

Panorama anticonceptivo en 2004

Contraceptive panorama at 2004

Martínez F¹, Parera N²

¹Unidad de Anticoncepción, ²Unidad de Ginecología Infanto-Juvenil. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Instituto Universitario Dexeus

Resumen

El objetivo de la presente revisión es proporcionar una puesta al día de los métodos anticonceptivos recientemente comercializados en nuestro medio. Se revisan los nuevos preparados, dosis y pautas de administración en anticonceptivos orales, las nuevas vías de administración de hormonas, que incorporan los avances en la tecnología de liberación de fármacos, como son el anillo vaginal, el parche y el implante subcutáneo, y el nuevo sistema de esterilización femenina ambulatoria, el implante intratubárico. Sin duda, cada vez se amplía más la oferta de métodos anticonceptivos, que exige a los profesionales una actualización constante y que facilita a cada usuaria la elección del más adecuado a sus circunstancias individuales.

Palabras clave: Novedades anticonceptivas. Anticoncepción oral. Parche anticonceptivo. Anillo vaginal. Implante subcutáneo. Anticoncepción de emergencia. Dispositivo intratubárico

Summary

It is necessary that gynecologist and medicine professionals keep updated on new contraceptive technologies. The aim of the present review is to proportion an updated overview of new contraceptive products, available in the spanish market: new formulations, doses and regimens of oral contraceptives, new drug delivery systems and new routes of administration (vaginal, subcutaneous and transdermal) and intratubal device for female sterilization in outpatient basis. No doubt, every day there are more contraceptive methods available, which makes easier to find the method of choice for any individual circumstance.

Key words: Contraceptive news. Oral contraceptives. Contraceptive patch. Vaginal ring. Contraceptive implant. Emergency contraception. Intratubal device

Correspondencia: Dra. Francisca Martínez
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Instituto Universitario Dexeus
Pº Bonanova 67
08017 Barcelona
pacmar@dexeus.com

INTRODUCCIÓN

En una reciente revisión de la evolución de la oferta de métodos anticonceptivos en nuestro medio, se aludía a diversos factores que habían contribuido a esta “avalancha de novedades”, que consideramos siguen vigentes⁽¹⁾: la demanda de más anticonceptivos; la expansión del mercado con la incorporación de los países en desarrollo y de los antiguos países comunistas; el renovado interés de la industria farmacéutica por el terreno de la anticoncepción... El desarrollo de anticonceptivos realmente revolucionarios, a diferencia de otros medicamentos, cuenta con la dificultad de investigar la aplicación de nuevos fármacos en sujetos sanos. Ante esta circunstancia, la industria farmacéutica ha realizado un esfuerzo imaginativo para ofrecer respuestas a las demandas manifestadas por las usuarias y los profesionales (2 y 3) y se presentan nuevas sustancias o productos ya conocidos pero con modificaciones en las dosis y pautas de administración. Y como resultado de la incorporación

de las nuevas tecnologías de liberación de sustancias a la anticoncepción, se han obtenido interesantes vías de aplicación alternativas a la clásica vía oral o parenteral, como son las vías intrauterina, subcutánea y transdérmica (4-6).

El reto de los nuevos anticonceptivos consiste en mantener una protección anticonceptiva eficaz, mejorando el perfil de seguridad, disminuyendo sus efectos secundarios, mejorando su tolerancia, y facilitando su buen cumplimiento. Además, es deseable que puedan mantener los efectos beneficiosos no contraceptivos conocidos y aportar alivio de situaciones comunes y molestas como la dismenorrea, el síndrome de tensión premenstrual y la hipermenorrea (1).

El objetivo de la presente revisión es proporcionar una puesta al día de los métodos anticonceptivos recientemente disponibles en nuestro medio y pautas alternativas, que sin pretender ser exhaustiva, proporcione una visión actualizada de la anticoncepción, revisando los anticonceptivos comercializados recientemente en España o de próxima comercialización (Tabla 1).

Tabla 1
Novedades anticonceptivas, 2001-2003

Nombre comercial	Laboratorio	Composición	Vía	Característica
Yasmin®	Schering	EE 30 mg DRP 3 mg	Oral 21 comp	AHC Reducir retención hídrica
Loette®	Wyeth	EE 20 mg LNG100 mg	Oral 21 comp	AHC Reducir riesgo TEV?
Seasonale® ¹	Barr	EE 30 mg	Oral	AHC
Seasonale	Laboratories	LNG150 mg	84 comp	Ciclo trimestral
Ultra- Lo® ¹		EE 20 mg LNG100 mg		
NuvaRing®	Organon	EE 15 mg+ KDSG 120 mg	Anillo vaginal mensual	AHC ² , vaginal, anillo
Norlevo®	Alcalá Farma	LNG 0.75 mg	Oral	Anticoncepción de emergencia, gestágeno
Postinor®	Schering	X 2 comp		
Evra®	Janssen	NGTM +20(gEE)	Transdérmica	AHC ² , Parche semanal
Implanon®	Organon	ETNG 68 mg	Subcutánea Implante, 3 años	Sólo gestágeno
Essure®	Conceptus	Titanio-dacron intratubárico	Dispositivo tubárico transvaginal	Esterilización por bloqueo
Valette® ³	Jenapharm	EE 30 mg Dienogest 2 mg	Oral	AHC, en tendencia a retención hídrica
Jadelle® ³	Schering	Levonorgestrel	Implante 2 varillas	Anticoncepción prolongada

¹Comercializado en Estados Unidos

²AHC: Anticoncepción Hormonal Combinada

³Futura comercialización

NOVEDADES EN ANTICONCEPCIÓN ORAL COMBINADA (AOC)

Desde su llegada a España hace más de 40 años, “la píldora” ha constituido uno de los métodos anticonceptivos reversibles más utilizados. En todo este tiempo hemos asistido a relativamente pocas modificaciones, principalmente reducciones progresivas de la dosis de sus componentes, y las pautas trifásicas. Con estas dosis, sin otros factores de riesgo sobreañadido (tabaco, edad mayor de 35 años, obesidad, hipertensión...), los anticonceptivos actuales presentan un buen perfil de seguridad. Aún así, todavía se presentan con relativa frecuencia efectos secundarios no deseables, generalmente atribuidos a los estrógenos: náuseas, vómitos, tensión mamaria, retención hídrica, etc. Los efectos secundarios pueden conducir al abandono del método y bajo cumplimiento. Por otra parte, persiste el problema de los olvidos de la toma diaria, que afecta a la eficacia del método, por lo que otras vías alternativas que reduzcan este riesgo pueden resultar muy interesantes.

