

Retos con Algunos Métodos de Anticoncepción

John Jairo Zuleta Tobón

Ginecólogo y Obstetra

Epidemiólogo

IMPLANTES SUBDÉRMICOS

Los implantes para anticoncepción son cápsulas o varillas de polímero no biodegradables que contienen en su interior una progestina que liberan de manera lenta y sostenida a la circulación sistémica desde su sitio de inserción. Dependiendo del tipo de progestina empleada, los implantes pueden alcanzar niveles importantes de supresión ovárica: con el de levonorgestrel, la actividad luteínica es infrecuente durante el primer año, pero incrementa con el paso del tiempo; con el de etonogestrel, se suprime durante los tres años de vida útil del mismo. Un segundo mecanismo, tanto o más importante, es la generación de un ambiente hostil para la fecundación, mediante el espesamiento del moco cervical y el adelgazamiento del endometrio.(1-5)

Las ventajas de este método son su efectividad superior a muchos de los otros métodos de anticoncepción (máximo 1 embarazo por cada 100 mujeres con vida sexual activa durante todo un año), el tiempo largo de duración de su acción (1 a 5 años), el rápido retorno de la fertilidad después de suspenderlo (3 meses), la alta tasa de continuidad comparada con otros métodos (70,6 a 82% al cabo de un año), su buen balance de costo efectividad y su perfil de seguridad, tanto general como para mujeres que tienen contraindicaciones para el empleo de anticonceptivos que contienen estrógeno.(1,2)

Dentro de las desventajas del método se encuentra su alto costo inicial cuando se compara con otros métodos, los inconvenientes y molestias asociados con la programación de la inserción y la remoción(es un procedimiento menor con anestesia local) y especialmente los potenciales efectos secundarios asociados con todos los progestágenos, especialmente las irregularidades del ciclo menstrual.

Finlandia en 1983 fue el primer país que aprobó el empleo de los implantes; la Organización Mundial de la Salud apoyó su uso generalizado en muchos otros países y la FDA (United States Food and Drug Administration) les dio vía libre desde 1990. Actualmente en Colombia se consiguen dos implantes para uso comercial, Jadelle e Implanón, porque hace un tiempo se retiró el primer implante que hubo en el medio (Norplant). Una revisión sistemática con metanálisis de la colaboración Cochrane, encontró ocho ensayos clínicos que compararon Implanón y Norplant (1.578 mujeres) y uno que comparó Norplant y Jadelle (1.198). La conclusión final de los autores es que no existen diferencias entre los métodos en cuanto a efectividad, continuidad y efectos hormonales secundarios y sí algunas en cuanto a los patrones de irregularidad menstrual. No se reporta ninguna comparación directa entre Implanón y Jadelle, por lo tanto las conclusiones que se pueden extraer de sus diferencias es a partir de las comparaciones indirectas con el Norplant.(3)

Dada la importancia de ayudar y apoyar a las mujeres para que continúen con el método a largo plazo y de estimular a los aseguradores para que ofrezcan el método, es importante darle la dimensión real a los efectos secundarios y las potenciales barreras que se pueden generar para limitar su uso. Esta situación gana mayor relevancia por el hecho de que es un método que amerita una intervención y que implica un costo inicial alto importante cuando se compara con otros. Hay que recordar que si no se logra el objetivo de mantener su uso a largo plazo, el perfil de costo efectividad sería desfavorable, tanto para la mujer como para su asegurador. Es importante por lo tanto conocer cuando los hallazgos en una mujer o en un grupo de ellas se están saliendo de lo esperado y es importante conocer las alternativas de manejo a los efectos secundarios más frecuentes.

Eficacia-efectividad

En la mayoría de ensayos clínicos controlados que evalúan los implantes no se encuentran fallas del método. Esto se explica por la naturaleza implícita en este tipo de estudios en los que se aplican unos criterios estrictos de selección y se hacen seguimientos estrechos a los sujetos de investigación. Para evaluar las fallas, es mejor tener en cuenta los estudios

