



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Anovulatorios orales conteniendo Etinil estradiol 20microgramos mas Gestodeno 75microgramos

Autor/es

Hasdeu Santiago, Luchetti Gabriela
hasdeusanti@gmail.com gluchetti56@gmail.com

Fecha de realización

Junio 2015

Fecha de última actualización

Junio 2015

Conflictos de interés

No se presentaron. Se adjuntan las declaraciones juradas de los autores

Resumen de recomendaciones:**Intervención NO recomendada****Nivel de la evidencia científica:**

Moderada, basada en estudios observacionales de cohortes y casos y controles bien diseñados, con evidencia de relación dosis respuesta para Gestodeno y eventos trombóticos

Fuerza de las recomendaciones:

Fuerte (evidencia encuentra ausencia de beneficios, aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas, mal balance riesgo/beneficio y mayor uso de recursos sanitarios)



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Contexto

En agosto del 2014 el Programa Nacional de Salud Sexual y Reproductiva del Ministerio de Salud de la Nación, incorpora la formulación de anovulatorios orales que contiene 20 microgramos de Etinil Estradiol y 75 microgramos de Gestodeno.

En el año 2013 este comité provincial realizó un informe sobre la seguridad del uso del anticonceptivo Desogestrel ofrecido como monodroga por el mismo programa nacional, cuya conclusión fue desaconsejar su utilización en salud pública de Neuquén dado que: “se observa una fuerte asociación sostenida en el tiempo entre Desogestrel y trombosis venosa, y un importante aumento de riesgo inherente al fármaco para episodios trombo embólicos; lo que hace que existan alternativas más seguras e igual de eficaces para una elección previa al uso de esta droga o las de su clase”.

En base a los antecedentes mencionados y a la existencia de alertas de seguridad emitidas sobre la asociación de anovulatorios orales que contiene 20 microgramos de Etinil Estradiol y 75 microgramos de Gestodeno se decide realizar un informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria. El informe busca responder las siguientes preguntas de investigación:

Preguntas de investigación

Pregunta 1: Los anticonceptivos orales combinados que contienen Gestodeno como progestágeno ¿son igualmente seguros y efectivos que los que la Provincia utiliza hasta la fecha que contienen Levonorgestrel?

Pregunta 2: Los anticonceptivos orales que contienen 20 microgramos de Etinil Estradiol más gestodeno ¿son igualmente efectivos y seguros que los que la Provincia utiliza hasta la fecha que contienen 30 microgramos de Etinil Estradiol más levonorgestrel ?

Introducción

La anticoncepción, es única entre las intervenciones médicas en cuanto a sus beneficios potenciales en la salud de las mujeres, pero además juega un rol central en los **derechos sexuales y reproductivos** de las mujeres ya que permite el libre ejercicio de sus capacidades en ambos planos (el sexual y el reproductivo) (1)

La posibilidad de espaciar y de planear el número de embarazos usando métodos eficientes y seguros tiene consecuencias positivas sobre la salud de las mujeres, reduce la mortalidad materna promueve la mejora en la salud de las mujeres, al espaciar los embarazos, mejora la salud y la sobrevivencia de los niños, da libertad y calidad de vida

Necesidades insatisfechas de anticoncepción

En el 2008 y el 2012, 818 millones de mujeres deseaban evitar un embarazo. El 17% de ellas no usaba ningún método el 9% usaba métodos ineficientes (coito interruptus) o sea que 215 millones de mujeres en el mundo tenían sus necesidades de anticoncepción insatisfechas. Si estas



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

necesidades se satisficieran en su totalidad, se evitarían 53.000.000 embarazos no planeados, lo que significa , 22 millones de recién nacidos no planeados y 25 millones de abortos inducidos menos ,7 000.000 de abortos espontáneos menos y se evitarían cada año 150.000 muertes de mujeres y 640.000 muertes neonatales (2).

Aunque, el uso de anticonceptivos en todo el mundo creció, entre 1990 al 2010, del 54,8% al 63,3%, y la necesidad insatisfecha de planificación familiar disminuyó del 15,4% al 12,3%, en el 2015, 233 millones de mujeres no tendrán acceso a una planificación familiar moderna, según un informe global publicado en la revista The Lancet. (3)

La mejora en la proporción de mujeres en edad fértil que usan algún método anticonceptivo ha contribuido a la reducción global de la Mortalidad materna que se ha observado y registrado entre 1990 y 2010. Los progresos son lentos y dispares, y las muertes maternas constituyen una violación a los derechos humanos y un problema de salud pública, y son también un trazador infalible de inequidad entre los países desarrollados y en desarrollo (4).

La perspectiva de Derechos Humanos debería ser usada para identificar, reducir y eliminar Barreras al acceso a la anticoncepción

Es muy importante para ello la forma en las cuales las leyes, políticas y obligaciones que los gobiernos tienen en dar información y ofrecer servicios. Es fundamental que los estados identifiquen las prioridades para hacer de la contracepción un derecho que se pueda cumplir haciendo disponible los métodos a todas las mujeres y sus familias

Anticoncepción en Argentina Antecedentes e historia

Argentina presenta una tendencia estancada de la razón de mortalidad materna (RMM) desde 1990 y el ritmo de descenso nos estaría mostrando que no vamos a lograr el cumplimiento de la meta del ODM 5 (4)

En la Argentina las tasas de natalidad y fecundidad son históricamente más bajas que las de otros países de América Latina y el Caribe (4).

Sin embargo tenemos una Historia adversa en relación al uso de anticoncepción a diferencia de países vecinos como Chile y Uruguay.

En los años '70 se prohibieron las prácticas de planificación familiar en los hospitales públicos y se restringió la venta de anticonceptivos (5)(6). Esta situación se vio reforzada por otras, como la escasa enseñanza de la contracepción en las carreras de grado de ciencias de la salud. Se generó un medio ambiente desfavorable hacia los métodos anticonceptivos y mitos y concepciones erróneas reforzados y mantenidos durante años, en muchos casos por el equipo de salud que no tenía acceso a información de calidad ni experiencia en el uso de los métodos.

Estas situaciones se fueron revirtiendo lentamente y con el advenimiento y mantenimiento de gobiernos democráticos.

En el año 2002 se promulgó luego de grandes debates y de la oposición de la iglesia la ley de Salud Sexual y Procreación responsable y se creó un Programa Nacional que la respalda (2003) y lleva adelante las políticas públicas. Esta ley incluye el derecho a recibir el método anticonceptivo elegido en forma gratuita en todo el territorio nacional, incluyendo la ligadura tubaria y la vasectomía, en todos los centros de salud públicos del país e incluye la obligación de cobertura gratuita por obras sociales y compañías de medicina pre paga.

Los números que presentamos a continuación dan cuenta de los progresos de los últimos 10 años en materia de anticoncepción en el país

La disponibilidad de anticonceptivos es amplia en nuestro país.

Los métodos anticonceptivos se obtienen en la Argentina a través de su compra en el sistema de mercado y también muchos de ellos son provistos gratuitamente por el estado nacional.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Los estados provinciales que son autónomos, si adhieren a la ley nacional reciben también los insumos de la administración central.