A. Anticonceptivo oral con Etil Estrasdiol y Drospirenona. Yasmin®

Yasmin® es un AOC presentado en régimen de 21 comprimidos de 30 µg de Etil Estrasdiol (EE) y 3 mg del nuevo gestágeno, Drospirenona (DRP). La DRP es un derivado de la espirolactona, tiene actividad progestacional, antimineralocorticoide y antiandrogénica (7).

Importancia del efecto antimineralocorticoide de Yasmin®: (figura 1)

Los estrógenos como el EE pueden estimular la síntesis de proteínas hepáticas como la Sex-hormone-binding-globulin y el angiotensinógeno. Los niveles elevados de angiotensinógeno pueden producir pequeños incrementos de angiotensina II, y por tanto estimular la secreción de la aldosterona, que a su vez aumenta la reabsorción de sodio y la retención de agua. A través de la activación del SRAA (Sistema Renina-Angiotensina), el EE puede producir retención de sodio, aumento de peso y elevación de la Tensión Arterial en las mujeres susceptibles. En la última parte del ciclo menstrual, se ha demostrado que la progesterona induce pérdida de sodio y un incremento compensatorio de la secreción de renina, actividad plasmática renina, angiotensina II y aldosterona plasmática, porque tiene una potente actividad antimineralocorticoide. Estos efectos contrarrestan el au-

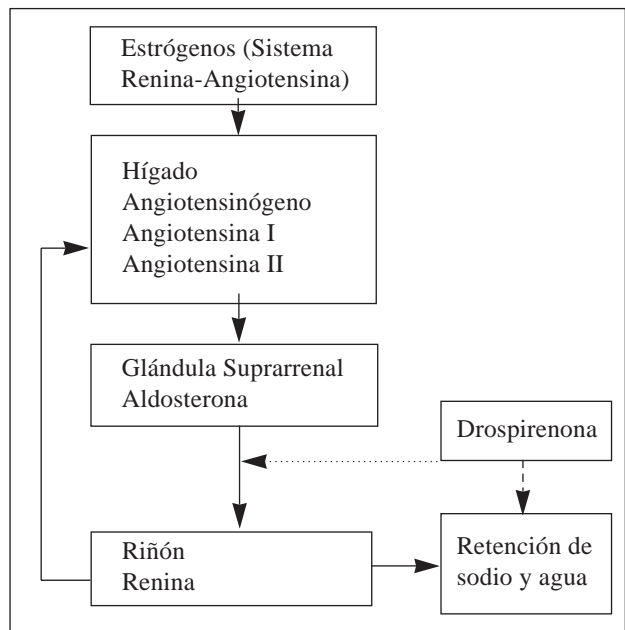


Figura 1

Importancia del efecto antimineralocorticoide

mento de la retención de sodio inducida por los estrógenos. Como la progesterona, la DRP es un antagonista de la aldosterona y ha demostrado una potente acción antimineralocorticoide, contrarrestando los efectos inducidos por los estrógenos sobre la activación del SRAA (7). Debido al efecto antimineralocorticoide de 3 mg de DRP (equivalentes a 25 mg de espirolactona), Yasmin (podría incrementar las concentraciones de potasio si se utiliza de manera concomitante con sustancias con el mismo potencial (Inhibidores ACE, antagonistas del receptor de angiotensina-II, diuréticos ahorradores de potasio, tratamiento prolongado con AINEs...). En la práctica es poco probable el uso concomitante de estas drogas. Presenta las mismas consideraciones e interacciones medicamentosas que los demás AOCs. Los efectos antimineralocorticoide sobre el SRAA son rápidos y completamente reversibles. No obstante, es importante señalar que Yasmin (no es diurético, no aumenta la eliminación de agua, y que la pérdida de peso que se observa procede de una menor retención de agua y no de pérdida de grasa).

Evidencia clínica, eficacia, control del ciclo, abandonos, y efectos secundarios:

Como cualquier otro AOC, Yasmin® inhibe la ovulación suprimiendo el eje hipotálamo-hipofisario-ovario.

Se han publicado dos ensayos clínicos abiertos, aleatorizados (7 y 8) llevados a cabo en Europa, incluyendo un total de 2.998 mujeres, de 18 a 35 años, en los que se ha comparado Yasmin® (1680 y 450 mujeres respectivamente) con Microdiol® (Desogestrel 150 µg + EE 30 µg) (418 y 450 mujeres respectivamente). En estos ensayos se ha observado una elevada eficacia anticonceptiva (Índice de Pearl global de 0.57) y una tasa aceptable de sangrado intermenstrual y manchado (1% y 9,3% respectivamente). La tasa de abandonos en ambos estudios fue similar (20-30%), principalmente por problemas de sangrado, cefaleas, náuseas/vómitos, y aumento de peso. En el ensayo de un año de duración, el peso (objetivo secundario de medición, las mujeres se pesaban ellas mismas en casa) disminuyó ligeramente en ambos grupos de tratamiento, pero significativamente más en el grupo que tomó Yasmin® (0.46 kg versus 0.19 kg de descenso en el grupo de Microdiol®, $p < 0.0072$), sobre todo a partir del 7º ciclo, y más mujeres mostraron una reducción superior a los 2 kg (7). Este aspecto puede ser de interés para las mujeres con tendencia a ganar peso por retención de líquidos (8).

En el estudio de Huber y cols (7), la presión sistólica y diastólica (objetivo de medición secundario) disminuyeron menos de 2 mm Hg en ambos grupos. Todavía no se conoce cómo afecta Yasmin® al riesgo cardiovascular en comparación con otros AOCs, mientras tanto se deben mantener los mismos criterios respecto a los factores de riesgo predisponentes y contraindicaciones ya conocidos para los AOCs de 30 µg de etinilestradiol.

