

Artículo de investigación original

Mantenimiento de la inhibición de la ovulación con una nueva píldora solo de progestágeno que contiene drospirenona, después de los retrasos programados de 24 horas en la ingesta de la píldora^{☆, ☆☆, ☆☆☆}

Ingrid J.M. Duijkers^{a, *}, Doris Heger-Mahn^b, Dominique Drouin^c, Enrico Colli^d, Sven Skouby^e

^aDinox Consultancy, Marktstraat 19, 9712 PB Groningen, The Netherlands

^bDinox GmbH, Anklamerstrasse 38, 10115, Berlin, Germany

^cExeltis, 7 rue Victor Hugo, 92310 Sèvres, France

^dExeltis, Quintanapalla 2, 28050 Madrid, Spain

^eDepartment of Gynaecology and Obstetrics, Faculty of Health and Medical Sciences, Herlev Hospital, Copenhagen University, Herlev, Denmark

Recibido el 8 de julio de 2015; revisado el 10 de diciembre de 2015 y aceptado el 11 de diciembre de 2015

Resumen

Objetivos: Las píldoras tradicionales de progestágeno solo (POP, por sus siglas en inglés) tienen un horario diario estricto y reglas en caso de que se deje de tomar la píldora, que pueden afectar la fiabilidad de los anticonceptivos. Se ha desarrollado una nueva generación de píldoras sin estrógenos, que contienen 4 mg de drospirenona con un régimen único de 24 días de tratamiento activo, seguido de cuatro comprimidos de placebo. Un estudio previo mostró que esta nueva píldora de drospirenona sola inhibe eficazmente la ovulación. Sin embargo, la eficacia clínica puede verse afectada por incumplimiento con el tratamiento, si se olvida o se atrasa la ingesta, lo cual ocurre a menudo en la vida diaria. El objetivo de este estudio fue investigar si se mantuvo la inhibición de la ovulación después de cuatro retrasos programados de 24 horas en la ingesta de los comprimidos.

Diseño del estudio: Ciento treinta mujeres sanas con ciclos ovulatorios probados se seleccionaron de manera aleatoria y 127 recibieron tratamiento con la píldora de drospirenona sola durante dos ciclos. En el grupo de tratamiento A ($n=62$) se programaron retrasos de 24 horas en la ingesta de comprimidos los días 3, 6, 11 y 22, durante el ciclo 2, y en el grupo de tratamiento B ($n=65$) durante el ciclo 1, respectivamente. *La ovulación* se definió como la desaparición o la persistencia de un folículo grande y niveles de progesterona superiores a 5 ng/ml, durante al menos 5 días consecutivos.

Resultados: La tasa de ovulación general fue del 0.8%; solo un sujeto en el Grupo A cumplió con los criterios de ovulación en el ciclo 2. Los diámetros foliculares en los ciclos de ingesta regular y de retraso fueron similares.

Conclusión: A pesar del período sin hormonas de 4 días y los múltiples retrasos intencionales de 24 horas en la ingesta de los comprimidos, se mantuvo la inhibición de la ovulación. Esta propiedad distingue a esta píldora de nueva generación sin estrógenos de las POP tradicionales, al permitir la misma "ventana de seguridad" o flexibilidad en la ingesta que los anticonceptivos orales combinados sin comprometer la fiabilidad de los anticonceptivos.

Implicaciones: Es muy común olvidar o retrasar la toma de la píldora. La inhibición de la ovulación con la nueva generación de píldoras libres de estrógenos que contienen 4 mg de drospirenona durante 24 días, seguidos por un período de 4 días sin tratamiento, se mantuvo a pesar de cuatro retrasos de 24 horas en la ingesta de los comprimidos, por lo que la fiabilidad será baja.

© 2016 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Píldora de progestágeno solo; píldora libre de estrógenos; retraso en la ingesta; píldora de drospirenona sola, inhibición de la ovulación; Drospirenona

☆ Financiamiento: Exeltis financió el estudio.

☆☆ Conflicto de interés: D. Drouin es empleado de Exeltis Francia. E. Colli es empleado de Exeltis España. D. Heger-Mahn y I. Duijkers son directores de Dinox, una organización de investigación contratada que recibió fondos de Exeltis para realizar el estudio. S. Skouby es consultor para fabricantes de productos hormonales, incluidos los anticonceptivos y la terapia posmenopáusica.

☆☆☆ Número de registro del ensayo clínico: EudraCT 2013-001,513-33.

* Autor para correspondencia.