Los métodos que están disponibles en la Argentina son: los hormonales combinados en toda su formas, de progestágeno solo en todas sus formas y el Dispositivo intrauterino con cobre y el DIU liberador de levonorgestrel, los preservativos masculinos y femeninos, los diafragmas, las esponjas y óvulos espermicidas.

Recientemente se incorporó al mercado el implante sub dérmico con etogestrel. Hoy el estado los provee gratuitamente a las adolescentes que ya tienen un hijo.

El programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable provee gratuitamente una canasta básica de insumos que alcanza para cubrir durante un año a 3.600.000 mujeres (7).

Esta canasta de insumos gratuitos incluye: anovulatorios orales combinados y de solo progestágeno, inyectables de progestágeno solo y combinado con estrógenos, anticoncepción hormonal de emergencia, DIU con cobre y condones, también se realizan vasectomías y ligaduras tubarias en los hospitales públicos del país. Recientes incorporaciones incluyen además del implante sub dérmico, el DIU liberador de Levonorgestrel (SIU), el DMPA (inyectable trimestral de medroxiprogesterona 150mg).

Anovulatorios orales

Los anovulatorios orales combinados son uno de los métodos anticonceptivos más populares en el mundo, y sin dudas el más usado y más conocido en nuestro país (8)(9).

Según la ENSSYR 2014 el 50,5% de las mujeres entre 15 y 49 años usa algún método hormonal (oral, parches, anillo implantes e inyectables) en la Argentina, entre los que sin duda los Anovulatorios orales combinados son los más difundidos. Según la proyección elaborada en base al censo 2010, hay en Argentina 10.894.899 mujeres entre 15 y 49 años, 5.447.449 de las cuales estarían usando algún método hormonal. Si se proyecta esta información a la Provincia de Neuquén, se estima que en el año 2014 hay 161.069 mujeres entre 14 y 49 años (proyección 2014 en base al censo 2010), de las cuales 56.374 (el 35%) se atienden exclusivamente en salud pública. A partir de los datos de la ENSSYR se estima que 28.187 mujeres estarían tomando anovulatorios orales combinados.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Descripción de la tecnología

Los anovulatorios orales son compuestos por derivados sintéticos de hormonas ováricas estrógenos y Progesterona.

Las preparaciones combinadas en la Argentina en su mayoría contienen una asociación entre Etinil Estradiol, que históricamente va de 50 microgramos a 20 microgramos combinado con un progestágeno. Hoy la mayoría de las presentaciones contienen 30 microgramos (0,030mg) o 20 microgramos (0,02mg) de Etinil Estradiol.

Los progestágenos suelen ser agrupados según su orden de aparición en el mercado como de primera ,2da, tercera y cuarta generación como describimos a continuación (tabla)

Tabla: Generación de progestágenos

Primera generación	Noretisterona, acetato de noretisterona
2da generación	Levonorgestrel
3ra generación	Desogestrel, Gestodeno, norgestimato
4ta generación	Drospirenona, Dienogest, acetato de nomegestrol

Indicaciones

Anticoncepción a través de la producción de anovulación.

No se analizan en este informe otras posibles indicaciones como regularización del ciclo menstrual, dismenorrea, hipermenorrea, endometriosis o quistes ováricos funcionales

Riesgos

A pesar de sus amplios beneficios sobre la salud y la vida de las mujeres proporcionados por su efecto anticonceptivo, desde hace muchos años se sabe que estos medicamentos presentan algunos efectos adversos, siendo el principal de ellos el aumento del riesgo de trombosis y tromboembolismo (20). Particularmente el tromboembolismo pulmonar aumenta claramente el riesgo de mortalidad (20). La preocupación acerca del aumento de trombosis relacionado a la dosis de Etinil Estradiol ha hecho que muchos preparados disminuyeran las dosis de 50 mcg a 30 mcg, y recientemente se propone reducirla de 30 a 20 microgramos. Sin embargo esta tecnología podría tener fallas respecto a su seguridad anticonceptiva (prevención de embarazo) y el mal control del ciclo (problemas de sangrado), lo que podría afectar la adherencia al tratamiento (21).

También existe aumento del riesgo de trombosis asociado al tipo de progestágeno usado en la preparación, que sería independiente de la dosis de o tipo de estrógeno utilizado (21).



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Precios

Los precios fueron tomados de Kairos on line a marzo 2015.

Medicamento	Presentación	Costo mensual	Costo anual
Etinilestradiol (EE) + Levonorgestrel (LNG)	1 blíster 21 compr por mes	\$ 14,76	\$ 174.72
Etinil Estradiol (EE) + Gestodeno (GD)	1 blister 21 ó 28 (7 pcb) compr por mes	\$ 66,45	\$ 797.4

Relación de costo por tratamiento de 4,5 veces más alta para Etinil Estradiol más Gestodeno

Tecnologías alternativas

Otro tipo de contraceptivos hormonales combinados o de solo Progestágeno como: anillos, parches, inyectables, dispositivos intrauterinos e implantes (todos hormonales)

Otro tipo de anticoncepción: DIU con cobre, preservativos masculinos y femeninos, diafragma y espermicidas y Ligadura Tubaria y vasectomía

Estrategia de Búsqueda

Pregunta 1: Los anticonceptivos orales combinados que contienen Gestodeno como progestágeno ¿son igualmente seguros y efectivos que los que la Provincia utiliza hasta la fecha que contienen Levonorgestrel?

Pregunta 2: Los anticonceptivos orales que contienen 20 microgramos de Etinil Estradiol más gestodeno ¿son igualmente efectivos y seguros que los que la Provincia utiliza hasta la fecha que contienen 30 microgramos de Etinil Estradiol más levonorgestrel?

Dos investigadores realizaron un proceso de búsqueda bibliográfica en forma independiente. Se realizó una búsqueda en las bases de datos y buscadores detallados a continuación (Medline, Lilacs, Cochrane, Universidad de York, HTAi, OMS, Tripdatabase) además de buscadores genéricos de Internet como Google académico, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, Repositorios de Guías de Práctica Clínica como en GIN y NGC y sitios específicos de Guías de salud reproductiva como NICE, RCOG y FSRH , ACOG y SOGC. Se buscaron boletines independientes de medicamentos para reportes de seguridad y efectividad (sitios detallados más abajo). Se realizó además una búsqueda del precio de la tecnología en Kairos web (www.kairos.com) el día 31/03/2015.

Con respecto a la cobertura dentro de los sistemas de salud, se investigó en el sistema Inglés (NHS), Canadiense, Español, entre otros.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, sin restricción de fecha de publicación. Se excluyeron textos en otro idioma y los que no se pudiera acceder a texto completo. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis de estudios controlados y randomizados, y también de estudios que pudieran aportar información sobre la seguridad como estudios de cohortes y casos y controles;



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Evaluaciones de tecnologías sanitarias, Guías de Práctica Clínica e informes de seguridad fueron también específicamente buscados. La búsqueda se realizó hasta marzo de 2015.