B. Anticonceptivo Oral con 20 µg de Etinil Estradiol y 100 µg de Levonorgestrel: Loette®

En 1995 se desató una gran polémica sobre el mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado a los AOCs con gestágeno de 3ª generación (Ges-

todene y Desogestrel), que llevó a una serie de regulaciones restrictivas en algunos países europeos, y que motivó una gran cantidad de análisis y reanálisis de los datos de los estudios multicéntricos originales.

Sobre la base de los estudios sobre AOCs de baja dosis de EE, un comité de expertos de la OMS concluyó en 1998 que las usuarias de AOCs tienen un riesgo de trombosis que es 3-6 veces el de las no usuarias. El mayor riesgo ocurre durante el primer año, y persiste aumentado durante la toma, pero no más allá de la discontinuación del ACO (9). El riesgo absoluto, no obstante es bajo: de un riesgo basal de 1/10.000 personas/año aumenta a 3-4/10.000 personas año durante la toma de AOCs.

En 1999, el CSM retiró su primera recomendación restrictiva sobre el uso de AOCs de 3ª generación y difundió la información que deberían incluir los prospectos: "el riesgo es de 15 por 100.000 mujeres por año para los AOCs de 2ª generación y de 25 por 100.000 mujeres por año para los de 3ª generación". Es decir, que los AOCs de 3ª pueden ser ofertados como primera elección siempre que se explique a las mujeres este ligero aumento de riesgo (10 y 11).

El 1 de Octubre de 2001, la Agencia Española del Medicamento difundió la nota informativa (Ref: 2001/10) (12) que concluía:

- El TEV es una reacción adversa infrecuente, pero grave, asociada a cualquier tipo de AOC.

- El riesgo de TEV es bajo, por lo que el balance beneficio-riesgo de todos los AOCs disponibles permanece favorable.

- Se sugiere una forma útil de expresar el riesgo de TEV (Tabla 2).

Teniendo en cuenta todas estas circunstancias, Wyeth consideró oportuno asociar los potenciales beneficios de una dosis de 20 µg de EE a un gestágeno clásico de 2ª generación, el levonorgestrel, también a dosis baja (100 µg), y comercializó Loette®. Los estudios iniciales demostraron una buena eficacia anti-

Tabla 2

Sugerencia de forma útil de expresar el riesgo de TEV asociado a los AOC, Ministerio de Sanidad y Consumo

- Mujeres sanas de entre 15 y 44 años que no toman AOC:
5 a 10 casos por 100.000 mujeres-año
- Mujeres que toman AOC que contienen menos de 50 mg de etinilestradiol con levonorgestrel:
20 casos por 100.000 mujeres-año
- Mujeres que toman AOC que contienen al menos 20 mg de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno (presentaciones mono, bi o trifásicas)
30 a 40 casos por 100.000 mujeres-año

conceptiva y un aceptable perfil de control del sangrado (13 y 14). Se evaluaron 27.011 ciclos en 1.708 mujeres durante unos 36 ciclos. Se produjeron 18 embarazos, lo que supuso un Índice de Pearl de 0.88. Se observó sangrado intermenstrual, con o sin manchado, en 12.9% de los ciclos, y sólo manchado en 10.1% de los ciclos. Las dos razones más frecuentes para abandonar el tratamiento fueron la cefalea (2%) y la menorragia (2%). Globalmente, esta formulación ofrece una buena protección anticonceptiva con un control del ciclo aceptable y un buen perfil de tolerancia. Los efectos sobre la coagulación y otros factores de hemostasia son similares a los de otros AOC de baja dosis (15).

C. Ampliación del ciclo, pastilla trimestral o "Seasonal pill"

En Estados Unidos se ha comercializado durante el último trimestre de 2003 la tan mediática píldora estacional o "seasonal pill", de la que hemos conocido su existencia casi antes por la prensa que por las publicaciones científicas. Esta Seasonale (consiste en la toma diaria de un AOC con 30 µg de EE y 150 µg de levonorgestrel (LNG) durante 8 semanas (84 días), con sangrado por privación cada 3 meses, con el objetivo de reducir el número de episodios de sangrado anuales (16). Se basa en la experiencia de muchas mujeres que han recurrido a no realizar el descanso cíclico de la toma de la píldora por propia conveniencia, para evitar el sangrado en días inoportunos, o por indicación médica, para no presentar los síntomas incómodos asociados a la menstruación (migraña, dolor pélvico, síndrome premenstrual) (5). Los primeros resultados del primer estudio controlado a gran escala sobre la eficacia y seguridad de Seasonale® se publicaron en 2003 (17), curiosamente después que aparecieran los resultados de un pequeño estudio con Seasonale® Ultra Lo (5) (20 µg de EE y 100 µg de LNG). En el estudio de Anderson se reclutaron 682 mujeres en 47 centros en Estados Unidos. Recibieron la pauta ampliada 456 mujeres (4 ciclos de 91 días, 84 días de píldora activa y 7 días de píldora placebo) y 226 la pauta convencional (13 ciclos de 28 días). Hubo 7 embarazos en el grupo de la pauta continua (7/456, Índice de Pearl 0.60) y 3 en el grupo de pauta convencional (3/226, Índice de Pearl 1.3%). Las mujeres tratadas con Seasonale® experimentaron globalmente menor número de días de sangrado programado, aunque similar número de días por ciclo que en la pauta convencional, y ligeramente más sangrado intermenstrual/manchado. A pesar del mayor número de días de sangrado no esperado en la pauta continua, principalmente en los primeros ciclos,

las mujeres manifestaron preferir menos periodos menstruales al final del ciclo. La pauta de 91 días no presentó impacto negativo sobre la calidad de vida de las mujeres tratadas (17).

