

La seguridad relativa de los contraceptivos con progestágenos «de tercera generación»

A finales de octubre se publicaron en la prensa general noticias sobre problemas de seguridad de los nuevos contraceptivos hormonales combinados con progestágenos denominados «de tercera generación». Estos progestágenos son el gestodeno y el desogestrel, y las marcas comerciales que los contienen en nuestro país son Microdiol®, Gynovin®, Minulet®, Trigynovin® y Tri-Minulet®. El pasado 19 de octubre las autoridades británicas recomendaron una fuerte limitación del uso de estos contraceptivos orales (CO) (véase el cuadro) después de conocer los resultados de tres estudios recientes, aún no publicados, realizados en diferentes países europeos. Estos estudios sugieren que los contraceptivos que contienen gestodeno o desogestrel se asocian a un riesgo de enfermedad tromboembólica venosa del doble que el de los CO combinados con levonorgestrel, noretisterona o etinodiol. Sin embargo, el 28 de octubre el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la UE (CPMP) decidió, contrariamente al Comité de Seguridad de los Medicamentos (CSM) británico, esperar hasta que se disponga de más información.

Contraceptivos orales y riesgo cardiovascular

Poco tiempo después de la introducción de los contraceptivos hormonales, a principios de los años sesenta, se describieron los primeros casos de trombosis venosa y de embolia pulmonar. Se comprobó que el riesgo de enfermedad tromboembólica era proporcional a la dosis de estrógeno (los primeros CO contenían 150 µg de etinilestradiol), de manera que el contenido de estrógeno de los contraceptivos se fue reduciendo, hasta menos de 50 µg por comprimido. En estudios epidemiológicos posteriores se observó un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio en las usuarias de contraceptivos.³ La dosis de progestágeno también se fue reduciendo de manera progresiva y actualmente el contenido de progestágeno también es muy inferior al de los primeros CO comercializados.

Los progestágenos modifican de manera desfavorable el perfil lipídico (dan lugar a un descenso de las lipoproteínas HDL y a un aumento de las LDL) y el metabolismo de los hidratos de carbono

RECOMENDACIONES DEL CSM BRITÁNICO SOBRE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES QUE CONTIENEN PROGESTÁGENOS DE TERCERA GENERACIÓN^{1,2}

- 1) Los estudios recientes no indican que haya ningún riesgo anteriormente desconocido con los CO que contienen levonorgestrel, noretisterona o etinodiol. Por tanto, se debe tranquilizar a las usuarias de estos preparados de que no hay necesidad de cambiar de contraceptivo.
- 2) Las mujeres que toman CO que contienen desogestrel o gestodeno deben completar su ciclo actual. Los riesgos asociados a una gestión no deseada son muy superiores a los asociados a estos preparados.
- 3) Las mujeres con algún factor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, como obesidad (definida como un IMC > 30^a), varices o bien algún antecedente de trombosis de cualquier etiología, no deberían tomar CO que contengan gestodeno o desogestrel.
- 4) Los CO que contienen gestodeno o desogestrel sólo están indicados en mujeres que no toleran otros CO y que estén dispuestas a aceptar un incremento de riesgo de enfermedad tromboembólica.

^a IMC = índice de masa corporal, que es igual al peso (expresado en kg) dividido por la altura (expresada en metros) elevada al cuadrado.

(aumentan la glucemia), y se los ha relacionado con un incremento de riesgo de trombosis arterial (sobre todo de cardiopatía isquémica). Los estrógenos, en cambio, se han asociado a un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso, debido a sus efectos sobre la coagulación, sobre todo a dosis elevadas. Sin embargo, algunos estudios recientes sugieren que la patogenia de la cardiopatía isquémica y del ictus en las pacientes que reciben CO es trombótica, y no aterogénica. Por tanto, estrógenos y progestágenos podrían contribuir, por distintos mecanismos, al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴

Progestágenos de tercera generación: gestodeno y desogestrel

El gestodeno y el desogestrel (también denominados progestágenos de tercera generación) casi no modifican el perfil lipídico ni el metabolismo de los hidratos de carbono. Por este motivo se ha sugerido que podrían asociarse a un riesgo menor de cardiopatía isquémica y de ictus. A pesar de este perfil de efectos metabólicos aparentemente más favorable, no se ha demostrado que den lugar a una menor incidencia de cardiopatía isquémica. Estos progestágenos aumentan los niveles de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG), y por ello podrían reducir las concentraciones plasmáticas de testosterona y producir un efecto antiandrogénico beneficioso en algunas mujeres (por ejemplo, en caso de acné). Además, algunos estudios han sugerido que estos nuevos preparados dan lugar a un mejor ritmo del ciclo menstrual, sobre todo el gestodeno, y a una menor incidencia de pérdidas vaginales.⁵⁻⁷