Tabla: Estrategias de búsqueda:

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	“Combined Oral contraception” “Estrogens” “Progestogens” AND “Venous Tromboembolism” “Gestoden” “Levonorgestrel”	123	15
COCHRANE DATA BASE	Combined Oral contraception “Venous Tromboembolism”	17	17
LILACS	anticonceptivos AND thrombosis	31	5
	Anticoncep\$ AND thrombosis	39	9
	Progestagens AND thrombosis	1	1
PUBMED	“Combined Oral Contraception” AND “progestogens” “Combined Oral contraception” AND “venous Thromboembolism” “Combined Oral contraception” AND “thromboembolism” “Gestoden AND Levonorgestrel”	1014	88
Pubmed Clinical Queries	“Combined Oral Contraception”AND “progestogens”	854	76



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

	<p>“Combined Oral contraception” AND “venous Thromboembolism” “Combined Oral contraception” AND “thrombosis”</p>	427	4
Resultados			

Pregunta 1: Los anticonceptivos orales combinados que contienen Gestodeno como progestágeno ¿son igualmente seguros y efectivos que los que la Provincia utiliza hasta la fecha que contienen Levonorgestrel? Rearmar esto

Resultados en relación a los progestágenos usados

a) Revisiones sistemáticas y metaanálisis

En una reciente revisión sistemática de Cochrane (12) que incluyó estudios observacionales bien diseñados, los puntos finales incluidos fueron: 1er evento de trombosis venosa profunda (TVP) fatal o no fatal, con su foco principal en TVP o Embolismo pulmonar.

Se incluyeron 26 estudios. La incidencia de TVP en no usuarias fue de 1,9 y 3,7 x 10.000 mujeres x año (datos de dos cohortes). En usuarias de contraceptivos orales combinados el RR fue de 3,5 IC 95% 2,9 a 4,3. El RR de TVP con contraceptivos orales combinados conteniendo 30/35 microgr de Etilil Estradiol mas gestodeno, desogestrel, drospirenona y acetato de ciproterona fueron similares y tuvieron un 50 a 80% de mayor riesgo respecto a los anovulatorios conteniendo Levonorgestrel y la misma cantidad de etinil estradiol.

En el análisis de sensibilidad se estratificó según el financiador de los estudios, encontrando que para los anticonceptivos de 3 generación (comparados con los no usuarios de anticonceptivos) el riesgo de trombosis era menor que en los estudios no financiados por la industria (riesgo relativo 1,9 vs 5,2). En los estudios de cohortes la estimación de riesgo para los ACO de 3º generación fue menor que en los estudios de casos y controles (2,0 vs 4,3). Todas las estimaciones de riesgo fueron mayores en los estudios donde se confirmaba de manera objetiva la trombosis venosa, y ninguno de estos estudios era financiado por la industria.

El estudio encontró evidencias de una relación o gradiente dosis-respuesta para Gestodeno, desogestrel y levonorgestrel

Conclusiones: Los anticonceptivos orales combinados aumentan el riesgo de trombosis venosa. Esta conclusión, así como la magnitud del efecto encontrada coincide con otras revisiones sistemáticas de estudios observacionales (10)(11)(12). La incidencia de trombosis es baja pero el uso de contraceptivos orales combinados está muy difundida por lo que es una preocupación real. La revisión sistemática cita a la OMS manifestando que pese a la baja incidencia de trombosis venosa en mujeres en edad reproductiva, el impacto de los anticonceptivos sobre ese riesgo es elevado por ser utilizados en más de 100 millones mujeres (58).

Que es lo que esta revisión agrega a lo conocido: *El RR de TVP con contraceptivos orales combinados conteniendo EE de 30/35 microgramos más gestodeno, desogestrel, drospirenona y acetato de ciproterona fueron similares y tuvieron un 50 a 80% de más riesgo respecto a los anovulatorios conteniendo Levonorgestrel y la misma cantidad de EE. Existe además un gradiente dosis respuesta para trombosis en Gestodeno, desogestrel y levonorgestrel*



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Otra revisión sistemática de Cochrane realizada por Lawrie Theresa A et al (9) titulada Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 10, Art. No. CD004861, analiza las diferencias en eficacia y seguridad de los anticonceptivos combinados con distintos tipos de progestágenos. Entre las conclusiones más relevantes para este informe se destacan las siguientes:

- “Las mujeres que usan anticonceptivos con progestágenos de 2° generación tienen menos riesgo de abandonar el tratamiento que las que usan anticonceptivos con progestágenos de 1° generación”.
- “Para establecer comparaciones entre anticonceptivos con progestágenos de 2° generación y anticonceptivos con progestágenos de 3° generación hacen falta más evidencias”
- “Como los estudios comparando distintas generaciones de progestágenos no han sido ciegos, no pueden establecerse comparaciones entre ellos en los anticonceptivos combinados. Hasta que se realicen estudios sin estas debilidades metodológicas, no pueden realizarse otras conclusiones.”

Como resumen esta revisión sistemática establece que no hay evidencias contundentes para afirmar que existan diferencias en eficacia entre los ACO de 2° y 3° generación.

En la Revisión sistemática de Hennessy et al. los puntos finales estudiados fueron trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (13). Los estudios incluidos fueron 12: dos estudios de cohortes, tres estudios de casos y controles anidados y 7 estudios de casos y controles, que suman un total de 2598 mujeres. Gestodeno y Desogestrel incrementaron el riesgo relativo de tromboembolismo que fue de 1,7 IC 95% (1,3 A 2.1). A pesar de las limitaciones de los diseños el daño individual fue severo y los autores concluyen que debe ser tenido en cuenta ya que la asociación representa una verdadera relación causa/efecto y el riesgo de VTE es de 15/100.000 con levonorgestrel y aumenta a 26/100.000 con gestodeno. Además el 2% de estas mujeres morirán por su TVP y el 20% experimentarán un síndrome post trombótico el cual puede causar serias discapacidades. Todos estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta, especialmente tratándose de una medicación que tiene alternativas igualmente efectivas (11,13).

b) Estudios observacionales bien diseñados de publicación reciente:

Luego de publicadas estas revisiones sistemáticas, fueron publicados nuevos estudios observacionales bien diseñados que confirman los mismos resultados, con una magnitud de la asociación similar entre el tipo de anticonceptivo y el VTE. En todos los casos encontrados se repite un aumento en el riesgo de VTE con los anticonceptivos de tercera y cuarta generación comparados con el levonorgestrel. La reciente publicación de Yana Vinogradova et al del 2015 titulado “Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases” (36) incluye dos estudios con diseño de casos y controles anidados basados en dos grandes bases de datos de pacientes de 15 a 49 años de edad atendidas entre 2001 y 2013 en el Reino Unido. Encuentran un exceso de eventos tromboembólicos con los ACO de 3° generación comparados con levonorgestrel, que varía según la edad de las mujeres, pero es siempre significativo. El odds ratio para sufrir eventos en mujeres tratadas con gestodeno es 1.5 veces mayor que en las usuarias de levonorgestrel (odds ratio ajustado 1.52, IC 95% 1.24 - 1.87).



