

## REVISIONES

### REVISTA ARGENTINA DE SALUD PÚBLICA

ISSN 1853-810X

FECHA DE RECEPCIÓN: 22 de septiembre de 2022

FECHA DE ACEPTACIÓN: 5 de enero de 2023

FECHA DE PUBLICACIÓN: 15 de junio de 2023

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Ninguna.

\*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

hasdeusanti@gmail.com

REGISTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES  
EN SALUD N°: IS003110

## PARCHES TRANSDÉRMICOS ANTICONCEPTIVOS: EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

### *Contraceptive transdermal patches: health technology assessment*

\* Santiago Hasdeu<sup>1</sup>. Médico, Mag. en Efectividad Clínica.

Guadalupe Montero<sup>1</sup>. Médica, Especialista en Clínica Médica.

Florencia Albornoz<sup>1</sup>. Farmacéutica, Especialista en Farmacia Clínica.

Daiana Campo<sup>1</sup>. Farmacéutica, Mag. en Farmacia Oncológica.

Daniela Villafaña<sup>1</sup>. Bioquímica, Farmacéutica.

Gabriela Luchetti<sup>2</sup>. Médica, Mag. en Género, Sociedad y Políticas.

<sup>1</sup> Comité Provincial de Medicamentos y Biotecnologías de Neuquén, Argentina.

<sup>2</sup> Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: La anticoncepción es un derecho, y es obligación del Estado garantizar el acceso a métodos anticonceptivos efectivos, seguros y de calidad. Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre los parches anticonceptivos transdérmicos. MÉTODOS: Un equipo multidisciplinario e independiente designado por el Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén buscó información epidemiológica, regulatoria y evidencias científicas sobre eficacia, seguridad y adherencia. Se analizó y sistematizó siguiendo metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español). RESULTADOS: El único parche autorizado en Argentina para su comercialización libera 33,9 µg/día de etinilestradiol y 203 µg/día de norelgestromina. Su prospecto en Argentina, EE.UU. y Europa lo asocia al doble de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa si se compara con las píldoras anticonceptivas que provee el Estado. Esto coincide con resultados de estudios de cohortes de alta calidad. Los parches proveen similar eficacia anticonceptiva a corto plazo, pero con altas tasas de abandono en el seguimiento. La Organización Mundial de la Salud no los ha incluido en su listado de medicamentos esenciales. Los parches son más costosos que otros métodos disponibles. DISCUSIÓN: Sobre la base de los principios de beneficencia, no maleficencia, de precaución y de proporcionalidad, no se recomienda la incorporación de parches.

**PALABRAS CLAVE:** Anticonceptivos; Parche Transdérmico; Evaluación de la Tecnología; Biomédica.

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: Contraception is a right, being an obligation of the State to guarantee access to effective, safe and quality contraceptive methods. A health technology assessment was carried out on transdermal contraceptive patches. METHODS: A multidisciplinary and independent team appointed by the Provincial Biotechnology Committee of Neuquén searched for epidemiological and regulatory information and scientific evidence on efficacy, safety and adherence. It was analyzed and systematized following the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) and CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) methodology. RESULTS: The only patch authorized for commercialization in Argentina releases 33.9 µg/day of ethinylestradiol and 203 µg/day of norelgestromin. Its package insert in Argentina, the US and Europe highlights that the risk of venous thromboembolic disease is twice as high compared to the contraceptive pills provided by the State. This is consistent with results from high-quality cohort studies. Patches provide similar short-term contraceptive efficacy, but with high dropout rates at follow-up. The World Health Organization has not included them in its list of essential medicines. Patches are more expensive than other available methods. DISCUSSION: Based on the principles of beneficence, non-maleficence, precaution and proportionality, the incorporation of patches is not recommended.

**KEY WORDS:** Contraceptive Agents; Transdermal Patch; Technology Assessment; Biomedical.

## INTRODUCCIÓN

La anticoncepción es única entre las intervenciones sanitarias en cuanto a sus beneficios potenciales en la salud de las mujeres y su rol central en los derechos sexuales y reproductivos. La posibilidad de espaciar y de planear el número de embarazos con métodos efectivos y seguros reduce la mortalidad materna, promueve la mejora en la salud de las mujeres y la sobrevivencia de los niños, y da libertad y calidad de vida. El embarazo no intencional es del 59,5% en Argentina<sup>1</sup>, y se estima a nivel mundial que más de la mitad de ellos terminan en aborto<sup>2</sup>. Las necesidades insatisfechas de anticoncepción impactan en la salud colectiva.

No existe el método anticonceptivo (MAC) ideal. Cada método debe ofrecer la mayor efectividad posible, producir la menor cantidad de efectos adversos, ser reversible (si la mujer lo desea), accesible e interferir lo menos posible con las relaciones sexuales. Los MAC disponibles presentan diferencias en todas estas características<sup>3</sup>. Algunos son universalmente recomendados y otros encuentran recomendaciones contradictorias entre diversas organizaciones<sup>4</sup>. La evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) es un proceso multidisciplinario, que utiliza métodos explícitos para determinar el valor de una tecnología con el propósito de promover un sistema de salud equitativo, eficiente y de calidad<sup>5</sup>. La provincia de Neuquén sigue desde hace más de 40 años la política de Listado de Medicamentos Esenciales propiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es decir, una lista explícita de fármacos que se compromete a cubrir para el subsector público y que sirve de referencia a otros subsectores. La selección se basa en la ETS como uno de los insumos principales para guiar la toma de decisión. En un país con organización federal como Argentina, cada subsector de salud tiene relativa autonomía para definir la cobertura de medicamentos para sus beneficiarios. Existen antecedentes de discordancias entre las recomendaciones de medicamentos (incluidos MAC), tanto entre provincias como entre ellas y las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación<sup>4</sup>. El Programa de Salud Sexual y Reproductiva (PSSR) de Neuquén solicitó al Comité Provincial de Biotecnologías una ETS sobre la incorporación de parches anticonceptivos transdérmicos

