

Eficacia de los anticonceptivos orales combinados para los síntomas depresivos y la sintomatología general en el síndrome premenstrual: metanálisis en pares y en red de ensayos aleatorizados

[Anouk E de Wit](#)¹, [Ymkje Anna de Vries](#)², [Marrit K de Boer](#)³, [Celeste Scheper](#)³, [Ante Fokkema](#)³, [Catharina AH Janssen](#)⁴, [Erik J Giltay](#)⁵, [Robert A. Schoevers](#)³

Afiliaciones expandir

- PMID: 34224688
- DOI: [10.1016 / j.ajog.2021.06.090](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.090)

Objetivo

Los anticonceptivos orales combinados a menudo se consideran una opción de tratamiento para las mujeres con síndrome premenstrual o trastorno disfórico premenstrual que también buscan anticonceptivos, pero la evidencia de este tratamiento es escasa. Nuestro objetivo fue determinar (1) el nivel de evidencia de la eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el manejo de los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general y (2) la eficacia comparativa de los anticonceptivos orales combinados (número de registro del Registro Internacional Prospectivo de Revisiones Sistemáticas CRD42020205510) .

Fuentes de datos

Se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, PubMed, Web of Science, PsycINFO, EMCare y Embase desde el inicio hasta el 3 de junio de 2021.

Criterios de elegibilidad para estudiar

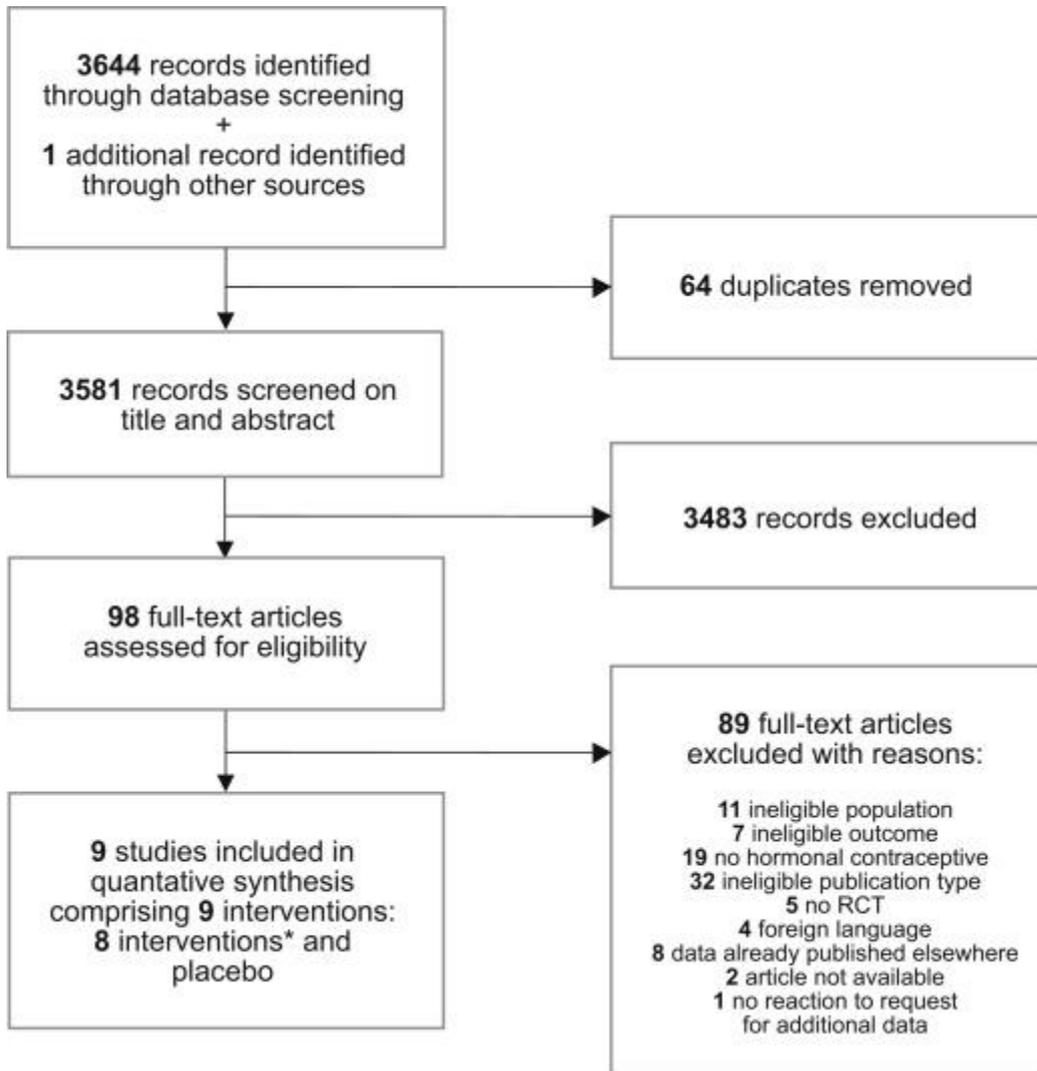
Todos los ensayos clínicos aleatorios que evaluaron la eficacia de los anticonceptivos orales combinados en mujeres con síndrome premenstrual o trastorno disfórico premenstrual se consideraron elegibles para su inclusión en este metanálisis.

Métodos de evaluación y síntesis del estudio

Se realizó un metanálisis bayesiano de efecto aleatorio por pares y en red con el cambio en los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general entre el inicio y los 3 ciclos como resultado. La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque de calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación.

Resultados

De 3664 registros, se incluyeron 9 ensayos elegibles que estudiaron a 1205 mujeres con síndrome premenstrual o trastorno disfórico premenstrual (edad media por rango de estudio, 24,6 a 36,5 años). El metanálisis por pares



reveló que los anticonceptivos orales combinados eran más eficaces que el placebo en el tratamiento de la sintomatología premenstrual general (diferencia de medias estandarizada, 0,41; intervalo creíble del 95%, 0,17-0,67), pero no los síntomas depresivos premenstruales específicamente (diferencia de medias estandarizada, 0,22; Intervalo de credibilidad del 95%, -0,06 a 0,47). Sin embargo, ninguno de los anticonceptivos orales combinados fue más eficaz que el otro para reducir los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general.

Conclusión

Los anticonceptivos orales combinados pueden mejorar la sintomatología premenstrual general en mujeres con síndrome premenstrual o trastorno disfórico premenstrual, pero no los síntomas depresivos premenstruales. No hay evidencia de que un anticonceptivo oral combinado sea más eficaz que cualquier otro.

¿Por qué se realizó este estudio?

Este estudio tuvo como objetivo estimar la eficacia de los anticonceptivos orales combinados para el síndrome premenstrual (PMS) y el trastorno disfórico premenstrual (PMDD).

Resultados clave

La evidencia agregada de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en un metanálisis por pares sugirió que los anticonceptivos orales combinados pueden mejorar la sintomatología premenstrual general en mujeres con síndrome premenstrual o PMDD, pero no síntomas depresivos premenstruales. Sin embargo, el metanálisis en red mostró que no hay evidencia de que un anticonceptivo oral combinado particular sea más efectivo que otros.

¿Qué agrega esto a lo que se conoce?

Este estudio sugiere que si se prefieren los anticonceptivos orales combinados para tratar el PMS o el PMDD, no hay evidencia de que una formulación en particular sea más efectiva que cualquier otra.

Introducción

Los síntomas que ocurren en la fase lútea del ciclo menstrual y se resuelven después del inicio de la menstruación caracterizan el síndrome premenstrual (SPM) y su variante más grave del trastorno disfórico premenstrual (TDPM) [1](#) [2](#) [3](#) [4](#)

Puede estar presente una amplia gama de síntomas físicos y afectivos, pero en las mujeres con TDPM, los síntomas afectivos graves, como la depresión, son la queja principal.^{[1](#)}

De las mujeres que menstruaban, hasta el 12,2% se vieron afectadas por el síndrome premenstrual y hasta el 5,3% por el síndrome disfórico premenstrual. En ambos trastornos, se cree que los cambios cíclicos en la producción de progesterona desencadenan síntomas. [5](#) [6](#) [7](#)

Debido a que los anticonceptivos orales combinados contienen un estradiol sintético y una progestina que juntos suprimen el eje hipotalámico-pituitario-ovárico, el tratamiento con estos medicamentos a menudo se considera para las mujeres con PMS o PMDD que también buscan anticoncepción. Sin embargo, la evidencia de su eficacia sigue siendo escasa.

Actualmente, etinilestradiol drospirenona (20 µg, 3 mg) en un régimen de 24 días es el único anticonceptivo oral combinado que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. Para el tratamiento del TDPM.^{[8](#)}

Esta aprobación se basó en los resultados de 2 ensayos clínicos aleatorios en mujeres con TDPM que informaron que el uso de esta formulación redujo la sintomatología premenstrual general en comparación con el placebo.^{[9](#)} [10](#)

Sin embargo, otros ensayos mostraron que la misma combinación de etinilestradiol drospirenona en un régimen de tratamiento diferente en mujeres con SPM [11](#)

y la misma combinación pero con una dosis de etinilestradiol ligeramente más alta (30 µg) en mujeres con PMDD no fueron efectivas. [12](#)

En particular, dos ensayos que investigaron el uso continuo de etinilestradiol levonorgestrel (20 µg, 90 µg) en mujeres con TDPM no mostraron un efecto beneficioso constante sobre los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general.^{13 14}

En conjunto, estos hallazgos inconsistentes cuestionan la eficacia de los anticonceptivos orales combinados para el tratamiento de la sintomatología premenstrual en mujeres con PMS y PMDD.

Aquí, buscamos agregar los resultados de los ensayos clínicos que asignaron al azar a mujeres con PMS o PMDD a anticonceptivos orales combinados en comparación con cualquier otro régimen de tratamiento anticonceptivo hormonal o no hormonal o al placebo para examinar la eficacia de los anticonceptivos orales combinados. Nuestro objetivo específico fue determinar (1) la eficacia de los anticonceptivos orales combinados para controlar los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general en el síndrome premenstrual y el síndrome premenstrual y (2) si algunos anticonceptivos orales combinados son más eficaces que otros.

Métodos

Según la metodología de revisión sistemática recomendada, esta revisión se desarrolló y registró a priori en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO [número de registro CRD42020205510]).¹⁵

En el protocolo PROSPERO original, el objetivo principal era realizar un metanálisis en red y, solo si esto no era posible, realizar un metanálisis por pares. Debido a que todos menos uno de los ensayos clínicos aleatorios incluidos tenían un diseño controlado con placebo, lo que hacía posible realizar un metanálisis por pares (potencialmente con mejor poder estadístico) que examinaba los anticonceptivos orales combinados como grupo, el protocolo se modificó para incluir un metaanálisis por pares -análisis como análisis primario. Originalmente, el objetivo fue investigar si los estudios con una mayor proporción de mujeres con TDPM informaron tamaños de efecto más grandes en comparación con placebo que los que incluyeron una menor proporción de mujeres con TDPM, mediante análisis de metarregresión. Sin embargo, debido a que se pudieron incluir menos de diez estudios en este estudio, tales análisis no fueron posibles.

Criterio de elegibilidad

Los criterios de inclusión para los estudios fueron los siguientes (dentro de un marco de población, intervención, comparación, resultados y estudio):

- **1. Población:** mujeres premenopáusicas diagnosticadas con síndrome premenstrual o síndrome disfórico premenstrual. El diagnóstico de PMDD se realizó preferiblemente de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, IV o 5 criterios.¹⁶

Se aceptaron otras evaluaciones de PMDD mediante el uso de cuestionarios validados si los criterios utilizados requerían un aumento de al menos 1 síntoma emocional (incluidos, entre otros, estado de ánimo depresivo, ansiedad o tensión, responsabilidad afectiva e ira o irritabilidad) más 4 síntomas adicionales durante la fase lútea o premenstrual que remitió dentro de los primeros 3 días de la menstruación. Para el PMS, se utilizaron los mismos criterios, excepto que no se requirieron síntomas adicionales para el diagnóstico.

- **2. Intervención:** un régimen anticonceptivo oral combinado específico

- **3.** Comparación: otro régimen anticonceptivo oral combinado o anticonceptivos no hormonales u hormonales (p. Ej., Dispositivo intrauterino hormonal o de cobre) o placebo
- **4.** Resultado: síntomas depresivos mediante una escala validada (autoinforme o calificada por el observador)
- **5.**

Diseño del estudio: ensayos controlados aleatorios

Fuentes de información, estrategia de búsqueda y selección de estudios

Se realizó una búsqueda de estudios publicados en inglés en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, PubMed, Web of Science, PsycINFO, EMCare y Embase desde su inicio hasta el 3 de junio de 2021. Listas de referencias de ensayos incluidos y de revisiones relacionadas (búsqueda for mediante una búsqueda separada) para identificar otros ensayos potencialmente elegibles o publicaciones auxiliares. [El Suplemento 1](#) enumera las búsquedas completas en PubMed.

Dos revisores (CS y AF) examinaron de forma independiente todas las citas recuperadas por título, resumen y texto completo de acuerdo con los criterios de inclusión preespecificados. Cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión o recurriendo a un tercer revisor (AEdW). Dos revisores (CS y AF) extrajeron los datos de las estimaciones resumidas de forma independiente para cada ensayo elegible mediante un formulario de extracción de datos estandarizado y probado.

Extracción de datos

Los revisores (CS y AF) recopilaron de forma independiente información sobre la metodología (nivel de cegamiento, diseño de grupos cruzados o paralelos), intervenciones (formulación, dosis, frecuencia, régimen y vía de administración), participantes (número de sujetos por grupo, número de abandonos, edad media y proporción de participantes con TDPM, con comorbilidad o que informaron ser sexualmente activos) y resultados (es decir, herramientas o escalas, puntos temporales informados, fase del ciclo informada). Los revisores resolvieron las discrepancias mediante discusión y, cuando fue necesario, mediante la adjudicación de un tercero (AEdW). Se estableció contacto con los autores de los estudios y los fabricantes de fármacos para complementar los datos incompletos con respecto a los resultados. El efecto relativo por comparación se resumió utilizando la diferencia de medias estandarizada (DME) ajustada para tamaños de muestra pequeños (corrección de Hedges g),¹⁷

Un CrI es un intervalo dentro del cual un valor de parámetro no observado cae con una probabilidad particular dada la evidencia proporcionada por los datos observados. Utilizando una DME como resultado, los intervalos que contienen 0 sugieren que los datos son compatibles con ningún efecto o ninguna diferencia entre los grupos, como ocurre con los intervalos de confianza análogos del 95% en las estadísticas frecuentistas.

El resultado primario fue un cambio en los síntomas depresivos premenstruales o depresión de nueva aparición entre el inicio y los 3 ciclos. El resultado secundario fue el cambio en la sintomatología premenstrual general medida durante el mismo período. Para el resultado primario, se dio preferencia a los cuestionarios validados sobre la gravedad de los síntomas depresivos. Sin embargo, cuando dichos cuestionarios no se utilizaron en un ensayo, se aceptaron los datos de las subescalas de afecto negativo o síntomas depresivos de las escalas que miden conceptos relacionados. De manera similar, se aceptaron las medidas generales de sintomatología premenstrual cuando se evaluaron con cuestionarios de síntomas validados para

las molestias premenstruales. Este cuestionario tenía que evaluar tanto el dominio afectivo como el físico del síndrome premenstrual y proporcionar una puntuación que reflejara la gravedad de las quejas premenstruales. Cuando los síntomas del resultado primario o secundario se midieron con más de una escala de calificación estandarizada, se eligió la escala con las mejores propiedades psicométricas. Si los resultados no se informaron por separado para la fase premenstrual, se tomaron los tamaños del efecto entre las fases. De manera similar, cuando los datos de 3 ciclos no estaban disponibles, se utilizaron otros datos (rango elegible, 1-48 ciclos) que estaban lo más cerca posible de este punto. Siempre que fue posible, se utilizaron datos por intención de tratar. 1-48 ciclos) que estaban lo más cerca posible de este punto. Se utilizaron datos por intención de tratar, siempre que fue posible. 1-48 ciclos) que estaban lo más cerca posible de este punto. Siempre que fue posible, se utilizaron datos por intención de tratar.

Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios se evaluó mediante la herramienta Cochrane Risk of Bias modificada 2.0.¹⁸

Además, evaluamos la certeza de la evidencia que contribuye a las estimaciones de la red del resultado primario con el marco de calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (GRADE) utilizando la herramienta Confidence in Network Meta-Analysis.^{19 20 21}

Se emitieron juicios sobre la certeza de la evidencia para cada uno de los siguientes dominios: sesgo dentro del estudio, sesgo de informe, indirecta, imprecisión, heterogeneidad e incoherencia.

Enfoque estadístico

Primero, realizamos un metanálisis bayesiano de efectos aleatorios por pares con antecedentes no informativos y muestreo de Monte Carlo en cadena de Markov, para determinar la eficacia de los anticonceptivos orales combinados (como grupo) en comparación con placebo, en el manejo de los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general. Se utilizó el paquete “brms” en R (versión 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) para construir el modelo. Las simulaciones se ejecutaron para 4 cadenas con una fase adaptativa de 10,000 iteraciones y una fase de muestreo de 500,000 iteraciones, adelgazadas de modo que se retuviera cada décima iteración. La convergencia del modelo se aseguró verificando si la densidad de las réplicas era similar a las de los datos observados y verificando el factor de reducción de escala potencial.

En segundo lugar, se utilizó un metanálisis de red bayesiana de efectos aleatorios con antecedentes no informativos para determinar la eficacia comparativa de los anticonceptivos orales combinados en el manejo de los síntomas depresivos premenstruales y la sintomatología premenstrual general. Se utilizó el paquete “gemtc” en R (versión 4.0.3) para construir el modelo con el mismo método de muestreo y ejecución de simulaciones que para el metanálisis por pares. Utilizando distribuciones multivariadas, el modelo se contabilizó para las correlaciones inducidas por estudios de múltiples brazos. La convergencia del modelo se verificó mediante trazos de trazado, diagramas de densidad y el diagnóstico de Brooks-Gelman-Rubin. Cada anticonceptivo oral combinado específico (incluido el régimen y la dosis) se trató como un nodo separado. Se trazó un diagrama de red, con el grosor de las líneas entre los nodos según el número de comparaciones directas investigadas.

Resultados

Selección de estudios

Nuestra búsqueda sistemática identificó 3644 citas publicadas entre 1961 y el 3 de junio de 2021. Se identificó un ensayo adicional mediante búsquedas manuales en otros informes. Después de eliminar los duplicados, se examinaron 3581 artículos según el título y el resumen, de los cuales 98 se examinaron según el texto completo. De estos artículos, 10 estudios se consideraron elegibles, [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [22](#) [23](#) [24](#) [25](#)

pero se excluyó un estudio debido a datos insuficientes y ninguna respuesta del autor a una solicitud de datos adicionales.^{[25](#)}

Además, se incluyeron 9 estudios en el metanálisis en red (8 controlados con placebo [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [22](#) [23](#) y 1 cara a cara [24](#) ([Figura 1](#)), y se incluyeron 8 estudios controlados con placebo en el metanálisis por pares.^{[9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [22](#) [23](#)}

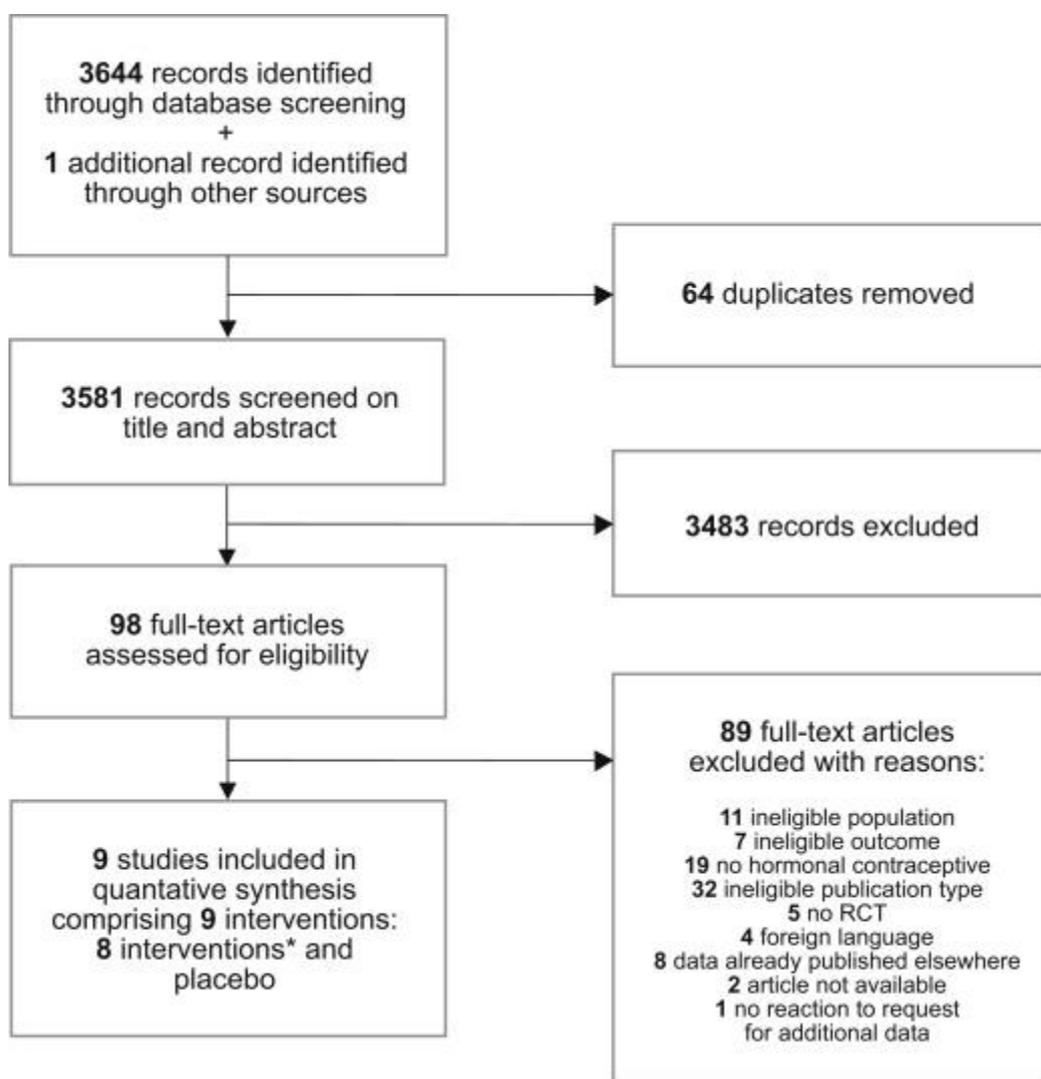


Figura 1 Diagrama de flujo de elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis

Características del estudio

Los 9 estudios incluidos examinaron 9 intervenciones diferentes (8 anticonceptivos orales combinados diferentes y 1 placebo) entre 1205 mujeres (edad media ponderada, 32,3 años; rango, 24,6–36,5). En todas las comparaciones, el tamaño de la muestra por brazo varió de 16 a 231 participantes ([Tabla 1](#)). Todos los estudios evaluaron el efecto de la intervención

premenstrual (en la última semana antes del inicio de la menstruación) después de 3 meses de tratamiento. Durante este período de seguimiento, la deserción fue generalmente alta con una tasa media ponderada de deserción del 26,3% (rango, 0,0% -40,2%). La mayoría de los estudios incluyeron mujeres con TDPM,^{9 10 11 12 13 14} pero cuatro estudios incluyeron predominantemente a mujeres con síndrome premenstrual.^{11 22 23 24}

Tabla 1 Características de los ensayos clínicos aleatorios incluidos sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados para mujeres con SPM

	Age Mean (SD)	PMS/ PMDD	Intervention		Control		Dropouts %	RCT type	Analysis	Outcome scale	
			Formulation	n ^a	Formulation	n ^a				Depression severity	PMS severity
Eisenlohr-Moul et al, ¹¹ 2017	32.7 (8.3)	64% PMS 36% PMDD	Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg, continuous)	16 17	Placebo	22 17	24.0	Parallel, double blind	Complete cases	DRSP q1a,b,c	—
Freeman et al, ¹² 2001	31.0 (5.6)	PMDD	Ethinylestradiol drospirenone (30 µg, 3 mg, 21/7)	21	Placebo	28	40.2	Parallel, double blind	Complete cases	BDI	COPE
Freeman et al, ¹³ 2012 ^b	36.5 (7.8)	PMDD	Ethinylestradiol levonorgestrel (20 µg, 90 µg, continuous)	34	Placebo	46	20.0	Parallel, double blind	Complete cases	DRSP q1a,b,c+9+10	DRSP
Graham and Sherwin, ²³ 1993	29.5 (5.0)	PMS	Ethinylestradiol norethindrone (35 µg, 0.5; 1; 0.5; 0 mg; 21/7)	20	Placebo	25	28.0	Parallel, double blind	Complete cases	DRF	—
Halbreich et al, ¹⁴ 2012	36.1 (6.4)	PMDD	Ethinylestradiol levonorgestrel (20 µg, 90 µg, continuous)	133	Placebo	132	33.9	Parallel, double blind	Complete cases	DRSP q1a,b,c+9+10	DRSP
Lundin et al, ²² 2017	24.6 (4.1)	69% PMS 31% PMDD	Estradiol norgestrel (1.5 mg, 2.5 mg, 24/4)	24	Placebo	20	10.2	Parallel, double blind	Complete cases	DRSP q1a,b,c	DRSP
Pearlstein et al, ¹⁰ 2005	31.5 (5.5)	PMDD	Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg, 24/4)	64	Placebo	64	60.9	Crossover, double blind	Intention-to-treat	DRSP q1a,b,c	DRSP
Wichianpitaya and Taneepanichskul, ²⁴ 2013	27.3 (5.7)	PMS	Ethinylestradiol desogestrel (20 µg, 150 µg, 24/4)	45	Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg, 24/4)	45	0.0	Head-to-head, unblind	Intention-to-treat	WHAQ	WHAQ
Yonkers et al, ⁹ 2005	31.5 (5.7)	PMDD	Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg, 24/4)	231	Placebo	218	27.1	Parallel, double blind	Intention-to-treat	DRSP q1a,b,c	DRSP

Data are presented as median (SD), number, and percentage.

Ethinylestradiol norethindrone (35 µg, 0.5; 1; 0.5; 0 mg) is a multiphasic combined oral contraceptive that has 4 different dosages of norethindrone throughout a 4-week cycle.

BDI, Beck Depression Inventory; COPE, Calendar of Premenstrual Experiences; DRF, daily Rating Form; DRSP, Daily Record of Severity of Problems; PMDD, premenstrual dysphoric disorder; PMS, premenstrual syndrome; SD, standard deviation; WHAQ, Women's Health Assessment Questionnaire.

^a Number of women who were available for the analysis (so excluding the dropouts in case of complete cases analyses). ^b This reference describes 4 studies including 2 randomized clinical trials (the multinational and the North American trial). Because the North American trial is also described in another reference included in this meta-analysis, ¹¹ we refer to the multinational trial when using this reference. ¹³

de Wit. Efficacy of combined oral contraceptives in premenstrual syndrome. Am J Obstet Gynecol 2021.

Los datos se presentan como mediana (DE), número y porcentaje.

Ethinylestradiol noretindrona (35 µg, 0,5; 1; 0,5; 0 mg) es un anticonceptivo oral combinado multifásico que tiene 4 dosis diferentes de noretindrona a lo largo de un ciclo de 4 semanas.

BDI , Inventario de depresión de Beck; COPE , Calendario de Experiencias Premenstruales; DRF , formulario de calificación diaria; DRSP , Registro diario de la gravedad de

los problemas; *PMDD*, trastorno disfórico premenstrual; *PMS*, síndrome premenstrual; *DE*: desviación estándar; *WHAQ*, Cuestionario de evaluación de la salud de la mujer.

de Wit. Eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el síndrome premenstrual. Soy J Obstet Gynecol 2021.

a- Número de mujeres que estaban disponibles para el análisis (por lo que se excluyen los abandonos en el caso de análisis de casos completos)

b- Esta referencia describe 4 estudios que incluyen 2 ensayos clínicos aleatorizados (el ensayo multinacional y el ensayo norteamericano). Dado que el ensayo norteamericano también se describe en otra referencia incluida en este metanálisis,¹⁴ nos referimos al ensayo multinacional cuando utilizamos esta referencia.¹³

Solo un ensayo utilizó un cuestionario validado específico para la depresión para medir los síntomas depresivos premenstruales (Inventario de depresión de Beck).¹²

Los otros ensayos utilizaron la subescala de síntomas depresivos del Registro diario de gravedad de problemas (DRSP)^{9 10 11 13 14 22} o la subescala de efecto negativo del formulario de calificación diaria ²³ o Cuestionario de evaluación de la salud de la mujer (WHAQ).²⁴

En particular, siete ensayos proporcionaron datos sobre la eficacia de las intervenciones sobre la sintomatología premenstrual general; Cinco ensayos evaluaron la sintomatología premenstrual general con la puntuación total de DRSP.^{9 10 13 14 22}

Los otros 2 ensayos utilizaron el WHAQ ²⁴ y el Calendario de Experiencias Premenstruales,¹² respectivamente.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En particular, 4 de los 9 ensayos (44,4%) examinados se clasificaron como de alto riesgo de sesgo,^{11 12 22 23} y los otros ensayos (53,6%) se calificaron como moderados ([Suplemento 2.1](#)).^{9 10 13 14 24}

La certeza de la evidencia (GRADE) para todas las comparaciones examinadas en el metanálisis en red se consideró "muy baja" El sesgo dentro del estudio y la imprecisión de los tamaños del efecto) causaron la mayoría de estos juicios. Los juicios realizados para cada uno de los dominios se describen en el

Síntomas depresivos premenstruales

Según los resultados de 8 ensayos controlados con placebo,^{9 10 11 12 13 14 22 23 24}

el metanálisis por pares no reveló pruebas de que los anticonceptivos orales combinados fueran eficaces para los síntomas depresivos premenstruales en comparación con el placebo (DME, 0,22; IC del 95%, -0,06 a 0,47) (que se muestra en el panel superior de la [Figura 2](#)).

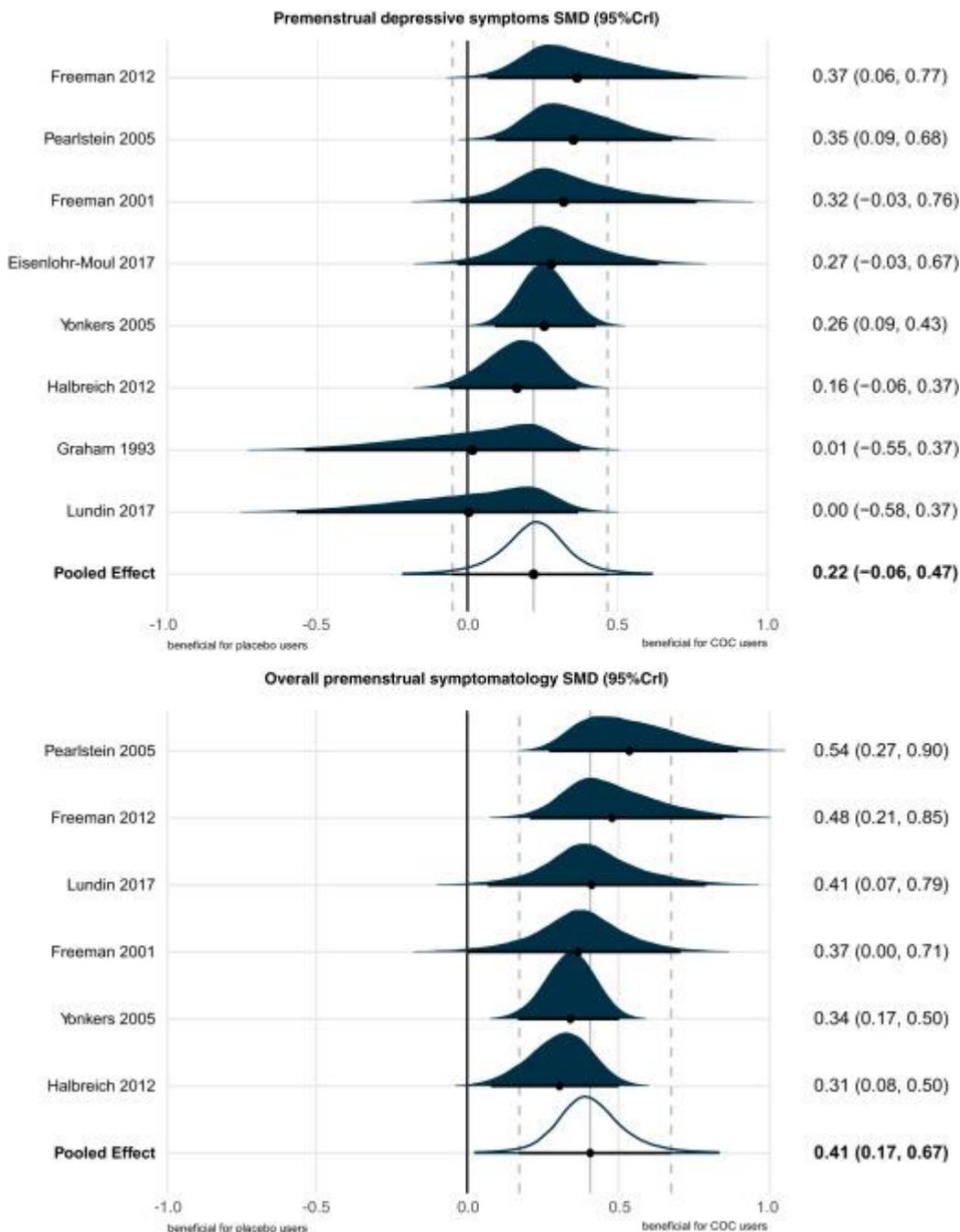


Figura 2 Diagrama de bosque de los efectos de los anticonceptivos orales combinados frente a placebo

En el metanálisis en red, se podría incluir un ensayo comparativo adicional.²⁴ Esto resultó en una red de 9 nodos individuales donde la mayoría de las intervenciones se vincularon solo con placebo. La mayoría de las comparaciones solo se estudiaron una vez, pero tanto etinilestradiol levonorgestrel (20 µg, 90 µg) en un régimen continuo como etinilestradiol drospirenona (20 µg, 3 mg) en un régimen de 24 días se compararon con placebo en 2 estudios diferentes ([Figura 3](#)). Por lo tanto, las comparaciones entre los anticonceptivos orales combinados y el placebo se basaron principalmente en pruebas directas, mientras que las comparaciones entre los anticonceptivos orales combinados se basaron predominantemente en pruebas indirectas. De acuerdo con los hallazgos del metanálisis por pares, el metanálisis en red mostró que ninguno de los anticonceptivos orales combinados (incluidos los regímenes específicos) fue más eficaz que el placebo o entre sí (la eficacia comparativa se muestra en el panel inferior de la [Tabla 2](#) y se visualiza en el panel superior de la [Figura 4](#)).

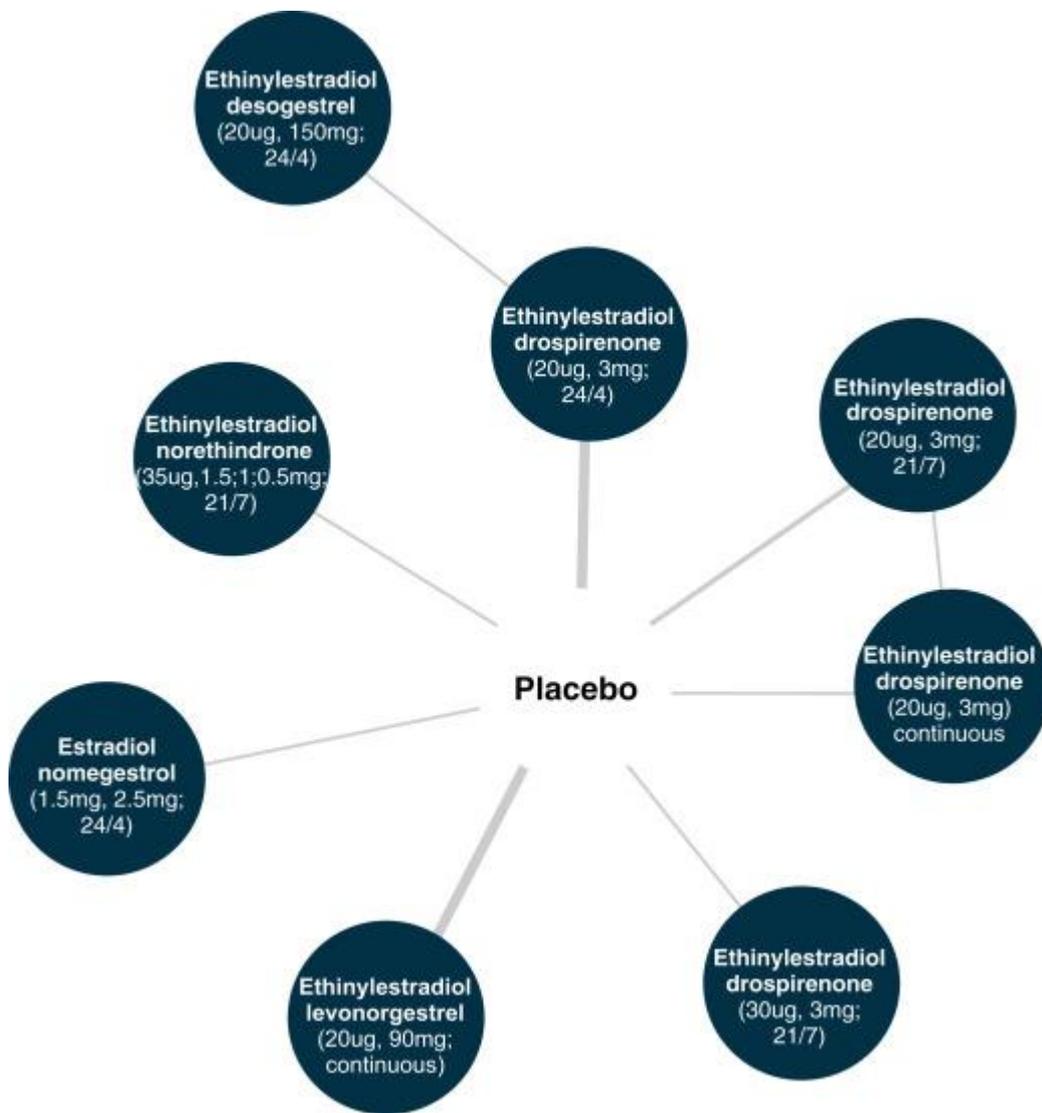


Figura 3 Red de comparaciones de tratamientos para síntomas depresivos premenstruales

Tabla 2 Comparaciones de la eficacia de los anticonceptivos orales combinados sobre los síntomas depresivos premenstruales (triángulo inferior) y la sintomatología premenstrual general (triángulo superior)

TABLE 2

Comparisons for efficacy of combined oral contraceptives on premenstrual depressive symptoms (lower triangle) and overall premenstrual symptomatology (upper triangle)

Combined oral contraceptive	Placebo			Premenstrual depressive symptoms		Overall premenstrual symptomatology		
Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg; 24/4)	-0.04 ^a (-1.20 to 1.08)	—	—	-0.68 ^a (-1.57 to 0.21)	-0.09 ^a (-0.95 to 0.76)	-0.19 ^a (-1.35 to 0.91)	—	-0.47 ^a (-1.11 to 0.09)
0.67 ^a (-0.63 to 1.96)	Estradiol norgestrol (1.5 mg, 2.5 mg; 24/4)	—	—	-0.64 ^a (-2.05 to 0.84)	-0.05 ^a (-1.17 to 1.12)	-0.15 ^a (-1.52 to 1.21)	—	-0.44 ^a (-1.41 to 0.53)
0.08 ^a (-0.97 to 1.17)	-0.75 ^a (-1.82 to 0.28)	Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg; 21/7)	—	—	—	—	—	—
-0.09 ^a (-1.14 to 1.01)	-0.84 ^a (-2.13 to 0.46)	-0.17 ^a (-1.13 to 0.79)	Ethinylestradiol drospirenone (20 µg, 3 mg; continuous)	—	—	—	—	—
0.74 ^a (-0.08 to 1.56)	-0.01 ^a (-1.36 to 1.29)	0.66 ^a (-0.71 to 1.98)	0.83 ^a (-0.55 to 2.16)	Ethinylestradiol desogestrel (20 µg, 150 µg; 24/4)	0.59 ^a (-0.66 to 1.81)	0.48 ^a (-0.98 to 1.89)	—	0.20 ^a (-0.91 to 1.24)
0.07 ^a (-0.74 to 0.82)	-0.68 ^a (-1.78 to 0.33)	-0.01 ^a (-1.12 to 1.03)	0.15 ^a (-0.96 to 1.20)	-0.67 ^a (-1.83 to 0.43)	Ethinylestradiol levonorgestrel (20 µg, 90 µg; continuous)	-0.10 ^a (-1.26 to 1.00)	—	-0.38 ^a (-1.02 to 0.20)
-0.15 ^a (-1.16 to 0.91)	-0.89 ^a (-2.16 to 0.38)	-0.22 ^a (-1.51 to 1.06)	-0.05 ^a (-1.35 to 1.23)	-0.88 (-2.19 to 0.45)	-0.21 ^a (-1.22 to 0.87)	Ethinylestradiol drospirenone (30 µg, 3 mg; 21/7)	—	-0.28 ^a (-1.24 to 0.67)
0.71 ^a (-0.32 to 1.77)	-0.04 ^a (-1.32 to 1.23)	0.63 ^a (-0.66 to 1.92)	0.80 ^a (-0.50 to 2.09)	-0.03 ^a (-1.34 to 1.31)	0.64 ^a (-0.38 to 1.73)	0.85 ^a (-0.41 to 2.12)	Ethinylestradiol norethindrone (35 µg, 0.5; 1; 0.5; 0 mg; 21/7)	—
0.34 ^a (-0.18 to 0.91)	-0.41 ^a (-1.32 to 0.49)	0.26 ^a (-0.67 to 1.19)	0.43 ^a (-0.50 to 1.36)	-0.40 ^a (-1.36 to 0.60)	0.27 ^a (-0.24 to 0.87)	0.49 ^a (-0.40 to 1.37)	-0.37 ^a (-1.26 to 0.53)	Placebo

Los datos se expresan como DME con intervalos creíbles del 95% en la intervención de definición de columnas en comparación con la intervención de definición de filas. Los valores más altos de DME se corresponden con menos síntomas en el anticonceptivo hormonal que define la columna. Etinilestradiol noretindrona (35 µg, 0,5; 1; 0,5; 0 mg) es un anticonceptivo oral combinado multifásico que tiene 4 dosis diferentes de noretindrona a lo largo de un ciclo de 4 semanas. Las dosis antes de la “coma” se refieren a las diferentes dosis del estrógeno sintético, y las que siguen a la “coma” a las de la progestina sintética.

DME : diferencia de medias estandarizada.

de Wit. Eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el síndrome premenstrual. Soy J Obstet Gynecol 2021.

a- Ninguno de los resultados fue significativo y toda la evidencia fue de certeza baja.

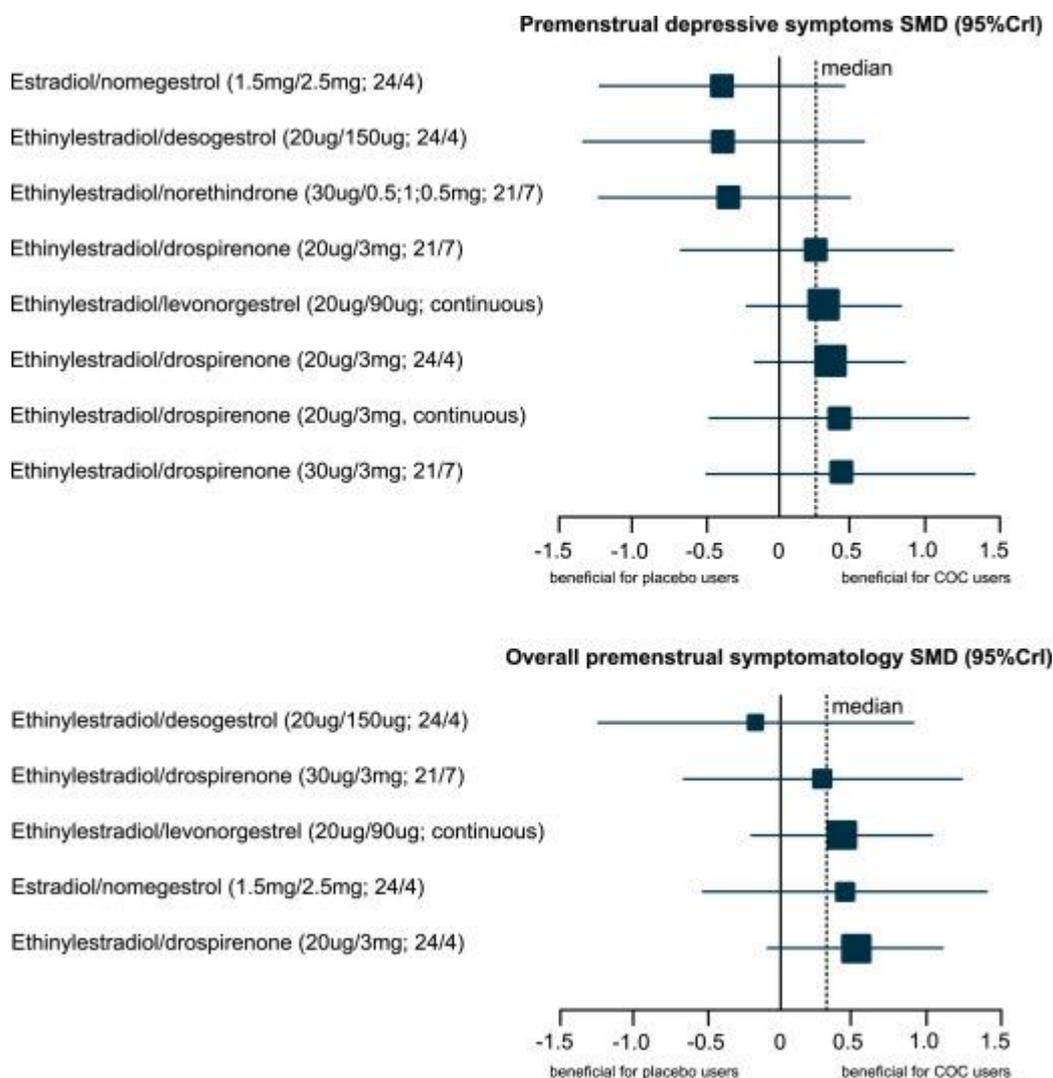


Figura 4 Diagrama de bosque de la eficacia del tratamiento con anticonceptivos orales combinados en comparación con placebo

Sintomatología premenstrual general

Se incluyeron un total de 6 ensayos controlados con placebo en el metanálisis por pares sobre la eficacia de los anticonceptivos orales combinados para reducir la sintomatología premenstrual general. [9](#) [10](#) [11](#) [12](#) [13](#) [14](#) [22](#) [23](#)

En contraste con los hallazgos sobre los síntomas depresivos premenstruales, los anticonceptivos orales combinados resultaron ser moderadamente efectivos en comparación con el placebo (DME, 0,41; IC del 95%, 0,17–0,67) (que se muestra en el panel inferior de la [Figura 2](#)).

Sin embargo, al estimar la eficacia comparativa de los anticonceptivos orales combinados en 7 ensayos con el metanálisis en red, [9](#) [10](#) [12](#) [13](#) [14](#) [22](#) [24](#)

ninguno de los anticonceptivos orales combinados fue más eficaz para mejorar la sintomatología premenstrual general en comparación con el placebo o entre sí (la eficacia comparativa se muestra en el panel superior de la [Tabla 2](#) y se visualiza en el panel inferior de la [Figura 4](#)).

Comentario

Hallazgos principales

Los resultados de este metanálisis por pares y en red sugieren que los anticonceptivos orales combinados, en comparación con el placebo, pueden mejorar la sintomatología premenstrual general tanto en mujeres con síndrome premenstrual como con PMDD. Sin embargo, no encontramos apoyo para su eficacia en el tratamiento de los síntomas depresivos premenstruales y ninguno de los anticonceptivos orales combinados fue más eficaz que otro.

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio es el uso de una búsqueda exhaustiva de la literatura que nos permitió incluir 7 ensayos clínicos aleatorizados que no fueron examinados en el metanálisis anterior.^{11 12 13 14 22 23 24}

Además, el metanálisis en red nos permitió estimar la eficacia comparativa de los anticonceptivos orales combinados utilizando pruebas tanto directas como indirectas.²⁶

Sin embargo, solo uno o dos ensayos estaban disponibles para cada comparación y muchos ensayos tenían un tamaño de muestra relativamente pequeño. La combinación de estos 2 factores limita la certeza de la evidencia para cada comparación, como se reflejó en la evaluación GRADE, que resultó en una calificación de certeza "muy baja" del resumen de la evidencia debido a la imprecisión relativamente grande de las estimaciones de cada estudio. Además, solo hubo dos ensayos que utilizaron anticonceptivos orales combinados como grupo de comparación. Por lo tanto, las estimaciones de la eficacia de un anticonceptivo oral combinado frente a otro se basan principalmente en evidencia indirecta (principalmente a través de placebo). Además, las limitaciones de los ensayos incluidos individualmente limitaron inevitablemente la calidad de nuestro análisis. Solo 3 de los 9 ensayos incluidos en el metanálisis en red,^{10 24 27}

Esto puede haber aumentado el riesgo de sobrestimar la eficacia de los anticonceptivos orales combinados, porque el uso de análisis por protocolo o de casos observados viola los principios de la aleatorización. Las pérdidas durante el seguimiento fueron sustanciales en casi todos los ensayos, lo que cuestiona aún más el equilibrio pronóstico proporcionado por la asignación al azar. Finalmente, los ensayos no registrados que no se publicaron (como un artículo de revista completo) no se incluyeron en la búsqueda. En caso de sesgo de publicación contra hallazgos nulos, esto puede haber resultado en una sobreestimación de los efectos. Sin embargo, debido a que informamos principalmente hallazgos nulos (excepto por el efecto de los anticonceptivos orales en comparación con el placebo para la sintomatología premenstrual general), no esperamos que esto tenga un efecto importante en nuestros resultados.

Comparación con la literatura existente

Solo conocemos un metanálisis anterior que intentó estimar la eficacia de los anticonceptivos orales combinados en el tratamiento del TDPM. Este metanálisis no incluyó medidas sobre los síntomas depresivos premenstruales, pero informó que, en comparación con el placebo, el uso de etinilestradiol drospirenona (20 µg, 3 mg) en un régimen de 24 días fue eficaz para reducir la sintomatología premenstrual general en mujeres con TDPM.²⁸

Por lo tanto, este hallazgo se opone directamente a los resultados aquí reportados, mostrando que la misma formulación no fue superior a otros tipos de anticonceptivos orales combinados o placebo en el tratamiento del síndrome premenstrual y el síndrome disfórico premenstrual. Sin embargo, existen diferencias importantes en la forma en que se evaluaron los datos que podrían

explicar la diferencia en los hallazgos. Primero, el metanálisis anterior utilizó un modelo de efectos fijos en lugar de un modelo de efectos aleatorios para analizar los datos. Los modelos de efectos fijos asumen que existe un único tamaño del efecto "verdadero" subyacente, lo que requiere que todos los factores que podrían influir en el tamaño del efecto sean los mismos en todos los ensayos. Debido a que este supuesto rara vez se cumple, argumentamos que un modelo de efectos aleatorios es más adecuado. En segundo lugar, el metanálisis anterior utilizó pruebas de inferencia frecuentista en lugar de pruebas de inferencia bayesiana.

Implicaciones para la práctica clínica actual y la investigación futura

Este metanálisis muestra que los anticonceptivos orales combinados representan una opción terapéutica razonable para tratar la sintomatología premenstrual general en mujeres con PMS o PMDD que también buscan anticoncepción. Sin embargo, los anticonceptivos orales combinados no fueron efectivos para tratar los síntomas depresivos premenstruales. Los médicos deben tener esto en cuenta al recetar anticonceptivos orales combinados, porque los síntomas depresivos suelen ser los síntomas principales en las mujeres con TDPM. En las mujeres que se quejan predominantemente de síntomas depresivos, otras opciones de tratamiento de uso común para las mujeres con TDPM, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la terapia cognitivo-conductual, podrían ser un enfoque más eficaz.^{29 30}

Sin embargo, la certeza de la evidencia para todos los tratamientos disponibles es muy baja a moderada en el mejor de los casos, lo que destaca que las estrategias de tratamiento óptimas aún no están bien establecidas.

En contraste con lo que se piensa a menudo, no hubo evidencia de una diferencia en la eficacia entre las formulaciones que contienen drospirenona y otras formulaciones o un régimen de 24 días frente a otros regímenes. Esto sugiere que otros argumentos podrían justificar la decisión de elegir un anticonceptivo sobre otro en mujeres con PMS o PMDD que buscan tratamiento con un anticonceptivo oral combinado. Dado que la drospirenona se asocia con un mayor riesgo de formación de coágulos de sangre en comparación con otros anticonceptivos hormonales,³¹

esto puede argumentar en contra de la prescripción preferencial de un anticonceptivo que contenga drospirenona. Sin embargo, la evidencia insuficiente a favor de un anticonceptivo oral combinado específico sobre otro en el tratamiento del síndrome premenstrual o del síndrome disfórico premenstrual puede deberse a una falta de poder estadístico. Esto resalta claramente la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorios grandes adicionales para responder a la pregunta de qué opciones de tratamiento son más efectivas en mujeres con síndrome premenstrual y PMDD. Preferiblemente, estos ensayos deben incluir tanto a mujeres con PMS como a mujeres con PMDD, para asegurar que los hallazgos sean generalizables a todo el rango de gravedad de las quejas premenstruales, lo que además permitiría examinar si los anticonceptivos orales combinados son igualmente efectivos en mujeres con PMDD que con PMS. .

Conclusiones

Los resultados de este metanálisis por pares y en red muestran que los anticonceptivos orales combinados pueden mejorar la sintomatología premenstrual general en mujeres con PMS o PMDD, pero actualmente no hay evidencia que favorezca un anticonceptivo oral combinado específico sobre otro. Además, no hubo evidencia que sugiera que los anticonceptivos orales combinados sean efectivos en el tratamiento de los síntomas depresivos premenstruales, que a menudo son las principales quejas de las mujeres con TDPM. Hubo pocos ensayos disponibles

para cada formulación de anticonceptivos orales combinados y la certeza de la evidencia para cada comparación se calificó como muy baja. Por lo tanto, se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados con comparaciones directas de anticonceptivos orales combinados para determinar qué formulación es más eficaz para las molestias premenstruales en mujeres con síndrome premenstrual y PMDD.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Expresiones de gratitud

Agradecemos a Jan W. Schoones, MA, especialista en información del Centro Médico de la Universidad de Leiden, por su ayuda en el desarrollo de la estrategia de búsqueda. Agradecemos los datos adicionales que nos proporcionó Cynthia A. Graham, profesora de la Universidad de Southampton; Cecilia Lundin, estudiante de doctorado en la Universidad de Uppsala; y Lynne Smith de Pfizer.

Referencias

1.

- Asociación Americana de Psiquiatría

Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5).

(A Disponible:)

<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

(Consultado el 1 de mayo de 2021)

2.

- Yonkers KA
- O'Brien PD
- Eriksson E.

Síndrome premenstrual.

Lanceta. 2008; **371** : 1200-1210

3.

- Wittchen H.-U.
- Becker E.
- Lieb R.
- Krause P.

Prevalencia, incidencia y estabilidad del trastorno disfórico premenstrual en la comunidad.

Psychol Med. 2002; **32** : 119-132

4.

- Potter J.
- Bouyer J.
- Trussell J.
- Moreau C.

Prevalencia y fluctuación del síndrome premenstrual a lo largo del tiempo: resultados de una encuesta de población francesa.

J Womens Health (Larchmt). 2009; **18** : 31-39

- 5.
- Rapkin AJ
 - Korotkaya Y.
 - Taylor KC

Asesoramiento sobre anticoncepción para mujeres con trastorno disfórico premenstrual (TDPM): perspectivas actuales.

Anticonceptivo Open Access J. 2019; **10** : 27-39

6. **Manejo del síndrome premenstrual: directriz Green-top No. 48.**

BJOG. 2017; **124** : e73-e105

- 7.
- Hofmeister S.
 - Bodden S.

Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual.

Soy Fam Physician. 2016; **94** : 236-240

- 8.
- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos

Yaz (drospirenona / etinilestradiol) para la anticoncepción oral y el trastorno disfórico premenstrual.

(A Disponible:)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021873_yaz_toc.cfm

Fecha: 2011

Fecha de acceso: 7 de enero de 2021

- 9.
- Yonkers KA
 - Marrón C.
 - TB de Pearlstein
 - Foegh M.
 - Sampson-Landers C.
 - Rapkin A.

Eficacia de un nuevo anticonceptivo oral de dosis baja con drospirenona en el trastorno disfórico premenstrual.

Obstet Gynecol. 2005; **106** : 492-501

- 10.
- TB de Pearlstein
 - Bachmann GA
 - Zacur HA
 - Yonkers KA

Tratamiento del trastorno disfórico premenstrual con una nueva formulación anticonceptiva oral que contiene drospirenona.

Anticoncepción. 2005; **72** : 414-421

- 11.
- Eisenlohr-Moul TA
 - Girdler SS
 - Johnson JL
 - Schmidt PJ
 - Rubinow DR

Tratamiento de la disforia premenstrual con dosificación continua versus intermitente de anticonceptivos orales: resultados de un ensayo controlado aleatorio de tres brazos.

Deprime la ansiedad. 2017; **34** : 908-917

12.

- Freeman EW
- Kroll R.
- Rapkin A.
- et al.

Evaluación de un anticonceptivo oral único en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual.

J Womens Health Gen Based Med. 2001; **10** : 561-569

13.

- Freeman EW
- Halbreich U.
- Grubb GS
- et al.

Una descripción general de cuatro estudios de un anticonceptivo oral continuo (levonorgestrel 90 mcg / etinilestradiol 20 mcg) sobre el trastorno disfórico premenstrual y el síndrome premenstrual.

Anticoncepción. 2012; **85** : 437-445

14.

- Halbreich U.
- Freeman EW
- Rapkin AJ
- et al.

Levonorgestrel / etinilestradiol oral continuo para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual.

Anticoncepción. 2012; **85** : 19-27

15. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones versión 6.2 (actualizado en febrero de 2021). Cochrane. 2021. Disponible en www.training.cochrane.org/handbook . Consultado el 1 de mayo de 2021.

16. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª ed. (DSM-IV). 2006 Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.152.8.1228> . Consultado el 1 de mayo de 2021.

17.

- Morris SB
- DeShon RP

Combinar estimaciones del tamaño del efecto en el metanálisis con medidas repetidas y diseños de grupos independientes.

Métodos Psychol. 2002; **7** : 105-125

18.

- Sterne JAC
- Savović J.
- Págin MJ
- et al.

RoB 2: una herramienta revisada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados.

BMJ. 2019; **366** : l4898

19.

- Brignardello-Petersen R.
- Bonner A.
- Alexander PE
- et al.

Avances en el enfoque GRADE para calificar la certeza en las estimaciones de un metanálisis en red.

20.

- Nikolakopoulou A.
- Higgins JPT
- Papakonstantinou T.
- et al.

CINeMA: un enfoque para evaluar la confianza en los resultados de un metanálisis en red.

PLoS Med. 2020; **17** e1003082

21.

- Papakonstantinou T.
- Nikolakopoulou A.
- Higgins JPT
- Egger M.
- Salanti G.

CINeMA: software para la evaluación semiautomatizada de la confianza en los resultados del metanálisis en red.

*Campbell Syst Rev.*2020; **16** : e1080

22.

- Lundin C.
- Danielsson KG
- Bixo M.
- et al.

El uso de anticonceptivos orales combinados se asocia tanto con la mejora como con el empeoramiento del estado de ánimo en las diferentes fases del ciclo de tratamiento: un ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo.

Psiconeuroendocrinología. 2017; **76** : 135-143

23.

- Graham CA
- Sherwin BB

La relación entre el estado de ánimo y la sexualidad en mujeres que utilizan un anticonceptivo oral como tratamiento para los síntomas premenstruales.

Psiconeuroendocrinología. 1993; **18** : 273-281

24.

- Wichianpitaya J.
- Taneepanichskul S.

Una eficacia comparativa de los anticonceptivos orales combinados de dosis baja que contienen desogestrel y drospirenona en los síntomas premenstruales.

Obstet Gynecol Int. 2013; **2013** : 487143

25.

- Shehata NAA
- Moety GAFA
- El Wahed HAA
- Fahim AS
- Katta MA
- Hussein GK

¿La adición de fluoxetina a los anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona mejora el tratamiento del síndrome premenstrual severo? Un ensayo de tres brazos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses.

Reprod Sci. 2020; **27** : 743-750

26.

- Higgins JP
- Welton NJ

Metanálisis en red: ¿norma de efectividad comparativa ?.

Lanceta. 2015; **386** : 628-630

27.

- Yonkers KA
- Simoni MK

Trastornos premenstruales.

Soy J Obstet Gynecol. 2018; **218** : 68-74

28.

- López LM
- Kaptein AA
- Helmerhorst FM

Anticonceptivos orales que contienen drospirenona para el síndrome premenstrual.

Base de datos Cochrane de Syst Rev. 2012;: CD006586

29.

- Marjoribanks J.
- Marrón J.
- O'Brien PM
- Wyatt K.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el síndrome premenstrual.

Cochrane Database Syst Rev. 2013;: CD001396

30.

- Busse JW
- Montori VM
- Krasnik C.
- Patelis-Siotis I.
- Guyatt GH

Intervención psicológica para el síndrome premenstrual: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios.

Psychother Psychosom. 2009; **78** : 6-15

31.

- Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: actualización de la revisión de seguridad sobre el posible aumento del riesgo de coágulos de sangre con las píldoras anticonceptivas que contienen drospirenona.

(A Disponible:)

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-possible-increased-risk-blood-clots-birth-control>

Fecha: 2018

Fecha de acceso: 5 de enero de 2021