En el otro estudio, 32 mujeres recibieron la pauta estándar de ciclos de 28 días o la pauta de toma continua durante 168 días (20 µg de EE y 100 µg de LNG) (5). Las mujeres que tomaron la pauta continua tuvieron significativamente menor número total de días de sangrado que precisaron protección sanitaria (18.4 versus 33.8 días, $p < 0.01$) y presentaron amenorrea con mayor frecuencia. Ambos grupos presentaron un alto nivel de satisfacción con los patrones de sangrado y los efectos secundarios, aunque las mujeres con la pauta continua presentaron significativamente menor número de días de hinchazón (0.7 vs 11.1 días, $p = 0.04$), y de dismenorrea (1.9 vs 13.3 días, $p < 0.01$). Los autores de ambos estudios (5 y 17) concluyen que el uso de la pauta continua se asocia a menor sangrado que precisa protección sanitaria y más amenorrea que la pauta estándar. Tanto tomada en forma continua como con intervalo libre de toma, esta formulación anticonceptiva presenta un patrón de sangrado y de efectos secundarios muy aceptable. La forma continua proporciona menos días de sangrado ligero o moderado, de dismenorrea e hinchazón y puede ser más deseable para mujeres que persiguen estos resultados(5).

Debido a la buena aceptación de la pauta continua, se está estudiando esta forma de administración también con otras dosificaciones y composiciones. Se ha estudiado la toma continua de un AOC con Drospirenona durante 42 a 126 días en 175 mujeres (18). Se compararon los resultados con los de 1.221 usuarias del mismo anticonceptivo en la pauta convencional. El sangrado intermenstrual se presentó en 15% de las usuarias de la pauta continua, frente al 6% entre las usuarias de la pauta convencional. Se observó una reducción significativa de edema de miembros inferiores, mastodinia y dismenorrea, y al final del estudio el 97% de las usuarias recomendarían esta preparación a otras mujeres.

Estos resultados están en sintonía con las preferencias mostradas por las mujeres respecto al sangrado menstrual, en el sentido de no tener sangrado o sangrado a intervalos trimestrales (19).

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA EN ANILLO VAGINAL: NuvaRing® (Figura 2)

El NuvaRing® es un anillo transparente, de 54 mm de diámetro por 4 mm de grosor de un polímero,

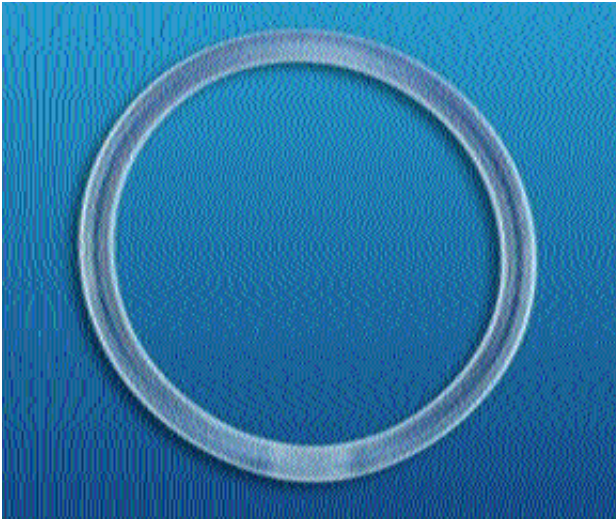


Figura 2
NuvaRing®

el Evatane. Cada anillo contiene 2.7 mg de EE y 11.7 mg de Etonorgestrel (ENG), disperso uniformemente en una matriz del mismo polímero. La membrana de Evatane controla la liberación de hormona a razón de 15 µg de EE y 120 µg de ENG al día. Cada anillo se coloca en la vagina, donde permanece durante tres semanas. Se retira y se deja un período libre de uso del anillo de una semana, durante la que se presenta el sangrado. El NuvaRing® se coloca y se retira fácilmente por la propia mujer. El ENG es el metabolito biológicamente activo del DSG, que posee elevada afinidad por el receptor de progesterona, y poca afinidad por el receptor de andrógeno. Puesto que la biodisponibilidad del EE es comparable a la de la vía oral, y la dosis diaria es de 15 µg, la exposición sistémica diaria es aproximadamente la mitad que con un AOC de 30EE/DSG (20). Durante los dos grandes estudios de eficacia realizados en Estados Unidos, Canadá y Europa, se observó que las mujeres consideraron el método fácil de utilizar, raramente perceptible durante el coito. La mayoría estaban satisfechas con el método (96%) y lo recomendarían a otras mujeres (75%) (21). Se trata de una nueva forma de anticoncepción hormonal combinada, de baja dosis de estradiol y gestágeno de 3ª generación, que presenta las mismas indicaciones y contraindicaciones, pero que puede resultar atractiva para las mujeres que prefieran la vía vaginal (22). Clínicamente hay menos sangrado intermenstrual que con otros AOC. En el estudio de 13 ciclos de > 1000 mujeres, la tasa total de sangrado (que incluye tanto el manchado como el sangrado franco) nunca fue superior a 6.4% en cual-

quier ciclo (23). No se han observado alteraciones en los niveles hormonales cuando el anillo se utiliza conjuntamente con tampones, espermicidas o antifúngicos (nitrato de miconazol). El Índice de Pearl en el citado estudio fue 0.65. La incidencia de vaginitis fue del 13.7%, que es un 5% superior a la esperada en una población general. La tasa de abandono antes del primer año fue del 15.1 %, sólo un 1% adujo molestias vaginales como razón para suspender el tratamiento. En otro estudio (21), el Índice de Pearl fue 1.18, la tasa de sangrado no programado fue 5.6%, la frecuencia de aparición de cefalea fue 5,8% y 2,7% de las mujeres notaron expulsión parcial o completa del anillo. Refirieron notar el anillo durante el coito el 32% de las parejas, aunque solo le preocupaba o distraía a < 10%.

Dentro de las potenciales ventajas de la anticoncepción hormonal en anillo vaginal mensual frente a la vía oral destacarían:

- capacidad para liberar uniformemente el fármaco
- ausencia de primer paso hepático
- garantía de mejor cumplimiento
- absorción no condicionada a procesos gastrointestinales
- no afectado por la intolerancia a la lactosa

Dentro de los posibles inconvenientes, podrían considerarse:

- no aceptable para mujeres que no utilizan tampones o reticentes a la manipulación de los genitales.
- inadecuado para mujeres con prolapso o estreñimiento pertinaz.