al Formulario Terapéutico de Medicamentos. La pregunta de política sanitaria que el informe buscó responder es si resulta recomendable incluir parches transdérmicos anticonceptivos al Formulario Terapéutico de Medicamentos de la Provincia de Neuquén.

## MÉTODOS

El Comité Provincial de Biotecnologías, dependiente del Ministerio de Salud de Neuquén, designó un equipo multidisciplinario e independiente, que buscó información epidemiológica y regulatoria en fuentes oficiales provinciales, nacionales e internacionales. Se consensaron preguntas de investigación con formato "población, intervención, comparación y resultados" (PICO, por sus siglas en inglés) sobre eficacia, adherencia, seguridad y costos de los parches (ver Tabla 1).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática a cargo de dos investigadores en forma independiente. Se incluyeron estudios en castellano, portugués e inglés publicados hasta agosto de 2022. Las estrategias de búsqueda se ilustran en la Tabla 2 junto con los resultados. La metodología utilizada siguió las recomendaciones GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)<sup>6</sup>, EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research)<sup>7</sup> y CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español)<sup>8</sup>. La eficacia se midió con el índice de Pearl, que expresa el porcentaje de embarazos no deseados en un año<sup>9</sup>. Se muestra la evaluación de eficacia, adherencia y seguridad. El análisis de impacto presupuestario se encuentra disponible en el Anexo 1 disponible en <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/libraryFiles/downloadPublic/43>.

### Tecnologías terapéuticas alternativas disponibles

Los MAC pueden clasificarse como hormonales, de barrera, quirúrgicos, químicos y naturales. Salud Pública de Neuquén cubre preservativos masculinos, anticonceptivos orales (ACO), inyectables mensuales y trimestrales, implantes subdérmicos, dispositivo intrauterino (DIU) de cobre y liberador de hormonas, ligadura de trompas y vasectomía. Los PSSR que proveen el Estado Nacional y la Provincia del Neuquén se complementan en la compra, pero ninguno provee parches.

**TABLA 1.** Preguntas de investigación.

- |   |
|---|
| 1) ¿Es eficaz el parche de liberación transdérmica de 20 cm <sup>2</sup> que contiene norelgestromina 6,00 mg y etinilestradiol 600 mcg comparado con otras alternativas anticonceptivas disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial, como anovulatorios orales de etinilestradiol+levonorgestrel, implantes subdérmicos o dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre? |
| 2) ¿Es seguro el parche de liberación transdérmica de 20 cm <sup>2</sup> que contiene norelgestromina 6,00 mg y etinilestradiol 600 mcg comparado con otras alternativas anticonceptivas disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial, como anovulatorios orales de etinilestradiol+levonorgestrel, implantes subdérmicos o DIU de cobre?                              |
| 3) ¿Mejora la adherencia el parche de liberación transdérmica de 20 cm <sup>2</sup> que contiene norelgestromina 6,00 mg y etinilestradiol 600 mcg comparado con otras alternativas anticonceptivas disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial, como anovulatorios orales de etinilestradiol+levonorgestrel, implantes subdérmicos o DIU de cobre?                   |
| 4) ¿Cuál es la estimación de costos y la proyección de impacto presupuestario ante la potencial incorporación del parche de liberación transdérmica de 20 cm <sup>2</sup> que contiene norelgestromina 6,00 mg y etinilestradiol 600 mcg en salud pública de Neuquén?   |

