

La seguretat relativa dels contraceptius amb progestàgens «de tercera generació»

A finals d'octubre es van publicar a la premsa general notícies sobre problemes de seguretat dels nous contraceptius hormonals combinats amb progestàgens anomenats «de tercera generació». Aquests progestàgens són el gestodèn i el desogestrel, i les marques comercials que els contenen al nostre país són Microdiol®, Gynovin®, Minulet®, Trigynovin® i Tri-Minulet®. El 19 d'octubre passat les autoritats britàniques varen recomanar una forta limitació de l'ús d'aquests contraceptius orals (CO) (vegeu el quadre) després de conèixer els resultats de tres estudis recents, encara no publicats, realitzats a diferents països europeus. Aquests estudis suggereixen que els contraceptius que contenen gestodèn o desogestrel s'associen a un risc de malaltia tromboembòlica venosa del doble que el dels CO combinats amb levonorgestrel, noretisterona o etinodiol. No obstant això, el 28 d'octubre el Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de la UE (CPMP) va decidir, contràriament al Comitè de Seguretat dels Medicaments (CSM) britànic, esperar fins que es disposi de més informació.

Contraceptius orals i risc cardiovascular

Poc temps després que s'introduïssin els contraceptius hormonals, a començaments dels anys seixanta, es van descriure els primers casos de trombosi venosa i d'embòlia pulmonar. Es va comprovar que el risc de malaltia tromboembòlica era proporcional a la dosi d'estrogen (els primers CO contenien 150 µg d'etinilestradiol), de manera que el contingut d'estrogen dels contraceptius es va anar reduint, fins a menys de 50 µg per comprimit. En estudis epidemiològics posteriors s'observà un increment del risc d'infart agut de miocardi en les usuàries de CO.³ La dosi de progestagen també es va anar reduint de manera progressiva i, actualment, el contingut de progestagen també és molt inferior al dels primers CO comercialitzats.

Els progestàgens modifiquen de manera desfavorable el perfil lipídic (donen lloc a un descens de les lipoproteïnes HDL i a un augment de les LDL) i el metabolisme dels hidrats de carboni (augmenten

RECOMANACIONS DEL CSM BRITÀNIC SOBRE ELS CONTRACEPTIUS ORALS QUE CONTENEN PROGESTÀGENS DE TERCERA GENERACIÓ^{1,2}

- 1) Els estudis recents no indiquen que hi hagi cap risc anteriorment desconegut amb els CO que contenen levonorgestrel, noretisterona o etinodiol. Per tant, cal tranquil·litzar les utilitzadores d'aquests preparats que no hi ha necessitat que canviïn de contraceptiu.
- 2) Les dones que prenen CO que contenen desogestrel o gestodèn han de completar el seu cicle actual. Els riscos associats a una gestió no desitjada són molt superiors als associats amb aquests preparats.
- 3) Les dones amb algun factor de risc de malaltia tromboembòlica venosa, com obesitat (definida com un IMC > 30^a), varices o bé algun antecedent de trombosi de qualsevol etiologia, no haurien de pendre CO que contenen gestodèn o desogestrel.
- 4) Els CO que contenen gestodèn o desogestrel només estan indicats en dones que no toleren altres CO i que estiguin disposades a acceptar un increment del risc de malaltia tromboembòlica.

^a IMC = índex de massa corporal, que és igual al pes (expressat en kg) dividit per l'altura (expressada en metres) elevada al quadrat.

ten la glucèmia), i se'ls ha relacionat amb un increment de risc de trombosi arterial (sobretot de cardiopatia isquèmica). Els estrògens, en canvi, s'han associat a un augment de risc de tromboembolisme venós, a causa dels seus efectes sobre la coagulació, sobretot a dosis elevades. Això no obstant, alguns estudis recents suggereixen que la patogènia de la cardiopatia isquèmica i de l'ictus en les pacients que reben CO és trombòtica, i no aterogènica. Per tant, estrògens i progestàgens podrien contribuir, per diferents mecanismes, a l'augment de risc de malaltia cardiovascular.⁴