Reacciones a la nota del CSM

Los datos de los nuevos estudios epidemiológicos sugieren que los CO con desogestrel y gestodeno se asocian a un riesgo del doble de enfermedad

Tabla 1.- Incidencia anual de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar en mujeres en edad fértil.⁸

	n/100.000 mujeres ^a
no usuarias de contraceptivos hormonales	5
usuarias de contraceptivos combinados con progestágenos «clásicos» (levonorgestrel, noretisterona, etinodiol)	15
usuarias de contraceptivos combinados con progestágenos «de tercera generación» (gestodeno, desogestrel)	30
gestantes	60

^a Estas estimaciones son valores medios. El riesgo es más alto en mujeres fumadoras, múltiparas, obesas y de clase social baja. También aumenta con la edad.

tromboembólica, en comparación con los que contienen otros progestágenos (véase la tabla 1).⁸ La letalidad del tromboembolismo venoso es de un 2%.

La medida adoptada en el Reino Unido para restringir los CO de tercera generación generó una ola de protestas, sobre todo por parte de los laboratorios fabricantes. Uno de ellos, Organon, rechazó cualquier insinuación de que los CO de tercera generación fuesen inseguros y calificó de «sorprendente y consternante» la manera como las autoridades británicas habían interpretado los resultados de los nuevos estudios.⁹ «Esta acción precipitada», continuaba Organon, «ha causado una alarma pública exagerada e innecesaria». Otro laboratorio, Wyeth, se hizo eco de estos comentarios afirmando que los resultados de estos nuevos estudios no concuerdan con los datos de más de diez años procedentes de ensayos clínicos y de notificaciones de reacciones adversas en todo el mundo. Schering calificó la medida de «prematura» y acusó al Reino Unido de actuar en desacuerdo con el CPMP europeo.⁹

En respuesta a las acusaciones dirigidas contra el CSM, su presidente negó que la decisión hubiera sido prematura, ya que había pruebas suficientes de un incremento de riesgo de trombosis con estos contraceptivos. También afirmó que era incorrecto que los datos fuesen preliminares, ya que los mismos investigadores los habían calificado de definitivos.^{10,11}

... Y las reacciones en España...

En España hay cinco especialidades con progestágenos de tercera generación. Microdiol®, la única que contiene desogestrel, se comercializó en 1986 y fue la más consumida durante 1994. A principios de 1992 se autorizaron las primeras especialidades con gestodeno, Gynovin® y Minulet®, y durante 1995 se han comercializado dos nuevas, Trigynovin® y Tri-Minulet®. Las especialidades con progestágenos de tercera genera-

CONSUMO DE CONTRACEPTIVOS ORALES EN ESPAÑA

- En 1994 había más de un millón de usuarias de contraceptivos orales.
- De éstas, un 40% consume CO con progestágenos de tercera generación.
- A pesar de que el desogestrel se comercializó en 1986, la especialidad que lo contiene (Microdiol®) es la más consumida.
- La especialidad que contiene ciproterona, Diane 35®, constituye la tercera más consumida a pesar del riesgo de hepatotoxicidad asociado a su uso, tal como comentábamos en un número reciente del *Butlletí Groc*.¹²

ción constituyeron el 40% de todos los CO consumidos durante 1994, y esto supone que más de quinientas mil mujeres son usuarias de estos CO (véase el cuadro). Los datos de consumo en España, combinados con los riesgos presentados en la tabla 1, sugieren que si se evitara el uso de los CO que contienen progestágenos de tercera generación, se ahorrarían unos 80 episodios anuales de trombosis venosa y/o tromboembolismo pulmonar.