**TABLA 2.** Estrategia de búsqueda bibliográfica y resultados (sitios y motores de búsqueda).

<b>2.1. Cochrane.</b>			
Búsqueda en Cochrane	Estrategia de búsqueda	Resultados	Resultados luego de revisión manual
A	Búsqueda por términos Mesh en Cochrane.org	1	1 incluido, texto completo
B	Búsqueda manual en el grupo de revisión Cochrane de Fertility Regulation	3	1 duplicado, 2 textos completos incluidos
<b>2.2. Medline-PubMed.</b>			
Búsqueda en Medline-PubMed	Estrategia de búsqueda	Resultados	Resultados luego de revisión manual
A) PubMed	(((("Ethinyl Estradiol-Norgestrel Combination"[Mesh]) AND "Ethinyl Estradiol"[Mesh]) AND "norelgestromin" [Supplementary Concept]) OR "Ortho Evra" [Supplementary Concept]) Filtros: Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.	11	5 textos completos
B) PubMed	("Transdermal Patch"[Mesh] AND "norelgestromin" [Supplementary Concept]) OR "Ortho Evra" [Supplementary Concept]	40	6 duplicados, 5 textos completos
C) PubMed	"norelgestromin ethinyl estradiol combination patch"	7	2 duplicados, 4 textos completos
D) PubMed	((("Treatment Adherence and Compliance"[Mesh]) OR "Medication Adherence"[Mesh]) AND ("Ortho Evra" [Supplementary Concept])	8	2
E) PubMed	(((("Contraceptive Agents"[Mesh]) AND "Cohort Studies"[Mesh]) AND "Administration, Cutaneous"[Mesh])	33	4
E) PubMed	("Venous Thromboembolism"[Mesh]) AND ("Contraceptive Agents, Hormonal"[Mesh] OR "Contraceptive Agents, Hormonal" [Pharmacological Action]) con filtro de Systematic Review	10	2
<b>2.3. Lilacs.</b>			
Búsqueda en Lilacs	Estrategia de búsqueda	Resultados	Resultados luego de revisión manual
A	Parche Transdérmico Anticonceptivos AND Parche Transdérmico	14	0
B	Norelgestromina	0	
C	Anticonceptivos (palabras del título) Con filtro de ECA* Sin filtro	0 307	Sin filtro se incluyen estudios sobre adherencia en población de Latinoamérica
* ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado.			
<b>2.4. Trip Database.</b>			
Búsqueda en Trip Database	Estrategia de búsqueda	Resultados	Resultados luego de revisión manual
A	transdermal patch AND evra evra AND anticonception	166	ECA*: 10 RS†: 2 GPC‡: 15
* ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; † RS: Revisión Sistemática; ‡GPC: Guía de Práctica Clínica.			
<b>2.5. Epistemonikos.</b>			
Búsqueda en Epistemonikos	Estrategia de búsqueda	Resultados	Resultados luego de revisión manual
A	norelgestromin/ethinyl estradiol	6	3 duplicados, 1 texto completo

### La tecnología

El único parche que se comercializa en el país es marca EVRA® (Janssen), código ATC: G03AA13. Consiste en una capa adhesiva delgada con medicación, ubicada entre una capa protectora y un revestimiento. El parche se aplica en la piel durante una semana, después de lo cual debe retirarse y reemplazarse inmediatamente por uno nuevo. A las tres semanas, sigue una semana sin parches.

Cada parche de 20 cm<sup>2</sup> contiene: norelgestromina (NGMN) 6,00 mg; etinilestradiol (EE) 600 µg. La presentación es de 3 parches<sup>10</sup>. Se libera una media de 203 µg/día de NGMN y 33,9 µg/día de EE<sup>11</sup>.

### Contexto epidemiológico

En Neuquén hay 225 972 mujeres de entre 10 y 49 años de edad, y un 34,1% posee cobertura pública exclusiva<sup>12</sup>. Hay un 18% de hogares monoparentales, de los cuales el 79% está a cargo de mujeres<sup>13</sup>. Los nacidos vivos de madres menores de 15 años representan el 0,12% y los de madres de 15 a 20 años, el 8,34%. Los indicadores demográficos y epidemiológicos de las mujeres en edad fértil son similares al promedio nacional y muestran similar tendencia en la última década, con reducción progresiva de las tasas de natalidad, fecundidad, fecundidad adolescente, fecundidad adolescente temprana y tardía<sup>14</sup>.

## RESULTADOS

### Agencias regulatorias

La tecnología cuenta con autorización para su comercialización en Europa<sup>15</sup>, EE.UU.<sup>16</sup> y Argentina<sup>17</sup>. Se destaca que en los tres casos el prospecto aclara que los parches presentan el doble de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) que los ACO con EE y levonorgestrel (LNG), que son los que provee Salud Pública de Neuquén.

En la Tabla 2 se muestran las estrategias de búsqueda y los resultados de evidencias publicados.

En el Gráfico 1 se observa el flujograma de las publicaciones incluidas para la ETS.

### Eficacia

Una Revisión Sistemática (RS) de Cochrane<sup>18</sup> incluyó seis Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) comparando parches contra ACO. De ellos, tres fueron con un parche que libera menores dosis de NGMN (150 µg/día) y EE (20 µg/día) y solo uno de los ECA utilizó parches con dosis diaria más alta, similar a la que libera la marca disponible en Argentina. Dos ECA utilizaron un parche que libera LNG (120 µg/día) y EE (30 µg/día), no disponible en Argentina. La duración de los estudios fue de 3 a 6 meses. Parches y píldoras no difirieron en eficacia anticonceptiva. En la Tabla 3 se resumen los resultados.

### Adherencia

A pesar de la elevada eficacia con uso perfecto, la efectividad de uso habitual para los MAC de corto plazo, como ACO o parches, es mucho más baja<sup>19</sup>. Esta disparidad refleja las dificultades en la adherencia continua al régimen anticonceptivo, que puede deberse a diversas razones: el hecho de considerarlo innecesario, la falla del método y el consecuente embarazo, efectos adversos o preocupación por sufrirlo, inconvenientes con el MAC o deseo de cambio por otro, problemas de accesibilidad/disponibilidad, oposición de la

pareja, creencias fatalistas, etc.<sup>20</sup> Según la RS mencionada, la interrupción antes de tiempo se observó más en usuarias de parches que en mujeres asignadas a píldoras (*Odds Ratio* [OR]: 1,59; IC95%: 1,26-2,00). Las usuarias de parches también tenían más probabilidades de interrumpir debido a eventos adversos (OR: 2,28; IC95%: 1,61-3,25).

