

## REVISIONES

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA: ANOVULATORIOS ORALES COMBINADOS CON GESTODENO COMPARADOS CON LOS COMBINADOS CON LEVONORGESTREL

## *Health Technology Assessment: Combined Oral Contraceptives Containing Gestodene Compared with those Containing Levonorgestrel*

Esta evaluación de tecnología sanitaria compara un nuevo anovulatorio oral combinado con etinil estradiol 20 $\mu$  más gestodeno 75 $\mu$ , con el que contiene etinil estradiol 30 $\mu$  más levonorgestrel 150 $\mu$ , utilizado hasta ahora en el subsistema de salud pública de la provincia de Neuquén. De acuerdo a las evidencias halladas, en cuanto a equivalencia de eficacia y riesgos de seguridad –principalmente relativas al aumento significativo en el riesgo de presentar trombosis venosa y embolia pulmonar– se recomienda fuertemente no incorporarlo al vademécum provincial.

**PALABRAS CLAVE:** Anticonceptivos Orales Combinados- Trombosis de la Vena - Embolia Pulmonar - Levonorgestrel - Congéneres de la Progesterona

**KEY WORDS:** Combined Oral Contraceptives - Venous Thrombosis - Pulmonary Embolism - Levonorgestrel - Progesterone Congeners

Gabriela Luchetti<sup>1,2</sup>, Santiago Hasdeu<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue.

## INTRODUCCIÓN

Entre las intervenciones médicas, la anticoncepción es única por sus beneficios potenciales en la salud de las mujeres y juega un papel central en los derechos sexuales y reproductivos. La planificación del número de embarazos con métodos eficaces y seguros reduce la mortalidad materna, da libertad, aumenta la calidad de vida y mejora la salud y sobrevivencia de los niños.

Los métodos hormonales –entre ellos, los anticonceptivos orales combinados (AOC)– son los más usados y conocidos en Argentina<sup>1,2</sup>. Según la proyección del censo 2010 en Argentina hay 10 894 899 mujeres de entre 15 y 49 años, de las cuales la mitad estarían usando algún método hormonal<sup>1</sup>; proyectado a la provincia de Neuquén, 28 187 mujeres con cobertura exclusiva de salud pública estarían tomando AOC<sup>3</sup>.

Los AOC presentan efectos adversos. El más importante es el aumento del riesgo de tromboembolismo (TE), que puede

resultar fatal<sup>4</sup>. La relación con la dosis de etinil estradiol (EE) ha hecho que muchos preparados la disminuyeran de 50 $\mu$  a 30 $\mu$ , y recientemente a 20 $\mu$ . Existe un aumento del riesgo de TE asociado al progestágeno usado en la combinación, independientemente de la dosis de estrógeno<sup>5</sup>.

El AOC disponible en el formulario terapéutico de la provincia de Neuquén es el levonorgestrel (LNG) asociado a EE (30 $\mu$ ). En el mundo aumentó la promoción y utilización de otros progestágenos como el gestodeno, el desogestrel y la drospirenona<sup>6,7</sup>.

En 2014 el Programa Nacional de Salud Sexual y Reproductiva del Ministerio de Salud de la Nación incorporó la formulación que contiene 20 $\mu$  de EE y 75 $\mu$  de gestodeno.

Basado en alertas de seguridad que reportan un aumento de TE con esta asociación<sup>8</sup>, el Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén realizó un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS) dirigido a determinar, por un lado, si los AOC que contienen gestodeno son tan efectivos

y seguros como los que contienen LNG y, por el otro, si los AOC que contienen 20µ de EE más progestágeno son tan efectivos y seguros como los que contienen 30µ de EE más progestágeno.

Este estudio fue financiado con fondos públicos del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Provincia de Neuquén.

## MÉTODOS

Dos investigadores realizaron la búsqueda bibliográfica de manera independiente. Se revisaron bases de datos y buscadores: MEDLINE, LILACS, Cochrane, Universidad de York, HTAi, OMS, Tripdatabase, Google académico, agencias de ETS, agencias reguladoras de alimentos y medicamentos, repositorios de guías de práctica clínica y productos de guías como *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist*, *Faculty of Sexual and Reproductive Health Care*, *American College of Obstetricians and Gynecologist* y *Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada*. Se buscaron boletines independientes de medicamentos para reportes de seguridad y efectividad. Los precios fueron tomados de *Kairos* ([www.kairos.com](http://www.kairos.com)) el 31 de marzo de 2015.