Direcciones de correo electrónico: ld@dinoxconsultancy.com (I.J.M. Duijkers), doris.hegermahn@dinox.de (D. Heger-Mahn), dominique.drouin@exeltisfrance.com (D. Drouin), enrico.colli@exeltis.com (E. Colli), Sven.Olaf.Skouby@regionh.dk (S. Skouby).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.12.007> 0010-7824/© 2016 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud ha reconocido que las usuarias de píldoras de progestina sola (POP, por sus siglas en inglés) tienen poco o ningún aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o tromboembolismo venoso [1-4]. Por esta razón, cada vez más médicos prefieren recetar las POP en lugar de medicamentos anticonceptivos combinados. Además, un número creciente de mujeres tienen sobrepeso y factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Estas mujeres tienen contraindicaciones para el uso de anticonceptivos hormonales combinados, pero se les podría ofrecer una POP. En particular, los Criterios

Médicos de Elegibilidad de la OMS para las POP no incluyen ninguna restricción para el uso de estas píldoras en mujeres obesas [1].

Las POP tradicionales inhiben la ovulación en solo 60 a 70% de las usuarias, por lo que su eficacia depende de otros mecanismos de acción, es decir, los efectos sobre la penetrabilidad del moco cervical, la receptividad endometrial y la actividad ciliar en las trompas de Falopio [5-7]. El efecto sobre la penetrabilidad del moco cervical es de corta duración y disminuye considerablemente 24 horas después de la ingesta de los comprimidos [5]. Por lo tanto, las instrucciones de ingesta de las POP tradicionales permiten un retraso máximo de 3 horas, recomendando medidas anticonceptivas adicionales si el retraso de la ingesta supera las 3 horas, mientras que, para las píldoras combinadas, el retraso de ingesta permitido es de 12 o 24 horas. Adherirse a un régimen de ingesta tan estricto requiere un alto nivel de disciplina de las usuarias, y es muy probable que se produzcan con frecuencia retrasos de más de 3 horas, lo que reduce de la fiabilidad de los anticonceptivos.

Para una POP más reciente que contiene 75 mcg de desogestrel (Cerazette®), se ha demostrado que la inhibición de la ovulación se mantiene después de tres retrasos de 12 horas en la ingesta de comprimidos, lo que permite una mayor flexibilidad en el régimen de ingesta [8].

Se ha desarrollado una nueva generación de píldoras sin estrógenos, que contienen 4 mg de drospirenona en un régimen de 24 días de tratamiento activo, seguidos de cuatro días de tratamiento con placebo. La drospirenona es un progestágeno derivado de la espironolactona, con propiedades anti-androgénicas y anti-mineralocorticoides. [9]. Un estudio anterior demostró que la píldora de drospirenona inhibió eficazmente la ovulación, a pesar del periodo de cuatro días sin tratamiento [10]. El retorno de la ovulación después de interrumpir el tratamiento se produjo no antes de 13 días después del último comprimido activo de drospirenona, lo que indica una supresión ovárica muy eficiente. En este estudio anterior, los comprimidos se tomaban cada 24 horas, con una variación permitida máxima de 3 horas. Debido a que la supresión ovárica parecía ser más eficaz, se esperaba que se permitiera la misma flexibilidad en la ingesta de comprimidos para la píldora de drospirenona sola que para las píldoras de combinadas, sin comprometer la eficacia anticonceptiva.

El objetivo del presente estudio fue investigar si la inhibición de la ovulación con la píldora de drospirenona sola, tomada durante 24 días y seguida de 4 días de tratamiento con placebo, se mantuvo después de cuatro retrasos programados de 24 horas en la ingesta de los comprimidos. Se compararon los efectos de los retrasos programados en la ingesta en el primer y segundo ciclo de tratamiento, después de un periodo sin tratamiento.

2. Materiales y métodos.

2.1. Sujetos

El estudio se realizó en un centro de investigación clínica (dinox GmbH, Berlín, Alemania) de junio de 2013 hasta marzo de 2014. Un comité de ética independiente revisó y aprobó el protocolo. Todos los sujetos proporcionaron su consentimiento informado por escrito. Los investigadores se adhirieron a los principios de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki.

Se incluyó a voluntarias sanas entre 18 y 35 años de edad. Las fumadoras (máximo de 10 cigarrillos por día) no eran mayores de 30 años. Los principales criterios de exclusión fueron el embarazo o la lactancia en los últimos

Tres meses, un aumento de la susceptibilidad a las enfermedades tromboembólicas, enfermedades que podrían interferir con la ingesta del medicamento de estudio o cualquier condición del ensayo, el uso de enzimas hepáticas que induzcan o inhiban los medicamentos, el uso de esteroides sexuales en el ciclo previo al tratamiento, uso de terapia hormonal inyectable o de implantes en los últimos seis meses, o el uso de un dispositivo intrauterino en el último mes.