Progestàgens de tercera generació: gestodèn i desogestrel

El gestodèn i el desogestrel (també anomenats progestàgens de tercera generació) gairebé no modifiquen el perfil lipídic ni el metabolisme dels hidrats de carboni. Per aquest motiu s'ha suggerit que podrien associar-se a un risc menor de cardiopatia isquèmica d'ictus. Malgrat aquest perfil d'efectes metabòlics aparentment més favorable, no s'ha demostrat que donin lloc a una menor incidència de cardiopatia isquèmica. Aquests progestàgens augmenten els nivells de les globulines transportadores d'hormones sexuals (SHBG), i per això podrien reduir les concentracions plasmàtiques de testosterona i produir un efecte antiandrogènic beneficiós en algunes dones (per exemple, en cas d'acne). A més, alguns estudis han suggerit que aquests preparats produeixen un millor ritme del cicle menstrual, sobretot el gestodèn, i una menor incidència de pèrdues vaginals.⁵⁻⁷

Reaccions a la nota del CSM

Les dades dels nous estudis epidemiològics suggereixen que els CO amb desogestrel i gestodèn s'associen al doble de risc de malaltia tromboem-

bòlica, si es comparen amb els que contenen altres progestàgens (vegeu la taula 1).⁸ La letalitat del tromboembolisme venós és d'un 2%.

La mesura adoptada al Regne Unit per restringir els CO de tercera generació va generar una onada de protestes, sobretot per part dels laboratoris fabricants. Un d'ells, Organon, va rebutjar qualsevol insinuació que els CO de tercera generació fossin insegurs i va qualificar de «sorprenent i consternant» la manera com les autoritats britàniques havien interpretat els resultats dels nous estudis.⁹ «Aquesta acció precipitada», continuava Organon, «ha causat una alarma pública exagerada i innecessària». Un altre laboratori, Wyeth, es va fer ressò d'aquests comentaris afirmant que els resultats d'aquests nous estudis no concorden amb les dades de més de deu anys procedents d'assaigs clínics i de notificacions de reaccions adverses arreu del món. Schering va qualificar la mesura de «prematura» i va acusar al Regne Unit d'actuar en desacord amb el CPMP europeu.⁹

En resposta a les acusacions dirigides al CSM, el seu president negà que la decisió hagués estat prematura ja que hi havia proves suficients d'un increment de risc de trombosi amb aquests contraceptius. També afirmà que era incorrecte que les dades fossin preliminars, ja que els mateixos investigadors les havien qualificat de definitives.^{10,11}

... I les reaccions a Espanya...

A Espanya hi ha cinc especialitats amb progestàgens de tercera generació. Microdiol®, l'única que conté desogestrel, es va comercialitzar l'any 1986 i va ser la més consumida l'any 1994. A principis de 1992 es van autoritzar les primeres especialitats amb gestodèn, Gynovin® i Minulet®, i durant 1995 se n'han comercialitzat dues de noves, Trigynovin® i Tri-Minulet®. Les especialitats amb

Taula 1.- Incidència anual de trombosi venosa profunda o tromboembolisme pulmonar en dones en edat fèrtil.⁸

	n/100.000 dones ^a
no usuàries de contraceptius hormonals	5
usuàries de contraceptius combinats amb progestàgens «clàssics» (levonorgestrel, noretisterona, etinodiol)	15
usuàries de contraceptius combinats amb progestàgens «de tercera generació» (gestodèn, desogestrel)	30
gestants	60

^a Aquestes estimacions són valors mitjans. El risc és més alt en dones fumadores, múltiples, obeses i de classe social baixa. També augmenta amb l'edat.