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Por cada 10 mil mujeres tratadas por año, se produjeron 7 casos extra de TVE en usuarias de Levonorgestrel, pero 13 casos extra con Gestodeno, y 17 casos extra usando Ciproterona o Drospirenona o Desogestrel. Esta diferencia implica que por cada 10 mil mujeres tratadas, cambiar por este nuevo anticonceptivo ofrecido por el Programa Nacional en base a gestodeno se asociaría a 6 casos extra de eventos tromboembólicos que podrían ser evitados en caso de continuar usando Levonorgestrel por año. En el estudio, el número necesario para dañar (NND) es de 1739 mujeres con levonorgestrel durante un año para provocar un evento tromboembólico; Al utilizar gestodeno el NND es de 905 según datos del mismo estudio, y baja hasta 752 en la franja de mujeres de 25 a 49 años de edad.

Los resultados son consistentes con resultados de estudios observacionales bien diseñados como la cohorte Danesa de Lidegaard Ø et al del 2001 (15) y el estudio de Estados Unidos de Heinemann LAJ et al del 2010 (16).

Pregunta 2: Los anticonceptivos orales que contienen 20 microgramos de Etil Etil Estradiol ¿son igualmente efectivos y seguros que los que la Provincia utiliza hasta la fecha, que contienen 30 microgramos de Etil Etil Estradiol?

Resultados en relación a la dosis de 20 microgramos de Etil Etil Estradiol

a) Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Una de las revisiones sistemáticas (14) comparó dosis mayores de 20 microgramos de EE con dosis menores de 20 microgramos.

Los puntos finales fueron: efectividad anticonceptiva, patrones de sangrado, discontinuación y efectos colaterales. 21 estudios primarios fueron elegibles en total, pero fueron menos para cada uno de los puntos finales evaluados-

No se encontraron diferencias en cuanto a la efectividad anticonceptiva con respecto a los preparados con 30 microgramos. Aunque los datos procedentes de estudios controlados randomizados no fueron suficientes para evaluar las diferencias en la efectividad anticonceptiva entre más de 20 y menos de 20 microgramos de etil estradiol.

Las preparaciones con 20 microgramos resultaron en alta frecuencia de **discontinuación** del anticonceptivo (en general debido al efecto colateral sangrado irregular) y un incremento de **efectos colaterales** sobre todo trastornos como amenorrea, sangrado en goteo o sangrado prolongado. Para estos dos puntos finales las comparaciones fueron hechas con distintos tipos de progestágenos, por lo que estas diferencias también podrían atribuirse a esto.

Los autores de la revisión **concluyen que:** los datos provenientes de estudios randomizados controlados son inadecuados para detectar posibles diferencias en el efecto anticonceptivo, que claramente las interrupciones en el sangrado resultan en mayor discontinuación de la anticoncepción, sin embargo las formulaciones comparadas contienen diversos tipos de progestágenos y los cambios en el sangrado podrían deberse a esto además de la dosis de EE. Los autores de la revisión concluyen también, que se necesita más tiempo de seguimiento para mejorar la interpretación de los resultados (14).



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Tabla 2 Riesgo de TVP en preparados conteniendo gestodeno

De acuerdo a la dosis de Etilnil Estradiol

Referencias	EE 20mcg Vs no usuaria		EE 30mcg Vs no usuaria		EE 20 Vs 30 mcg
	N casos/controles	OR (IC 95%)	N casos/controles	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
(26)	-	-	21 / 71	-	-
(27)	-	-	5 / 4	5.2 (1.3-2.0)	-
(28)	-	-	63 / 143	-	-
(29)	6 / 30	2.0 (0.7-5.7)	206 / 486	3.5 (2.8-4.5)	0.5 (0.2-1.6)
(18)	14 / 32	-	119 / 67	5.6 (3.7-8.4)	0.3 (0.2-0.7)
(30)	240 / 472	5.07 (4.37-5.88)	575 / 668	6.2 (5.6-6.9)	-
Total		3.7 (1.6-8.8)	-	5.0 (3.4-7.3)	0.3 (0.2-0.5)

Tomado de Hugon-Rodin, J., Gompel, A., & Plu-Bureau, G. (2014). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*, 171(6), R221-R230.

Tabla 3: Comparación del Riesgo de Tromboembolismo Venoso (TVP) asociado con no uso de contracepción hormonal combinada en el curso de un año Vs su uso con diferentes progestágenos (20)

Población:	Riesgo de TVE x 10.000 mujeres x 1 año
No usuarias	2
Usuarías de EE mas Levonorgestrel, noretisterona o norgestimato	5 a 7
Usuarías de EE más desogestrel , gestodeno o Drospirenona	6 a 12
Embarazadas	29
Puerperio inmediato(hasta los 21 dias desde el parto)	300 a 400



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

b) Resultados Evaluaciones de Tecnología Sanitaria y boletines independientes de farmacología

Se revisaron

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

INHTA

OSTEBA

Instituto Carlos II,

AETSA

IECS

Nice

Entre los boletines de Farmacos:

International Society of Drug Bulletins (ISDB)

Australian Prescriber

Therapeutics Letter

Le Revue Prescrire

Drug and therapeutics bulletin

Canadian Adverse reaction newsletter

Worst Pills, Best Pills

Salud y Fármacos

INFAC (Información Farmacoterapéutica de la Comarca)

Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud

BIT (Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra)

BTA (Boletín Terapéutico Andaluz)

El Comprimido

Notas Farmacoterapéuticas de la Comunidad de Madrid

SACYLITE. Boletín de Información terapéutica. Castilla y León

Butletí d'informació terapéutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Boletín de Uso Racional del Medicamento del Servicio Cantábrico de Salud

FarmaBoletín de Aragón

Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC)

La evaluación de tecnologías dentro de las agencias revisadas fue CRD/HTA: 2007 German Agency (benefits an risk of hormonal contraception). Solo abstract en inglés. A pesar de su título no hace referencia a nuestra pregunta clínica en el abstract.

Entre los boletines farmacoterapéuticos se destacan las publicaciones de la revista Francesa Prescrire que ya en mayo 2010 publica en su artículo "Oral contraceptives, opt for tried-and-tested combinations rather than latest-generation-pill" que los anticonceptivos orales combinados con progestágenos de 3º y 4º generación no tienen mayor efectividad que los de 2º generación, si presentan mayor riesgo de trombosis arteriales y venosas, por lo que presentan un peor balance riesgo/beneficio.

El boletín INFAC (Información Farmacoterapéutica de la Comarca) en su publicación de 2011 (volumen 19 N 4) escriben refiriéndose a las trombosis por anticonceptivos, que "los estudios han probado que con los anticonceptivos de 3º generación (combinados con desogestrel o Gestodeno) el riesgo es mayor que con los de 2º generación (con Levonorgestrel).