La FDA aprobó NuvaRing en noviembre 2001, y en España se comercializó a principios de 2003.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA TRANSDÉRMICA: EVRA® (Figura 3)

En Septiembre 2003 se comercializó en España el primer anticonceptivo semanal, en parche: Evra®, de Janssen-Cilag. La vía transdérmica es un método eficaz de administración de fármacos que puede representar una serie de ventajas sobre la clásica vía oral.

Evra® es un sistema transdérmico de liberación (STDL) de tipo matriz que libera hormonas a un ritmo controlado por la piel, en el cual una matriz de polímeros contiene los fármacos, y la piel regula el ritmo al cual éstos se introducirán en la circulación sistémica.

Cada parche mide 4.5 cm de lado y menos de 1



Figura 3
Evra®

mm de grosor. Contiene 6 mg de Norelgestromina (NGMN) y 0.6 mg de EE, y libera diariamente 20 µg de EE y 150 µg de NGMN, antes conocido como 17-diacetilnorgestimato, el principal metabolito activo del norgestimato (NGT). El parche se aplica una vez a la semana durante tres semanas consecutivas seguidas de una semana libre de parche por ciclo (24). Tanto la NGMN como el EE van directamente a la sangre. La NGMN es un progestágeno de tercera generación, con mínima capacidad androgénica, de amplia utilización en EEUU. Estas dosis no son equivalentes a las dosis orales de 20 µg de EE de los anticonceptivos orales AOs, debido a las diferencias entre el sistema de liberación oral y transdérmico (25). Evra® ha demostrado en numerosos estudios clínicos una supresión de la ovulación y una eficacia comparables a la de los AOs que contienen 35 µg de EE (26 y 27). El perfil de concentraciones séricas del parche difiere del anticonceptivo oral en que presenta niveles sostenidos en sangre, frente a los picos y valles de la vía oral (25). El impacto metabólico sobre los lípidos de Evra® (aumento de HDL colesterol, colesterol total y triglicéridos totales, y disminución de la razón calculada LDH/HDL) es consistente con el de los Anticonceptivos Orales de NGM y EE(26).

En un estudio multicéntrico comparativo se reclutaron 1417 mujeres (812 utilizaron el parche y 605 tomaron Triclor®) en 47 centros de Estados Unidos y Canadá, durante 6-13 ciclos. El Índice de Pearl global fue inferior con el parche (1.24) que con el anti-

ceptivo oral (2.18), $p=0.57$. La incidencia de sangrado intermenstrual y/o manchado fue significativamente superior solamente en los primeros 2 ciclos en el grupo tratado con el parche, pero la incidencia de sangrado sólo fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en todos los ciclos. La proporción de mujeres con cumplimiento perfecto del tratamiento fue del 88.2% con el parche y del 77.7% con el AOC, $p<0.001$. Solamente un 1.8% de los parches se desprendieron totalmente (300/16673). Ambos tratamientos fueron igualmente bien tolerados, aunque las reacciones en el punto de aplicación, mastodinia y dismenorrea fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado con el parche. Los autores concluyen que la eficacia y control del ciclo del parche son comparables a la del AOC pero el cumplimiento semanal es mejor (28). Se ha demostrado que el parche adherido a la piel de abdomen, nalga, hombro o parte externa superior del brazo, resiste bien la ducha, sauna, o piscina (Abrams, 2001).

Dentro de las potenciales ventajas de la anticoncepción hormonal en parche semanal frente a la vía oral destacarían:

- capacidad para liberar uniformemente el fármaco
- ausencia de primer paso hepático
- garantía de mejor cumplimiento
- absorción no condicionada a procesos gastrointestinales
- no afectado por la intolerancia a la lactosa
- fácil de utilizar

Entre los posibles inconvenientes se encontrarían:

- indiscreción del parche
- no apto para mujeres con problemas dermatológicos
- no apto para mujeres con peso > 90 Kg, porque disminuye la eficacia anticonceptiva.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA (AE): sin receta?, una sola toma?

Hasta hace poco, el único método de AE aprobado por el Committee on Safety of Medicines (CMS) era la pauta de Yuzpe (0,2 mg de EE + 1 mg de Levonorgestrel, repartidos en dos tomas (4 grageas de 50 µg de EE +0.25 mg de LNG en dos tomas). En el año 2000 se autorizó la comercialización de una píldora de levonorgestrel (LNG) para AE, que en los estudios comparativos realizados por la OMS ha demostrado tener mayor eficacia y menores efectos secundarios que la pauta de Yuzpe (30). En España se

comercializaron Norlevo® (Alcalá Farma) y Postinor® (Schering), con la indicación específica de Anticonceptivo de Emergencia, que permiten cumplir con los requisitos del consenso de Bellagio: llevan dos tabletas de 750 µg de Levonorgestrel que deben tomarse, la primera antes de las 72 horas del coito no protegido, y la segunda tableta a las 12 horas. La anticoncepción de emergencia de Levonorgestrel no presenta ninguna contraindicación médica. No se ha recomendado su prescripción facultativa por parte de ningún colectivo médico, aunque la Agencia Española del Medicamento, en contra de todos los informes recibidos, exige la presentación de receta médica. En una experiencia en el estado de Washington (USA), (los farmacéuticos tienen un acuerdo de colaboración para tratamiento médico, según un determinado protocolo, que les permite proporcionar directamente la AE a las mujeres) se calcula que se evitaron 207 embarazos no intencionados con las 2.765 prescripciones realizadas (31). Uno de los principales temores de los profesionales es que la libre dispensación de la AE en las farmacias es que las usuarias recurran a la utilización repetida de esta forma de anticoncepción, y no opten por un método más seguro (32). No existe evidencia de que un acceso más fácil a la AE resulte en un uso repetido (33). Incluso entre las mujeres europeas, en cuyos países no se precisa receta médica para acceder a la AE, hay poca evidencia de que recurran a la AE más de una o dos veces al año (34). Eliminar la necesidad de receta para AE ayudaría a asegurar que el producto juega un papel más amplio en la reducción de los embarazos no intencionados e interrupciones del embarazo, importantes objetivos de salud pública. La dispensación libre en farmacias (OTC) no presenta problemas de salud, menos aún que algún analgésico de libre dispensación. Las usuarias de OTC son capaces de entender y seguir las instrucciones para uso correcto de la AE. La eficacia del producto OTC es probablemente la misma, o mejor, que la del producto recetado, debido a un acceso más rápido al tratamiento. Basándose en los resultados de un creciente número de publicaciones y de la experiencia de otros países, el riesgo de consecuencias no deseables para la salud también parece mínimo. No hay evidencia de que las mujeres españolas, ni americanas (33) abusarían de la AE como producto OTC.