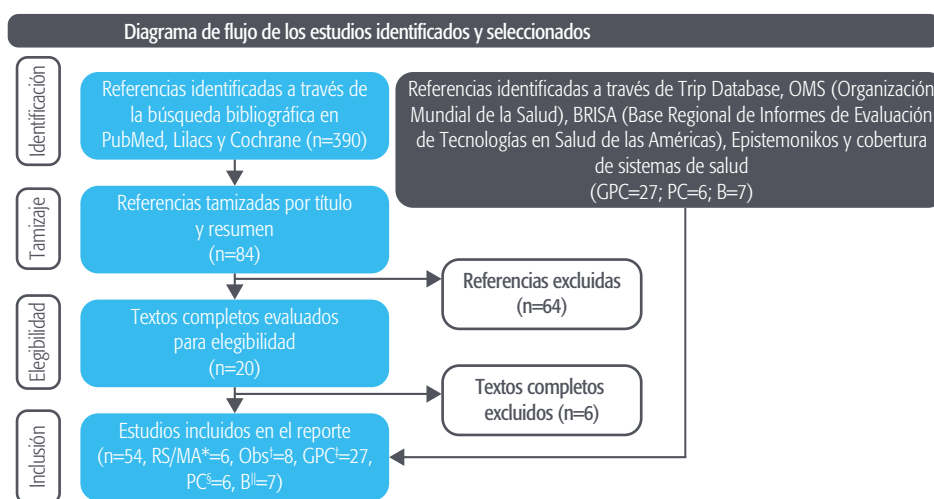
Estudios sobre uso a largo plazo confirman una baja adherencia a los parches. Según un estudio en 1,7 millones de mujeres, el retiro de parches fue decreciendo progresivamente<sup>21</sup>: bajaba a 68,4% al mes, 49,8% a los 3 meses, 38,9% a los 6 meses, 25,9% al año y 21,6% a los 18 meses. El Departamento de Salud de EE.UU. reveló que un 48,5% de las mujeres que habían elegido parches lo discontinuaron por insatisfacción con el método, incluidos efectos adversos, dificultades y preocupaciones<sup>22</sup>.

Un estudio de cohortes prospectivo<sup>23</sup> agrupó los MAC de corta duración (parches, píldoras y anillo vaginal) y los comparó con los de larga duración (DIU e implante) por 3 años. La tasa de fallo de los métodos de corta duración a 1, 2 y 3 años fue de 4,8%, 7,8% y 9,4%, mientras que los de larga duración fallaron en un 0,3%, 0,6% y 0,9%, respectivamente (P<0,001). El *Hazard Ratio* para fallo del método fue de 21,8 (IC95%: 13,7-34,9). Estudios argentinos describen los problemas de adherencia a los MAC, especialmente en mujeres jóvenes<sup>24,25</sup>, pero no se identificaron estudios sobre parches.

### Seguridad

En RS, las usuarias de parche informaron más efectos colaterales y mayor tasa de abandono que con píldoras<sup>18</sup>. En esos ECA a corto plazo ya se identificaron algunos casos de TEV entre quienes recibieron parches y no entre quienes recibieron ACO, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Otras RS (Cochrane) concluyen que todos los ACO se asocian con un mayor riesgo de EV; el tamaño del efecto varía según el progestágeno utilizado

GRÁFICO 1. Flujograma de publicaciones incluidas en la Evaluación de Tecnología Sanitaria.



\* RS/MA: Revisión Sistemática/Meta-Análisis; † Obs: Estudios Observacionales; ‡ GPC: Guía de Práctica Clínica; § PC: Políticas de Cobertura; || B: Boletines independientes

**TABLA 3.** Resumen de evidencias provenientes de la Revisión Sistemática de parches en comparación con píldoras de anticonceptivos orales (ACO)\*.

Desenlaces	Nº de participantes (estudios), seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%) <sup>†</sup>	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con otros métodos	Diferencia de riesgo con parches transdérmicos
Embarazos por ciclos	9407 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 0,57 (0,18 a 1,77)	2 por 1000	1 menos por 1000 (1 menos a 1 más)
Discontinuación general (6 o 13 ciclos)	1564 (2 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 1,59 (1,26 a 2,00)	199 por 1000	84 más por 1000 (39 más a 133 más)
Discontinuación, eventos adversos (6 o 13 ciclos)	1564 (2 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 2,28 (1,61 a 3,25)	51 por 1000	58 más por 1000 (28 más a 97 más)
Adherencia por ciclo	9275 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 2,05 (1,83 a 2,29)	792 por 1000	94 más por 1000 (82 más a 105 más)
Sangrado o spotting (ciclo 13)	1417 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 0,76 (0,49 a 1,18)	71 por 1000	16 menos por 1000 (35 menos a 12 más)
Disconfort mamario	1417 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 3,09 (2,26 a 4,22)	58 por 1000	102 más por 1000 (64 más a 148 más)
Cefalea	1417 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 0,99 (0,77 a 1,27)	221 por 1000	2 menos por 1000 (42 menos a 44 más)
Náuseas	1417 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 1,14 (0,88 a 1,49)	183 por 1000	20 más por 1000 (18 menos a 67 más)
Dismenorrea	1417 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 1,43 (1,03 a 1,99)	96 por 1000	36 más por 1000 (3 más a 78 más)
Dolor abdominal	1417 (1 ECA‡)	⊕⊕⊕○ Moderado	OR§ 0,96 (0,66 a 1,41)	84 por 1000	3 menos por 1000 (27 menos a 31 más)

\* Parches transdérmicos comparados con otros métodos para anticoncepción en personas en edad fértil

Paciente o población: anticoncepción en personas en edad fértil; Configuración: Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4; Intervención: parches transdérmicos; Comparación: parches transdérmicos liberadores de norelgestromina 150 µg + etinilestradiol (EE) 20 µg vs. ACO con levonorgestrel 50/75/125 µg + EE 30/40/30 µg; <sup>†</sup> El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%); <sup>‡</sup> ECA: Ensayo Controlado Aleatorizado; <sup>§</sup> OR: Odds Ratio.

y la dosis de estrógeno<sup>3</sup>, y sugieren que más de 20 µg/día de estrógeno se asociarían a mayor riesgo<sup>26</sup>. El único parche disponible en Argentina libera 33,9 µg/día de EE.

Se identificaron tres RS de estudios observacionales con foco en la seguridad de los parches, que luego de analizadas en profundidad fueron consideradas de baja calidad metodológica<sup>27-29</sup>. Se buscaron estudios de cohortes comparando parches con ACO con foco en la seguridad, y se hallaron dos estudios sobre TEV de alta calidad<sup>30,31</sup>, uno sobre trombosis de seno venoso intracraneal<sup>32</sup> y uno sobre trombosis arterial<sup>33</sup>.

Un estudio<sup>31</sup> siguió a todas las mujeres danesas no embarazadas y sin antecedentes de TEV ni cáncer de 15-49 años (n=1 626 158) de 2001 a 2010. Sobre 9 429 128 años-mujer de observación, el riesgo relativo (RR) de TEV en usuarias de parches fue 2,3 comparado con ACO con LNG.

Otro estudio<sup>32</sup> incluyó mujeres que utilizaban parches o ACO durante dos años y ocho meses. Sobre 49 048 años-mujer de parches y 202 344 años-mujer de ACO con EE y norgestimato, hallaron un RR de 2,2 (IC95%: 1,3 a 3,8) para TEV en el grupo de parches.

Según dos estudios de cohortes<sup>34,35</sup>, el parche no se asoció a un aumento significativo del riesgo de sufrir un ictus o un infarto comparado con las no usuarias de ACO.

Los estudios de casos y controles tienen mayor riesgo de sesgo y menor nivel de evidencia, y encontraron resultados contradictorios<sup>32,34-37</sup>.

#### Reportes de farmacovigilancia y boletines independientes

El Centro Colaborador de la OMS en Farmacovigilancia registra a la fecha 29 315 reportes de eventos adversos en usuarias de parches de EE/NGMN<sup>38</sup>. El sistema de farmacovigilancia de Canadá registraba 16 eventos de TEV, 2 de ellos fatales, a tres años de su autorización<sup>39</sup>. En 2005 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) contaba 23 casos fatales en usuarias de parche Ortho-Evra en EE.UU., de los cuales 17 parecían estar relacionados con TEV (incluidos 12 en un solo año)<sup>40</sup>. La FDA estima que recibe informes de solo 1 en 10 a 1 en 100 de las reacciones adversas graves a los medicamentos que ocurren, lo que indica que la tasa real de muerte asociada a parches podría ser mucho mayor. A partir de su interpretación de mayores riesgos en ausencia de beneficios, la ONG Public Citizen exigió a la FDA la prohibición del parche Ortho-Evra en 2008<sup>41</sup>. El pedido fue rechazado, pero surgieron un gran número de litigios judiciales por eventos adversos atribuidos al parche<sup>42-44</sup>. El productor retiró voluntariamente Evra del



mercado, y luego se autorizó la comercialización de otra marca (Xulane). Un boletín independiente recomendó no utilizarlo<sup>45</sup>, fundamentando que expone a dosis de estrógenos 60% más altas que los ACO (que contienen 35 µg de EE) y aumenta así el riesgo de TEV.

### OMS

El listado de medicamentos esenciales no incluye los parches<sup>46</sup>. En su sitio de Guías Clínicas se identifican 19 documentos técnicos sobre el tema. Algunos recomiendan los parches<sup>47,48</sup> y otros no los mencionan en sus recomendaciones de MAC<sup>49-51</sup>. Los documentos que recomiendan los parches describen que la evidencia es de baja a muy baja<sup>52</sup> y aclaran que lo hacen por el parche que libera 20 µg de EE y 150 µg de NGMN/día<sup>53</sup>, que no está disponible en Argentina. Como se mencionó, el disponible en Argentina libera dosis mayores tanto del estrógeno como del progestágeno, lo que podría asociarse a mayor riesgo de eventos adversos.

### Guías de Práctica Clínica (GPC)

Los parches no son recomendados en las GPC del Ministerio de Salud de Argentina<sup>54</sup>, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires<sup>55</sup>, ni de Australia<sup>56,57</sup>. Sí son recomendados en GPC del Reino Unido<sup>58</sup> y España<sup>59</sup>, que advierten que no deben usarse en personas fumadoras o con peso superior a 90 kg.

La GPC del Ministerio de Salud de Argentina en 2019 resume la eficacia y efectividad comparativa de los diversos MAC en la siguiente tabla, tomada literalmente de una guía de OMS ya mencionada<sup>63</sup> (ver Tabla 4).

Como se observa en la tabla 4, el parche tiene una eficacia en condiciones ideales (0,3% embarazos por año) que empeora (a 9%) con el uso típico. Esta diferencia es de más de 26 veces y debe alertar sobre los riesgos de extrapolar los resultados de los ECA a la vida real.

Ante el uso habitual los parches tienen la misma tasa de embarazos que las píldoras y peores resultados que los inyectables, pero los resultados son aún peores cuando se los compara con los implantes o DIU. La diferencia en eficacia entre parches e implantes es de 6 veces y se

**TABLA 4.** Eficacia anticonceptiva de los métodos anticonceptivos: uso típico, uso correcto y continuidad en el uso al año.

Método anticonceptivo	Porcentaje de mujeres que tienen un embarazo no intencional durante el primer año de uso		Porcentaje de mujeres que continúan el uso al año
	Uso típico	Uso perfecto	
Parche transdérmico	9	0,3	67
Anticonceptivo oral combinado	9	0,3	67
Inyectable de progestágeno (MP*)	6	0,2	56
DIU <sup>†</sup> de cobre	0,8	0,6	78
Implante subdérmico	0,05	0,05	84

\* MP: Medroxiprogesterona; <sup>†</sup> DIU: dispositivo intrauterino.

Fuente: Guía del Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

incrementa hasta 160 veces si se comparan los resultados del uso típico.

### Políticas de cobertura

Los parches no son cubiertos por el Ministerio de Salud de Argentina, Australia<sup>56,57</sup>, Brasil ni España<sup>60</sup>; sí lo son en el Reino Unido<sup>61,62</sup> y Francia<sup>63</sup>.

### Evaluación económica

Desde la perspectiva de salud pública de Neuquén, se destaca que el tratamiento anual con parches por paciente resulta 4,4 veces más costoso que el tratamiento con píldoras anticonceptivas y 22 veces más costoso que el tratamiento con DIU de cobre. El análisis de impacto presupuestario se encuentra disponible en el Anexo 1 (<https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/libraryFiles/downloadPublic/43>).

## DISCUSIÓN

La anticoncepción es un derecho, y es obligación del Estado garantizar el acceso a MAC efectivos, seguros y de calidad. Existe una amplia gama de métodos provistos por el PSSR de Neuquén y Nación. El único parche autorizado en Argentina libera 33,9 µg/día de EE y 203 µg/día de NGMN. El prospecto del parche en Argentina, EE.UU. y Europa destaca que se asocia al doble de riesgo de TEV si se compara con las píldoras que provee el Estado. Esto coincide con resultados de estudios de cohortes de alta calidad. Estimando que 10 000 mujeres por año utilizarían potencialmente parches en Neuquén, podrían esperarse 5 a 10 casos anuales extra de TEV. Todas tendrían riesgo de vida, requerirían tratamiento anticoagulante, seguimiento estricto, en algunos casos hospitalización, podrían sufrir insuficiencia respiratoria y 1-2% de ellas podrían fallecer. Las que sobrevivieran, podrían tener secuelas de por vida, como síndrome post-trombótico e hipertensión pulmonar. Los parches proveen la misma eficacia anticonceptiva a corto plazo, pero con altas tasas de abandono en el seguimiento. Con el uso habitual la efectividad de los parches cae progresivamente. Estudios de cohortes y evidencias del mundo real muestran que la adherencia es igual o menor con parches que con píldoras. La OMS no los ha incluido en su listado de medicamentos esenciales. Algunas guías los recomiendan y otras no. Los parches son más costosos que otros MAC disponibles. Es heterogénea su cobertura entre distintos países.

Algunas guías de anticoncepción subrayan que la elección de un MAC debe ser libre e informada, invocando el principio de autonomía. En este caso, la responsabilidad del Estado obliga a restringir las opciones conforme a los principios de beneficencia, no maleficencia, precaución y proporcionalidad<sup>64</sup>. La ampliación de la canasta de contraceptivos con la incorporación de parches no equivale a una ampliación de derechos. Se manifiesta entonces una fuerte recomendación contra la incorporación de parches al Formulario Terapéutico de Medicamentos de Neuquén.

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

**CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES:** Todos los autores han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

**Cómo citar este artículo:** Hasdeu S, Montero G, Albornoz F, Campo D, Villafaña D, Luchetti G. Parches transdérmicos anticonceptivos: Evaluación de Tecnología Sanitaria. *Rev Argent Salud Pública*. 2023;15:e104. Publicación electrónica 15 de Jun de 2023.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Ministerio de Salud de la Nación. Tablero de Monitoreo para la toma de decisiones de la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. Publicación de resultados 2020 [Internet]. Buenos Aires: MSAL; 2022 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-10/MSAL\\_TableroMonitoreo2020\\_27092022.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-10/MSAL_TableroMonitoreo2020_27092022.pdf)
- <sup>2</sup> Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health*. 2018;6(4):e380-e389. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30029-9.
- <sup>3</sup> de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD010813. doi: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
- <sup>4</sup> Luchetti G, Hasdeu S. Evaluación de tecnología sanitaria: Anovulatorios orales combinados con gestodeno comparados con los combinados con levonorgestrel. *Rev Argent Salud Pública* [Internet]. 2016 [citado 20 Feb 2023];7(29):31-34. Disponible en: <https://www.rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/158>
- <sup>5</sup> O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020;36(3):187-190. doi: 10.1017/S0266462320000215.
- <sup>6</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026.
- <sup>7</sup> equator-network.org [Internet]. Oxford: Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research network; 2022 [citado 4 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.equator-network.org>
- <sup>8</sup> Red CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español). Programa de lectura crítica CASPe. Leyendo críticamente la evidencia clínica [Internet]. Alicante: CASPe; 2010 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://redcaspe.org/cohortes11.pdf>
- <sup>9</sup> Comité de Medicamentos de Uso Humano. Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women. Pre-authorization evaluation of medicines for human use. Londres: EMA; 2005.
- <sup>10</sup> P.R. Vademécum. EVRA®. Janssen Cilag. Anovulatorio [Internet]. Buenos Aires: Clyná; 2020 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://ar.privademecum.com/medicamento/evra-14698/>
- <sup>11</sup> electronic medicines compendium. Summary of Product Characteristics: Evra transdermal patch. High Wycombe: Janssen-Cilag Ltd; 2017.
- <sup>12</sup> Instituto Nacional de Estadística y Censos. Población por sexo y grupos quinquenales de edad para el total del país y provincias. Años 2010-2040. Buenos Aires: INDEC; 2021.
- <sup>13</sup> Instituto Nacional de Estadística y Censos. Encuesta permanente de hogares (EPH), total urbano, tercer trimestre 2021. Buenos Aires: INDEC; 2022.
- <sup>14</sup> Benegas NM, Krause M, Ramos S. Reporte para informar el Encuentro Provincial. Neuquén: UNFPA-CEDES-Proyecto Mirar; 2022.
- <sup>15</sup> Agencia Europea de Medicamentos. Annex I. Summary of product characteristics. EVRA [Internet]. Amsterdam: EMA; 2012 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evra-epar-product-information_en.pdf)
- <sup>16</sup> Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Approval letter: Xulane (ANDA #200910) [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2014 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/200910Orig1s000.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/200910Orig1s000.pdf)
- <sup>17</sup> Parche transdérmico EVRA® (norelgestromina 6 mg, etinilestradiol 600 mcg) [prospecto]. Beerse: Janssen-Cilag International N.V.; 2002.
- <sup>18</sup> Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Stockton LL, Schulz KF. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(4):CD003552. doi: 10.1002/14651858.CD003552.pub4.
- <sup>19</sup> Mack N, Crawford TJ, Guise JM, Chen M, Grey TW, Feldblum PJ, et al. Strategies to improve adherence and continuation of shorter-term hormonal methods of contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004317. doi: 10.1002/14651858.CD004317.pub5.
- <sup>20</sup> Bradley SE, Schwandt HM, Khan S. Levels, trends, and reasons for contraceptive discontinuation. DHS Analytical Studies No. 20 [Internet]. Calverton (MD): ICF Macro; 2009 [citado 17 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/AS20/AS20.pdf>
- <sup>21</sup> Nelson AL, Westhoff C, Schnare SM. Real-world patterns of prescription refills for branded hormonal contraceptives: a reflection of contraceptive discontinuation. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):782-787. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181875ec5.
- <sup>22</sup> Daniels K, Mosher WD. Contraceptive methods women have ever used: United States, 1982-2010. *Natl Health Stat Report* [Internet]. 2013 [citado 20 Feb 2023];(62):1-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24988816/>
- <sup>23</sup> Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1998-2007. doi: 10.1056/NEJMoa1110855.
- <sup>24</sup> Zamberlin N, Keller V, Rosner M, Gogna M. Adopción y adherencia al uso de métodos anticonceptivos posevento obstétrico en adolescentes de 14-20 años. *Rev Argent Salud Pública* [Internet]. 2017 [citado 20 Feb 2023];8(32):26-33. Disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/112/71>
- <sup>25</sup> Gogna M, Binstock G. Anticoncepción y maternidad: Hallazgos de un estudio cuanti-cualitativo con adolescentes de 18 y 19 años de cuatro provincias argentinas. *Salud Colect*. 2017;13(1):63-72. doi: 10.18294/sc.2017.990.
- <sup>26</sup> Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003989. doi: 10.1002/14651858.CD003989.pub5.
- <sup>27</sup> Tepper NK, Dragoman MV, Gaffield ME. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception*. 2017;95(2):130-139. doi: 10.1016/j.contraception.2016.10.005.
- <sup>28</sup> Lidagaard O, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(7):769-778. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01444.x.
- <sup>29</sup> Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(1):7-29. doi: 10.3109/136251872011.643836.
- <sup>30</sup> Lidagaard O, Nielson L, Skovlund CW. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*.

2012;344:e2990. doi: 10.1136/bmj.e2990.

<sup>31</sup> Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):339-346. doi: 10.1097/01.AOG.0000250968.82370.04. Fe de erratas en: *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1449.

<sup>32</sup> Jick SS, Jick H. Cerebral venous sinus thrombosis in users of four hormonal contraceptives: levonorgestrel-containing oral contraceptives, norgestimate-containing oral contraceptives, desogestrel-containing oral contraceptives and the contraceptive patch. *Contraception.* 2006;74(4):290-292. doi: 10.1016/j.contraception.2006.05.071.

<sup>33</sup> Jick SS, Jick H. The contraceptive patch in relation to ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy.* 2007;27(2):218-220. doi: 10.1592/phco.272.218.

<sup>34</sup> Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med.* 2012;366(24):2257-2266. doi: 10.1056/NEJMoa1111840.

<sup>35</sup> Dore DD, Norman H, Loughlin J. Extended case-control study results on thromboembolic outcomes among transdermal contraceptive users. *Contraception.* 2010;81(5):408-413. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.009.

<sup>36</sup> Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA. ORTHO EVRA and venous thromboembolism: an update. *Contraception.* 2010;81(5):452-453. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.016.

