

Colección

**Trabajos Clave**

Serie

# Endocrinología Ginecológica

## Estradiol Valerato y Dienogest

### **Ventajas de los Anticonceptivos Compuestos por Estradiol Valerato y Dienogest en los Síntomas Asociados con la Deprivación Hormonal**

Mexican Institute of Clinical Research, México D.F., México; University Hospital Zurich, Zurich, Suiza;  
Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Wayne, EE.UU.

**Journal of Obstetrics and Gynaecology**  
33(6):591-596, Ago 2013



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Ventajas de los Anticonceptivos Compuestos por Estradiol Valerato y Dienogest en los Síntomas Asociados con la Deprivación Hormonal

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

**Effects of a Combined Oral Contraceptive Containing Oestradiol Valerate Dienogest on Hormone Withdrawal-Associated Symptoms: Results from the Multicentre, Randomised, Double-Blind, Active-Controlled HARMONY II Study**

de

**Macias G, Merki-Feld G, Serrani M y colaboradores**

integrantes de

Mexican Institute of Clinical Research, México D.F., México; University Hospital Zurich, Zurich, Suiza; Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Wayne, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

**Journal of Obstetrics and Gynaecology**

33(6):591-596, Ago 2013

**El tratamiento con estradiol valerato y dienogest resulta superior en comparación con la administración de etinilestradiol y levonorgestrel para disminuir los síntomas de deprivación observados durante el intervalo libre de hormonas.**

## Introducción y objetivos

El esquema clásico de tratamiento con anticonceptivos orales combinados es de tipo 21/7. Esto significa que luego de 21 días de tratamiento activo, las mujeres cumplen con un intervalo libre de hormonas. Durante dicho intervalo tiene lugar un sangrado que, de alguna manera, reasegura la ausencia de embarazo. No obstante, el esquema 21/7 puede generar sintomatología durante el intervalo libre de hormonas en hasta el 70% de las mujeres debido a la disminución de los niveles de estrógenos. Estos síntomas de deprivación hormonal pueden incluir cefaleas, dolor pelviano, tensión mamaria, náuseas, vómitos y distensión abdominal. Como consecuencia, se observa una disminución del cumplimiento terapéutico o la interrupción del tratamiento con anticonceptivos orales combinados.

El tratamiento con un esquema de anticonceptivos orales combinados que incluya un intervalo libre de hormonas breve se asocia con la disminución o la desaparición de los síntomas de deprivación. Entre estos fármacos se incluye una formulación compuesta por estradiol valerato y dienogest ( $E_2V/DNG$ ). El esquema de administración consiste en una disminución y un aumento progresivos de la dosis de estrógenos y progestágenos, respectivamente, durante un período de 26 días, seguido por la administración de placebo durante 2 días (esquema 26/2 días). Los autores del presente estudio propusieron que las mujeres con síntomas de deprivación hormonal se beneficiarían al recibir un esquema compuesto por  $E_2V/DNG$ .

El objetivo del estudio HARMONY II fue evaluar si las mujeres con síntomas de deprivación hormonal

obtienen beneficios superiores al recibir un esquema 26/2 días de  $E_2V/DNG$ , en comparación con la administración del esquema clásico de 21/7 días de etinilestradiol y levonorgestrel (EE/LNG). Los parámetros evaluados incluyeron la frecuencia y la intensidad de los síntomas de deprivación.

## Participantes y métodos

Los autores llevaron a cabo un estudio denominado HARMONY II, de diseño aleatorizado, doble ciego, con comparador activo y de grupos paralelos. Participaron mujeres de 18 a 50 años en tratamiento con anticonceptivos orales combinados, con dolor pelviano al menos moderado, cefaleas, o ambos síntomas, durante los días 22 a 28 del ciclo menstrual, correspondientes a la deprivación hormonal. Los síntomas fueron evaluados mediante una escala visual analógica (EVA). Todas las participantes habían recibido anticonceptivos orales combinados con levonorgestrel, desogestrel o gestodeno en un esquema 21/7 durante al menos 3 ciclos antes del inicio del estudio. Sólo se incluyeron mujeres que manifestaban cefaleas, dolor pelviano, o ambos síntomas, durante dichos ciclos. Se excluyeron las fumadoras mayores de 35 años, o embarazadas o en período de lactancia o con un índice de masa corporal superior a 32 kg/m<sup>2</sup>.