observacionales, que para esta situación probablemente resulten más extrapolables a la rutina diaria. La agencia reguladora de medicamentos de Australia revisó 218 fallas de Implanón entre 201.486 usuarias en un periodo de tres años y encontró que a 46 (21%) se les aplicó el implante cuando ya estaban en embarazo, 45 (21%) no tenían información necesaria para el análisis y 8 (4%) de las fallas se podían explicar por interacciones medicamentosas con inductores hepáticos, específicamente con carbamazepina. Asombrosamente se encontró que a 85 mujeres (39%) nunca se les aplicó el implante, probablemente por fallas técnicas, tales como la expulsión o la salida de la varilla antes de insertar el aplicador en la mujer. Al final, únicamente 13 casos (6%) se consideraron fallas reales del método, lo que se traduce en una tasa de 1 embarazo por cada 1000 inserciones (para tubectomía es de 0.4 y para dispositivos intrauterinos es de 0.1 a 0.8). Las fallas con Norplant y Norplant II se explican principalmente por aplicación del implante en mujeres en embarazo y peso de la mujer mayor de 70 kg. El conocimiento de estas cifras permite saber cuando un programa está teniendo más fallas de las esperadas y el conocimiento de las razones de falla permite tomar medidas preventivas en ese sentido.(1,2,3)

Continuidad

Es importante tener en cuenta la fuente de las cifras de continuidad con los métodos anticonceptivos, antes de comparar con los que tenga un programa de planificación en particular. En los ensayos clínicos de desarrollo del producto, la adherencia de las usuarias es superior a la encontrada en la vida real por los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos de investigación que buscan tener pacientes con mayor probabilidad de cumplir con los protocolos; influyen también las ganancias secundarias que pueden tener estas mujeres por el hecho de participar en el estudio, porque cuentan con el suministro del método y el apoyo del grupo investigador y por las estrategias que este utiliza para mantener motivados a los sujetos de investigación, entre otras. Es importante también reconocer que estas tasas de continuidad varían de manera notable entre países y entre regiones de un mismo país y se modifica por aspectos sociales y culturales. En los ensayos clínicos de Norplant, Norplant II o Jadelle, se ha encontrado continuidad al primer año de 93%, a los dos años de 83,3%, a los tres años de 71%, a los cuatro años de 61 a 63% y a los cinco años de 39 a

55%, cifras superiores a las encontradas en los estudios poblacionales observacionales que a los dos años es de 72 a 87%, a los tres de 53%, a los cuatro de 44% ya los cinco de 36%. Con Implanón en los ensayos clínicos se ha encontrado continuidad de 82 a 88,3% al año, 81,8% a los dos y 70% a los tres años. Es importante reconocer que estas cifras varía de manera importante entre regiones, incluso para el mismo método.(4,5)

Irregularidades menstruales

El reto más grande para el personal de salud es lograr que las mujeres tengan una excelente adherencia al método. Alrededor del 18% de las usuarias descontinúan el Implanón en el primer año de uso, 42% de ellas debido a irregularidades menstruales, por lo tanto este es el principal aspecto a prevenir y tratar. No se debe subvalorar el hecho de que el método más efectivo para incrementar las tasas de continuidad con la anticoncepción con sólo progestágenos, es el asesoramiento y la consejería efectivos sobre los potenciales cambios en el patrón de sangrado. Una explicación clara y precisa antes de la inserción, es indispensable para incrementar la satisfacción con el método, por lo tanto en ese momento es importante incluir los siguientes aspectos:

- Ventajas y limitaciones del método, con especial énfasis en la alteración del patrón menstrual. Se debe dar una información imparcial y no matizada por los mitos, prejuicios propios de la persona de salud que está dando la asesoría.
- Informar que esa alteración es impredecible y que cada mujer presenta un patrón de sangrado diferente. Es importante dimensionar y entender lo que es el riesgo o las probabilidades de presentación de un evento: aunque se deben tener en cuenta las estadísticas y los riesgos poblacionales, sólo después de usarlo se sabrá a qué grupo pertenece el paciente en particular que se está tratando.
- Aunque molesto por su patrón irregular, en general el número de días totales de sangrado y la cantidad de sangrado es inferior a los que presenta la mujer en sus ciclos naturales.
- El empleo de los implantes controla la dismenorrea.