Se relevaron las coberturas de los sistemas inglés, canadiense, francés y español.

Se incluyeron textos en inglés, francés, español, catalán o portugués con acceso a texto completo, sin restricción de fecha de publicación. Se excluyeron textos en otro idioma y sin acceso a texto completo. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios controlados randomizados (ECR), estudios observacionales sobre seguridad, ETS, guías de práctica clínica e informes de seguridad. La calidad de los estudios fue evaluada con las herramientas PRISMA, CASPE, GRADE y AGREE según el tipo de diseño. La búsqueda se realizó hasta marzo de 2015.

Se utilizaron en forma aislada o combinada: "Contraceptives", "Hormonal contraceptives", "Combined Hormonal

Contraceptives" "Oral Hormonal Contraceptives", "Adverse Effects", "Toxicity", "Safety", "Venous thromboembolism", "Thrombosis", "Gestodene", "Levonorgestrel", "Ethinyl estradiol drug combination", "Estrogens", "Progestogens".

## RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los resultados de cada estrategia y sitio de búsqueda.

Tres revisiones sistemáticas<sup>9-11</sup> de estudios observacionales de alta calidad metodológica mostraron que el riesgo relativo (RR) de Trombosis venosa profunda (TVP) en usuarias de AOC era de 3,5 (IC95%: 2,9-4,3). El RR de TVP con contraceptivos orales combinados con 30/35 mcg de EE más gestodeno, desogestrel, drospirenona o ciproterona eran similares y tenían un riesgo 50-80% mayor respecto a AOC con LNG y la misma cantidad de EE<sup>10</sup>.

Estudios observacionales de alta calidad metodológica confirmaron los resultados con una asociación similar<sup>12</sup>. Se repetía un aumento del riesgo con progestágenos como gestodeno, desogestrel y drospirenona, comparados con LNG. Un estudio de 2015 de casos y controles anidados basados en dos bases de datos de mujeres atendidas entre 2001 y 2013 en el Reino Unido<sup>12</sup> mostró en los AOC con gestodeno un exceso de eventos TE si se comparaban con LNG. El odds ratio (OR) de sufrir TVP con gestodeno era 1,5 veces mayor que con LNG (IC95%: 1,24-1,87)<sup>12</sup>. Por cada 10 000 mujeres tratadas por año se produjeron 7 casos extra de TE con LNG, pero 13 con gestodeno. Esos 6 casos extra podrían ser evitados si se continuara usando LNG. El número necesario para dañar es de 1 evento cada 1739 mujeres con LNG durante un año y 1/905 con gestodeno.

En relación con la dosis de EE del AOC, se busca compensar el aumento de TE que generan los nuevos progestágenos, disminuyendo la dosis de EE a 20 mcg. Una revisión sistemática de ECR<sup>13</sup> comparó dosis de 20 mcg de EE con

TABLA 1. Resultado de la búsqueda bibliográfica.

Sitio de búsqueda	Palabras clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión
Tripdatabase/Excelencia Clínica	"Combined Oral Contraception" "Estrogens" "Progestogens" AND "Venous tromboembolism" "Gestoden" "Levonorgestrel"	123	3
Cochrane Database	"Combined Oral Contraception" "Venous tromboembolism"	17	3
LILACS	"Anticonceptivos orales AND trombosis" "Progestágenos AND trombosis" "Gestodeno" "Levonorgestrel"	3	0
PubMed	"Combined Oral Contraception" AND "progestogens" "Combined Oral contraception" AND "venous Thromboembolism" "Combined Oral contraception" AND "thromboembolism" "Gestoden AND Levonorgestrel"	427	6

Fuente: Elaboración propia.

otras mayores. No se detectaron diferencias en el efecto anticonceptivo. La menor dosis de EE se asoció a sangrado intermenstrual y discontinuación de la anticoncepción. Según los autores, se necesita más tiempo de seguimiento para interpretar estos resultados.