Todos los sujetos se sometieron a un examen físico en la visita de selección, incluida una evaluación general: oídos, ojos, nariz, garganta, pulmones, corazón, pecho, abdomen, espalda, tiroides, ganglios linfáticos, piel y extremidades. Se realizó un examen ginecológico, que incluyó la inspección y palpación de los senos y genitales, la ecografía transvaginal (TVUS) del útero y los ovarios y un frotis cervical. Se extrajo una muestra de sangre para evaluaciones rutinarias de laboratorio (hematología, función hepática, química, colesterol total), estado de coagulación (tiempo de protrombina parcial activada) y virología (antígeno de superficie de hepatitis B, virus de hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana) y se tomó una muestra de orina para un análisis de rutina y una prueba de embarazo.

Las pacientes debían usar métodos anticonceptivos no hormonales confiables a lo largo del estudio.

2.2. Diseño del estudio

Se supervisó un ciclo de tratamiento previo para evaluar si los sujetos tenían ciclos ovulatorios. A partir del día 9 (± 1) del ciclo, se realizó un TVUS cada tercer día (± 1) hasta la ruptura del folículo, a más tardar hasta el día 27 (± 1). Se tomaron muestras de sangre para determinar las concentraciones de progesterona (P) el día 3 (± 1) y, si es necesario, el día 06 (± 1) después de la ruptura del folículo. Si al menos una concentración de P era mayor de 5 ng/mL (16 nmol/l), se confirmaba la ovulación y el sujeto era elegible para su asignación de manera aleatoria. Los sujetos que ovulan pronto desarrollan folículos más grandes durante el tratamiento anticonceptivo que las que ovulan después. [11] Por lo tanto, los sujetos elegibles se estratificaron por día de ovulación para lograr proporciones equilibradas las pacientes que ovulan antes o después en ambos grupos de tratamiento.

Los sujetos se asignaron de manera aleatoria al Grupo de tratamiento A o B. Ambos grupos se trataron con la píldora de drospirenona sola, durante dos ciclos de 28 días. El Ciclo de tratamiento 1 comenzó el primer o el segundo día de la menstruación después del ciclo de tratamiento previo. El Ciclo 2 comenzó el día después del primer ciclo de 28 días, independientemente del sangrado de abstinencia. Cada ciclo consistió de 24 días de ingesta diaria de 4 mg de drospirenona seguido por cuatro tabletas de placebo (drospirenona 4 mg, León Farma S.A., Navatejera, España). Los sujetos en el Grupo A tenían un esquema de ingesta regular en el Ciclo 1 y un esquema de ingesta retardada en el Ciclo 2, mientras que en el Grupo B el esquema de ingesta retardada se aplicó en el Ciclo 1 y el régimen de ingesta regular en el Ciclo 2. El régimen de ingesta regular se definió como la ingesta diaria del medicamento al mismo tiempo (± 3 h), en al menos 26 días del ciclo y no más de 2 de los 28 días con la ingesta de comprimidos hasta 12 h antes o después. En el esquema de ingesta retrasada no se tomaron comprimidos los días 3, 6, 11 y 22, y se tomaron dos comprimidos los días 4, 7, 12 y 23 a la hora de ingesta habitual ($-2/+1$ h), lo que

resultó en 22 a 25 horas de retraso en la ingesta de comprimidos los días 3, 6, 11 y 22. Los sistemas de ingesta de los Grupos A y B se muestra en la Fig. 1.

Las mediciones de folículos por TVUS y muestras de sangre para las determinaciones de P se realizaron cada tercer día (± 1) desde el día 3 (± 1) hasta el día 27 (± 1) del Ciclo 1 y desde el día 3 (± 1) hasta el día 24 (± 1) del Ciclo 2. Si se sospechaba que había ovulación, se realizaban TVUS y se tomaban muestras de sangre 2 y 4 días después. Las evaluaciones se realizaron el día 27 del Ciclo 2 y el día 1 del ciclo posterior al tratamiento. Si se sospechaba la ovulación el día 27 de Ciclo 2, se realizaron mediciones adicionales el día 3 del ciclo posterior al tratamiento.

Las pruebas de embarazo se realizaron 3 (± 1) días después de la ovulación en el ciclo de tratamiento previo, antes de la primera ingesta del medicamento de estudio el día 1 del Ciclo de tratamiento 1 y el día 3 (± 1) de Ciclo 2. El peso corporal, la presión arterial y la frecuencia cardíaca se midieron en 28 días de los ciclos 1 y 2. Se realizó un examen final el día 8 (± 1) del ciclo posterior al tratamiento, incluida la medición del peso corporal, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, el examen físico y ginecológico y las evaluaciones de laboratorio (parámetros sanguíneos de rutina, estado de coagulación, urinaria y una prueba de embarazo).

