

## 4.6. ANILLOS VAGINALES

---

### 4.6.1. INTRODUCCIÓN

El uso de anillos vaginales como método anticonceptivo se remonta a los años 60 aunque los esfuerzos para su desarrollo se abandonaron de manera temprana (Johansson 2004). Sin embargo, recientemente el interés por el mismo se ha reavivado con la comercialización de un nuevo producto (NUVA RING®). El método puede poseer algunas ventajas:

- La absorción a través de epitelio vaginal parece ser eficiente y rápida evitando el paso del fármaco por el tracto gastrointestinal y por consiguiente el efecto de primer paso, con ello la biodisponibilidad es mayor
- Este incremento de la biodisponibilidad junto con la capacidad de brindar una tasa de liberación continua de la droga permite utilizar una dosis más baja. La disminución de la dosis podría mejorar la eficacia, controlar el ciclo y reducir los efectos secundarios
- Es fácil de insertar y quitar. Siendo este proceso controlado por la usuaria y sin intervención de profesionales sanitarios
- Podrían potenciar un mejor cumplimiento por parte de las usuarias ya que presentan esquemas de dosis más convenientes que los anticonceptivos orales combinados
- Por último, a diferencia de otros métodos de barrera vaginales, el anillo vaginal no necesita colocarse de modo tal que cubra el cuello uterino, lo cual simplifica su uso

El anillo vaginal es un dispositivo flexible y liviano realizado con un tubo de polímero que libera una tasa casi constante de la progestina etonogestrel y del estrógeno etinilestradiol. El etonogestrel es la forma biológicamente activa del desogestrel (3-keto desogestrel). El desogestrel y el etinilestradiol se utilizan actualmente en algunas formulaciones anticonceptivas orales. Un ciclo de uso del anillo consiste en tres semanas con el anillo colocado seguidas por una semana en la que el anillo no se utiliza.

Algunas de las posibles desventajas de este método pueden incluir:

- La inhibición incompleta de la ovulación,
- El control subóptimo del ciclo
- Y la expulsión vaginal del mismo.

- Además, el anillo tiene la potencialidad de provocar infecciones vaginales, cambios cervicales, interferencias durante el coito, olor desagradable y dificultades o inconvenientes relacionados con la inserción o la extracción del anillo.

## **4.6.2. ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL ANILLO VAGINAL**

Recogemos aquí solamente los estudios que incluyen los tipos de anillo vaginal (AV) comercializados en nuestro medio (Nuva Ring®).

Una revisión sistemática con metodología de la Colaboración Cochrane (Gallo 2005) concluía que no se podía evaluar con rigor la efectividad y seguridad de ese método, ya que no se dispone de ensayos clínicos de calidad adecuada (Informe accesible en: <http://212.49.218.203/newgenClibPlus/pdf/CD003552-ES.pdf>).

### **4.6.2.1. Eficacia, Efectos adversos**

Dieben (2002) publica los resultados combinados de dos estudios con metodología común, de seguimiento de una serie sin grupo control de comparación y de duración no superior a un año. Recoge datos de 2322 mujeres seguidas durante un total de 23298 ciclos, equivalente a 1786 mujeres-año en 48 centros de Canadá y EEUU y en 52 centros Europeos (Roumen 2001) Evalúan control del ciclo tolerancia y aceptación del método por parte de las usuarias.

Al final de este texto se presenta los datos detallados de los estudios observacionales disponibles sobre este tema.

Dos estudios (Bajarnadóttir 2002, Oddsson 2005) comparan la eficacia del anillo vaginal vs ACO. Bajarnadóttir (2002) combina los resultados de tres estudios comparativos de ACO (30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel) vs Nuva Ring®, pero sin asignación aleatoria al grupo de tratamiento en los que el control del ciclo era un objetivo secundario del estudio.

El estudio de Oddsson (2005) se trata de un estudio fase III a un año de seguimiento con 512 pacientes en el grupo de anillo vaginal vs 518 en el grupo ACO.

La inhibición de la ovulación se estudia en dos estudios de diseño cruzado con asignación aleatoria a los grupos de tratamiento pero de muestra pequeña (8 y 15 pacientes en cada grupo respectivamente,

Mulders 2001, 2002). Duijkers (2004, 2004b) analiza el crecimiento folicular comparando Nuva Ring® vs ACO.

#### **4.6.2.2. Seguridad**

##### **4.6.2.2.1. Citología cervical**

No hemos encontrado estudios bien diseñados que estudien el efecto local del anillo con carga hormonal en el epitelio vaginal. Weisberg (2000) en un estudio de seguimiento multicéntrico llevado a cabo en Australia durante 6 meses, comparando anillos vaginales sin carga hormonal vs pacientes sin anillo vaginal parece sugerir un cierto efecto del anillo “per se”.

Uno estudio, de diseño cruzado, muestra pequeña, y escasa duración (Veres 2004) estudia la flora bacteriana vaginal, sus resultados son difícilmente extrapolables por las características demográficas de las pacientes estudiadas.