El Ministerio de Sanidad español, en una nota en *El País* del 21 de octubre, recomendaba a las usuarias de CO que siguieran con su contraceptivo habitual ya que la decisión británica se había tomado después de una reunión en la que se presentaron «estudios epidemiológicos, no clínicos». «No era recomendable», continuaba la nota, «dar a conocer todavía qué contraceptivos equivalían a los comercializados en Inglaterra, por la alarma que podía generar».¹³ Con el titular del diario *El País*, «Los ginecólogos dicen que las píldoras son eficaces e inocuas», se recogía la opinión de algunos ginecólogos miembros de la Sociedad Española de Contracepción. Según uno de ellos, «les sorprendía la polémica creada en torno a estos CO, ya que el riesgo de trombosis en utilizadoras dependía de los estrógenos y en los CO de tercera generación se ha sustituido parte de esta sustancia por nuevas moléculas de progestágeno». «No hay evidencia», decía otro ginecólogo, «de que estos gestágenos aumenten la trombosis».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 ticonceptivas habitual», ad su medicamento británica virtieron. «La postura británica se ha decidido después de una reunión de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento de Evalación del Medicamento de Evalación 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».

«Sorprendente y no razonable, ya que se basa en su interpretación de nuevos estudios, no autorizados ni publicados». Así era calificada la medida británica por la filial de Schering en España en una

carta enviada a los centros de planificación familiar. «Estamos convencidos», continuaba, «de que la relación positiva entre el beneficio y el riesgo de los CO de tercera generación se confirmará cuando todos los datos sean analizados y evaluados de manera adecuada».¹⁵

Hasta el momento, la Comisión Nacional de Farmacovigilancia española no ha sido convocada (la razón quizás es que los estudios «sólo» eran epidemiológicos).

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.

Conclusiones

La relación entre los beneficios y los riesgos de fármacos que, como los CO, se administran a personas sanas, debería ser en principio más favorable que la de los fármacos prescritos con finalidades curativas.

Los nuevos progestágenos desogestrel y gestodeno se presentaron con la ventaja teórica sobre los anteriores que modifican menos desfavorablemente los niveles de colesterol, y, en consecuencia, se asociarían a un riesgo menor de cardiopatía isquémica. En este contexto los hallazgos de los recientes estudios son sorprendentes, porque la trombosis venosa se había relacionado con el componente estrogénico, y no con el progestágeno. Se desconoce por qué mecanismo estos nuevos contraceptivos se pueden asociar a un incremento del riesgo de trombosis venosa.

Los tres estudios realizados recientemente en diferentes poblaciones y con diferentes métodos confirman que el riesgo de enfermedad tromboembólica asociada al uso de CO es bajo en términos absolutos. Sin embargo, los tres indican que el riesgo asociado a los progestágenos desogestrel y gestodeno es del doble que el asociado a los demás progestágenos. A pesar de que el riesgo es bajo en términos absolutos, se calcula que si el consumo de los nuevos CO con progestágenos de tercera generación se sustituyera por los preparados «clásicos», en España se ahorrarían unos 80 episodios anuales de trombosis venosa. Por este

motivo, y con los datos actuales, creemos prudente contraindicar los CO de tercera generación en las mujeres con algún factor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa como obesidad, varices o antecedentes personales o familiares de trombosis venosa, e inmovilidad. Es difícil definir si las usuarias con factores de riesgo de trombosis arterial (con hábito tabáquico, hipertensión, diabetes, edad de más de 30 años o historia familiar) deben preferir uno u otro tipo de progestágeno; para estas mujeres probablemente sea preferible un método de contracepción no hormonal.

Bibliografía

1. Committee on Safety of Medicines. Nota de prensa, 18 de 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. En *AMA Drug Evaluations, Annual 95*. Chicago: Saunders, 1995:1179-91.
5. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1990;28:41-2.
6. Anónimo. *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. Anónimo. *Scrip* 1995;2072:24-5.
10. Anónimo. *Scrip* 1995;2073:2-3.
11. Rawlins M. *Br Med J* 1995;311:1232.
12. Anónimo. *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 a los médicos. Octubre 1995.

Especialidades que contienen desogestrel: Microdiol®.

Especialidades que contienen gestodeno: Gynovin®, Minulet®, Trigynovin®, Tri-Minulet®.

Si no tiene tarjetas a mano

Si no tiene tiempo de rellenarlas

Si no tiene un buzón cerca...

Ahora también puede notificar por teléfono

También puede notificar las sospechas de reacciones adversas que diagnostique llamando al teléfono (93) 427.46.46. También puede utilizar este número si desea hacer cualquier consulta relacionada con cuestiones de terapéutica.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035-Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 2.000 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Servei Català
de la Salut



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.