Las participantes fueron distribuidas en forma aleatoria para recibir  $E_2V/DNG$  o EE/LNG durante un período de 6 ciclos. El esquema  $E_2V/DNG$  se caracterizó por la disminución y el aumento progresivos del estrógeno y el progestágeno, respectivamente, entre los días 1 y 26 del ciclo. En cambio, el tratamiento con EE/LNG

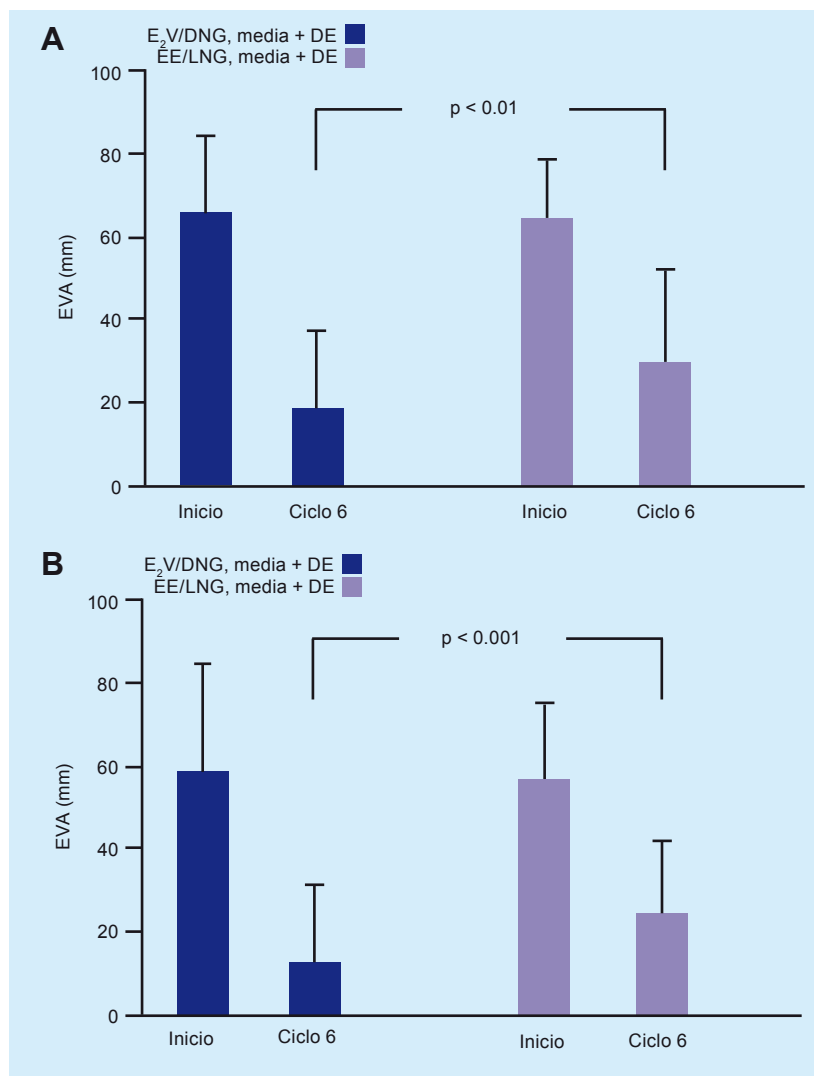
fue monofásico, en dosis de etinilestradiol de 20 µg y de levonorgestrel de 100 µg los días 1 a 21 del ciclo. Los días restantes recibieron placebo. Se permitió el empleo de ibuprofeno con el fin de aliviar el dolor pero no como agente preventivo. Las mujeres debían completar un registro diario para evaluar el cumplimiento del tratamiento.

El criterio principal de valoración fue el cambio del puntaje de la EVA correspondiente a los síntomas de privación hormonal durante los días 22 a 28 de los ciclos menstruales inicial, 3 y 6, transcurridos desde el inicio del estudio. También se evaluaron la distensión abdominal, la tensión mamaria, las náuseas y los vómitos y las hemorragias vaginales y sus características. La calidad de vida fue valorada mediante la aplicación de herramientas como el *Psychological General Well-Being Index*, el *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire* y

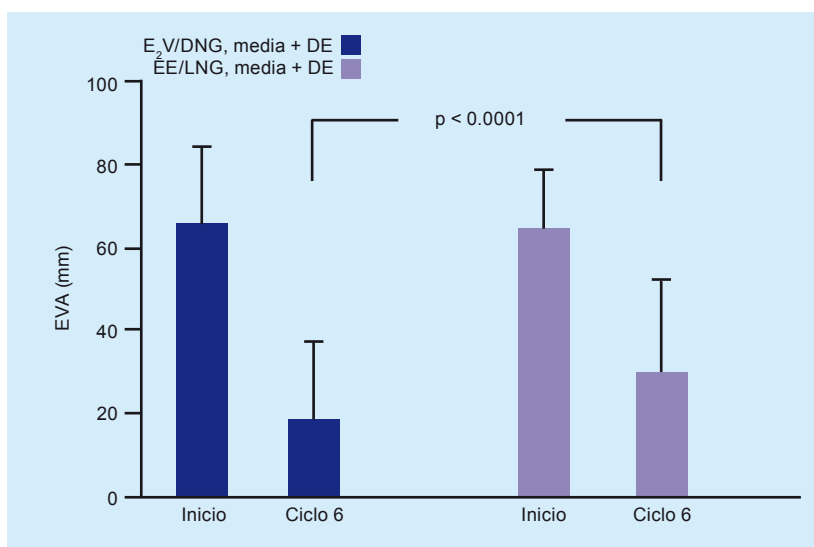
la escala *Clinical Global Impression* (CGI) durante los ciclos 2 y 5, transcurridos desde el inicio del estudio. La seguridad del tratamiento fue evaluada mediante exámenes físicos y ginecológicos, la valoración de los signos vitales y la aparición de eventos adversos. Estos últimos se registraron según la clasificación del *Medical Dictionary for Regulatory Activities*.

## Resultados

Participaron 441 mujeres. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar las características demográficas. Tanto el esquema compuesto por E<sub>2</sub>V/DNG como el esquema integrado por EE/LNG disminuyeron la gravedad de las cefaleas y el dolor pelviano durante los días 22 a 28, de acuerdo con lo indicado por el cambio en los valores de la EVA entre el inicio del seguimiento y el ciclo 6. No obstan-



**Figura 1.** Cambio desde el inicio del estudio hasta el ciclo 6 del puntaje promedio de los 3 valores más elevados de la escala analógica visual (EVA; en mm) correspondientes a los síntomas de privación hormonal (A) cefaleas y (B) dolor pelviano, observados los días 22 a 28 en mujeres que recibieron estradiol valerato y dienogest (E<sub>2</sub>V/DNG) o etinilestradiol y levonorgestrel (EE/LNG). DE, desviación estándar.



**Figura 2.** Cambio desde el inicio del estudio hasta el ciclo 6 de seguimiento del resultado de la escala analógica visual (EVA), correspondiente a los 3 valores más elevados (en mm), aplicada los días 22 a 28 del ciclo, con el fin de evaluar los síntomas de privación hormonal en mujeres tratadas con estradiol valerato/dienogest (E<sub>2</sub>V/DNG) o etinilestradiol/levonorgestrel (EE/LNG). DE, desviación estándar.

te, dicha disminución fue significativamente superior en el grupo tratado con E<sub>2</sub>V/DNG, tanto al analizar los síntomas en forma combinada como al hacerlo por separado ( $47.7 \pm 29.4$  mm frente a  $34.5 \pm 25.7$  mm;  $p = 0.0001$ ). Es decir, el tratamiento con E<sub>2</sub>V/DNG disminuyó el puntaje de la EVA en forma significativamente superior, en comparación con la administración de EE/LNG, al analizar las cefaleas ( $44.2 \pm 28.6$  mm frente a  $32.8 \pm 26.6$  mm, respectivamente;  $p$  para superioridad  $< 0.01$ ) y el dolor pelviano ( $51.7 \pm 30.0$  mm frente a  $36.3 \pm 24.7$  mm, respectivamente;  $p$  para superioridad  $< 0.001$ ).

Otra ventaja del tratamiento con E<sub>2</sub>V/DNG, en comparación con la administración combinada de EE/LNG, fue la disminución de la necesidad de administrar drogas de rescate durante los días 22 a 28 del ciclo. Este resultado se obtuvo al analizar la cantidad de comprimidos de ibuprofeno, en dosis de 200 mg, empleados por las participantes durante dicho período. Concretamente, las mujeres que recibieron EE/LNG utilizaron un total de  $3.5 \pm 6.3$  comprimidos. En cambio, aquellas que recibieron E<sub>2</sub>V/DNG requirieron  $1.8 \pm 6$  comprimidos de ibuprofeno de 200 mg ( $p$  para superioridad  $< 0.05$ ).

