

5.3. Segunda Pregunta

DIFERENTES VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:

- **Eficacia y seguridad de las diferentes vías de administración.**

Dr. I. Lete.

5.3.1. INTRODUCCIÓN

La eficacia de un método anticonceptivo es la capacidad que tiene para evitar una gestación. Suele expresarse mediante el Índice de Pearl, que se define como el número de embarazos que presentarían, teóricamente, 100 mujeres que utilizaran el mismo método anticonceptivo durante un año.

Se denomina eficacia o eficacia teórica a la que se obtiene con el uso perfecto de cualquier método anticonceptivo, y efectividad o eficacia real, a la que se obtiene en condiciones normales de uso, por la población general y en condiciones de posibles fallos de uso.

La seguridad de un método anticonceptivo viene condicionada por la capacidad del mismo de no producir efectos indeseables sobre la salud de la persona que lo utiliza.

5.3.2. EFICACIA DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Desde siempre se ha estimado que existe una discrepancia entre la eficacia y la efectividad de algunos métodos anticonceptivos y el origen de la misma cabe situarlo en el cumplimiento adecuado de las normas de utilización de los mismos.

En general la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales se estima en 0.05-0.3, mientras que la efectividad puede variar entre 0.05 y 8, según datos de la OMS (1).

La búsqueda bibliográfica realizada para valorar la eficacia de los diferentes métodos hormonales no ha encontrado estudios comparativos entre todos los métodos. Se han identificado dos revisiones Cochrane que nos pueden ser de utilidad a la hora de contestar a la pregunta sobre la eficacia de las diferentes vías de administración.

5.3.2.1. Parche transdérmico y anillo vaginal versus anticonceptivos orales.

La revisión de Gallo (2005) (2) tiene como objetivo comparar el parche anticonceptivo transdérmico y el anillo vaginal anticonceptivo versus los anticonceptivos orales combinados en lo que respecta a eficacia anticonceptiva, control del ciclo, cumplimiento y seguridad.

Se encontraron tres ensayos clínicos comparativos de parche transdérmico y anticonceptivos orales y ninguno del anillo vaginal. Con posterioridad a esta revisión se finalizó un ensayo clínico comparativo entre el anillo vaginal y una anticonceptivo oral con etinilestradiol y drospirenona, cuyos resultados se van a publicar en Human Reproduction y a los que haremos referencia.

Los ensayos controlados aleatorios que compararon un parche transdérmico anticonceptivo con un anticonceptivo oral combinado, mostraron tasas de eficacia similares para los dos métodos. La odds ratio de embarazo calculada para el parche transdérmico fue de 0.6 (95%IC: 0.2-1.8) en el ensayo de Audet 2001 y de 1.5 (95%IC: 0.3-7.6) en el de Hedon 2000, a pesar de que el grupo de mujeres asignado al parche transdérmico presentó mejores tasas de cumplimiento autoinformado que el grupo asignado a los anticonceptivos orales.

Un reciente ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico diseñado para comparar el anillo vaginal anticonceptivo con un anticonceptivo oral combinado con 30 microgramos de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona en términos de control del ciclo y peso corporal, obtuvo datos sobre la eficacia anticonceptiva de ambos métodos. Un total de 983 mujeres fueron randomizadas. Se produjo una gestación en el grupo de las mujeres asignadas al anillo vaginal (Índice de Pearl = 0.25; 95% IC: 0.006-1.363) y 4 en el grupo asignado al anticonceptivo oral (Índice de Pearl = 0.99; 95% CI 0.269, 2.530).

A pesar de los estudios anteriormente mencionados, la evidencia obtenida se basa en estudios patrocinados por la industria farmacéutica y además los estudios encontrados son, en general, de calidad media baja y aportan una evidencia de calidad regular. Tomando como base estos estudios el parche transdérmico anticonceptivo fue comparable, en cuanto a eficacia, al anticonceptivo oral al que fue comparado. Hasta la fecha sólo se han publicado los resultados de estudios observacionales sobre la eficacia del anillo vaginal anticonceptivo por lo que la calidad de la evidencia de los mismos es regular. A pesar de ello la eficacia del anillo vaginal parece no diferir de la de los anticonceptivos orales. Un muy reciente ECC (nivel de evidencia A), no encuentra diferencias significativas respecto a la eficacia anticonceptiva entre un anticonceptivo oral y el anillo vaginal.

En conclusión, y basados en los datos disponibles en la actualidad, podemos decir que la eficacia anticonceptiva de los nuevos métodos hormonales combinados, el parche transdérmico y el anillo vaginal, es similar a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

5.3.2.2. Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) versus otras formas anticonceptivos reversibles

Se ha identificado una revisión sistemática de la Cochrane que tenía como objetivo determinar la eficacia anticonceptiva, tolerabilidad y aceptabilidad del DIU-LNG en comparación con otros métodos anticonceptivos reversibles (French, 2005).

En esta revisión los autores identificaron 21 ECC que comparaban el DIU-LNG con otros métodos reversibles y que cumplían los criterios de inclusión. De estos 21 ECC, 8 se incluyeron en el metaanálisis final, 4 que compararon el DIU-LNG con DIU no hormonales, uno que lo comparó con el implante de levonorgestrel, Norplant-2 y 3 que compararon el DIU con progesterona (Progestasertâ) con DIU no hormonales.

De todos los ECC a nosotros nos interesa el que compara el DIU-LNG con otro método hormonal, el implante anticonceptivo con LNG, y en términos de eficacia anticonceptiva no se demostraron diferencias entre ambos métodos anticonceptivos.

Se han publicado en la literatura internacional varios estudios comparativos sobre la eficacia del DIU-LNG comparada con otros DIU de cobre, de baja y alta carga, y en todos ellos las conclusiones son unánimes: el DIU-LNG presenta una eficacia anticonceptiva similar a la de los DIU de cobre de alta carga (nivel A de evidencia).

No hemos encontrado estudios que comparen el DIU-LNG con anticonceptivos hormonales combinados, cualquiera que sea su vía de administración.

5.3.2.3. Implantes anticonceptivos subdérmicos

Todos los estudios identificados, la mayoría de ellos observacionales y por ello de calidad regular, informan de altas tasas de eficacia con este tipo de anticoncepción hormonal. En un estudio randomizado con 1198 mujeres y 5 años de duración, en el que se analizó la eficacia de un implante de varilla única con LNG, no se produjo ningún embarazo en los 4 primeros años de uso (Irving, 1998). En otro estudio randomizado en el que se reclutó a 200 mujeres que utilizaron, bien el implante de etonorgestrel, bien el de LNG con 6 varillas y se les siguió durante 2 años, la eficacia anticonceptiva fue superior a la de los anticonceptivos orales. Por el contrario un estudio prospectivo, observacional de 5 años de duración en el que se incluyó a 300 mujeres que utilizaron el implante de LNG la tasa de embarazos fue de 3,3 por 100 mujeres.

La “ventaja” que tienen estos estudios, respecto a los realizados con otros métodos anticonceptivos hormonales, es que han sido promovidos, en su mayoría, por la OMS y, por ello, carecen del sesgo de los patrocinados por la industria farmacéutica.

5.3.2.4. Anticonceptivos hormonales inyectables

Cabe destacar la ausencia de estudios randomizados sobre la utilización de este tipo de anticoncepción. Los estudios identificados son, en su mayoría, estudios prospectivos observacionales, sobre muestras pequeñas o periodos de seguimiento no lo suficientemente largos como para poder extraer resultados concluyentes y extrapolables a la población general. La OMS, en su revisión sistemática sobre los métodos anticonceptivos, afirma que los anticonceptivos inyectables pueden ser más fisiológicos y su componente estrogénico más potente, que los anticonceptivos orales. En un estudio prospectivo observacional realizado con 1994 mujeres que utilizaron Depo-Progevera 150 durante 1 año, en el que se contabilizaron 20.294 meses/uso, se produjo un solo embarazo. (Danli,2000).

Se han identificado varios estudios centrados en la eficacia de nuevos anticonceptivos hormonales inyectables que combinan estrógenos y gestágenos, pero no son objeto de este análisis debido a que no están disponibles en el mercado farmacéutico español y, además, no se prevé su próxima comercialización.

5.3.2.5. Anticoncepción con sólo gestágenos por vía oral

En la búsqueda bibliográfica se han encontrado 9 trabajos relativos a la anticoncepción oral con sólo gestágenos, en concreto con desogestrel que es la formulación disponible en nuestro país, pero sólo 1 de ellos hace referencia a la eficacia de este método anticonceptivo. Se trata de un ensayo clínico randomizado, doble ciego, comparativo entre la Minipíldora de desogestrel y la de levonorgestrel. En el grupo de mujeres que tomaron desogestrel se produjo 1 embarazo en 727 mujeres/año (Índice de Pearl: 0.14), mientras que en el grupo de las que tomaron levonorgestrel se produjeron 3 embarazos en 257 mujeres/año (Índice de Pearl: 1.17).

5.3.2.6. Conclusiones

Respecto a la pregunta sobre la eficacia anticonceptiva en función de las diferentes vías de administración, cabe señalar que no se han encontrado estudios que comparen, de una manera rigurosa, todos los posibles métodos hormonales, de forma que las conclusiones se basan en una evidencia de calidad regular. A pesar de ello, si existen estudios de buena calidad de evidencia que comparan, entre si, algunos de los métodos objeto de esta revisión.

Con los datos disponibles podemos decir que:

- 1 Resultan más eficaces aquellos métodos anticonceptivos hormonales que no requieren de la participación de la usuaria para su uso continuado: DIU-LNG, implantes subdérmicos y anticonceptivos inyectables.
- 2 No existen diferencias, en lo relativo a la eficacia anticonceptiva, entre los métodos hormonales combinados, cualquiera que sea su vía de administración: oral, transdérmica o vaginal.
- 3 Las diferencias en cuanto a las tasas de cumplimiento de los diferentes métodos hormonales combinados que se describen en los trabajos, no tienen reflejo en las tasas de eficacia.
- 4 La anticoncepción con sólo gestágenos, por vía oral, presenta tasas de eficacia equiparables al resto de los métodos hormonales.

5.3.3. SEGURIDAD DE LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Cuando hablamos de la seguridad de los métodos anticonceptivos nos estamos refiriendo a la capacidad de los mismos para inducir efectos indeseables en la salud de las personas que los utilizan. Todos los métodos anticonceptivos, al igual que cualquier fármaco que administremos, presentan, o pueden presentar, una serie de efectos secundarios inherentes a su uso. No se trata de analizar aquí estos efectos secundarios, que podríamos denominar como menores, sino de revisar los posibles efectos mayores asociados a su uso. Clásicamente se ha considerado que el uso de hormonas con finalidad anticonceptiva estaba ligado a la posible aparición de efectos adversos mayores que se han clasificado en dos grupos bien diferenciados: posible inducción de alteraciones del aparato cardiovascular y posible incremento del riesgo de padecer un cáncer ginecológico.

5.3.3.1. Anticonceptivos hormonales e Infarto Agudo de Miocardio

La evidencia sobre el riesgo de desarrollar Infarto Agudo de Miocardio (IAM) en mujeres sanas que utilizan anticonceptivos hormonales, proviene de estudios de cohortes y de casos controles, estudios que se clasifican como de evidencia probatoria media.

El metaanálisis de Satampfer (1990) que integraba información de 3 estudios prospectivos y 10 estudios de casos y controles, calculaba la OR de enfermedad coronaria, para usuarias de anticonceptivos orales, en 1.01 (IC 95%: 0.91-1.13). El mismo autor publicó los datos del Nurses Health Study, un importante estudio de cohorte, y situaba la OR de enfermedad coronaria grave en 0.91 (IC 95%: 0.74-1.12). El metaanálisis de Katerndhal (1992) que recoge la información de 47 estudios de casos y controles, estimaba la OR para IAM en 1.6 (IC 95%: 1.4-1.8), cifra muy semejante a la estimada por Sidney (1996), como

resultado de un estudio de casos y controles con anticonceptivos orales combinados con dosis menor de 50 mcg de etinilestradiol (OR:1.67; IC 95%: 0.48-5.85).

Un estudio multicéntrico de la OMS (1997) con 368 casos y 941 controles de entre 20 y 44 años encontró una OR ajustada para IAM de 5.01 (IC 95%: 2.54-9.90) en Europa y de 4.78 (IC 95%: 2.52-9.07) en países no europeos. No obstante la magnitud del riesgo de IAM, la OR de este evento cardiovascular no estaba incrementada en mujeres sin factores de riesgo y en las que se había chequeado la tensión arterial.

El metaanálisis de Spitzer (2002) analizaba e integraba los resultados de 7 estudios controlados comparativos entre anticonceptivos orales combinados con gestágenos de la segunda y la tercera generación en relación al riesgo de padecer un IAM y no encontraba diferencias, estadísticamente significativas, entre ambos tipos de anticonceptivos. El metanálisis de Khader (2003), basado en 4 estudios de cohortes y 19 de casos y controles, encontraba que las usuarias de anticonceptivos orales tenían una OR de 2.48 (IC 95%: 1.91-3.22) de padecer un IAM frente a las nunca usuarias de este tipo de preparados.

No se han encontrado estudios que analicen el riesgo de IAM en usuarias del DIU-LNG, los implantes subdérmicos o las nuevas vías de administración.

5.3.3.2. Anticonceptivos orales y Accidente Cerebrovascular (ACV)

Teunissen (1996), en su metaanálisis recoge datos sobre el riesgo de desarrollar una hemorragia subaracnoidea en mujeres sanas que utilizan anticonceptivos hormonales orales, incluyendo 5 estudios de casos y controles. Encuentra una OR de 1.2 (IC 95%: 0.8-1.9) para usuarias actuales y de 1 (IC 95%: 0.8-1.3) para las mujeres que los han utilizado alguna vez. El estudio de la OMS (1996), en el que se recogen 1068 casos y 2910 controles de mujeres entre 20 y 44 años, encontraba una OR de 1.38 (IC 95%: 0.84-2.25) para hemorragia subaracnoidea entre las mujeres europeas. Este riesgo se incrementó con la edad y, así, las mujeres mayores de 35 años presentaban una OR de 2.39 (IC 95%: 0.89-6.43) y con la dosis de etinilestradiol de cada preparado, de forma que la OR para las mujeres que tomaban anticonceptivos con menos de 50 mcg de EE fue de 1.41 (IC 95%: 0.90-2.20) y para las que tomaban más de 50 mcg de EE de 2.71 (IC 95%: 1.70-4.32).

El estudio del Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women (heinemann 1997,1998), con 220 casos de ACV y 775 controles, encontraba una OR de 3.6 (IC 95%: 2.4-5.4) para las usuarias de cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado frente a las no usuarias. El riesgo era mayor para los preparados de primera generación comparados con los de segunda y tercera generación. OR: 4.4 (IC 95%: 2.0-9.9), 3.4 (IC 95%: 2.1-5.5) y 3.9 (IC 95%: 2.3-6.6) respectivamente. El riesgo de padecer

un ACV estaba muy incrementado en mujeres con hipertensión y en aquellas que fumaban más de 10 cigarrillos por día.

El metaanálisis de Gillum (2000) encontró que las usuarias de anticonceptivos orales combinados tenían un riesgo aumentado de padecer un ACV isquémico, con una OR de 2.75 (IC 95%: 2.24-3.38), pero este riesgo era menor para los preparados con baja dosis estrogénica (< 50 mcg de EE), OR de 1.93 (IC 95%: 1.35-2.74).

El estudio de casos y controles de Lidegaard (2002) encontró que el riesgo de embolia cerebral estaba aumentado en usuarias de anticonceptivos orales, aunque este incremento del riesgo estaba directamente relacionado con la dosis de estrógeno, con OR de: 4.5 (IC 95%: 2.6-7.7) para los preparados con 50 mcg de EE, 1.6 (IC 95%: 1.3-2.0) para los de 30-40 mcg de EE, 1.7 (IC 95%: 1.0-3.1) para los de 20 mcg y de 1.0 (IC 95%: 0.3-3.0) para los anticonceptivos con sólo gestágenos.

No hemos encontrado estudios que analicen la posible relación entre el DIU-LNG, los implantes subdérmicos y las nuevas vías de administración con este tipo de patología.

5.3.3.3. Anticonceptivos hormonales y Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV)

La evidencia disponible con el riesgo de desarrollar ETV en mujeres sanas, usuarias de anticonceptivos hormonales, proviene de estudios de cohortes y de casos y controles. En casi todos los estudios se encuentra un incremento del riesgo de padecer una ETV entre las mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales combinados frente a las mujeres que no utilizan estos anticonceptivos, estimándose este riesgo entre 2 y 4. Los estudios publicados en 1995 y 1996 ponían de manifiesto que este incremento del riesgo era superior para los llamados anticonceptivos de tercera generación frente a los de segunda generación, y este tema ya fue objeto de revisión y análisis en la anterior Conferencia de Consenso de 1997.

El metaanálisis de Kemmeren (2001) en el que incluyó estudios de cohortes y de casos y controles calcula una OR de ETV, para las usuarias de anticonceptivos orales con deogestrel o gestodeno frente a usuarias de anticonceptivos con levonorgestrel, de 1.7 (IC 95%: 1.2-2.0), al igual que el metaanálisis de Hennesy (2001) que encuentra una OR de 1.7 (IC 95%: 1.3-2.1).

Este incremento del riesgo se explicaría por las alteraciones que sobre los diferentes factores de la coagulación inducen las hormonas esteroideas, alteraciones que se exacerbarían en caso de una mutación trombogénica preexistente.

Debido a la todavía reciente aparición de las nuevas vías de anticoncepción hormonal, no se han encontrado estudios que hagan referencia a su posible impacto sobre la ETV, pero dado que liberan estrógenos y gestágenos, es de suponer que sus efectos sobre los factores de la coagulación sean semejantes y, por ello, la OMS los clasifica en la categoría 4.

No se han encontrado, en la revisión realizada, estudios de buena calidad de evidencia que analicen el riesgo de ETV cuando se utilizan anticonceptivos con sólo gestágenos, cualquiera que sea su vía de administración. Un estudio de casos y controles de la OMS (1998) no encontró un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular entre las usuarias de anticonceptivos orales con sólo gestágeno o inyectables de gestágeno: OR 1.14 (IC 95%: 0.79-1.63) y 1.02 (IC 95%: 0.68-1.54) respectivamente. Sin embargo en ese mismo estudio se encontró un ligero incremento, no significativo, del riesgo de padecer ETV entre usuarias de anticoncepción con sólo gestágenos, concluyendo sus autores que son necesarios más estudios para determinar la magnitud real de este riesgo.

5.3.3.4. Conclusiones

En base a la evidencia analizada, podemos concluir que la utilización de anticonceptivos hormonales combinados se asocia a un incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y tromboembolismo venoso.

Los anticonceptivos combinados que utilizan vías alternativas a la oral, aun a pesar de no haber sido estudiados, presentarían el mismo perfil de seguridad que los anticonceptivos orales combinados.

Los anticonceptivos con sólo gestágenos parece que presentan un perfil más favorable de seguridad, pero las conclusiones se basan en estudios de calidad de evidencia regular, por lo que esta manifestación no debería ser extensiva.

Ninguna de las vías de administración de las hormonas esteroideas parece ser más segura que las otras.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- WHO (2005). Selected practice recommendations for contraceptive use (first edition). Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/rhr>
- 2.- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Volume (3), 2005.