



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas
Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay

Br. Carolina Amigo, Br. Pía Artagaveytia, Dra. Viviana Dominguez, Dra. Leticia Cuñetti

Beneficio vs Riesgo de los anticonceptivos hormonales combinados.

2013

En febrero del pasado año se inicia a nivel de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) una revisión acerca del riesgo, ya conocido, de tromboembolismo asociado a los anticonceptivos hormonales combinados, tanto orales como en forma de parches transdérmicos o anillos vaginales. Esta revisión es motivada por la agencia francesa y tiene como objetivo actualizar la información acerca de este riesgo, principalmente con los AHC (Anticonceptivo Hormonal Combinado) combinados de tercera y cuarta generación los cuales contienen como progestágeno los siguientes principios activos: desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol.

El Enovid (5 mg de noretinodrel y 75 µg de mestranol) fue aprobado por primera vez en los años 60 por la FDA y por la EMA y fue el único representante de este grupo terapéutico por muchos años. Desde ese momento se comienza a recorrer un largo camino donde fundamentalmente se van a modificar sus componentes y a reducir drásticamente las dosis de estos, especialmente los gestágenos, con el fin de encontrar preparados igual de eficaces pero con menos efectos adversos.

Es así que en 1974 se reducen hasta en un 40 % su dosis de hormonas. Para remedar más el ciclo ovárico, en 1979 aparecen los preparados trifásicos y, a partir de 1987, los denominados gestágenos de tercera y cuarta generación.

Dentro del perfil de efectos adversos de este grupo de fármacos se describen diferentes efectos dependiendo de la formulación y principio activo utilizado, pero todos comparten en ficha técnica sangrados uterinos irregulares, eventos adversos GI, cefaleas, tensión mamaria, toxicidad hepática y una “warning box” por aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de eventos cardiovasculares, sobre todo en mujeres fumadoras y mayores de 35 años.

En el año 2001 se realizó en la EMA la primera revisión sobre el riesgo tromboembólico de los AHC de tercera y cuarta generación donde se concluyó que el tromboembolismo venoso es una reacción adversa infrecuente, pero grave, asociada a cualquier tipo de AHC. No obstante el riesgo de tromboembolismo venoso es bajo, por lo que el balance beneficio-riesgo de todos los AHC disponibles permanece favorable. También se estableció que el riesgo es mayor durante el primer año de utilización de un AHC de cualquier generación, y dentro de estos para los de tercera y cuarta.

La evidencia disponible sugiere un incremento del riesgo al utilizar AHC que contienen al menos 30 microgramos de etinilestradiol en combinación con desogestrel o gestodeno frente a los AHC que contienen la misma cantidad de etinilestradiol combinado con levonorgestrel.

A pesar de esta primera revisión se decide realizar en el 2013 una nueva re evaluación, fundamentalmente de datos procedentes de ensayos clínicos y estudios epidemiológicos, con el fin de actualizar la evidencia y realizar modificaciones en las fichas técnicas de ser necesario. Los resultados conseguidos no difirieron de los obtenidos en la evaluación del 2001, y se estableció que el beneficio de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo superior a los

posibles riesgos asociados a su uso.

Los datos actuales confirmaron que el riesgo ya conocido de TEV es bajo, existiendo pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen, siendo mayor para los preparados de tercera y cuarta generación, con una frecuencia analizada de: 2/10.000 en mujeres no usuarias de AHC, 5-7/10.000 para las usuarias de AHC de segunda generación, y de 6-12 y 9-12 cada 10.000 mujeres en usuarias de AHC de tercera y cuarta generación respectivamente.

Se estableció también que la probabilidad de aparición de un cuadro de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente).

En base a estas conclusiones, el departamento de farmacovigilancia (FV) de la Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de los AHC autorizados y recordar a los médicos prescriptores la importancia de valorar el riesgo de TEV tanto al inicio de su uso como durante el mismo, informando a las mujeres de los factores de riesgo y los posibles signos y síntomas de TEV.

Sobre el riesgo de tromboembolismo arterial se considera que, en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones. Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas vinculadas a este grupo farmacológico a los centro de FV.

Bibliografía:

- Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Información para profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 14 de octubre de 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NIMUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm
- PRAC confirms that benefits of all combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks. European Medicines Agency (EMA). 11/10/2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/10/news_detail_001916.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- Combined hormonal contraceptives. In 2013, the European Medicines Agency (EMA) completed a review of certain combined hormonal contraceptives (CHCs) authorised in the European Union (EU). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000581.jsp&mid=WC0b01ac05806b6b24
- NOTA INFORMATIVA RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A LA UTILIZACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS ORALES DE TERCERA GENERACIÓN. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 1 de octubre de 2001. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/NI_2001-10_AOC-profesionales.pdf
- Benefits of combined hormonal contraceptives (CHCs) continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation. European Medicines Agency (EMA). 22 November 2013 EMA/709120/2013 . Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/11/WC500155455.pdf
- ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS: CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO. *Información para profesionales sanitarios*. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 14 de octubre de 2013. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NIMUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm

- Informe sobre la actualización de la información de los anticonceptivos de emergencia que contienen levonorgestrel 1.500 mcg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 20 de Febrero de 2012. Disponible en: http://www.sec.es/descargas/INFORME_AEMPS.pdf
- http://www.sec.es/area_cientifica/manuales_sec/LibroAntiHormoCombi.pdf