Un inconveniente de la pauta actual de AE es que requiere un intervalo de 12 horas entre la primera y la segunda toma. Habría ventajas obvias para la administración de una sola dosis de LNG frente a las dos dosis en 12 horas: se mejoraría la adherencia al tratamiento y eliminaría la necesidad de interrumpir el

sueño o cualquier otra actividad para tomar la pastilla. Una posible desventaja sería una mayor intolerancia por mayores efectos secundarios. La observación de que la toma de una sola dosis de 1.5 mg (dos tabletas de 750 µg) proporciona niveles plasmáticos similares de LNG que dos dosis de 750 µg tomadas con un intervalo de 12 h (36), y que se toleraba bien, justificó la comparación clínica de estas dos pautas. Por ello la OMS realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado comparativo, doble ciego, comparando tres pautas de AE: una sola dosis de 10 mg de mifepristone, con una sola dosis de 1.5 mg de LNG, o dos dosis de 750 µg de LNG tomadas con un intervalo de 12 horas. En este estudio participaron 15 centros de planificación familiar en 10 países, y se incluyeron 4.136 mujeres, con ciclos regulares que solicitaron AE dentro de las 120 h de un coito no protegido. Las tasas de embarazo observadas fueron 1.5% para la dosis única de mifepristone, 1.5% para la dosis única de LNG y 1.8% para las dos dosis de LNG, que no fueron estadísticamente significativas. Los efectos secundarios fueron moderados y comparables en los tres grupos, y la mayoría de las mujeres presentaron la menstruación dentro de los dos días de la fecha esperada. Las mujeres que tomaron LNG menstruaron antes que las que tomaron mifepristone. Se concluye que los tres regímenes terapéuticos estudiados son muy eficaces para AE y evitan una elevada proporción de embarazos, si se toman antes de los 5 días tras un coito no protegido (37). Se observó una tendencia hacia una disminución de la eficacia al aumentar el retraso de la toma de cualquiera de los tres tratamientos estudiados, aunque no fue estadísticamente significativa. Mifepristone y LNG presentan una eficacia similar. Una sola dosis de 1.5 mg de LNG puede substituir a dos dosis de 750 µg de LNG tomadas con un intervalo de 12 h (37).

IMPLANTE ANTICONCEPTIVO DE ETONORGESTREL: Implanon®

En esta misma revista se publicó recientemente una extensa revisión de los métodos anticonceptivos de gestágeno sólo (38), y los implantes han sido objeto de una puesta al día por parte de la OMS (39 y 40). Se han desarrollado varios implantes contraceptivos con cuatro tipos de gestágenos y dos tipos de polímeros no bio-degradables (40) (Tabla 3)

En España se ha comercializado Implanon®, y parece que se comercializará Jadelle®, por lo que se revisarán estos dos implantes.

Implanon® consiste en un implante monovarilla

Tabla 3*Implantes contraceptivos desarrollados. LNG: Levonorgestrel; ETNG: Etonorgestrel; NMG: Nomegestrol*

Nombre Comercial	Compañía	Gestágeno	Presentación	Duración
Norplant®	Population Council	LNG	6 varillas	5 años
Implanon®	Organon	ETNG	1 varilla	3 años
Jadelle®	Leiras	LNG	2 varillas	5 años
Nestorone®	Population Council	ST1435	1 varilla	2 años
Uniplant®	Theramex	NMG	1 varilla	1 año

que proporciona una elevada protección anticonceptiva durante 3 años. Libera Etonorgestrel (3-keto-desogestrel), que es el metabolito biológicamente activo del desogestrel. Se encuentra incorporado en una matriz del co-polímero etileno vinil acetato (EVA) cubierto por una fina membrana de EVA.

Jadelle® consiste en dos varillas de una mezcla de cristales de esteroide y polímero que liberan LNG a una tasa constante durante 5 años.

En ambos casos, se obtienen los máximos niveles séricos de etonorgestrel o de LNG en la primera semana tras la inserción, y van declinando lentamente durante los tres o cinco siguientes años, respectivamente. Tras su retirada, los niveles séricos son indetectables en una semana. Los datos toxicológicos disponibles sobre estos implantes son suficientes para indicar que los polímeros utilizados son seguros, y que los gestágenos presentan la misma toxicidad que los aprobados para los AOCs. El mecanismo de acción anticonceptivo de ambos implantes consiste en una combinación de: interrupción del crecimiento folicular y de la ovulación, espesamiento del moco cervical y alteración del endometrio (Croxato, 2002).

La tasa acumulada de embarazo para Jadelle® al cabo de 5 años es inferior a 1 por 100, aunque es mayor entre mujeres menores de 25 años, o con peso superior a 70 Kg (40). La tasa de fallo de Implanon® es cero, aunque no hay suficientes datos para evaluar la influencia de edad y peso en la eficacia de este implante. En una revisión sistemática realizada por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido no se encontraron diferencias en la eficacia anticonceptiva de Implanon® y Jadelle® (41). Como con cualquier otro método anticonceptivo de sólo-gestágeno, las alteraciones del sangrado constituyen la principal causa de abandono de uso del implante (45% en todos los ensayos clínicos) (19). Los trastornos de sangrado son prácticamente inevitables en las usuarias de implantes (42). Son más frecuentes durante los primeros

meses y tienden a disminuir con el tiempo. La mayoría de mujeres presentan sangrado prolongado o irregular durante el primer año, que con el tiempo tiende a mejorar. Es menos frecuente la amenorrea con Jadelle®, pero relativamente frecuente con Implanon®. La presencia de efectos secundarios tiende a ser mayor durante el primer año y disminuir progresivamente: quistes ováricos, mareos, cefaleas, tensión mamaria, cambios de humor, hirsutismo, acné, etc, y son motivo de extracción muy raras veces (< 2%). La tasa varía entre los diferentes estudios, y no se han realizado estudios comparativos. La tasa de continuidad es elevada (entre 33 y 78% a los cinco años). Las complicaciones durante la inserción (infección o expulsión) varían entre 0-0.5%, sin aparentes diferencias entre sistemas. La tasa de complicaciones durante la extracción varía entre 0.2-7%, aunque se ha reducido significativamente en los implantes con sólo una o dos varillas. La duración del proceso de extracción de Implanon y Jadelle es significativamente inferior comparada con Norplant.