CONSUM DE CONTRACEPTIUS ORALS A ESPANYA

- L'any 1994 hi havia més d'un milió de dones usuàries de contraceptius orals.
- D'aquestes, un 40% consumeix CO amb progestàgens de tercera generació.
- Malgrat que el desogestrel es va comercialitzar l'any 1986, l'especialitat que el conté (Microdiol®) és la més consumida.
- L'especialitat que conté ciproterona, Diane 35®, és la tercera més consumida malgrat el risc d'hepatotoxicitat associat al seu ús, tal com esmentàvem en un número recent del *Butlletí Groc*.¹²

progestàgens de tercera generació van constituir el 40% de tots els CO consumits durant l'any 1994, i això suposa que més de cinc-centes mil dones són usuàries d'aquests CO (vegeu el quadre). Les dades de consum a Espanya, combinades amb els riscos presentats a la taula 1, suggereixen que si s'evités l'ús dels CO que contenen progestàgens de tercera generació, s'estalviarien uns 80 episodis anuals de trombosi venosa i/o tromboembolisme pulmonar.

El Ministeri de Sanitat espanyol, en una nota a *El País* del 21 d'octubre, advertia a les usuàries de CO que continuessin amb el seu medicament habitual ja que la decisió britànica s'havia pres després d'una reunió en la qual es varen presentar «estudis epidemiològics, i no pas clínics». «No era recomanable», continuava la nota, «donar a conèixer encara quins contraceptius equivalien als comercialitzats a Anglaterra, per l'alarma que podia generar».¹³ Amb el titular del diari *El País*, «Los ginecólogos dicen que las píldoras son eficaces e inocuas», es recollia l'opinió d'alguns ginecòlegs membres de la Societat Espanyola de Contracepció. Segons un d'ells, «els sorprenia la polèmica creada entorn d'aquests CO, ja que el risc de trombosi en utilitzadors depenia dels estrògens i en els CO de tercera generació s'ha substituït part d'aquesta substància per noves molècules de progestagen». «No hi ha proves», deia un altre ginecòleg, «que aquests gestàgens augmentin la trombosi».¹⁴

EL PAÍS, sábado 21 de octubre de 1995

SANIDAD

El Reino Unido desaconseja un tipo de anticonceptivos

El Ministerio de Sanidad español recomendó ayer calma a las consumidoras de píldoras anticonceptivas. "Deben seguir con su medicamento habitual", advirtieron. "La postura británica se ha decidido después de una reunión de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento en la que nosotros estuvimos y en la que se presentaron estudios epidemiológicos; no clínicos. La próxima semana hay una reunión para tomar una decisión al respecto. Mientras tanto, ya eran de sobra sabidos los riesgos cardiovasculares de los anticonceptivos orales".

«Sorprenent i no raonable, ja que es basa en la seva interpretació de nous estudis, no autoritzats ni publicats». Així era qualificada la mesura britànica per la filial de Schering a Espanya en una carta

enviada als centres de planificació familiar. «Estem convençuts», continuava, «que la relació positiva entre el benefici i el risc dels CO de tercera generació es confirmarà quan totes les dades siguin analitzades i avaluades de manera adequada».¹⁵

Fins al moment, la Comissió Nacional de Farmacovigilància espanyola no ha estat convocada (la raó potser és que els estudis «només» eren epidemiològics).

Schering España, S.A.
Octubre 1995

FIRME POSICIÓN DE SCHERING FRENTE A LA ACCIÓN DE LA MCA BRITÁNICA SOBRE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Las autoridades inglesas han informado a médicos y farmacéuticos de que los modernos anticonceptivos orales se asocian a un mayor riesgo de efectos secundarios.

Schering considera esta acción sorprendente y no razonable, ya que se basa en la evaluación preliminar de datos no publicados que todavía no gozan del visto bueno de los autores.

La recomendación del CSM se basa en su interpretación de nuevos estudios, no autorizados, ni publicados, sobre la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y la aparición de enfermedad cardiovascular.