La proporción de mujeres que respondieron al tratamiento fue mayor con la administración de E<sub>2</sub>V/DNG. Concretamente, la disminución significativa del puntaje de la EVA sin necesidad de administrar fármacos de rescate tuvo lugar en el 60.1% y el 46.4% de las mujeres que recibieron E<sub>2</sub>V/DNG o EE/LNG, respectivamente. De acuerdo con lo referido por las participantes y mediante la aplicación de la escala CGI, en el ciclo 5 de seguimiento el tratamiento con E<sub>2</sub>V/DNG generó una mejoría superior en comparación con la

administración de EE/LNG. Los autores analizaron la disminución de la cantidad de días durante los cuales se experimentaron síntomas de privación hormonal, al menos moderados, entre el inicio del estudio y el ciclo 6 de seguimiento. Los resultados correspondientes a los días 22 a 28 del ciclo menstrual indicaron que la duración de las cefaleas disminuyó desde  $2.3 \pm 2.4$  días hasta  $1.6 \pm 2.2$  días. En cuanto al dolor pelviano, la duración inicial fue de  $2.1 \pm 2.1$  días, en tanto que la duración observada en los 6 ciclos menstruales de seguimiento fue de  $1.5 \pm 2.2$  días. La distensión abdominal tuvo una duración inicial de  $0.8 \pm 1.9$  días y una duración de  $0.4 \pm 1.8$  días a los 6 ciclos de seguimiento, en tanto que la tensión mamaria duró  $0.5 \pm 1.9$  días y  $0.5 \pm 1.8$  días, respectivamente. Finalmente, las náuseas y los vómitos tuvieron una duración de  $0.3 \pm 1.2$  días al inicio del estudio y de  $0.2 \pm 1.3$  días a los 6 ciclos de seguimiento.

En cuanto a los efectos adversos del tratamiento, los cuadros más frecuentes incluyeron el empeoramiento del dolor pelviano, las cefaleas, la tensión mamaria, la distensión abdominal y las náuseas. No obstante, el único efecto adverso observado en el 1% de las pacientes tratadas con E<sub>2</sub>V/DNG fueron las cefaleas. No se verificaron efectos adversos graves relacionados con ninguno de los tratamientos.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el tratamiento con E<sub>2</sub>V/DNG resulta superior en comparación con la administración de EE/LNG para disminuir la frecuencia y la intensidad de los síntomas de privación observados entre los días 22 y 28 del ciclo, en mujeres que reciben

anticonceptivos orales combinados en un esquema de tipo 21/7. Además, la administración de E<sub>2</sub>V/DNG se asoció con un resultado más favorable ante la aplicación de la escala CGI y con una necesidad notoriamente inferior de recibir tratamiento de rescate en comparación con la administración combinada de EE/LNG. Estos hallazgos coinciden con lo informado en otros estudios.

La importancia de las cefaleas generadas por la deprivación hormonal es reconocida por la *International Headache Society* al incluir este cuadro clínico entre los criterios para el diagnóstico de cefaleas por deprivación. De hecho, existe información abundante sobre el papel de la deprivación de estrógenos sobre la aparición de cefaleas en mujeres que reciben anticonceptivos orales combinados. Según los datos disponibles, la disminución de los niveles de estrógenos observada durante el intervalo libre de hormonas se asocia con una probabilidad significativamente superior de generar cefaleas, en comparación con el aumento de dicho nivel.

Hasta el momento se evaluaron diferentes esquemas de tratamiento para disminuir la frecuencia y la intensidad de los síntomas de deprivación vinculados con la administración de anticonceptivos orales combinados. Es probable que un intervalo libre de hormonas más corto o mantener niveles estables de estradiol a lo largo de los 28 días del ciclo, como los que se observa con E<sub>2</sub>V/DNG (entre 33.6 y 64.7 pg/ml) sean estrategias válidas para aliviar los síntomas de deprivación hormonal.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron que la disminución del puntaje de

la EVA puede variar según el tipo de síntoma considerado. Además, las expectativas de mejoría generadas por el tratamiento podrían haber influenciado las respuestas brindadas por las participantes. De todos modos, esas expectativas habrían existido en ambos grupos.

## Conclusión

El tratamiento con E<sub>2</sub>V/DNG permite disminuir la frecuencia y la intensidad de las cefaleas y el dolor pelviano durante el intervalo libre de hormonas en mayor medida que la administración de EE/LNG, en mujeres de 18 a 50 años que presentaron dichos síntomas durante el tratamiento con anticonceptivos orales combinados en un esquema 21/7. En consecuencia, el empleo combinado de E<sub>2</sub>V/DNG debe considerarse entre las opciones terapéuticas a la hora de tratar a las mujeres con síntomas de deprivación durante el intervalo libre de hormonas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
www.siicsalud.com/dato/resic.php/146739