Globalmente, los implantes constituyen un método anticonceptivo de elevada eficacia y seguridad, de larga duración, reversible, no relacionado con la actividad sexual, y con pocos efectos secundarios. Es importante, desde el punto de vista de las usuarias, que los proveedores de este método proporcionen buen asesoramiento (en qué consiste, cómo funciona, cuáles son los efectos secundarios, y principalmente las alteraciones del patrón de sangrado predecibles) y fácil acceso para el seguimiento y la retirada, cuando se solicite (40).

ESTERILIZACIÓN TUBÁRICA HISTE-ROSCÓPICA con el método Essure®

El sistema Essure® es un nuevo método de esterilización tubárica permanente que mediante unos dis-

positivos de titanio y fibras de dacron insertados en la trompa por vía histeroscópica producen una fibrosis que obstruye el lumen de las trompas impidiendo el embarazo. Es un método quirúrgico, que no precisa anestesia general, ni ingreso, y permite una recuperación muy rápida. Consiste en un muelle expansible de titanio y níquel de 4 cm de longitud por 0.8 mm de diámetro plegado y 2 mm desplegado. Por su interior transcurren unas fibras de polietileno tetrafluoruro (Dacron). Este dispositivo está ubicado en el interior de un catéter, y se coloca en el interior de la trompa mediante un histeroscopio. Tras su colocación, se produce una fibrosis intraluminal que obstruye eficazmente las trompas. Se recomienda la realización de una radiografía de abdomen en los tres meses siguientes para comprobar la correcta situación de los dispositivos. Entre las mujeres que aceptaron participar en el estudio Fase II, se obtuvo la oclusión bilateral en el 90%. En un 10% de las mujeres no se pudo colocar con éxito los dos dispositivos por: obstrucción tubárica o espasmo; anomalía morfológica; inexperiencia del ginecólogo. Conforme ha adquirido experiencia el equipo de profesionales, se ha reducido el tiempo necesario para completar el procedimiento. No se han observado embarazos en los primeros dos años de seguimiento. El 40% de las mujeres precisaron analgesia o sedación suplementarias. Las complicaciones han sido escasas y de carácter leve, y las usuarias manifestaron un elevado grado de satisfacción(43). En la experiencia del Instituto Universitario Dexeus, en 85 mujeres se realizó el procedimiento de manera ambulatoria, tras la administración de diazepam(5 mg) y naproxeno sódico (550mg), se colocaron con éxito ambos dispositivos intratubáricos en el 95% de los casos, con una duración media de todo el proceso de 9 minutos(1-35) (44). No se produjeron complicaciones intraoperatorias ni post-operatorias. Los autores concluyen que Essure® es un procedimiento seguro, eficaz y poco agresivo, con una aceptación satisfactoria de las pacientes, sin necesidad de anestesia u hospitalización, por lo que se presenta como una buena alternativa a la esterilización tubárica laparoscópica(44), coincidiendo con Abad y cols (45).

COMENTARIO FINAL

Nuevamente, este año contamos con una ampliación del abanico de productos destinados a la anticoncepción, que nos exige ponernos al día, para atender la demanda de información y ayudar a la usuaria en la elección del método más adecuado a sus circunstancias individuales.

Se dispone de: nuevos preparados de AHO con propiedades antimineralocorticoides, interesantes para mujeres que opten por la anticoncepción hormonal y tengan tendencia a retención hídrica; preparados con 20 µg de EE y LNG, gestágeno de 2ª generación, con menor riesgo de TEV; anillo vaginal mensual; parche anticonceptivo semanal; implante subcutáneo de etonorgestrel; y la posibilidad de esterilización tubárica ambulatoria. Se dispone información sobre la eficacia y conveniencia de la toma única en la anticoncepción de emergencia. Finalmente hay información publicada sobre la mediática píldora estacional. Las novedades siguen llegando, revitalizando el panorama anticonceptivo, que es positivo, porque mantiene el interés de profesionales y usuarios por este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Martinez F.:** Novedades anticonceptivas en el 2001. Rev Iber Fertilidad, 2001; 18:387-395.
2. **Kwiecien M, Edelman A, Nichols M, Jensen J.:** Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial. Contraception, 2003; 67:9-13.
3. **Plourd DM, Rayburn WF.:** New Contraceptive Methods. JRM, 2003; 48: 665-671.
4. **Lete I, Martinez F.:** Sistema de Liberación Intrauterino de Levonorgestrel:Un nuevo anticonceptivo. Rev Gin Obst, 2000; 102-106.
5. **Meirik O, Fraser I, d'Arcangues C for the WHO.** Consultation on implantable contraceptives for women. Implantable contraceptives for women. Hum Reprod Update, 2003; 9:49-59.
6. **Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold G, Fisher A, Creasy G.:** Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra™/ Evra™ Transdermal system: the analysis of pooled data. Fertil Steril, 2002; 77(2) Suppl 2, pp S13-S18.
7. **Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R.:** Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. Eur J Reprod Health Care, 2000; 5:25-34.
8. **Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R.:** A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2000; 5:124-134.
9. **WHO Working Group. Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Geneva. World Health Organization, 1998.