El boletín BIT (Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra) relata (58) la historia de las alertas sobre la seguridad de anticonceptivos en España y en Europa. Cuenta que desde que desde el



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

año 2001 la agencia española de medicamentos (AEMPS) alerta sobre un aumento al doble de trombosis venosas con los ACO de 3° generación, que a pedido de Francia se inicia en 2013 una revisión europea sobre la seguridad de los ACO, que la misma establece que el riesgo absoluto es bajo, pero que es menor con los progestágenos de 1° y 2° generación. Finalmente el documento concluye que los ACO de 2 generación son los que presentan un mejor balance riesgo/beneficio.

d) Establecimiento de políticas

Listado de Medicamentos Esenciales de la OMS 2015 (34)

En su 19ª listado de medicamentos esenciales actualizado a Junio 2015 , la OMS recomienda la utilización de anticonceptivos orales combinados en base a etinilestradiol 30 mcg con Levonorgestrel o con norestiterona. No hace mención a ningún ACO con progestágenos de 3° ni 4° generación. Tampoco menciona dosis menores de etinilestradiol a 30 mcg.

Se resumen a continuación las principales conclusiones de los informes técnicos de las agencias consultadas:

Autoridad Sanitaria Francesa:

A partir de diversas muertes en mujeres jóvenes bajo tratamiento con ACO de 3° y 4° generación que iniciaron juicios contra el laboratorio y contra el estado francés, la ministra de sanidad Marisel Touraine hizo la demanda para que la agencia Europea (EMA) las retire del mercado en el año 2013.

European Medicine Agency 2014 (20)

En respuesta a la demanda de Francia y otros reclamos, publica un escrito donde plantea que los beneficios de no tener un embarazo no planeado superan cualquier riesgo absoluto. El riesgo absoluto de Trombosis en mujeres en edad reproductiva es bajo .

Todos los contraceptivos orales se asocian con un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda y Tromboembolismo pulmonar.

El tamaño del efecto depende del progestágeno usado y de la dosis de Etinil estradiol.

No hay diferencias en cuanto a trombosis arterial con los Anovulatorios orales de baja dosis

El riesgo individual de TVP aumenta con el tiempo y debe reevaluarse como mínimo cada 2 años.

Es importante aumentar el conocimiento de las mujeres tomadoras de AO acerca de síntomas precoces de TVP y el nivel de alarma de los profesionales de la salud al respecto de esto.

CEU Faculty of Sexual and reproductive Healthcare and RCOG 2014 (21)

El riesgo de TVP es más alto en los 1ros 4 meses de toma luego desciende pero igualmente es el doble en usuarias que en no usuarias de anticonceptivos hormonales orales.

Aunque el RR es el doble en usuarias que en no usuarias el riesgo absoluto es bajo y está asociado al tipo de progestágeno y a la dosis de Etinil Estradiol.

La prescripción debe ser guiada por las preferencias de la usuaria, el riesgo de TVP, las contraindicaciones, los beneficios no contraceptivos y experiencia con otros contraceptivos.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Alberta College of Family Physicians 2012 (23)

Pregunta ¿cuál es el riesgo de TVP comparando los distintos tipos de contraceptivos hormonales?

No hay trabajos Randomizados controlados con seguimientos a largo plazo que contesten esta pregunta, la evidencia disponible proviene de estudios de cohorte y casos y controles.

Esta última afirmación, si bien es cierta, evita mencionar que los estudios de cohortes y casos y controles bien diseñados pueden ser considerados evidencia de moderada o alta calidad (según la metodología GRADE), y muchas veces aportan información sobre seguridad que no puede obtenerse de los estudios de eficacia como suelen ser los estudios controlados y randomizados con menos seguimiento y poder estadístico calculado a priori para demostrar eficacia (30).

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá (SOGC) estableció que con respecto al riesgo de los distintos progestágenos la evidencia no es concluyente debido a los resultados combinados con alto riesgo de sesgos (16) (17). Algunos estudios no encuentran incremento del riesgo con drospirenona o parches transdérmicos (15)

Otros estudios si encuentran diferencias entre los distintos progestágenos, y este riesgo es aproximadamente el doble con drospirenona, gestodeno y desogestrel, respecto de levonorgestrel y noretisterona (18) (19) (25).

Conclusiones de los revisores de esa guía:

Mantener las diferencias de riesgos en perspectiva: 2000 usuarias deberían cambiar de anovulatorios (a los de menor riesgo) para evitar un TVP.

Aun el estudio más grande que confirma el riesgo de TVP fue retrospectivo.

Otros factores que influyen el riesgo son la edad (más de 45 riesgo x 6) Índice de masa corporal más de 35 riesgo x 4 y hábito de fumar riesgo x2.

Society Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) 2013 (23)

Para la mayoría de las mujeres los beneficios de la toma de Anovulatorios orales supera los riesgos. Los médicos prescriptores deberían evaluar el riesgo individual e identificar la contracepción óptima.

Los prescriptores deberían saber e informar que los primeros meses de la toma de anovulatorios hormonales tiene más riesgo de TVP y que las discontinuaciones de la píldora deberían ser desalentadas. Los Médicos prescriptores deberían informar del riesgo de TVP y alertar sobre los síntomas precoces. Para mantener la perspectiva informar que el riesgo en embarazo y puerperio es muy superior.

Las mujeres que toman ACO debería saber que la evidencias de calidad disponible a la fecha no sugiere diferencias en TVP basadas en el tipo de progestágenos.

Esta última afirmación no se condice con la bibliografía presentada durante este informe que proviene de revisiones sistemáticas con meta análisis de buena calidad (10)(11)(12)(13)

Al respecto también podemos agregar que esta afirmación en relación de la calidad de las fuentes a las que se refiere el establecimiento de políticas de SOGC y el de Alberta College of Family Physicians, apunta a que las revisiones sistemáticas y meta análisis a las que nosotros hacemos referencia (10)(11)(12)(13) no serían de buena calidad porque se trata de estudios observacionales. La metodología GRADE indica que los estudios observacionales pueden ser considerados como evidencia de alta calidad cuando se cumplen ciertos criterios como ocurre en este caso (ver más abajo). Como dato adicional que debe ser tenido en cuenta, esta guía no explicita la declaración de conflictos de interés de los autores.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

c) Guías de Práctica Clínica

Se revisaron

- Métodos Anticonceptivos: Guía Práctica para Profesionales de la Salud Ministerio de Salud de la Nación. PNSSYR. Argentina 2012 (33)
- Clinical Effectiveness Unit: Faculty of Sexual and reproductive Healthcare Guideline: Combined Hormonal Contraception 2011(22)
- Society of Obstetricians and Gynaecology of Canada 2007 (34)

Las guías clínicas consultadas no emiten opinión sobre los preparados farmacológicos o el tipo de progestágeno usado en cada preparado. Usan los criterios de elegibilidad de la OMS y describen los riesgos en relación a las trombosis y tromboembolismos, pero no se hace referencia a ningún preparado farmacéutico. Las guías del Royal College of Obstetricians and Gynecologist y del Faculty of Sexual and Reproductive Health Care han sido archivados y reemplazadas por el Statement citado ut Supra (20). En este si se hace referencia a la influencia de los distintos progestágenos (ver ut supra establecimiento de políticas).