<sup>37</sup> Jick SS, Kaye JA, Li L, Jick H. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception.* 2007;76(1):4-7. doi: 10.1016/j.contraception.2007.03.003.

<sup>38</sup> Uppsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala: UMC; 2022.

<sup>39</sup> Transdermal norelgestromin-ethinyl estradiol (Evra): myocardial infarction and thromboembolic adverse reactions. *Canadian Adverse Reaction Newsletter.* 2008;18(1).

<sup>40</sup> Birth control patch ORTHO EVRA linked to dangerous blood clots. *Worst Pills, Best Pills* [Internet]. 2005 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/413>

<sup>41</sup> Public Citizen. Petition to Ban Ethinyl Estradiol/Norelgestromin (Ortho-Evra) [Internet]. Washington D. C.: PC; 2008 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-ethinyl-estradiol-norelgestromin-ortho-evra/>

<sup>42</sup> Phelps JY, Kelter ME. Confronting the legal risks of prescribing the contraceptive patch with ongoing litigation. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):712-716. doi: 10.1097/AOG.0b013e318197bda9.

<sup>43</sup> Burkstrand-Reid B. The invisible woman: availability and culpability in reproductive health jurisprudence [Internet]. Boulder (Co): College of Law, Faculty Publications; 2010 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://digitalcommons.unl.edu/lawfacpub/75>

<sup>44</sup> Melpolder A. The bitterest pill: how drug companies fail to protect women and how lawsuits save their lives [Internet]. Nueva York: Center for Justice & Democracy; 2008 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://centerjd.org/system/files/BitterestPillExSummF.pdf>

<sup>45</sup> Norelgestromin-Ethinyl Estradiol Patch (XULANE): An Unsafe Choice for Birth Control. *Worst Pills, Best Pills* [Internet]. 2020 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1331>

<sup>46</sup> Organización Mundial de la Salud. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 5 Ago 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf>

<sup>47</sup> Organización Mundial de la Salud. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>

<sup>48</sup> Organización Mundial de la Salud; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Center for Communication Programs. Family planning. A global handbook for providers. Evidence-based guidance developed through worldwide

collaboration [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260156>

<sup>49</sup> Organización Mundial de la Salud. Family planning evidence brief: expanding contraceptive choice [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255865>

<sup>50</sup> Organización Mundial de la Salud. Contraception: evidence brief [Internet]. Ginebra: OMS; 2019 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329884>

<sup>51</sup> Organización Mundial de la Salud. Task sharing to improve access to Family Planning/Contraception [Internet]. Ginebra: OMS; 2017 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-1720>

<sup>52</sup> Organización Mundial de la Salud. Medical eligibility criteria for contraceptive use (MEC). Improving the quality of care in family planning [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-15.07>

<sup>53</sup> Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos [Internet]. Ginebra: OMS; 2018 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1093117/retrieve>

<sup>54</sup> Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Métodos anticonceptivos. Guía práctica para profesionales de la salud [Internet]. Buenos Aires: DSSyR; 2019 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-07/0000001777cnt-Guia-MAC-2019-para-web.pdf>

<sup>55</sup> Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Guía para la provisión de métodos anticonceptivos en el subsistema público de salud de la ciudad de Buenos Aires [Internet]. Buenos Aires: Coordinación Salud Sexual, VIH e ITS; 2021 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: [https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/guia\\_metodos\\_para\\_pagina\\_web.pdf](https://www.buenosaires.gob.ar/sites/gcaba/files/guia_metodos_para_pagina_web.pdf)

<sup>56</sup> Allen K. Contraception. Common issues and practical suggestions. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2012 [citado 20 Feb 2023];41(10). Disponible en: <https://www.racgp.org.au/afp/2012/october/contraception>

<sup>57</sup> Sexual Health Information Networking and Education South Australia. Choices in Contraception [Internet]. Woodville: SHINE SA; 2022 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://shinesa.org.au/health-information/contraception/choices-in-contraception/>

<sup>58</sup> Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. FSRH Guideline Progestogen-only Implant [Internet]. Londres: FSRH; 2021 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.studocu.com/en-gb/document/university-of-birmingham/gender-and-the-law/2fsrh-guideline-progestogen-only-implant-feb-2021/35146291>

<sup>59</sup> Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social / Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2019.

<sup>60</sup> Unión de Asociaciones Familiares. UNAF denuncia la dificultad de acceso a métodos anticonceptivos en España [Internet]. Madrid: UNAF; 2022 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://unaf.org/unaf-denuncia-la-dificultad-de-acceso-a-metodos-anticonceptivos-en-espana/>

<sup>61</sup> National Health Service. Contraceptive patch [Internet]. Londres: NHS; 2021 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/contraception/contraceptive-patch/>

<sup>62</sup> Sexual Health London. Contraceptive patch [Internet]. Londres: SHL.UK; 2022 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.shl.uk/contraception/contraceptive-patch>

<sup>63</sup> France introduces free birth control for all women under 25 [Internet]. Paris: France 24; 2021 [citado 20 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.france24.com/en/europe/20211231-france-introduces-free-birth-control-for-all-women-aged-18-25>

<sup>64</sup> Sánchez García Z, Marrero Rodríguez JN, Becerra Peña O, Alvarado Peruyero JC. Los principios bioéticos en la atención primaria de salud: Apuntes para una reflexión. *Revista Cubana de Medicina General Integral* [Internet]. 2003 [citado 20 Feb 2023];19(5). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252003000500012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000500012)



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.