Otra revisión<sup>14</sup> evaluó el riesgo de sufrir TVP con gestodeno de acuerdo con la dosis de EE. No se observaron diferencias significativas entre quienes tomaban 20 mcg de EE más gestodeno o 30 mcg de EE más gestodeno.

Los resultados de ETS y boletines independientes de farmacología, de documentos de organismos que establecen políticas y de guías de práctica clínica<sup>15-20</sup> concluyen que los AOC con progestágenos como gestodeno no son más efectivos que LNG y presentan mayor riesgo de TE arteriales y venosas, con un peor balance riesgo/beneficio<sup>6-8,15</sup>. El riesgo absoluto de TE es bajo, pero representa más del doble con gestodeno, independientemente de si la dosis de EE es de 30µ o menos.

Francia le reclamó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) por juicios contra el Estado originados en TE por AOC de tercera generación. La EMA emitió un documento que considera que los beneficios de estos AOC aún superan los riesgos<sup>16</sup>, en el mismo documento hacen hincapié en que el riesgo individual de TVP aumenta con el tiempo y debe reevaluarse cada dos años y en que es importante incrementar el conocimiento acerca de síntomas precoces de TVP y el nivel de alarma de los proveedores, también resaltan que los AOC con LNG se asocian a 5-7 eventos tromboticos cada 10 000 mujeres/año, mientras que los que poseen gestodeno, drospironona o desogestrel se asocian a 9-12 eventos tromboticos cada 10 000 mujeres/año<sup>16</sup>.

Las guías de práctica clínica consultadas no emiten opinión sobre los preparados farmacológicos o el tipo de progestágeno. Usan los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y describen los riesgos en relación con las TE<sup>16,17</sup>.

## DISCUSIÓN

Sobre la base de las proyecciones censales y la encuesta de salud sexual y reproductiva, cada año habría en Neuquén 28187 mujeres que recibirían AOC provistos por el subsistema de salud pública. Cabría esperar 20 eventos TE anuales utilizando EE con LNG y 34 con gestodeno: esto implica que 14 mujeres jóvenes y sanas presentarían un evento TE evitable, que un porcentaje de ellas moriría y otras quedarían con secuelas graves (como hipertensión pulmonar y síndrome posttrombótico), con alto impacto social y costos sanitarios<sup>17</sup>.

El incremento de riesgo de TE en mujeres que toman AOC es pequeño, pero clínica y estadísticamente significativo. Dado que son los medicamentos más vendidos y utilizados en el mundo, esto adquiere gran importancia para la salud pública. Los AOC con progestágenos de tercera generación son tan efectivos como el LNG, con un incremento en el riesgo de TE cercano al 70%, y muestran un gradiente dosis-respuesta para TE, lo que refuerza la relación causal.

Los anticonceptivos con 20µ de EE no mostraron diferencias en riesgo TE, comparados con los de 30µ. Las dosis de 20µ de EE se asociaron a un mayor riesgo de sangrado, lo que podría estar relacionado con discontinuación de uso y embarazos no planeados.

Las guías de anticoncepción subrayan que la elección de un método anticonceptivo debe ser libre e informada (con información que incluya el riesgo de TE de cada preparado y el riesgo individual de cada mujer) e invocan el principio de autonomía. Sin embargo, la responsabilidad del Estado en el caso de elecciones anticonceptivas obliga a restringir las opciones conforme a los principios de no maleficencia (porque los estudios muestran claramente un aumento en los eventos TE, sin un beneficio clínico superior al comparador) y de precaución y proporcionalidad (porque aun cuando nuevos estudios modifiquen la certeza sobre el riesgo con estos nuevos AOC, son inadmisibles las muertes de mujeres jóvenes y sanas por una práctica preventiva y con alternativas más seguras y con eficacia equivalente demostrada). La ampliación de la canasta de contraceptivos con la incorporación de este nuevo AOC no equivale a una ampliación de derechos. La OMS incluye como medicamentos esenciales a los AOC con EE más LNG, pero no a las combinaciones con otros progestágenos<sup>15</sup>.