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Interpretación de los resultados

El riesgo de trombosis en mujeres que toman anticonceptivos es pequeño pero estadísticamente significativo, y al proyectar el uso de estos medicamentos que son los más vendidos y utilizados en el mundo, en mujeres jóvenes y sanas, adquiere gran importancia para la salud pública.

Los anticonceptivos combinados con progestágenos de 3^o generación muestran una efectividad similar a los de 2^o con un mayor riesgo relativo de eventos trombóticos cercano al 70%. Además muestran un gradiente de dosis-respuesta para trombosis.

Los anticonceptivos conteniendo etinilestradiol 20 mcg no mostraron diferencias en riesgo trombótico comparados con los de etinilestradiol 30 mcg. Sin embargo las dosis de 20 mcg de etinilestradiol se vieron asociados a un mayor riesgo de sangrado que las de 30 mcg, lo que podría asociarse a mayor discontinuidad del tratamiento, aunque esto debe ser estudiado en mayor profundidad.

El contexto del análisis debe ser especialmente tenido en cuenta, por lo que implica una muerte evitable en mujeres jóvenes en edad reproductiva, las prioridades en Salud Pública como son los objetivos del milenio enfocando particularmente en la salud reproductiva. Es allí donde un pequeño aumento en la mortalidad no puede ser aceptado bajo ninguna circunstancia, mientras existan alternativas equivalentes en efectividad con menor riesgo de tromboembolismo.

Tampoco se observa un beneficio económico, ya que estos anticonceptivos de Etinilestradiol 20 mcg + Gestodeno son 4,5 veces más costosos que los de Etinilestradiol 30 mcg + Levonorgestrel.

No se discute que los beneficios de evitar un embarazo no planeado son reconocidos como un derecho de la mujer, y que el acceso a métodos anticonceptivos debe ser garantizado por los estados, como la OMS establece al colocar a los anticonceptivos orales combinados en su listado de medicamentos esenciales.

Muchas de las guías de sociedades de ginecología insisten en describir que las decisiones que toman las mujeres en cuanto a la elección de un método anticonceptivo deben ser libres e informadas y que esa información debe incluir el riesgo de TVP de cada preparado y el riesgo individual de cada mujer. Sin embargo, los autores consideramos que, la responsabilidad de los estados en el caso de elecciones anticonceptivas es primero usar el principio de precaución ciudadana y que ampliar la canasta de anovulatorios en las condiciones descritas no es ampliar derechos.

Es de destacar las bases del juicio iniciado en Francia por una mujer joven con tromboembolismo por anticonceptivos, donde la misma acciona contra el laboratorio así como contra el estado, por no respetar este principio. Los principios bioéticos de no maleficencia y el “primum non nocere” así como el balance entre riesgos y beneficios obligan, a la luz de las evidencias científicas disponibles, a recomendar en contra de la utilización del Etinilestradiol 20 mcg + Gestodeno contando con Etinilestradiol 30 mcg + Levonorgestrel.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Implicancias para los sistemas de salud en Argentina:

Según la encuesta de salud sexual y reproductiva ENSSYR 2014, en la Argentina 10.894.899 mujeres entre 15 y 49 años estarían usando anticoncepción hormonal, entre las más usadas está sin duda la oral combinada (estrógenos/progestágenos). Si con el uso de ACO con Levonorgestrel la frecuencia de TVP es de un máximo (límite superior del intervalo de confianza del 95%) de 7 cada 10.000 y tomando desogestrel o gestodeno llega a 12 cada 10000, deberíamos esperar unas 7625 TVP en las usuarias de EE más Levonorgestrel y un máximo de 13073 TVP en las usuarias de gestodeno o desogestrel. Esto implica un exceso de 5449 eventos tromboticos por año, muchas de las cuales requerirán tratamiento anticoagulante, algunas necesitarán internación, asistencia respiratoria mecánica y algunas fallecerán mientras que otras quedaran con secuelas.

Implicancias para los sistemas de salud en Salud Pública de Neuquén:

Llevado a la población de Neuquén de 161.069 mujeres entre 14 y 49 años (proyección 2014 en base al censo 2010) las que se atienden exclusivamente en salud pública son el 35% de estas, o sea 56.374 mujeres. Asumiendo que el 50% toman anovulatorios orales combinados (según ENSSYR 2014 encuesta nacional de salud sexual y reproductiva 2014) tendríamos alrededor de 28.187 mujeres recibidos cada año. De ellas resultarían 20 eventos tromboembolicos x año en las que toman EE más Levonorgestrel y 34 en las que toman etinil estradiol más gestodeno. Este exceso de eventos al utilizar etinilestradiol con gestodeno implica 14 mujeres sanas que presentarán un evento tromboembólico que podrían ser evitados en caso de continuar utilizando el etinilestradiol con levonorgestrel. Según los estudios un porcentaje de ellas morirá y otras quedarán con secuelas como síndrome postrombótico y otras complicaciones, además de los gastos para salud pública, el impacto para la sociedad, entre otros.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Acerca del nivel de la evidencia científica proveniente de estudios observacionales bien diseñados:

Algunas de las Guías y Consensos encontrados describen que la evidencia de aumento de riesgo de tromboembolismo con los anticonceptivos de tercera generación es débil por provenir de estudios observacionales, mientras que no estos efectos adversos no se observan en los estudios controlados y randomizados. Al respecto es importante aclarar:

1) Desde la descripción de los casos de focomelia y las prescripciones de Talidomida, los estudios observacionales realizan importantes aportes sobre la seguridad de las intervenciones. Información muy importante surgió de estudios observacionales, y gracias a ellos se realizaron recomendaciones y políticas sanitarias que salvaron muchas vidas (40). De hecho, la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) indica (39) que los estudios observacionales pueden ser considerados como evidencia de mayor calidad cuando se cumplen ciertos criterios como la magnitud del efecto, la relación dosis-respuesta, y la existencia de factores confundidores que pueden minimizar la magnitud del efecto (ver más abajo). La Colaboración Cochrane realizó estudios metodológicos que encontraron que la estimación del riesgo de efectos adversos surgido a partir de meta-análisis de estudios observacionales no difiere del riesgo encontrado en los meta-análisis de estudios controlados (41).

2) La información sobre daños de los tratamientos una vez que estos han sido puestos en el mercado son a menudo sub óptimas, y la vigilancia post-comercialización es fundamental para conocer el verdadero riesgo de ocurrencia de los mismos (38)

3) Los estudios controlados y randomizados son los diseños que presentan menos riesgo de sesgos, sin embargo, respecto de los daños de un tratamiento, a menudo reportan pequeñas y fragmentadas piezas de información (41). Estos suelen ser estudios de eficacia, diseñados a tal fin, mientras que los estudios observacionales en gran escala podrían evaluar con más poder y precisión efectos adversos específicos, y con tiempos de exposición más prolongados (25) (32).