2.3. Mediciones

La incidencia de la ovulación se definió como el porcentaje de sujetos que ovulaban durante el período de tratamiento. La ovulación se definió como la desaparición o la persistencia de un folículo mayor de 13 mm y niveles P superiores a 5 ng/mL (16 nmol/L) en el día de la ovulación con sospecha ecográfica y 2 y 4 días después. El criterio P se basó en la definición de actividad lútea normal de Landgren et al., es decir, niveles de P superiores a 5 ng/mL durante al menos 5 días consecutivos [12].

El tamaño del folículo se midió mediante TVUS utilizando un dispositivo VolusonE8 Expert (GE Medical Systems). La estructura folicular más grande se midió en dos dimensiones en el plano sagital

y se calculó el valor medio. Se midieron las concentraciones séricas de P mediante inmunoensayos de electroquimioluminiscencia en un sistema Elecsys® o Cobas® (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

2.4. Análisis de datos

Para el análisis de la incidencia de la ovulación, se calculó el límite superior del intervalo de confianza (IC) de 95% bilateral (usando la distribución de Poisson). El criterio de aceptación para el mantenimiento de la inhibición de la ovulación fue una incidencia inferior al 2.0% y un límite superior del IC del 95% inferior al 6.5%. Los criterios de valoración secundarios se analizaron por medio de la estadística descriptiva.

3. Resultados

La disposición de los sujetos se muestra en la Fig. 2. Tres sujetos en el Grupo A dejaron el estudio antes de iniciar la medicación del estudio; todos los demás sujetos se incluyeron en el análisis de eficacia. Los datos demográficos y las características de referencia de los sujetos que se enumeran en la Tabla 1, incluida la distribución de los sujetos en diferentes categorías de peso corporal e índice de masa corporal (IMC). El porcentaje de mujeres con sobrepeso (IMC entre 25.0 y 30.0 kg/m²) fue de 26.8%, mientras que el 4.7% eran obesas (IMC \geq 30.0 kg/m²).

El cumplimiento con el medicamento de estudio fue muy bueno. Un sujeto del Grupo A no tomó cuatro comprimidos de placebo en el Ciclo 1, un sujeto en el grupo B no ingirió dos comprimidos de placebo en el Ciclo 1 y el resto de los sujetos tomó todos los comprimidos. La mayoría de los sujetos se adherieron a los esquemas de ingesta con retraso; cuatro sujetos olvidaron los retrasos programados y los realizaron un día diferente.

Las tasas de ovulación con el límite IC se muestran en la Tabla 2. La tasa de ovulación global fue de 0.8% con un IC de 0.0% a 4.4%, mostrando una inhibición de la ovulación muy efectiva. Se cumplió el criterio de aceptación para el mantenimiento de la inhibición de la ovulación.

Grupo A

Ciclo 1:

Semana a 1							Semana a 2							Semana a 3							Semana a 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Ciclo 2:

Semana a 1							Semana a 2							Semana a 3							Semana a 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Grupo B

Ciclo 1:

Semana a 1							Semana a 2							Semana a 3							Semana a 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Ciclo 2:

Semana a 1							Semana a 2							Semana a 3							Semana a 4						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28

Fig. 1. Régimen de ingesta del medicamento del estudio. Grupo A: la ingesta regular en el Ciclo 1, la ingesta retrasada en el Ciclo 2, Grupo B: ingesta retrasada en el Ciclo 1, ingesta regular en el Ciclo 2. Casillas blancas: ninguna ingesta de comprimidos o ingesta de placebo; casillas grises claro: ingesta de un comprimido de drospirenona; casillas grises oscuro: ingesta de dos comprimidos de drospirenona.