Tampoco se observa un beneficio económico con la nueva combinación de AOC en Argentina, ya que el tratamiento anual con 20µ de EE y gestodeno es 4,5 veces más costoso que con 30 µ de EE y LNG.

En relación a las evidencias encontradas podemos decir que los estudios observacionales aportan valiosa información sobre la seguridad de medicamentos; gracias a ellos se realizaron recomendaciones y políticas sanitarias que salvaron muchas vidas<sup>18</sup>. La metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) da relevancia a los estudios observacionales cuando cumplen criterios como magnitud del efecto, relación dosis-respuesta y factores confusores que minimicen la magnitud del efecto<sup>19</sup>. La Colaboración Cochrane evaluó el riesgo de efectos adversos surgido de meta-análisis de estudios observacionales, que no difiere del encontrado en meta-análisis de ECR<sup>20</sup>. Los ECR presentan menos riesgo de sesgos, pero —en materia de daños de un tratamiento— consignan información menor y fragmentada<sup>21,22</sup> y están diseñados para evaluar eficacia, mientras que los observacionales en gran escala pueden determinar con más precisión los efectos adversos específicos, con tiempos de exposición más prolongados<sup>23</sup>. Suele ser costoso, poco práctico o éticamente dificultoso investigar efectos adversos poco frecuentes y/o a largo plazo con ECR<sup>24,25</sup>, y se ha demostrado que la publicación de efectos adversos puede estar influida por las expectativas de los investigadores y de los pacientes<sup>26,27</sup>.

Cuando un medicamento obtiene autorización para ser comercializado sobre la base de ECR, sólo pueden detectarse los efectos adversos más frecuentes<sup>28</sup>. En esta ETS se encontraron estudios observacionales que reúnen los criterios para ser considerados como alta calidad de evidencia según

la metodología GRADE.

La prevención de embarazos no planeados es una prioridad de Salud Pública. Sin embargo, dado que se trata de una medida preventiva y de uso masivo, deben seleccionarse las prácticas con el mejor balance riesgo/beneficio.

Todos los AOC se asocian con mayor riesgo de eventos TE. La magnitud del efecto depende del progestágeno usado y de la dosis de EE; si esta es inferior a 50µ, hay menor riesgo de eventos trombóticos, pero no hay diferencias cuando contiene 30 o 20µ. Las preparaciones con 20µ de EE presentan mayor frecuencia de sangrados intermenstruales, atribuibles a la baja dosis y al tipo de progestágeno, y los sangrados podrían resultar en discon-

tinuación de la toma y embarazos no planeados.

Las diferencias confirmadas entre los progestágenos usados en los AOC muestran un menor riesgo de TE para LNG. En comparación, el gestodeno presenta un aumento del riesgo de 50 a 80%<sup>10</sup>. El incremento en el riesgo absoluto es bajo, pero significativo. Por tratarse de eventos adversos graves con riesgo de vida en mujeres jóvenes sanas y de un método preventivo de planificación familiar, deben aplicarse los principios de no maleficencia, precaución y proporcionalidad. Con una alta calidad de la evidencia, no se recomienda incorporar el AOC con 20µ de EE más 75µ de gestodeno al Formulario Terapéutico Provincial de Neuquén.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Luchetti G, Hasdeu S. Evaluación de tecnología sanitaria: anovulatorios orales combinados con gestodeno comparados con los combinados con Levonorgestrel. Rev. Argent Salud Pública. 2016; Dic;7(29):31-34.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y Reproductiva 2013. Presentación de resultados. Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable. *Ministerio de Salud de la Nación*; 2014.
- Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of Progestogens in Combined Oral Contraception: Effectiveness and Side-Effects. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;5. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.pub2.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. Proyecciones provinciales de población por sexo y grupos de edad 2001-2015. Secretaría de Política Económica. *Ministerio de Economía y Producción*. Análisis Demográficos, Serie 31. Buenos Aires, 2005
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DF. Third Generation Oral Contraceptives and Risk of Venous Thrombosis: Meta-Analysis. *BMJ*. 2001;323:1-9.
- Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of Venous Thromboembolism from Use of Oral Contraceptives Containing Different Progestogens and Oestrogen Doses: Danish Cohort Study. *BMJ*. 2001;9:343.
- Actualizació sobre el risc de malaltia tromboembòlica venosa amb els nous contraceptius orals. Generalitat de Catalunya. *Bulletí de Informació Terapèutica*. 2014;25(1):1-7.
- Oral Contraceptives: Opt for Tried and Tested Combinations rather than Latest Generation Pill. *Prescrire in English*. May 2010. Spotlight. Archives. [Disponible en: <http://english.prescrire.org/en/81/168/46212/0/2010/ArchiveNewsDetails.aspx?page=3>] [Último acceso: 13/03/2017]
- Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios 2010; marzo: 5. *AEMPS*. [Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2010/marzo/informe-marzo.htm>] [Último acceso: 13/03/2017]
- Stegeman BH, De Bastos M, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different Combined Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*. 2013;347:f298.
- De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined Oral Contraceptives: Venous Thrombosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;3:CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
- Hennessy S, Berlin JA, Kinmann JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of Venous Thromboembolism from Oral Contraceptive Containing Gestodene and Desogestrel Versus Levonorgestrel: A Metaanalysis and Formal Sensitivity Analysis. *Contraception*. 2001;64(2):125-133.
- Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of Combined Oral Contraceptives and Risk of Venous Thromboembolism: Nested Case-Control Studies Using the QRResearch and CPRD Databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg Versus >20 µg Estrogen Combined Oral Contraceptives for Contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;8:CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub5.
- Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Mechanisms in Endocrinology: Epidemiology of Hormonal Contraceptives-Related Venous Thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(6):R221-R230.
- Anticonceptivos orales con drospirona y etinilestradiol y riesgo de tromboembolismo venoso. Información Farmacoterapéutica de La Comarca, España. Seguridad de Medicamentos: Sitio de alertas y señales recientes. *Infac*. 2011;19:4.
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Faculty of Sexual and Reproductive Health Statement. Venous Thromboembolism (VTE) and Hormonal Contraception, November 2014. [Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/fsrhstatementveandhormonalcontraception-november/>] [Último acceso: 13/03/2017]
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, et al. 2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *European Heart Journal*. 2014;35:3033-3080.
- Gilbert R, Salanti G, Harden M, See S. Infant Sleeping Position and the Sudden Infant Death Syndrome: Systematic Review of Observational Studies and Historical Review of Recommendations from 1940 to 2002. *Int J Epidemiol*. 2005;34:874-887.
- Guyatt Gordon H, et al. GRADE Guidelines: 9. Rating Up the Quality of Evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64:1311-1316.
- Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-Analyses of Adverse Effects Data Derived from Randomised Controlled Trials as Compared to Observational Studies: Methodological Overview. *PLoS Medicine*. 2011;8(5):e1001026.
- Price D, Jefferson T, Demicheli V. Methodological Issues Arising from Systematic Reviews of the Evidence of Safety of Vaccines. *Vaccine*. 2004;22:2080-2084.
- Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Morgan LC, Shumate JA, et al. Inadequate Reporting of Trials Compromises the Applicability of Systematic Reviews. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25:323-330.
- Vandenbroucke JP. What Is the Best Evidence for Determining Harms of Medical Treatment? *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174:645-6.
- Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA. Comparison of Evidence on Harms of Medical Interventions in Randomized and Nonrandomized Studies. *CMAJ*. 2006;174:635-641.
- Rothwell PM. External Validity of Randomised Controlled Trials: "To Whom Do the Results of this Trial Apply?". *Lancet*. 2005;365:82-93.
- Rief W, Nestoriuc Y, Von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, et al. Differences in Adverse Effect Reporting in Placebo Groups in SSRI and Tricyclic Antidepressant Trials: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2009;32:1041-1056.
- Henry D, Hill S. Meta-Analysis: Its Role in Assessing Drug Safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8:167-168.
- Peiró S, Meneu R. Autorización y monitorización de medicamentos: reconciliar la protección a la innovación y a los pacientes. *Gestión clínica y sanitaria*. 2005;7(1):3-6. [Disponible en: <http://www.iiss.es/gcs/gestion23.pdf>] [Último acceso: 11/03/2017]