Conclusions

La relació entre els beneficis i els riscos de fàrmacs que, com els CO, es donen a persones sanes, hauria de ser en principi més favorable que la dels fàrmacs que es prenen amb finalitats curatives.

Els nous progestàgens desogestrel i gestodèn es varen presentar amb l'avantatge teòric sobre els anteriors que modifiquen menys desfavorablement els nivells de colesterol, i, en conseqüència, s'associarien a un risc menor de cardiopatia isquèmica. En aquest context, les troballes dels recents estudis són sorprenents, perquè la trombosi venosa s'havia relacionat amb el component estrogènic, i no amb el progestàgen. Es desconeix per quin mecanisme aquests nous contraceptius es poden associar a un increment del risc de trombosi venosa.

Els tres estudis realitzats recentment en diferents poblacions i amb diferents mètodes confirmen que el risc de malaltia tromboembòlica associada a l'ús de CO és baix en termes absoluts. No obstant, tots tres indiquen que el risc associat als progestàgens desogestrel i gestodèn és del doble que l'associat als altres progestàgens. Malgrat que el risc és baix en termes absoluts, es calcula que si el consum dels nous CO amb progestàgens de tercera generació se substituís pels preparats «clàssics», a Espanya s'estalviarien uns 80 episodis anuals de trombosi venosa. Per aquest

motiu, i amb les dades actuals, creiem prudent contraindicar els CO de tercera generació en les dones amb algun factor de risc de malaltia tromboembòlica venosa com obesitat, varices, antecedents personals o familiars de trombosi venosa, i immobilitat. És difícil definir si les usuàries amb factors de risc de trombosi arterial (amb hàbit de fumar, hipertensió, diabetis, edat de més de 30 anys o història familiar) han de preferir un o altre tipus de progestàgen; per a aquestes dones probablement sigui preferible un mètode de contracepció no hormonal.

Bibliografia

1. Committee on Safety of Medicines. Nota de premsa, 18 d'octubre de 1995.
2. Committee on Safety of Medicines. *Combined oral contraceptives and thromboembolism*. Londres: CSM, 1995.
3. Shapiro S, Rosenberg L, Slone D, Kaufman DW, Stolley PD, Miettinen OS. *Lancet* 1979; 1:743-6.
4. American Medical Association. *A AMA Drug Evaluations, Annual 95*. Chicago: Saunders, 1995:1179-91.
5. Anònim. *Drug Ther Bull* 1990;28:41-2.
6. Anònim. *Drug Ther Bull* 1992;30:41-4.
7. Weisberg E. *Drugs* 1995;49:224-31.
8. Guillebaud J. *Br Med J* 1995;311:1111-2.
9. Anònim. *Scrip* 1995;2072:24-5.
10. Anònim. *Scrip* 1995;2073:2-3.
11. Rawlins M. *Br Med J* 1995;311:1232.
12. Anònim. *Butlletí Groc* 1995;8:1-4.
13. Ferrer I. El Reino Unido desaconseja un tipo de anticonceptivos. *El País*. 21 octubre 1995.
14. Gorospe P. Los ginecólogos dicen que las píldoras son eficaces e inocuas. *El País*. 28 octubre 1995.
15. Schering España. *Firme posición de Schering frente a la acción de la MCA británica sobre los anticonceptivos orales*. Carta dirigida als metges. Octubre 1995.

Especialitats que contenen desogestrel: Microdiol®.

Especialitats que contenen gestodèn: Gynovin®, Minulet®, Trigynovin®, Tri-Minulet®.

Si no teniu targetes a mà
Si no teniu temps per a omplir-les
Si no teniu una bústia a prop...

Ara també podeu notificar per telèfon

També podeu notificar les sospites de reaccions adverses que diagnosticueu trucant al telèfon (93) 427.46.46. També podeu adreçar-vos-hi si voleu fer qualsevol consulta relacionada amb qüestions de terapèutica.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 2.000 ptes; estranger 16 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Servei Català
de la Salut



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.