En general se obtiene poca información sobre los efectos adversos a partir de los RCT (41-46). Suele ser muy costoso, poco práctico o éticamente dificultoso investigar efectos adversos poco frecuentes y/o que ocurren a largo plazo con RCTs (45,47,48). Estudios empíricos han demostrado que muchos RCTs fallan en proveer información detallada sobre efectos adversos, y que la calidad de los estudios que los reportan suelen ser pobre (46-55), así como se ha demostrado que la publicación de estos efectos adversos puede estar fuertemente influida por las expectativas de los investigadores y de los pacientes (56,57).

4) Cuando un medicamento obtiene autorización para ser comercializado, en base a estudios controlados y randomizados, sólo los efectos adversos más frecuentes pueden haber sido detectados (38). Muchos fármacos debieron ser retirados del mercado años después de su aprobación, en base a efectos adversos graves pero relativamente infrecuentes que fueron detectados en la etapa post-comercialización. Entre los múltiples ejemplos pueden mencionarse el Rofecoxib, Trovafloxacina, Cerivastatina, Cisapride, Troglitazona (38)

5) Ya ha ocurrido en el pasado, que una intervención sospechosa de provocar daños a la salud no pudiera inicialmente demostrarlo en los estudios controlados y randomizados. Por citar uno de muchos ejemplos, hasta el año 2006 los estudios controlados randomizados de antiinflamatorios inhibidores Cox-2 sólo habían reunido unos 300 eventos cardiovasculares que no lograba mostrar



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

diferencias estadísticamente significativas, mientras los estudios observacionales ya alertaban sobre un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares y muertes (37). Cuando finalmente se efectivizó la retirada del mercado de estas drogas, se estima que habían muerto unas 40 mil personas, cuyas muertes podrían haberse evitado.

6) Además de los estudios o experimentos publicados, los otros criterios de causalidad de Bradford-Hill deben ser considerados y se los encuentra en la asociación entre la nueva tecnología y los eventos trombóticos (relación temporal, constancia, plausibilidad biológica, relación dosis-respuesta, etc.). Muchos de estos criterios apoyan el rol causal en el aumento de riesgo con los progestágenos de 3° generación comparados con los de 2° generación.

Conclusiones

- 1) Prevenir los embarazos no deseados es un tema prioritario para Salud Pública, pero por tratarse de una medida preventiva y de uso masivo en la población, deben seleccionarse aquellas prácticas con un mejor balance riesgo/beneficio.
- 2) Todos los contraceptivos orales se asocian con un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda y Tromboembolismo pulmonar. El tamaño del efecto depende del progestágeno usado y de la dosis de Etinil estradiol.
- 3) El riesgo absoluto en mujeres en edad reproductiva es bajo, pero los eventos adversos descritos son graves con riesgo de vida por lo que es una preocupación su potencial ocurrencia en mujeres jóvenes y sanas.
- 4) La dosis de Etinil Estradiol menor de 50 microgramos tiene menor riesgo de eventos trombóticos, pero los estudios publicados no muestran diferencias entre los que poseen 30 y 20 microgramos.
- 5) Las preparaciones conteniendo 20 microgramos de Etinil Estradiol presentan una mayor frecuencia de sangrado por disrupción, lo que es atribuible a la baja dosis y al tipo de progestágeno
- 6) Los sangrados por disrupción pueden resultar en mayor discontinuación de la anticoncepción y en embarazos no deseados
- 7) Las diferencias confirmadas en relación al tipo de progestágeno usado en las preparaciones anticonceptivas muestran un menor riesgo de trombosis para Levonorgestrel, Noretisterona y Norgestimato (ver tabla), presentando el gestodeno un aumento de riesgo de entre el 50% y 80% en los eventos trombóticos comparado con los anteriores.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Recomendaciones

- 1) Evidencia de buena calidad expresa claramente que solo deben recomendarse contraceptivos orales con el más bajo riesgo de trombosis.
- 2) Debería usarse el anovulatorio oral combinado conteniendo la más baja dosis de Etilnil Estradiol que tenga buena adherencia , hoy esta combinación es Etilnil Estradiol 30 microgramos más levonorgestrel
- 3) Utilizar asociaciones de Etilnil Estradiol con otros progestágenos como gestodeno, desogestrel, drospirenona o acetato de ciproterona aumenta significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos comparados con los que contienen levonorgestrel.
- 4) El criterio de diversas autoridades sanitarias que considera que la inclusión de un nuevo anovulatorio es parte de una ampliación de la canasta de métodos anticonceptivos para que las mujeres tengan otras opciones, debiendo realizarse **consejería sobre riesgos y beneficios y ofrecer las opciones existentes en la canasta, no es compartido por este comité. En este caso puntual no podemos ver la ampliación de la canasta de anovulatorios como un logro o como ampliación de derechos ya que la formulación propuesta compromete la seguridad de las usuarias con respaldo en evidencia científica contundente.**

Resumen de recomendaciones:

Intervención NO recomendada

Nivel de la evidencia científica:

Moderada, basada en estudios observacionales de cohortes y casos y controles bien diseñados, con evidencia de relación dosis respuesta para Gestodeno y eventos trombóticos

Fuerza de las recomendaciones:

Fuerte (evidencia encuentra ausencia de beneficios, aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas, mal balance riesgo/beneficio y mayor uso de recursos sanitarios)



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Bibliografía

1. Ahmed, S., Li, Q., Liu, L., & Tsui, A. O. (2012). Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *The Lancet*, 380(9837), 111-125.
2. Singh S, Darroch J. Haciendo Cuentas: Costos y Beneficios de los servicios anticonceptivos- Estimaciones para 2012 Nueva York. Guttmacher Institute y UNFPA.(2012)<http://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/AIU%20Paper%20-%20Estimates%20for%202012%20final%20SPANISH.pdf>
3. Alkema, L.; Kantorova, V.; Menozzi, C.; Biddlecom, (2013) National, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: a systematic and comprehensive análisis. *The Lancet* , 381; 9878: 1642 – 52
4. Romero Abalos E. M, Ramos (2013) “La situación de la mortalidad materna en la Argentina y el objetivo de desarrollo del milenio 5” Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva. Hoja Informativa Nro 8. 3/2013. Spanish. http://www.ossyr.org.ar/pdf/hojas_informativas/hoja_8.pdf
5. Provenzano Sergio. “Salud Sexual y Reproductiva en la Argentina de hoy”.(2010) Revista Encrucijadas. Universidad de Buenos Aires. Nro 39. Pag8 <http://www.uba.ar/encrucijadas/nuevo/sumario/index.php>
6. Capuccio M., Niremborg O., Pailles J. (2006) “El equipo de Salud ante la ley Nacional de Salud sexual y Procreación Responsable” Pag. 67-90 En: “La Política Publica de Salud y Derechos Sexuales y Reproductivos en la Argentina: Aportes para comprender su Historia”. Petracci M. Ramos S. 1ra Ed Buenos Aires CEDES
7. Canasta de insumos. Distribución Estratégica. Programa Remediar más Redes. Boletín Bimensual de Salud Sexual y Reproductiva. Nro. 9 Año 2 .septiembre / octubre 2011
8. Encuesta Nacional sobre Salud Sexual y reproductiva 2013. ENSSyR2013. Presentacion de resultados. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. 2014. INDEC. Programa Nacional de salud sexual y Procreación Responsable
9. 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, Issue 5. Art. No.: CD004861. DOI: 10.1002/14651858.CD004861.pub2.
10. WHO 1998. Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization Technical Report Series 1998 ;877.
11. Stegeman, B. H., de Bastos, M., Rosendaal, F. R., van Hylckama Vlieg, A., Helmerhorst, F. M., Stijnen, T., & Dekkers, O. M. (2013). Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 347, f5298.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

12. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2.
13. Hennessy S, Berlin J A, 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
14. 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, Issue 8. Art. No.: CD003989. DOI: 10.1002/14651858.CD003989.pub5.
15. Dinger J, Heineman L, Kuhl-Habich D, "The safety of a drospirinone containing oral contraceptive: Final Results from The European Active Surveillance study on oral Contraceptives based on 142475 women-years of observation" 2007 Contraception may 75(5) 344-354
16. Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". Contraception 2010;81:401-7.)
17. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009;339:b2890.
18. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009;339:b2921.
19. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DF. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. BMJ 2001;323:1-9.
20. European Medicines Agency(2014)EMA35464 "Benefits of combined hormonal contraception continued to outweigh risks". Product information updated to help women make informed decisions about their choice of contraception. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/European_Commission_final_decision/WC500160277.pdf
21. Faculty of Sexual and Reproductive Health. Venous Thromboembolism(VTE) and hormonal Contraception Statement. <http://www.fsrh.org/pdfs/FSRHStatementVTEandHormonalContraception.pdf>
22. Faculty of Sexual and Reproductive Health. Combined Hormonal Contraception 2011. Guideline. Available at <http://fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf.2>



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

23. Alberta College of Family Physicians. 2012. "How does the venous thromboembolism risk with varying hormonal contraception" http://www.acfp.ca/wp-content/uploads/tools-for-practice/1397838433_20120724_091425.pdf
24. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Position Statement Hormonal Contraception and venous thromboembolism <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/04/medHormonalContraceptionVTE1302192.pdf>
25. Vandembroucke JP. What is the best evidence for determining harms of medical treatment?. Canadian Medical Association Journal 2006;174:645-6.
26. Todd, J. C., Lawrenson, R., Farmer, R. D. T., Williams, T. J., & Leydon, G. M. (1999). Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: a re-analysis of the MediPlus database. *Human Reproduction*, 14(6), 1500-1505.
27. Blomenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandembroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Archives of Internal Medicine* (1999) 159:65-70
28. Farmer RD, Lawrenson RA, Todd JC, Williams TJ, MacRae KD, Tyrer F, Leydon GM. (2000) A comparison of the risks of venous thromboembolic disease in association with different combined oral contraceptives. *British Journal of Clinical Pharmacology* 49:580-590
29. Lidegaard, Ø., Edström, B., & Kreiner, S. (2002). Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception*, 65(3), 187-196.
30. Lidegaard, Ø., Nielsen, L. H., Skovlund, C. W., Skjeldestad, F. E., & Løkkegaard, E. (2011). Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *Bmj*, 343.
31. Hugon-Rodin, J., Gompel, A., & Plu-Bureau, G. (2014). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *European Journal of Endocrinology*, 171(6), R221-R230.
32. Papanikolaou P, Christidi G, Ioannidis P. "Comparison on evidence on harms of medical intervention in randomized and nonrandomized studies" 2006 CMAJ
33. Métodos Anticonceptivos: Guía Práctica para Profesionales de la Salud Ministerio de Salud de la Nación. PNSSYR. Argentina 2012
34. SOGC. Clinical Practice Guidelines. 2004. Canadian Contraception Consensus
35. 19th List of Essential Medicines. WHO 2015 April, amended in June 2015. Disponible en www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

36. Yana Vinogradova, Carol Coupland, Julia Hippisley-Cox. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015;350:h2135
37. Patricia McGettigan, David Henry, M. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase A Systematic Review of the Observational Studies of Selective and Nonselective Inhibitors of Cyclooxygenase 2 *JAMA*. 2006;296: (doi:10.1001/jama. 296.13.jrv60011).
38. Salvador Peiró, Ricard Meneu. Autorización y monitorización de medicamentos: reconciliar la protección a la innovación y a los pacientes. *Gestión clínica y sanitaria* 2005; VOLUMEN 7, NÚMERO 1 pg 3-6. <http://www.iiss.es/gcs/gestion23.pdf>
39. Guyatt Gordon H., et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* 64 (2011) 1311-1316
40. 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;34:874e87.
41. 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; May;8(5):e1001026
42. Mittmann N, Liu BA, Knowles SR, Shear NH (1999) Meta-analysis and adverse drug reactions. *CMAJ* 160: 987–988.
43. Ioannidis JP, Mulrow CD, Goodman SN (2006) Adverse events: the more you search, the more you find. *Ann Intern Med* 144: 298–300.
44. Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, et al. (1994) User's guides to the medical literature, IV: how to use an article about harm. *JAMA* 271:1615–1619.
45. Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA (2006) Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *CMAJ* 174: 635–641.
46. Price D, Jefferson T, Demicheli V (2004) Methodological issues arising from systematic reviews of the evidence of safety of vaccines. *Vaccine* 22: 2080–2084.
47. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB (2005) Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. London: Elsevier.
48. Rothwell PM (2005) External validity of randomised controlled trials: “to whom do the results of this trial apply?”. *Lancet* 365: 82–93.
49. Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG (1998) Reporting of safety data from randomised trials. *Lancet* 352: 1752–1753.



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

50. Cuervo GL, Clarke M (2003) Balancing benefits and harms in health care. *BMJ* 327: 65–66.
51. Nuovo J, Sather C (2007) Reporting adverse events in randomized controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16: 349–351.
52. Ethgen M, Boutron I, Baron G, Giraudeau B, Sibia J, et al. (2005) Reporting of harm in randomized, controlled trials of nonpharmacologic treatment for rheumatic disease. *Ann Intern Med* 143: 20–25.
53. Lee PE, Fischer HD, Rochon PA, Gillb SS, Herrmann N, et al. (2008) Published randomized controlled trials of drug therapy for dementia often lack complete data on harm *J Clin Epidemiol* 61: 1152–1160.
54. Yazici Y (2008) Some concerns about adverse event reporting in randomized clinical trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 66: 143–145.
55. Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Morgan LC, Shumate JA, et al. (2009) Inadequate reporting of trials compromises the applicability of systematic reviews. *Int J Technol Assess Health Care* 25: 323–330.
56. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, Dogan I, Schreiber F, et al. (2009) Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 32:1041–1056.
57. Henry D, Hill S (1999) Meta-analysis-its role in assessing drug safety. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 8: 167–168
58. Actualizació sobre el risc de malaltia tromboembòlica venosa amb els nous contraceptius orals. Generalitat de Catalunya. *Bulletí de Informació Terapèutica* Vol. 25, núm. 1. 2014. Pg 1-7



GOBIERNO
DE LA PROVINCIA
DEL NEUQUÉN
Ministerio de Salud

Todos los días, toda la vida

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén