuarias calificaron los resultados con ACM/EE como "buenos o muy buenos". **Conclusiones:** Similar a los resultados reportados en la literatura europea, este estudio realizado en población chilena, confirma la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ACM/EE así como los beneficios antiandrogénicos adicionales sobre piel y cabello, y su efecto neutral sobre el peso corporal.

PALABRAS CLAVE: **Anticoncepción, efectos antiandrogénicos**

SUMMARY

Objectives: To evaluate the efficacy, tolerability and safety of the contraceptive Belara® (chlormadinone 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg; ACM/EE) in Chilean women. **Methods:** Non interventional, multicentric, prospective, 6 cycles follow up trial, evaluating contraceptive efficacy, cycle stability, tolerability, safety, and effect on hair and skin. **Results:** AMC/EE was taken by 593 women for a total of 3426 cycles. Two preg-

nancies were reported during follow-up, one voluntary and the other involuntary; they were not considered failure of the method. Progressive improvement in cycle stability, intermenstrual bleeding, amenorrhea and dysmenorrhea occurred during the treatment period reaching 4.5%, 1.4%, 2.5% y 11.6% at the 6th cycle respectively. The percentage of women with normal skin increased from 25.5% prior to treatment, to 63.6%, after taking ACM/EE during six months. The average body weight was maintained throughout treatment. The most frequent adverse events were: headache (10.4%), weight increase (8.3%), breast tenderness (6.1%) and mood changes (2%). An 11% of users (n=63) discontinued the use of ACM/EE before completing the observational period of six months. A 97.2% of physicians and 96.1% of users qualified the results with ACM/EE as "good or very good". *Conclusions:* Similar to the results reported in the European literature, this study in the Chilean population confirmed the efficacy, safety and tolerability of ACM/EE, together with its antiandrogenic benefits on skin and hair, and its neutral effect on body weight.

KEY WORDS: **Contraception, antiandrogenic effects**

INTRODUCCIÓN

La defensa y promoción de los derechos de las mujeres, entre otros, el acceso a la planificación familiar, ha aumentado y diversificado sus oportunidades, permitiendo que las mujeres opten o adopten diversos estilos de vida, ya no limitándose sólo a la maternidad y cuidado de los hijos, sino que ejecuten múltiples roles, integrándose al mundo laboral, académico, artístico, deportivo de alto rendimiento, etc.

El poder contar con un anticonceptivo hormonal oral que se adapte a sus estilos de vida, garantizándoles una alta efectividad anticonceptiva, ya no sólo es considerado una opción, sino que es reclamado como un derecho por las mujeres actuales.

El esfuerzo investigativo en el diseño de nuevos anticonceptivos se enfoca en mantener la eficacia, aumentar la tolerabilidad y la seguridad, como también aportar beneficios adicionales que mejoren la calidad de vida de las usuarias (1). La evidencia derivada de varios estudios europeos identifica al acetato de clormadinona como una progestina segura y bien tolerada, con alta eficacia anticonceptiva, que no altera la estabilidad del peso corporal y que además posee una marcada actividad antiandrogénica que es útil en el manejo del acné y la seborrea en las mujeres de edad fértil (2-6).

El objetivo de este estudio es evaluar en mujeres chilenas, la eficacia, tolerabilidad y seguridad del anticonceptivo Belara® (Acetato de Clormadinona 2 mg y Etinilestradiol 0,03 mg).

MATERIAL Y MÉTODO

En un estudio multicéntrico, abierto, no intervencional, se analizaron prospectivamente 593 mujeres, durante 6 ciclos de uso de un anticonceptivo

oral, monofásico combinado (Belara®) que contiene 2 mg de acetato de clormadinona y 0,03mg de etinilestradiol (ACM/EE) usando como modelo un estudio europeo (6). Belara es un anticonceptivo desarrollado por Grünenthal en Alemania. El acetato de clormadinona (ACM) es una progestina que además de su acción anticonceptiva disminuye la síntesis de andrógenos endógenos mediante inhibición de la 5- α - reductasa y compite con receptores de andrógenos en las glándulas sebáceas.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de ACM/EE en mujeres chilenas a partir de una observación no intervencional. Los objetivos secundarios fueron evaluar el impacto del método anticonceptivo sobre el peso, la piel y el cabello.

Se invitó a participar a médicos que lideran programas de salud reproductiva, a los cuales se les requirió documentar el uso de ACM/EE durante un período de seis ciclos menstruales. Previo al inicio del estudio cada médico recibió instrucción sobre los objetivos, el manejo de la documentación, aspectos éticos, regulatorios y de farmacovigilancia. Las pacientes firmaron un acta de consentimiento para el uso anónimo de sus datos.

El producto fue prescrito de acuerdo al juicio clínico de cada médico, limitando los criterios de inclusión y exclusión a la práctica clínica habitual y a lo contenido en la "Información de Producto" autorizada por la autoridad reguladora chilena, que fue entregada a cada uno de los médicos antes de iniciar la investigación. Considerando que el producto es de origen alemán se adoptaron también los lineamientos de la Directiva 2001/20 de la Comunidad Europea que regula este tipo de estudios.

Cada mujer fue instruida para tomar una tableta diaria de ACM/EE a partir del primer día de la menstruación, durante 21 días, seguido de una pausa de

siete días libre de toma, en la cual se advertía que debía aparecer sangrado por privación hormonal, para reiniciar el segundo envase al octavo día.

Los siguientes parámetros fueron documentados: edad, estatura, peso, índice de masa corporal (IMC= peso / talla², normal entre 20-25, sobrepeso 26-30, obesidad 31-40 y obesidad mórbida mayor de 40). Se registraron los factores de riesgo para el uso de anticonceptivos orales: tabaquismo; cantidad de cigarrillos diarios; hipertensión arterial; trombosis venosa profunda actual o previa; enfermedad coronaria; enfermedad hepática previa; eventos cerebrovasculares; enfermedad mamaria benigna e historia familiar de enfermedades tromboembólicas.

Las mujeres fueron evaluadas previo al inicio del tratamiento y luego del 1er, 3er y 6° ciclo. Antes de iniciar ACM/EE, se documentó la cantidad de sangrado diario (volumen menstrual), medido por el número de toallas higiénicas utilizadas, la existencia de sangrado intermenstrual, amenorrea, oligomenorrea y la presencia e intensidad de dismenorrea catalogada como leve, moderada o severa. Se registraron las características de la piel usando una escala de siete puntos (muy seca; seca; levemente seca; normal; levemente grasosa; grasosa; severamente grasosa) y las características del cabello: muy seco; seco; normal; grasoso o muy grasoso, ambos según la valoración de la paciente. Se registró igualmente la presencia o no de acné y el peso corporal. Luego del 1er, 3er y 6to ciclo se evaluaron el volumen menstrual, los trastornos del ciclo y presencia de dismenorrea. Al final del período de observación de seis ciclos se registraron adicionalmente el peso corporal y las características de la piel y el cabello.

Se documentó la presencia o ausencia de eventos adversos y si fue necesaria o no la suspensión del tratamiento o la adopción de medidas terapéuticas para su manejo. Se consideró "evento adverso" a todo síntoma nuevo o síntoma antiguo que aumentara en intensidad durante el tratamiento con ACM/EE, comparativamente con los datos basales.

Con respecto a la tolerabilidad se registró tanto la opinión del médico como el de las usuarias, usando una escala de cuatro puntos (muy buena; buena; moderada y mala). Se interrogó también a las usuarias sobre su deseo o no de continuar utilizando ACM/EE después de haber terminado el 6° ciclo de observación.

El análisis de los datos de efectividad y seguridad incluyó a todas las usuarias incluidas en el estudio, aún cuando no completaran el período de observación de 6 ciclos. Para las pacientes que no

completaron todas las evaluaciones, se registró si la causa de la suspensión fue debida a algún acontecimiento específico como presencia de un evento adverso.

Los datos fueron analizados usando estadística descriptiva. Los resultados fueron descritos mediante valores mínimos y máximos, rangos de medida, haciendo comparaciones entre lo hallado antes de iniciar el tratamiento y lo encontrado a lo largo del seguimiento hecho a las pacientes. Los datos ordinales fueron descritos mediante distribución en la población total. Los eventos adversos, signos y síntomas, se codificaron de acuerdo al Diccionario de la OMS; los anticonceptivos previos se codificaron de acuerdo al Diccionario de Fármacos de la OMS.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 593 mujeres que corresponden en seguimiento a 3426 ciclos de exposición. El promedio de edad fue de 24,3 años (rango: 13 y 46 años). El mayor número de usuarias (61,8%), se situó entre 19-28 años, seguido del grupo entre 29-38 años (18,6%), mujeres menores de 19 años fueron el 15,6% y mayores de 38 años el 3,9% (Figura 1).

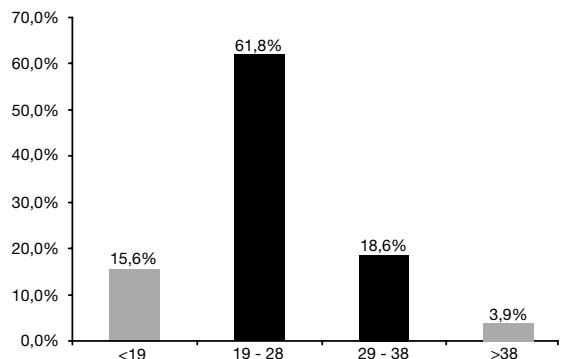


Figura 1. Edad de la población estudiada (años).

El 80,5% de las mujeres que ingresaron al estudio tenían un peso normal, 16,7% tenía sobrepeso y el 2,8% presentaban obesidad.

El porcentaje de fumadoras fue del 42,2%. Del grupo de las fumadoras el 88,4% fumaba entre 1 y 10 cigarrillos/día, el 9,8% consumía entre 11 y 20 cigarrillos/día y el 1,7% más de 20 cigarrillos diarios. El 0,5% tenía antecedentes personales positivos de enfermedad tromboembólica y el 7,4% presentaba antecedente de patología mamaria benigna.

Al ingreso, el 33,4% de las mujeres no habían utilizado nunca anticonceptivos orales como método de planificación familiar, el 66,6% restante utili-

zaba otro anticonceptivo oral o anteriormente ya los había utilizado. Las mujeres que estaban utilizando o habían utilizado otros anticonceptivos orales, mencionaron con mayor frecuencia: desogestrel (22,3%) y etinilestradiol/gestodeno (9,9%).

a) *Efectividad anticonceptiva*: Durante el período de observación hubo 2 embarazos, uno de ellos voluntario y en el otro hubo error en la toma.

b) *Control de ciclo*: El 31,1% de las mujeres informaron ciclos menstruales irregulares antes de iniciar ACM/EE. Con el 1er ciclo de tratamiento se reportó mejoría, disminuyendo al 26%; durante el 3er ciclo disminuyó al 15,3% y en el 6° ciclo los ciclos irregulares descendieron hasta el 4,5% (Figura 2). Los trastornos específicos de los cuales se quejaban las pacientes antes de iniciar ACM/EE fueron: sangrado intermenstrual (12,1%), oligomenorrea (18,0%) y amenorrea (13,8%). Luego de un ciclo de tratamiento hubo sangrado intermenstrual en 22,3%, el que se redujo en el 3er ciclo al 10% y en el 6° ciclo a 1,4%. La oligomenorrea que era de 18% antes de iniciar ACM/EE se presentó en 19,4% en el 1er ciclo de tratamiento, 15% en el 3er ciclo y 5,8% en el 6°. La amenorrea presente en 13,8% antes del inicio del tratamiento se redujo al 10,1% en el 1er ciclo de tratamiento, manteniéndose en 10,1% en el 3er ciclo y disminuyendo en el 6° ciclo a 2,5%.

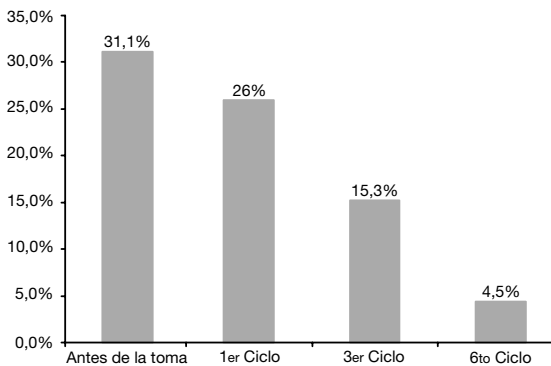


Figura 2. Frecuencia de ciclos menstruales irregulares previo al tratamiento con ACM/EE y en los ciclos posteriores.

c) *Dismenorrea*: Un total de 343 mujeres (59,2%) sufría de diversos grados de dismenorrea antes de iniciar el tratamiento con ACM/EE. Cuando se evaluaron después del primer ciclo se encontraron 26,4% de las pacientes con dismenorrea, 16,4% después del 3er ciclo y 11,3% después de 6° ciclo (Figura 3).

d) *Piel y cabello*: La piel con exceso de grasa fue el problema dermatológico que con mayor frecuencia presentaba este grupo antes del tratamiento: el

56,6% presentaba piel grasosa, el 17,7% piel seca y el 25,7% piel normal. Después de seis meses de tratamiento persistió con piel grasosa sólo el 23,9% de las mujeres (Figura 4). El porcentaje de mujeres con piel normal aumentó al 63,6% después de seis meses de toma de ACM/EE. Trescientas setenta y cuatro mujeres (56,6% del total) refirieron presencia de acné antes de iniciar ACM/EE; con el uso continuado de ACM/EE el acné disminuyó en el 53,5% de las mujeres con acné (201/374), desapareció en el 35% (131/374), no hubo cambios en el 8,8% (33/374) y empeoró en 2,7% (10/374). En cuanto al estado del cabello antes de iniciar ACM/EE, este fue referido como normal en el 41,5%, cabello grasoso el 43,4% y cabello seco el 15,1%. Luego de seis meses de tratamiento el cabello grasoso disminuyó a 15,6% y la usuarias con cabello normal aumentaron a 77,4% (Figura 5).

e) *Peso corporal*: El promedio del peso corporal antes de ACM/EE y después de los 6 ciclos fue de 59,4 kg y 59,2 kg, respectivamente.

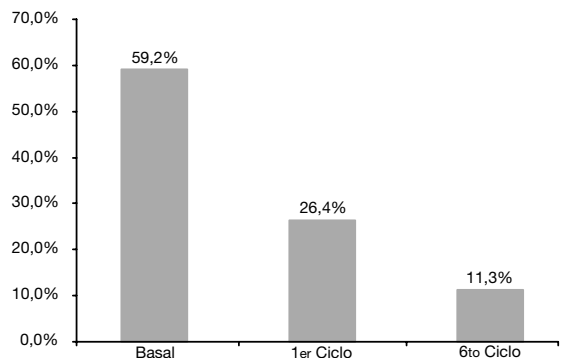


Figura 3. Evolución de la dismenorrea luego de 6 ciclos de tratamiento con ACM/EE.

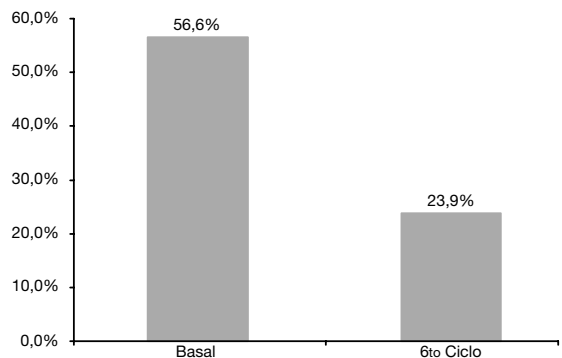


Figura 4. Población con acné antes y después de 6 ciclos de tratamiento con ACM/EE.

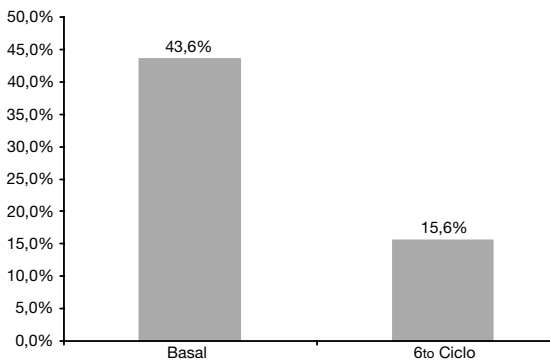


Figura 5. Hiperseborrea antes y después de 6 ciclos de tratamiento con ACM/EE.

f) *Tolerabilidad y seguridad*: De las pacientes que ingresaron al estudio (n=593), se registró el seguimiento completo en 571 mujeres (96%), de las cuales 63 (11%), suspendieron la toma de ACM/EE antes de terminar los seis meses de observación. Entre las causas más citadas de suspensión del tratamiento aparece el deseo de embarazo y la presencia de efectos adversos intolerables, dentro de los cuales el más frecuente fue la cefalea. Otras causas de suspensión descritas de manera aislada fueron: olvido de las tomas, hemorragia intermenstrual, turgencia mamaria y náusea. Síntomas frecuentes, previos al inicio de ACM/EE, fueron cefalea 43,2%, tensión mamaria 29,1%, y sentimientos depresivos 14,1%. Durante el tratamiento con ACM/EE se presentaron efectos adversos no serios en el 32,9% de las usuarias; los más frecuentes fueron: cefalea (10,4%), aumento de peso (8,3%), mastalgia (6,1%) y sentimientos depresivos (2%). Se reportó un evento adverso serio, consistente en una trombosis venosa de miembro inferior, que fue manejada sin necesidad de hospitalización, con evolución satisfactoria y resolución completa. El 97,2% de los médicos que participaron en el estudio calificaron la tolerabilidad del tratamiento como "bueno o muy bueno", y el 96,1% de las usuarias confirmó esta misma calificación.

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la era de la planificación familiar en Chile a la actualidad, la sociedad chilena ha cambiado mucho. La anticoncepción es considerada un derecho por las mujeres, y algunos segmentos de la población femenina son especialmente exigentes a la hora de elegir su anticonceptivo.

En el país disponemos de píldoras anticonceptivas que sustentan sus ventajas o beneficios en estudios clínicos realizados casi exclusivamente en

mujeres caucásicas (norteamericanas o europeas), siendo muy escasos los estudios con mujeres mestizas, que es el grupo racial predominante en América Latina (7).

Esta observación basada en la documentación de 3426 ciclos, en mujeres chilenas, permitió recolectar datos sobre la eficacia, tolerabilidad y seguridad de ACM/EE. El perfil de las usuarias que ingresaron a esta observación muestra las características demográficas típicas de las usuarias de anticonceptivos orales en Chile, con particular referencia a su distribución por edad, proporción entre fumadoras y no fumadoras, antecedentes familiares y factores de riesgo para el uso de anticonceptivos hormonales orales.

Además de la eficacia anticonceptiva, pudo observarse como beneficios adicionales del tratamiento con ACM/EE el control del ciclo menstrual, la disminución de la dismenorrea, la estabilidad del peso corporal y la mejoría en las características de la piel y el cabello; confirmando las propiedades antiandrogénicas de ACM/EE. ACM/EE demostró un buen perfil de seguridad y tolerabilidad y fue bien considerado por las usuarias y sus médicos tratantes.

Los resultados reportados en la literatura europea con acetato de clormadinona, basados principalmente en mujeres caucásicas (3,8), son similares a los obtenidos en nuestra observación, de diseño similar efectuado en población chilena (7).

RECONOCIMIENTO: Los resultados de este estudio forman parte del "Estudio Latinoamericano con Acetato de Clormadinona" de futura publicación. El autor agradece a todos los investigadores chilenos que participaron en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weijer P. What women want and what their doctors need- how do women evaluate the quality of contraceptive methods and products introduced by their gynaecologist? A different perspective. *Eur J Contracept Reprod Health Care* (2005);10 (sup.1):2-6.
2. Bouchard P. Chlormadinone acetate (CMA) in oral contraception: a new opportunity. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(sup.1):7-11.
3. Zahradnik HP, Goldberg J, Andreas JE. Efficacy and safety of a new generation of the new antiandrogenic oral contraceptive Belara®. *Contraception* 1998;57:103-09.
4. Zahradnik HP. Belara®: a reliable oral contraceptive with additional benefits for health and efficacy in dysmenorrhoea. *Eur J Contracept Reprod Health Care* (2005);10(sup.1):12-8.
5. Schramm G, Steffens D. A 12-month evaluation of the ACM-containing oral contraceptive Belara®: efficacy, tolerability and anti-androgenic properties. *Contraception* 2003;67:305-12.

6. Bitzer J. Belara®: proven benefits in daily practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005;10(sup.1):19-25.
 7. "The efficacy and safety of EE/CMA (Belara®): Results of a on-interventional trial in four Latin-American Countries", Mojica, Schilling, Ardila, Calle, Celis, Binnek. Abstract 12th World Congress of Gynecological Endocrinology, Florencia, Italia, marzo 2006.
 8. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, 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.
-