10. **Mills A.:** Combined oral contraception and the risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod*, 1997; 12: 2595-2589.
11. **Mayor S.:** Department of Health changes advice on third generation pills. *BMJ*, 1999; 318:1026.
12. **Agencia Española del medicamento.** Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Ref:2001/10, 28 de Septiembre, 2001.
13. **Archer D, Maheux R, DelConte A, O'Brien F, and the North American Levonorgestrel Study Group (NALSNG):** A New Low-Dose Monophasic Combination Oral Contraceptive (AlesseTM) with Levonorgestrel 100(g and Ethinyl Estradiol 20 mg. *Contraception*, 1997; 55:139-144.
14. **Archer D, Maheux R, DelConte A, O'Brien F, and the North American Levonorgestrel Study Group(NALSNG):** Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 mg Levonorgestrel and 20 mg Ethinyl Estradiol (Alesse[®]). *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181:S39-44.
15. **Archer DF, Mammen EF, Grubb GS.:** The effects of a low-dose monophasic preparation of levonorgestrel and ethinyl estradiol on coagulation and other hemostatic factors. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181:S63-6.
16. **Miller L.:** Continuous administration of 100 mcg levonorgestrel and 20 mcg ethinyl estradiol for elimination of menses: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: S16.
17. **Anderson FD.:** Hait Howard, The Seasonale-301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*, 2003; 68: 89-96.
18. **Sillem M, Schneidereit R, Heithecker, Mueck AO.:** Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2003; 8: 162-169.
19. **Glasier AF, Smith KB, van der Spuy ZM et al.:** Amenorrhea associated with contraception – an international study on acceptability. *Contraception* 2003; 67: 1-8.
20. **Timmer CJ, Mulders TMT.:** Pharmacokinetics of etonorgestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 39:233-42.
21. **Dieben TO, Roumen FJ, Apter D.:** Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*, 2002; 100: 585-593.
22. **Mulders TM, Dieben TO.:** Use of the novel combined contraceptive vaginal ring Nuva Ring for ovulation inhibition. *Fertil Steril*, 2001; 75: 865-870.
23. **Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, et al.:** Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonorgestrel and ethinyl estradiol. *Hum Reprod* 2001; 16: 469-475.
24. **Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP Jr, et al.:** Efficacy and safety of transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol*, 2001; 98: 799-805.
25. **Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong F.:** Pharmacokinetic overview of Ortho EvraTM/ EvraTM . *Fertil Steril*, 2002; 77 (2) Suppl: S3-S12.
26. **Creasy GW, Fisher AC, Hall N et al.:** Transdermal contraceptive patch delivering Norelgestromin and Ethinylestradiol. *J Reprod Med*, 2003; 48: 179-186.
27. **Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold G, Fisher A, Creasy G.:** Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho EvraTM/ EvraTM transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*, 2002; 77 (2) Suppl: S13-S18.
28. **Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW.:** The ORTHO EVRA/EVRA 004 Study Group: Evaluation of Contraceptive Efficacy and Cycle Control of a Transdermal Contraceptive Patch vs an Oral Contraceptive. *JAMA*, 2001; 285: 2347-2354.
29. **Abrams LS, Skee D, Natarajan J, et al.:** Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) under conditions of heat, humidity and exercise. *J Clin Pharmacol*, 2001; 41: 1301-1309.
30. **WHO.:** Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*, 1998; 352: 428-433.
31. **Wells ES, Hutchings J, Gardner JS, et al.:** Using pharmacies in Washington State to expand access to emergency contraception. *Family Planning Perspectives*, 1998; 30: 1-5.
32. **United Nations Development Programme/ United Nations Population Fund/ World Health Organization/World Bank Special Programme of Research Training in Human Reproduction, Task Force on Post-Ovulatory Methods for Fertility.:** Efficacy and Side Effects of Immediate Postcoital Levonorgestrel Used Repeatedly for Contraception. *Contraception*, 2000; 61: 303-308.
33. **Camp SL, Wilkerson DS, Raine TR.:** The benefits and risks of over-the-counter availability of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*, 2003; 68: 309-317.
34. **Roizen J, Garside R, Barnett L.:** Repeat use of emergency contraception: how frequent is it? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001; 27: 197-201.
35. **Ashok PW, Wagaarachchi PT, Flett GM, Templeton A.:** Mifepristone as a late post-coital contraceptive. *Hum Reprod*, 2001; 16: 72-75.
36. **Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cohon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N.:** Pharmacokinetic

study of different dosing regimes of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Hum Reprod*, 2002; 17:1472-1476.

37. **von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bártfai G, Ng E.:** for the WHO Reserach Group on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation: Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1803-10.
38. **Sánchez Borrego R, Gómez MA, Haya J, Martínez M, Martínez F, Mattos I, Ruiz JM.:** Métodos anticonceptivos con sólo gestágenos. Revisión de conjunto. *Rev Iber Fertilizadad*, 2002; 19: 411-422.
39. **Croxatto HB.:** Progestin implants for female contraception. *Contraception*, 2002; 65: 15-19.
40. **Meirik O, Fraser IS.:** d'Arcangues for the WHO Consultation on implantable contraceptives for women. *Hum Reprod Update*, 2003; 9: 49-59.
41. **French RS, Cowan FM, Mansour DJ, Morris S, Procter T, Hughes D, Robinson A, Guillebaud J.:** Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess*, 2000; 4: 109.
42. **Hickey M, d'Arcangues C.:** Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception*, 2002; 65: 75-84.
43. **Kerin JF, Cooper JM, Price T, Van Herendael B, Cayuela-Font E, Cher D, Carignan CS.:** Hysteroscopic sterilization using a micro-insert device: results of a multicentre Phase II study. *Hum Reprod*, 2003; 18 (1223-30).
44. **Ubeda A, Labastida R, Dexeus S.:** Essure®: A New device for hysteroscopic tubal sterilization in an out-patient setting. *Fertil Steril*, 2004, En prensa.
45. **Abad A, Payá V, Costa S, Diago V, Rodenas JJ, Coloma F, Gilabert J.:** Esterilización tubárica histeroscópica con el dispositivo ESSURE. Resultados preliminares. *Rev Iber Fertilidad*, 2003; 20: 301-305.