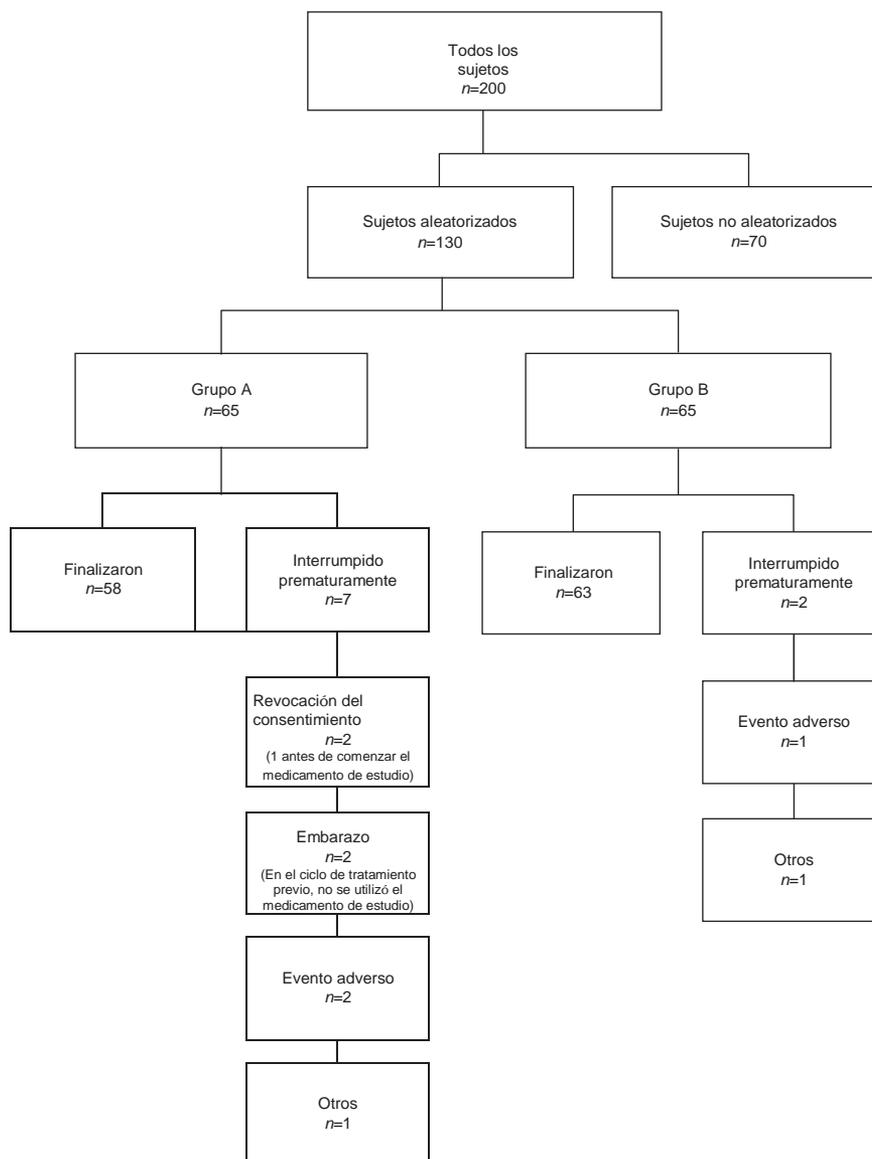


Fig. 2. Disposición de los sujetos

Table

1

Características demográficas y de referencia de los sujetos en el Grupo A: la ingesta regular en el Ciclo 1, la ingesta retrasada en el Ciclo 2 y en el Grupo B (ingesta retrasada en el Ciclo 1, ingesta regular en el Ciclo 2).

		Grupo A (n=62)	Grupo B (n=65)	Total (n=127)
Edad (años)	Media (SD)	27.9 (4.04)	28.2 (3.67)	28.0 (3.84)
Peso corporal (kg)	Media (SD)	64.2 (11.35)	67.2 (9.95)	65.7 (10.72)
	Número (%) de sujetos	b70.0 kg 47 (75.8%)	41 (63.1%)	88 (69.3%)
BMI (kg/m ²)	Media (SD)	23.19 (3.623)	23.91 (3.545)	23.56 (3.588)
	Número (%) de sujetos	≥18.0 y b25.0 48 (77.4%)	39 (60.0%)	87 (68.5%)
		≥25.0 y b30.0 10 (16.1%)	24 (36.9%)	34 (26.8%)
		≥30.0 4 (6.5%)	2 (3.1%)	6 (4.7%)
Condición de fumador [n (%)]	No fumador	27 (43.5)	29 (44.6)	56 (44.1)
	Fumador actual	16 (25.8)	15 (23.1)	31 (24.4)
	Exfumador	19 (30.6)	21 (32.3)	40 (31.5)
Etnia [n (%)]	Caucásico	61 (98.4)	65 (100)	126 (99.2)
	Negro	1 (1.6)	0 (0)	1 (0.8)

Se enumera el número (n) y porcentaje (%) de los sujetos y valores promedio ± SD.

Tabla 2.

Las tasas de ovulación en el Grupo A (ingesta regular en el Ciclo 1, retrasada en el Ciclo 2) y Grupo B (ingesta retrasada en el Ciclo 1 y regular en el Ciclo 2).

		Grupo A (n=62) (n=127)	Grupo B (n=65)	Total
Ciclo 1	Tasa de ovulación (n (%))	0 (0.0)	(0.0) 0	0 (0,0).
	Límite inferior IC (%)	0.000	0.000	0.000
	Límite superior IC (%)	5.950	5.675	2.905
Ciclo 2	Tasa de ovulación (n (%))	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
	Límite inferior IC (%)	0.041	0.000	0.000
	Límite superior IC (%)	8.987	5.675	4.387
Periodo de tratamiento total	Tasa de ovulación (n (%))	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
	Límite inferior IC (%)	0.041	0.000	0.000
	Límite superior IC (%)	8.987	5.675	4.387

Se enumeran los números (n) y porcentajes de sujetos y el IC 95%.

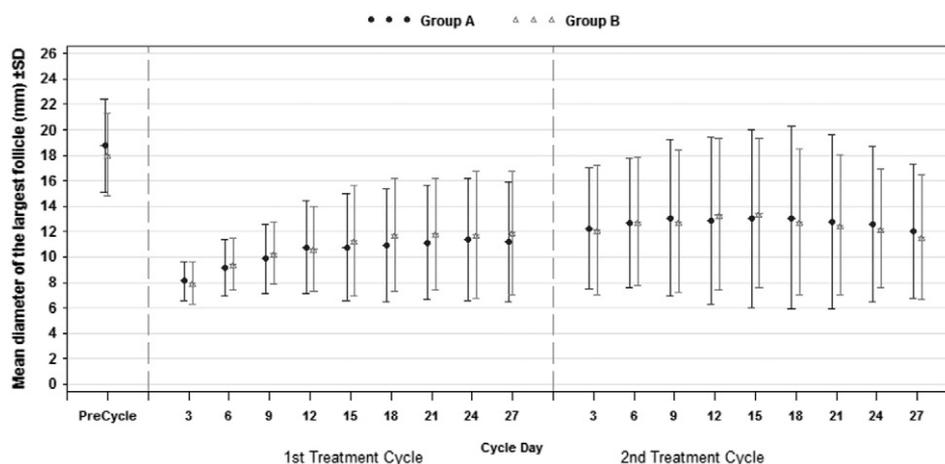
Solo uno de los sujetos en el Grupo A cumplió con los criterios de ovulación en el Ciclo 2. Esta paciente ovuló en el ciclo previo al tratamiento entre los días 13 y 15, seguido por una concentración de P de 18.2 ng/mL (57,9 nmol/L) en el día 19. Durante el tratamiento, una gran estructura similar a un folículo desapareció entre los días 2 y 7 del Ciclo 2. Los niveles de progesterona fueron de 5.7, 5.3 y 6.9 ng/mL (18.1, 16.9 y 21.9 nmol/L) los días 7, 9 y 11, respectivamente, de modo que se cumplieron los criterios de Landgren. El peso corporal y el IMC de este participante fueron 58.7 kg y 20.6 kg/m², respectivamente. El tamaño promedio de los folículos por día de ciclo en ambos grupos se muestra en la Fig.3, mostrando una supresión ovárica adecuada incluso después del retraso en la ingesta de comprimidos. Los valores medios y medianos del diámetro folicular máximo por ciclo de tratamiento se enumeran en la Tabla 3. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Los niveles promedio de P durante el tratamiento previo y los ciclos de tratamiento se muestran en la Fig.4. En ambos grupos, los niveles promedio de P fueron bajos a lo largo de los ciclos de tratamiento, lo que refleja la eficacia de la inhibición de la ovulación en los ciclos regulares y en los ciclos de ingesta retardada.

No se informaron eventos adversos graves. Tres sujetos interrumpieron prematuramente el estudio debido a eventos adversos leves o moderados, que se consideraron como posiblemente relacionados con el medicamento de estudio. Al igual que para otras POP, los eventos informados más frecuentemente

con posible relación al medicamento de estudio fueron dolor de cabeza, dolor abdominal y acné [8]. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio, signos vitales y físicos ni en los exámenes ginecológicos.

4. Discusión

Los resultados de este estudio mostraron la eficacia en la inhibición de la ovulación de un nuevo POP que contiene 4 mg de drospirenona durante 24 días seguidos de un período de 4 días sin tratamiento. La inhibición de la ovulación se mantuvo a pesar de cuatro retrasos de 24 horas en la ingesta de comprimidos en un ciclo. Esta supresión efectiva de la ovulación es bastante notable, ya que se programaron dos días de ingesta tardía poco antes o después del período sin tratamiento, que se considera como el periodo de mayor riesgo de ovulación de "escape" después de no tomar las pastillas [13]. A pesar del retraso en la ingesta de comprimidos, solo 1 de los 127 sujetos cumplió con los criterios para la ovulación. En este sujeto, los niveles de P eran considerablemente inferiores a los del ciclo previo al tratamiento, lo que podría indicar que el proceso ovulatorio y la subsiguiente actividad lútea se vio afectada. La tasa de ovulación con la píldora de drospirenona fue mucho menor que con las POP tradicionales (30 a40%) y es comparable o incluso



30 Fig. 3. Diámetro promedio \pm desviación estándar (SD) del folículo más grande por ovista. El valor previo al ciclo es la media de los valores máximos individuales de los sujetos en el ciclo previo al tratamiento. Grupo A: la ingesta regular en el Ciclo 1, la ingesta retrasada en el Ciclo 2, Grupo B: ingesta retrasada en el Ciclo 1, ingesta regular en el Ciclo 2.

Table 3 Diámetro folicular máximo en el Ciclo 1 y 2 en el Grupo A: ingesta regular en el Ciclo 1, ingesta retrasada en el Ciclo 2) y en el Grupo B (ingesta retrasada en el Ciclo 1, ingesta regular en el Ciclo 2).

		Grupo A (n=62)	Grupo B (n=65)	Total (n=127)
Ciclo 1	<i>n</i>	62	65	127
	Media ± SD	13.04±4.45	13.85±4.77	13.45±4.61
	Mediana	12.15	12.40	12.30
	Rango	8.1-28.4	8.1-26.0	8.1-28.4
Ciclo 2	<i>n</i>	60	63	123
	Media ± SD	15.98±7.05	16.15±6.13	16.07±6.57
	Mediana	13.00	14.20	13.40
	Rango	8.8-41.6	8.0-32.0	8.0-41.6

Se muestran los números (*n*) de sujetos, valores promedio ± SD, mediana de los valores y los rangos. Los datos del Ciclo 2 no estaban disponibles para todos los sujetos.

ligeramente inferior a la tasa de ovulación durante el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) (1.1 a 2.0%), el porcentaje de ovulación durante la ingesta habitual de 75 mcg de desogestrel (1.7%) y el porcentaje de ovulación después de tres retrasos programados de 12 horas de 75 mcg de desogestrel (1.0%) [5-8,14].

Los resultados de las mediciones de diámetro folicular confirmaron la eficacia sostenida de la píldora de drospirenona sola después del retraso en la ingesta. Los diámetros foliculares medios y máximos durante los ciclos de tratamiento fueron similares en los Grupos A y B, por lo que los tamaños en los ciclos foliculares con ingesta retardada fueron similares a los obtenidos en los ciclos con ingesta regular. La supresión ovárica fue igualmente efectiva con o sin ingesta retardada del medicamento.

El mantenimiento de la inhibición de la ovulación después de varias demoras en la ingesta es importante desde un punto de vista clínico. La toma de pastillas olvidadas ocurre muy frecuentemente en la práctica clínica. Hasta un 50% de las usuarias de anticonceptivos orales olvidaron tomar una o más píldoras por ciclo, a menudo en el periodo de mayor riesgo, la primera semana después del intervalo sin medicamento [15,16].

Los estudios en los que se utilizaron dispositivos electrónicos mostraron que, en promedio, 2.6 y 4.7 píldoras dejaron de ingerirse por ciclo, respectivamente [17,18]. Es muy probable que el retraso en la ingesta se produzca con mucha mayor frecuencia que saltarse una dosis. Los resultados de este estudio mostraron que los retrasos ocasionales en la ingesta de comprimidos hasta por 24 horas, no comprometerá la eficacia anticonceptiva de la nueva píldora de drospirenona sola, incluso si se producen alrededor del periodo sin medicamento. Una de las principales ventajas de la nueva píldora de drospirenona sola es que las usuarias no tienen que adherirse al régimen de ingesta estricta que es necesaria para otros POP. Se puede permitir la misma flexibilidad en la ingesta de los comprimidos que con los AOC, que es mucho más conveniente para la usuaria. Los resultados son tranquilizadores para la nueva generación de píldoras de drospirenona sola, porque se comparan con la eficacia anticonceptiva de los AOC.

Una fortaleza de este estudio es el hecho de que también se incluyeron mujeres con sobrepeso y obesidad. Una proporción considerable de los sujetos tenían sobrepeso; casi un tercio de todas

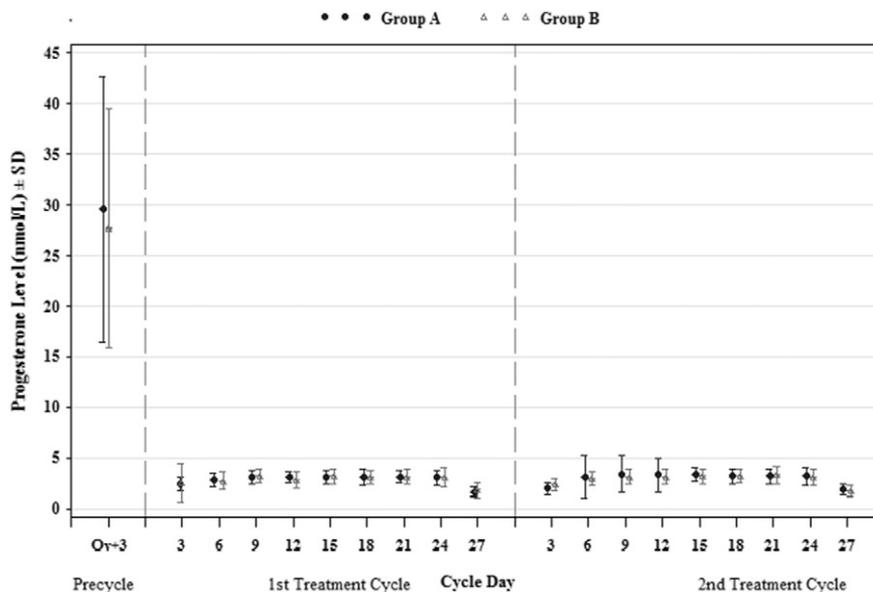


Fig. 4. Concentración de progesterona sérica media ± SD por visita. Los resultados se muestran en nmol/L; 3.18 nmol/L es igual a 1 ng/mL. El valor en el ciclo de tratamiento previo es el valor de 3±1 días después de la ovulación (ov+3). Grupo A: la ingesta regular en el Ciclo 1, la ingesta retrasada en el Ciclo 2, Grupo B: ingesta retrasada en el Ciclo 1, ingesta regular en el Ciclo 2.

las mujeres tenían un peso corporal de al menos 70.0 kg o un BMI de 25.0 kg/m². Se han recibido informes que indican que la eficacia de los anticonceptivos hormonales puede verse reducida en las mujeres con sobrepeso u obesidad en comparación con las mujeres de peso o IMC normal, aunque una revisión reciente no encontró evidencia convincente [19]. Los resultados de este estudio demostraron que la inhibición de la ovulación por la píldora de drospirenona sola también fue adecuada en las mujeres con sobrepeso, incluso después de los retrasos de ingesta programados. La única ovulación ocurrió en una mujer con peso y IMC normales.

En conclusión, la nueva píldora de drospirenona sola inhibe eficazmente la ovulación tanto en mujeres con sobrepeso y con peso normal, y la inhibición se mantuvo incluso en el caso de cuatro retrasos de 24 horas en la ingesta, independientemente del día del ciclo. Esta propiedad permite flexibilidad en la admisión de comprimidos y garantiza la fiabilidad de los anticonceptivos a pesar de las imperfecciones que pueden ocurrir en la vida diaria.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Scope International AG por el análisis estadístico y su ayuda durante el estudio.

Referencias

- [1] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use: a WHO family planning cornerstone. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
- [2] World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998;57:315-24.
- [3] Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbet E, the Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the transnational study on oral contraceptives and the health of young women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:67-73.
- [4] Vasilakis C, Jick H, Mar M-MM. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 1999;354:1610-1.
- [5] McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994;50(Suppl 1):S9-95.
- [6] Landgren B-M, Diczfalusy E. Hormonal effects of the 300 µg norethisterone (NET) minipill. 1. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration. *Contraception* 1980;21:87-13.
- [7] Rice CF, Killick SR, Dieben T, Coelingh BH. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 µg and levonorgestrel 30 µg daily. *Hum Reprod* 1999;14:982-5.
- [8] Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-µg desogestrel-only contraceptive pill (cerazette®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception* 2005;71:8-3.
- [9] Elger W, Beier S, Pollow K, Garfeld R, Qing Shi S, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003;68:891-905.
- [10] Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015;1-9 Jun 15.
- [11] Duijkers IJM, Verhoeven CHJ, Dieben TOM, Klipping C. Follicular growth during contraceptive pill or vaginal ring treatment depends on the day of ovulation in the pretreatment cycle. *Hum Reprod* 2004;19:2674-9.
- [12] Landgren B-M, Uden A-L, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;94:89-98.
- [13] Korver T, Gorissen E, Guillebaud J. The combined oral contraceptive pill: what advice should we give when tablets are missed? *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:601-7.
- [14] Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2008;34:237-46.
- [15] Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counselling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plan Perspect* 1998;30:89-92.
- [16] Aubeny E, Buhler M, Colau J-C, Vicaut E, Zadikian M, Childs M. Oral contraception: patterns of non-compliance. The coralliance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7:155-61.
- [17] Potter L, Oakley D, de Leon-Wong E, Cañamar R. Measuring compliance among oral contraceptive users. *Fam Plan Perspect* 1996;28:154-8.
- [18] Hou MY, Hurwitz S, Kavanagh E, Fortin J, Goldberg AB. Using daily text-message reminders to improve adherence with oral contraceptives: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:633-40.
- [19] Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4CD008452.