##### **4.6.2.2.2. Efectos sobre el metabolismo**

La influencia del anillo vaginal en el metabolismo hidrocarbonado (Duijkers 2004), sobre la hemostasia (Magnusdott 2004) y el perfil lipídico (Tuppuraine 2004) se aborda con estudios de muestra, pequeña, sin asignación aleatoria a los grupos de tratamiento.

##### **4.6.2.2.3. Interacción con fármacos**

La interacción entre varios fármacos se estudia en los trabajos de Dogterom 2005 (doxiciclina y amoxicilina), y mientras que Verhoven (2004, 2004b) aborda el uso concomitante de antimicóticos locales y tampón con el anillo vaginal.

#### **4.6.2.3. Aceptación por parte de las Usuaris**

La aceptación por parte de las usuarias se recoge en el los estudios de Oddsson 2005, Roumen 2001, Dieben 2002, Novak 2003, Bajarnadottir 2002 y Guida 2005

#### 4.6.2.4. Precauciones generales

En cuanto a los controles necesarios a efectuar antes de recomendar su uso y los posibles riesgos del mismo, no existen estudios específicos disponibles que estudien la relación entre esta nueva forma de aplicación de anticoncepción y la aparición de cánceres ginecológicos, riesgo de enfermedades cardiovasculares y su posible efecto en la densidad mineral ósea. Sin embargo, un informe de la OMS (Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use Third edition – 2004 [www.who.int/reproductive-health/publications/MEC\\_3/](http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC_3/)) pone de manifiesto que aunque pendiente de posteriores estudios la evidencia disponible para los contraceptivos hormonales combinados es aplicable a los parches transdérmicos y a los anillos vaginales.

#### 4.6.3. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Los estudios referidos son de calidad metodológica media/baja y aportan un nivel bajo de evidencia. Ninguno de ellos mencionó de manera explícita si se emplearon métodos para asegurar la evaluación en ciego de los resultados.

El tiempo de seguimiento era muy corto y la mayoría de los estudios son de muestra pequeña.

Los resultados de los estudios se expresan sin aportar medidas de precisión (intervalo de confianza) ni medidas que puedan ayudar a interpretar los resultados desde un punto de vista más clínico tales como el NNT (nº de pacientes a tratar).

Por otra parte, son estudios patrocinados por la industria.

#### 4.6.4. COMENTARIOS

El anillo vaginal es una nueva forma de anticoncepción hormonal combinada, de baja dosis de estradiol y gestágeno de tercera generación, en general presenta las mismas indicaciones y contraindicaciones que los Anticonceptivos Orales, pero puede resultar atractiva para las mujeres que prefieran la vía vaginal. Como posibles inconvenientes citar que no es adecuado para mujeres con prolapso uterino o estreñimiento pertinaz.

Sin embargo, la eficacia, el control del ciclo, el cumplimiento y los efectos adversos asociados con estos nuevos métodos no se han estudiado exhaustivamente.

#### 4.6.5. TABLAS

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Novak 2003	Resume los resultados de dos estudios realizados, uno en Europa y otro en EEUU.	N=2393 mujeres sanas. N=1959 completan el cuestionario al 3er ciclo.	Anillo vaginal (AV): Nuva Ring®. Se valora mediante cuestionario: facilidad de uso, claridad de las instrucciones, características del ciclo y satisfacción al 3,6 y 13 ciclo.	Después del 3er ciclo el 81% prefiere el AV (66% al inicio del tratamiento). Un 97% dice que las instrucciones son claras. Un 96% esta satisfecha con el AV y el 97% lo recomendaría.	
Dieben 2002	Reúne los resultados de 2 estudios no comparativos: · 52 centros en Europa (Roumen 2001) · 48 centros en Canadá y EEUU	Mujeres sanas de entre 18-40 años a riesgo de embarazo y solicitando contracepción (n=2322 mujeres; 23298 ciclos, equivalente a 1786 mujeres-año) Criterios de exclusión: contraindicaciones para ACO, uso de DIU liberadores de hormona en los últimos 2 meses, o un método inyectable en los últimos 6, presencia de cervicitis, erosión cervical, cistocele, rectocele, prolapso uterino, dispauremia u otros problemas.	Anillo vaginal: Nuva Ring®. Durante 13 ciclos (valoración a inicio, 3,6,9, 13 o abandono de tratamiento) Análisis de resultados por intención de tratar	Abandono de tratamiento: 821 (35.4%) de ellos un 15.1% por efecto del tratamiento UN 85.6% de los ciclos se consideró de cumplimiento adecuado (79.9 % en EEUU y 90.8% en Europa). Índice de Pearl: 1.18 (IC95%: 0.73-1.80). 21 embarazos, 11 de ellos atribuibles a mal cumplimiento. Incidencia de sangrado en la 1ª semana tras retirada (por ciclo): 98.5 (IC95%: 97.7-99). Efectos adversos: Cefalea (5.8%), vaginitis (5.6%). Problemas relacionados con el dispositivo (4.4%), leucorrea (4.8%), incremento de peso (4 %), nauseas (3.2%), labilidad emocional (1.2%), molestias en los senos (2.6%), dismenorrea (2.6%). Aceptación (pacientes que abandonan vs a los que continúan el tratamiento): · Fácil de insertar: 98 vs 92 % · Fácil de retirar: 98 vs 95 % · Sentir el AV durante el coito: 7 vs 16% · Pareja descontenta con el AV: 2 vs 10%	Los autores comentan que el AV es efectivo, con un buen control del ciclo y es bien tolerado y aceptado por la mayoría de los usuarios.

Continúa en la página siguiente =>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Roumen 2001 Roumen 2002	52 centros en Europa.	Mujeres sanas de entre 18-40 años a riesgo de embarazo y solicitando contracepción (n=1145 mujeres; 12109 ciclos, equivalente a 928 mujeres-año)  Criterios de exclusión: contraindicaciones para ACO, uso de DIU liberadores de hormona en los últimos 2 meses, o un método inyectable en los últimos 6, presencia de cervicitis, erosión cervical, cistocele, rectocele, prolapso uterino, disparemia u otros problemas.	Anillo vaginal: Nuva Ring®.  Durante 13 ciclos (valoración a inicio, 3,6,9, 13 o abandono de tratamiento)  Análisis de resultados por intención de tratar	Abandono de tratamiento: 326 (29.6%) de ellos un 15.1% por efecto del tratamiento  UN 90.8% de los ciclos se consideró de cumplimiento adecuado  Índice de Pearl: 0.65 (IC95%: 0.24-1.41). 6 embarazos.  Incidencia de sangrado en la 1ª semana tras retirada (por ciclo): 98.5 (IC95%: 97.9-99.4).  Efectos adversos: Cefalea (6.6%), vaginitis (5.0%). Problemas relacionados con el dispositivo (3.8%), leucorrea (5.3%), incremento de peso (2.2%), náuseas (2.8%), dismenorrea (1.8%), depresión (1.7%).	Los autores comentan que el AV es efectivo, con un buen control del ciclo y es bien tolerado y aceptado por la mayoría de los usuarios.
Bjarnadóttir 2002	Datos combinados de 3 estudios comparativos, 2 de ellos sin asignación aleatoria a los grupos de tratamiento.  Se realizan en Finlandia, Escocia, UK y Holanda.  El control del ciclo era un objetivo secundario del estudio	Metodología común en cuanto a criterios de inclusión y exclusión	Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®. (n=121) Vs ACO (30 mcg de etinilestaradiol y 159 mcg de levonorgestrel) (n=126) en 6 ciclos  Análisis de resultados por intención de tratar	Abandono de tratamiento (VA vs ACO): 27 (23.3%) vs 17 (13.5%).  Abandono de tratamiento por efectos adversos (VA vs ACO): 12 (9.9%) vs 4 (3.2%).  Ciclos de cumplimiento adecuado (VA vs ACO): 92.4% vs 75.4%  Índice de Pearl: 0.65 (IC95%: 0.24-1.41). 6 embarazos.  Incidencia de sangrado en la 1ª semana tras retirada (por ciclo): 100 vs 98.2%  Efectos adversos: Acne (1.7 vs 2.4), molestias en los senos (4.1 vs 4), disminución de la libido (8.3 vs 0), depresión (0 vs 4.8), problemas relacionados con el AV (2.5%), cefalea (3.3 vs 2.4), leucorrea (2.5 vs 0), náuseas (5 vs 3.2), nerviosismo (2,6 vs 1.6), incremento de peso (3.3 vs 1.6), incomodidad vaginal (2.5 vs 0), vaginitis (4.1 vs 1.6).	No especifica que estudios

Continúa en la página siguiente =>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Oddsson 2005 a Oddsson 2005 b	Ensayo clínico, estudio fase III, con asignación aleatorizada a los grupos de tratamiento.  Multicéntrico: Bélgica, Brasil, Chile, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Suecia.	Mujeres de edad > = 18 años. Criterios de exclusión: contraindicaciones para ACO, uso previo de anticonceptivos inyectables en los últimos 6 meses. Uso de medicaciones que puedan interferir.	Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®. (n=512) vs ACO (30 mcg etinilestradiol) (n=518) en 13 ciclos  Análisis de resultados por intención de tratar (n=1030)	Cumplimiento (VA vs ACO): 87.4 % vs 86.6 %  Incidencia de no sangrado en la 1ª semana tras retirada (por ciclo) (VA vs ACO): 0.3-3.5 vs 1.6-3.6  Índice de Peral (VS vs ACO): 1.23 vs 1.19	Concluyen que el control del ciclo es superior en el grupo tratado con AV con una eficacia y tolerabilidad similar.
Veres 2004	Ensayo clínico cruzado, con asignación aleatoria a los grupos de tratamiento  Washington	Mujeres 18-45  Criterios de exclusión: contraindicaciones estándar para ACO, incapacidad para hablar o leer Inglés, uso previo de anticonceptivos inyectables en los últimos 6 meses. Uso de medicaciones que puedan interferir. Diagnóstico actual de de infección uterina o displasia cervical. Presencia de factores de riesgo para infecciones tales como diabetes, VIH, herpes genital, tratamiento con inmunosupresores.	Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®. (n=40) vs ACO (30 mcg etinilestradiol )(n=40) durante 3 ciclos y otros 3 ciclos en los que las pacientes del grupo VA (n=32) recibieron ACO y viceversa (n=36)  Análisis de resultados por intención de tratar  Se realiza entrevista a las mujeres y examen ginecológico con cultivo microbiológico de las muestras tomadas, citología y test de ADN en orina para detección de gonorrea y Chlamidya.  Seguimiento a 2,4 y 6 ciclo.  Satisfacción de la mujer y su pareja mediante cuestionario estándar.  Registro diario de síntomas	Pacientes que completan los 6 ciclos (VA vs ACO): 82.5% vs 77.5% (p:n.s.).  Presencia de colonias de Lactobacilus productoras de H2O2 (VA vs ACO, RR IC95%): 2.67 (1.49-2.78) (p<0.001)  Refieren mayor nº de síntomas en el grupo VA	¿Efecto beneficioso?  Muestra pequeña.  Escasa duración.  Limitaciones para poder extrapolar sus resultados por las características demográficas de los pacientes.

Continúa en la página siguiente =>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Mulders 2002	<p>Ensayo clínico, con asignación aleatoria a los grupos de tratamiento</p> <p>Holanda. Enero a Julio de 1999.</p>	<p>Mujeres 18-35 sanas con IMC 18-29 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Criterios de exclusión: contraindicaciones estándar para ACO, uso previo de anticonceptivos inyectables en los últimos 6 meses. Uso de medicaciones que puedan interferir. Diagnóstico actual de de infección uterina o displasia cervical.</p>	<p>Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®.</p> <p>Tras usar el VA por un ciclo en la forma habitual se asignaron de manera aleatoria a 3 grupos:</p> <p>Grupo A: continuación con VA tres semanas. (n=15)</p> <p>Grupo B: continuación 3 días. (n=15)</p> <p>Grupo C: no se inserta VA hasta que se detecten folículos de al menos 13 mm y luego se continua con la pauta habitual (n=15)</p> <p>Se realizo ecografía vaginal y determinaciones hormonales</p>	<p>Tiempo necesario para alcanzar 13 mm (mediana): 11 días (rango 8-12)</p> <p>Ninguna mujer ovuló tras la inserción del 2º anillo.</p> <p>El tiempo hasta la ovulación tras la retirada del segundo VA fue similar en el grupo A y en el B (mediana 19 vs 17 días)</p>	<p>Los autores comentan que el VA es efectivo como método anticonceptivo pese a desviaciones de la metodología de uso estándar.</p>
Mulders 2001	<p>Ensayo clínico, con asignación aleatoria a los grupos de tratamiento. Cruzado</p> <p>Holanda. Enero-mayo 1998</p>	<p>Mujeres 18-35 sanas con IMC 18-29 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Criterios de exclusión: contraindicaciones estándar para ACO, uso previo de anticonceptivos inyectables en los últimos 6 meses. Uso de medicaciones que puedan interferir. Diagnóstico actual de de infección uterina o displasia cervical.</p>	<p>Tratamiento previo con un ciclo e ACO (desogestrel 150 mcg y etinilestradiol 30 mcg).</p> <p>Después se asignaron al grupo A (ACO -&gt;VA, n=8) o al B (VA -&gt; ACO, n=8)</p> <p>Se evaluó: diámetro folicular (ecografía), niveles séricos de hormonas, y espesor del endometrio</p>	<p>El VA inhibe de manera completa la ovulación.</p> <p>Esta inhibición se mantiene al menos 2 semanas después del uso del VA, siendo similar en ambos grupos.</p> <p>Buena tolerancia</p>	<p>Muestra pequeña</p>

Continúa en la página siguiente =>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Weisberg 2000	Ensayo clínico randomizado. Australia multicéntrico.		N= 166 mujeres VA placebo vs No VA durante 6 meses  Colposcopia en el momento de inicio del estudio y con intervalos de 2 meses	Lesiones clínicamente significativas: ninguna  Cambios en la apariencia del epitelio: 1 en grupo control y 11 en el VA. 5 de 10 se resolvieron con el uso continuado del VA.	Parece sugerir un cierto efecto del anillo "per se".
Duijkers 2004b	Ensayo clínico, asignación aleatorizada. Realizado en Holanda. Estudio de farmacodinámica.	Mujeres 18-40 sanas con IMC 18-29 kg/m2.  Duración del ciclo de entre 24-35 días  Criterios de exclusión: contraindicaciones estándar para ACO, uso previo de anticonceptivos inyectables en los últimos 6 meses. Uso de medicaciones que puedan interferir. Diagnóstico actual de infección uterina o displasia cervical.	Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®. (n=21)  ACO (30 mcg etinilestradio y 150 mcg levonorgestrel) (n=19)  Se midió: diámetro folicular, espesor endometrial, FSH, LH, 17b estradiol y progesterona.  Se analizan resultados al día 20 de tratamiento.	En el grupo AV las mujeres con ciclos cortos y ovulación temprana en los ciclos pretratamiento desarrollan folículos mayores que aquellas con ciclos mas largos y ovulación tardía.  En el grupo ACO se observa un proceso similar	Concluyen que el grado de crecimiento folicular durante el tratamiento esta influenciado por la duración de los ciclos pretratamiento, fundamentalmente de la fase folicular.
Dogterom 2005	Estudio de Farmacocinética	Mujeres Sanas	Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®.durante 21 días vs Anillo vaginal (VA): Nuva Ring® + Amoxicilina en los días 1 a 10  Se alternó el tratamiento después de un periodo de lavado de 7 días  Se realizó el mismo procedimiento con Doxiciclina.  En todos los casos se midio el área bajo la curva para los niveles de etinilestradiol.	Amoxicilina: no se apreciaron diferencias  Doxiciclina: no se apreciaron diferencias	Los autores comentan que los resultados observados parecen avalar la falta de interacción entre los antibióticos estudiados y etonogestrel y etinilestradiol no viendose afectada la eficacia contraceptiva

Continúa en la página siguiente =>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Verhoven 2004	2 Ensayos cruzados, asignación aleatoria	Mujeres sanas de entre 18-40 años a riesgo de embarazo y solicitando contracepción (n=1145 mujeres; 12109 ciclos, equivalente a 928 mujeres-año)  Criterios de exclusión: contraindicaciones para ACO, uso de DIU liberadores de hormona en los últimos 2 meses, o un método inyectable en los últimos 6, presencia de cervicitis, erosión cervical, cistocele, rectocele, prolapso uterino, dispauremia u otros problemas.	1er estudio (n=12) Grupo A: Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®.durante 21 días vs Anillo vaginal (VA): Nuva Ring® + Antimicótico local (miconazol)  Se alternó el tratamiento después de un período de lavado de 7 días  2º estudio (n=14) Grupo A: Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®.durante 21 días vs Anillo vaginal (VA): Nuva Ring® + múltiples dosis de miconazol o cremas  Se alternó el tratamiento después de un período de lavado de 7 días	Ligero aumento de la exposición sistémica a ENG y EE en el tiempo	El incremento observado no parece afectar la eficacia contraceptiva o la tolerabilidad del método
Verhoven 2004b	Estudio aleatorizado, cruzado. Evalúa el efecto del uso concomitante de tampón en la farmacocinética	Mujeres sanas de entre 18-40 años a riesgo de embarazo y solicitando contracepción (n=1145 mujeres; 12109 ciclos, equivalente a 928 mujeres-año)  Criterios de exclusión: contraindicaciones para ACO, uso de DIU liberadores de hormona en los últimos 2 meses, o un método inyectable en los últimos 6, presencia de cervicitis, erosión cervical, cistocele, rectocele, prolapso uterino, dispauremia u otros problemas.	(n=14) Anillo vaginal (VA): Nuva Ring®.durante 21 días vs Anillo vaginal (VA): Nuva Ring® + tampón  Se alternó el tratamiento después de un período de lavado de 7 días	No cambios (área bajo la curva) en las concentraciones de ENG o EE	Los autores concluyen que no parece alterar la eficacia del método

Continúa en la página siguiente =>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios /Notas
Duijkers 2004 (European)	Ensayo clínico multicéntrico	Mujeres sanas de entre 18-40 años	Anillo vaginal (VA): 15 mcg EE y 120 mcg etinogestrel vs ACO (30 mcg EE + 150 mcg levonorgestrel) durante 6 ciclos  Evaluación al inicio, ciclo 3, 6 y final se mide glucosa, insulina, hemoglobina glicosilada, función adrenal (cortisol total, dehidroepiandrosterona), función tiroidea (TSH, T3, T4)	Insulina: similar en ambos grupos  Cortisol: menor en grupo VA (p<0.0002 en ciclo 3 y p<0.0001)  Función tiroidea: TSH aumentada en el 3er ciclo en grupo VA (p<0.0016)	Sólo resumen  Los autores describen la diferencia como no significativa y sin efecto clínico relevante
Magnusdottir 2004	Estudio no aleatorizado		Anillo vaginal (VA): Nuva Ring® (n=44) vs ACO (30 mcg EE + 150 mcg levonorgestrel) (n=43) durante 6 ciclos  Evaluación al inicio, ciclo 3, 6 y final del cambio relacionados con la hemostasis	Factor VII: aumentado en VA  Antitrombina y Proteína C: mayor en VA	Sólo resumen  Se asocian con efecto mínimo en la Homeostasis
Tuppurainen 2004	Estudio no aleatorizado. Estudia perfil lipídico		Anillo vaginal (VA): 15 mcg EE y 120 mcg etonogestrel (n=40) vs ACO (30 mcg EE + 150 mcg levonorgestrel) (n=43) durante 6 ciclos  Evaluación al inicio, ciclo 3, 6 y final del cambio de niveles de colesterol total, HDL, LDL, Apo B, triglicéridos	No se observa afectación del colesterol total.  Se observa un aumento de los niveles de HDL y Apo A en el grupo VA y un descenso en ACO  LDL: incremento con ACO y descenso con VA	Sólo resumen  Los autores refieren bajo efecto en el perfil lipídico
Guida 2005	Estudio aleatorizado que analiza la influencia de la contracepción hormonal en la vida sexual de las usuarias y sus parejas		Grupo A : VA 120 mcg etonogestrel y 15 mcg EE (n=26)  Grupo B: ACO, 150 mcg Desogestrel y 20 mcg EE (n=25)  Grupo C: grupo control (n=25)  Cuestionario completado por las pacientes y sus parejas, al inicio, 3,6 meses de uso del método	A los 3 meses los grupos A y B refieren mejora de su función sexual. Sólo las parejas de las pacientes del grupo A refieren un aumento significativo de su interés sexual y del grado de complicidad con su pareja	

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahren T, Victor A, Lithell H, Johansson ED. Comparison of the metabolic effects of two hormonal contraceptive methods: an oral formulation and a vaginal ring. I. Carbohydrate metabolism and liver function. *Contraception* 24(4):415-27, 1981.
- Ahren T, Lithell H, Victor A, Vessby B, Johansson ED. Comparison of the metabolic effects of two hormonal contraceptive methods: an oral formulation and a vaginal ring. II. Serum lipoproteins and apolipoproteins. *Contraception* 24(4):451-68, 1981.
- Alvarez-Sanchez F, Brache V, Jackanicz T, Faundes A. Evaluation of four different contraceptive vaginal rings: steroid serum levels, luteal activity, bleeding control and lipid profiles. *Contraception* 46(4):387-98, 1992.
- Antoniou G, Kalogirou D, Karakitsos P, Antoniou D, Kalogirou O, Giannikos L. Transdermal estrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints versus estradiol-releasing vaginal ring with a vaginal progesterone suppository: clinical and endometrial responses. *Maturitas* 26(2):103-11, 1997.
- Belsey EM. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception* 38(2):181-206, 1988.
- Belsey EM. The association between vaginal bleeding patterns and reasons for discontinuation of contraceptive use. *Contraception* 38(2):207-25, 1988.
- Belsey EM, Peregoudov S. Determinants of menstrual bleeding patterns among women using natural and hormonal methods of contraception. I. Regional variations. *Contraception* 38(2):227-42, 1988.
- Belsey EM. Menstrual bleeding patterns in untreated women and with long-acting methods of contraception. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Advances in Contraception* 7(2-3):257-70, 1991;-Sep.
- Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 186(3):389-95, 2002.
- Brache V, Alvarez-Sanchez F, Faundes A, Jackanicz T, Mishell DR, Jr., Lahteenmaki P. Progestin-only contraceptive rings. [Review] [34 refs]. *Steroids* 65(10-11):687-91, 2000;-Nov.
- Buckshee K, Kumar S, Saraya L. Contraceptive vaginal ring--a rising star on the contraceptive horizon. *Advances in Contraception* 6(3):177-83, 1990.
- Campbell MJ, Machin D, d'Arcangues C. Coping with extra Poisson variability in the analysis of factors influencing vaginal ring expulsions.[see comment]. *Statistics in Medicine* 10(2):241-54, 1991.
- Chen JH, Wu SC, Shao WQ, Zou MH, Hu J, Cong L et al. The comparative trial of TCU 380A IUD and progesterone-releasing vaginal ring used by lactating women. *Contraception* 57(6):371-9, 1998.
- Diaz S, Jackanicz TM, Herreros C, Juez G, Peralta O, Miranda P et al. Fertility regulation in nursing women: VIII. Progesterone plasma levels and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring. *Contraception* 32(6):603-22, 1985.
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002; 100(3):585-593.
- Dogterom P, van den Heuvel MW, Thomsen T. Absence of pharmacokinetic interactions of the combined contraceptive vaginal ring NuvaRing with oral amoxicillin or doxycycline in two randomised trials. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(4):429-438.
- Duijkers I, Killick S, Bigrigg A, Dieben TO. A comparative study on the effects of a contraceptive vaginal ring NuvaRing and an oral contraceptive on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 9(3):131-40, 2004.
- Duijkers IJ, Verhoeven CH, Dieben TO, Klipping C. Follicular growth during contraceptive pill or vaginal ring treatment depends on the day of ovulation in the pretreatment cycle. *Human Reproduction* 1919;(11):2674-2679.
- Duijkers IJ, Klipping C, Verhoeven CH, Dieben TO. Ovarian function with the contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19(11):2668-2673.
- Elkik F, Basdevant A, Jackanicz TM, Guy-Grand B, Mercier-Bodard C, Conard J et al. Contraception in hypertensive women using a vaginal ring delivering estradiol and levonorgestrel. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 63(1):29-35, 1986.
- Elstein M, Nuttall ID. The progestagen releasing vaginal ring. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 5 Suppl 2:S51-7, 1985.
- Faundes A, Hardy E, Reyes C, Pastene L, Portes-carrasco R. Acceptability of the contraceptive vaginal ring by rural and urban population in two Latin American countries. *Contraception* 24(4):393-414, 1981.

- Forinash AB, Evans SL. New hormonal contraceptives: a comprehensive review of the literature. [Review] [54 refs]. *Pharmacotherapy* 23(12):1573-91, 2003.
- Fraser IS, Weisberg E, Minehan E, Johansson ED. A detailed analysis of menstrual blood loss in women using Norplant and Nestorone progestogen-only contraceptive implants or vaginal rings. *Contraception* 61(4):241-51, 2000.
- Freeman S. Nondaily hormonal contraception: considerations in contraceptive choice and patient counseling. [Review] [92 refs]. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 16(6):226-38, 2004.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Parche transdérmico y anillo vaginal versus anticonceptivos orales combinados para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Gao J. [Clinical investigation of low dose levonorgestrel releasing vaginal ring]. [Chinese]. *Sheng Chih Yu Pi Yun* 7(3):62-5, 1987.
- Guida M, Di Spiezio SA, Bramante S, Sparice S, Acunzo G, Tommaselli GA et al. Effects of two types of hormonal contraception--oral versus intravaginal--on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod* 2005; 20(4):1100-1106.
- Hardy EE, Reyes Q, Gomez F, Portes-carrasco R, Faundes A. User's perception of the contraceptive vaginal ring: a field study in Brazil and the Dominican Republic. *Studies in Family Planning* 14(11):284-90, 1983.
- Harwood B, Mishell DR, Jr. Contraceptive vaginal rings. [Review] [42 refs]. *Seminars in Reproductive Medicine* 1919;(4):381-390.
- Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy.[see comment]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 171(3):624-32, 1994.
- Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Kalogirou O, Antoniou D, Giannikos L. A comparative study of the effects of an estradiol-releasing vaginal ring combined with an oral gestagen versus transdermal estrogen combined with a levonorgestrel-releasing IUD: clinical findings and endometrial response. *International Journal of Fertility & Menopausal Studies* 41(6):522-7, 1996;-Dec.
- Killick S. Complete and robust ovulation inhibition with NuvaRing. [Review] [5 refs]. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 7 Suppl 2:13-8; discussion 37-9, 2002.
- Koetsawang S, Ji G, Krishna U, Cuadros A, Dhall GI, Wyss R et al. Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. IV. Bleeding patterns. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception* 41(2):151-67, 1990.
- Koetsawang S, Ji G, Krishna U, Cuadros A, Dhall GI, Wyss R et al. Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. III. The relationship between pregnancy rate and body weight. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception* 41(2):143-50, 1990.
- Koetsawang S, Ji G, Krishna U, Cuadros A, Dhall GI, Wyss R et al. Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. II. Expulsions and removals. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception* 41(2):125-41, 1990.
- Koetsawang S, Ji G, Krishna U, Cuadros A, Dhall GI, Wyss R et al. Microdose intravaginal levonorgestrel contraception: a multicentre clinical trial. I. Contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. *Contraception* 41(2):105-24, 1990.
- Koritnik DR, Cronin MJ, Orth DN, Evans WS, Thorner MO. Pituitary response to intravenous hypothalamic releasing peptides in cynomolgus monkeys treated with contraceptive steroids. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 65(1):37-45, 1987.
- Magnusdottir EM, Bjarnadottir RI, Onundarson PT, Gudmundsdottir BR, Geirsson RT, Magnusdottir SD et al. The contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and hemostasis: a comparative study. *Contraception* 69(6):461-7, 2004.
- Massai R, Miranda P, Valdes P, Lavin P, Zepeda A, Casado ME et al. Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring in Chilean nursing women. *Contraception* 60(1):9-14, 1999.
- Massai R, Diaz S, Jackanicz T, Croxatto HB. Vaginal rings for contraception in lactating women. *Steroids* 65(10-11):703-7, 2000;-Nov.
- Mulders TM, Dieben TO. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertility & Sterility* 75(5):865-70, 2001.
- Mulders TM, Dieben TO, Bennink HJ. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod* 2002; 17(10):2594-2599.
- Novak A, de la LC, Abetz L, van der Meulen EA. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003; 67(3):187-194.

- Novak A, de la LC, Abetz L. Development and validation of an acceptability and satisfaction questionnaire for a contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Pharmacoeconomics* 22(4):245-56, 2004.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 2005; 71(3):176-182.
- Oddsson K, Leifels-Fischer B, Wiel-Masson D, de Melo NR, Benedetto C, Verhoeven CH et al. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 microg ethinylestradiol and 150 microg levonorgestrel: a randomized trial. *Hum Reprod* 2005; 20(2):557-562.
- Roumen F, Dieben T, Assendorp R, Bouckaert P. The clinical acceptability of a non-medicated vaginal ring. *Contraception* 1990; 42(2):201-207.
- Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002; 7 Suppl 2:19-24.
- Roumen FJ, Boon ME, van Velzen D, Dieben TO, Coelingh Bennink HJ. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles' use of a combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod* 1996; 11(11):2443-2448.
- Roumen FJ, Dieben TO. Clinical acceptability of an ethylene-vinyl-acetate nonmedicated vaginal ring. *Contraception* 1999; 59(1):59-62.
- Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod* 2001; 16(3):469-475.
- Roumen FJ. [Notifications to the Netherlands Pharmacovigilance Foundation Lareb of the expulsion of a vaginal contraceptive ring (NuvaRing) and of pregnancy during the use of it]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004; 148(50):2511-2512.
- Roy S, Mishell DR, Jr., Gray G, Dozono-Takano R, Brenner PF, Eide I et al. Comparison of metabolic and clinical effects of four oral contraceptive formulations and a contraceptive vaginal ring. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 136(7):920-31, 1980.
- Roy S, Wilkins J, Mishell DR, Jr. The effect of a contraceptive vaginal ring and oral contraceptives on the vaginal flora. *Contraception* 24(4):481-91, 1981.
- Sarkar NN. Low-dose intravaginal estradiol delivery using a Silastic vaginal ring for estrogen replacement therapy in postmenopausal women: a review. [Review] [25 refs]. *European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 8(4):217-24, 2003.
- Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecologic & Obstetric Investigation* 38(4):253-60, 1994.
- Sivin I, Mishell DR, Jr., Victor A, Diaz S, Alvarez-Sanchez F, Nielsen NC et al. A multicenter study of levonorgestrel-estradiol contraceptive vaginal rings. III-Menstrual patterns. An international comparative trial. *Contraception* 24(4):377-92, 1981.
- Sivin I, Diaz S, Croxatto HB, Miranda P, Shaaban M, Sayed EH et al. Contraceptives for lactating women: a comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD. *Contraception* 55(4):225-32, 1997.
- Souza JP, Andrade AT, Pizarro E. [Menstrual blood loss and body iron stores: comparative study between a Multiload-375 IUD and a levonorgestrel vaginal ring]. [Portuguese]. *Boletim do C* 10(1):26-32, 1991.
- Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clinical Pharmacokinetics* 39(3):233-42, 2000.
- Trials point to effectiveness of new vaginal ring. *Contraceptive Technology Update* 3(2):17-8, 1982.
- Tuppurainen M, Klimscheffskij R, Venhola M, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception* 69(5):389-94, 2004.
- Vartiainen J, Wahlstrom T, Nilsson CG. Effects and acceptability of a new 17 beta-oestradiol-releasing vaginal ring in the treatment of postmenopausal complaints. *Maturitas* 17(2):129-37, 1993.
- Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology* 104(3):555-63, 2004.
- Verhoeven CH, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and tampon co-usage. *Contraception* 69(3):197-9, 2004.
- Verhoeven CH, van den Heuvel MW, Mulders TM, Dieben TO. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and antimycotic co-medication. *Contraception* 69(2):129-32, 2004.

Victor A, Lithell H, Selinus I, Vessby B. Pharmacodynamics of a contraceptive vaginal ring releasing norethindrone and estradiol: ovarian function, bleeding control and lipoprotein patterns. *Upsala Journal of Medical Sciences* 89(2):179-88, 1984.

Weisberg E, Fraser IS, Mishell DR, Jr., Lacarra M, Bardin CW. The acceptability of a combined oestrogen/progestogen contraceptive vaginal ring. *Contraception* 51(1):39-44, 1995.

Weisberg E, Fraser IS, Lacarra M, Mishell DR, Jr., Jackanicz T. Effect of different insertion regimens on side effects with a combination contraceptive vaginal ring. *Contraception* 56(4):233-9, 1997.

Weisberg E, Fraser IS, Mishell DR, Jr., Lacarra M, Darney P, Jackanicz TM. A comparative study of two contraceptive vaginal rings releasing norethindrone acetate and differing doses of ethinyl estradiol. *Contraception* 59(5):305-10, 1999.

Weisberg E, Fraser IS, Baker J, Archer D, Landgren BM, Killick S et al. A randomized comparison of the effects on vaginal and cervical epithelium of a placebo vaginal ring with non-use of a ring. *Contraception* 62(2):83-9, 2000.

WHO. Menstrual blood loss with use of a vaginal ring releasing 20 micrograms levonorgestrel per day. World Health Organization. Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation. *Contraception* 47(5):455-68, 1993.

Wu ZY, Liu LM. [A study on the release rate of contraceptive vaginal ring (CVR) containing megestrol acetate in vitro]. [Chinese]. *Sheng Chih Yu Pi Yun* 8(1):13-6, 8, 1988.

Xiao BL, Zhang XL, Feng DD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of vaginal rings releasing low-dose levonorgestrel. *Contraception* 32(5):455-71, 1985.