- Una proporción importante de mujeres tendrá oligomenorreas (34%) o amenorreas (22%). Siempre se debe enfatizar que esto es una consecuencia esperada de la hormona y no es reflejo de ninguna alteración patológica. Aunque de presentación muy frecuente, es un motivo raro de retiro cuando se ha dado una adecuada asesoría previa.(4)
- Unas mujeres presentarán metrorragias de cantidad y duración variables e impredecibles (2 a 8%) y/o hipermenorreas (14 a 21%). Este es el grupo más importante porque es el que aporta la mayor cantidad de retiros.(5)

Igualmente es importante hacer ciertos énfasis durante los controles; se debe establecer un plan de seguimiento individualizado de acuerdo a la evolución:

- Se debe disminuir el nivel de ansiedad de la usuaria reafirmando que las alteraciones del ciclo obedecen a los cambios propios inducidos por la hormona y no son daños producidos por ella ni manifestaciones de alguna enfermedad.
- Las mujeres que durante los primeros tres meses de uso presentan más de 50 días de sangrado ameritan un acompañamiento especial, porque son las que probablemente van a tener más irregularidades a largo plazo y son las que más probablemente solicitaran el retiro del método.
- Las que presentan menometrorragias e hipermenorreas se les debe facilitar la oportunidad de consultar para aclarar dudas y para realizar manejos farmacológicos.
- Las mujeres con mayor peso corporal tienen más probabilidad de manifestar irregularidades, por lo tanto se debe planear un seguimiento más estricto.

Existen múltiples alternativas de manejo farmacológico para intentar controlar las irregularidades menstruales; sin embargo, se le debe explicar a la usuaria que ninguno de ellos garantiza un control a mediano o largo plazo y que su utilidad es el control a corto plazo de los episodios. El conocimiento de esta situación es igualmente necesaria para el personal de la salud, que fácilmente se desanima y ante la recurrencia de los sangrados puede llegar a pensar, como la paciente, que existe algo anormal, lo que desencadena en una recomendación inoportuna del retiro del implante.

Previo al inicio de una terapia farmacológica se debe descartar otra causa de sangrado mediante el interrogatorio, el examen físico y los exámenes paraclínicos necesarios según cada caso. Si no existe contraindicación, se pueden emplear ciclos de anticonceptivos orales combinados. No existe consenso con respecto a la dosis del anticonceptivo ni a la cantidad de ciclos que se deben administrar. Cuando se empleó uno con 50 µg de etinilestradiol más 250 µg de levonorgestrel, el promedio de días de sangrado fue de 2.6 días en comparación de 12.3 en el grupo de placebo y a un 91% de las mujeres se les suspendió el sangrado antes de tres días. También hay reportes de estudios que emplean anticonceptivos de microdosis, con resultados aparentemente similares, aunque estas dosis no se han comparado frente a frente para decidir cuál es más efectiva, por lo tanto se acepta que la dosis y el número de ciclos queda a discreción del médico tratante. Una segunda alternativa es el empleo de algunos antiinflamatorios no esteroideos que se han evaluado en cursos de cinco días de duración: ibuprofén 800 mg tres veces al día, ácido mefenámico 500 mg dos veces al día y celecoxib 200 mg una vez al día. Con estos antiinflamatorios se logra que entre 70 y 76% de las mujeres suspendan el sangrado antes de 7 días, se incremente la frecuencia y la duración de los días libres de sangrado (68% de las mujeres logran periodos libres de sangrado de más de 20 días, con promedio de 24 días comparado con 10 en el placebo) y se disminuyen los días totales de sangrado, entre 5 y 11, comparado con 17 a 19 días en las que no reciben tratamiento. El ácido tranexámico se ha empleado a dosis de 500 mg dos veces al día por cinco días con lo cual se logró que 64,7% de las mujeres tuvieran suspensión del sangrado antes de 7 días, comparado con 35,3% en el grupo placebo, sin embargo no disminuyó el número total de días de sangrado. El tamoxifén se ha empleado a una dosis de 10 mg dos veces al día por diez días, con lo cual se logra una suspensión del sangrado de manera temprana y se disminuye el tiempo total de sangrado, con un efecto residual de dos meses en cuanto a sus beneficios. La doxiciclina, por su capacidad para estabilizar la matriz de metaloproteinasas, suministrada a dosis de 100 mg dos veces al día durante cinco días, también ha mostrado beneficios similares a los reportados con otras alternativas. Los estudios con vitamina E a dosis de 200 mg día han reportado resultados contradictorios, en uno se encontró beneficio, en otro, su efecto fue similar al del placebo. El etinilestradiol y el levonorgestrel se han evaluado como monoterapias, sin embargo no se consiguen en nuestro medio y no muestran ventaja sobre otros métodos. Mifepristone

cuenta con respaldo de investigación, sin embargo tampoco se consigue en nuestro medio. Aunque en la ciudad se utilizan estrógenos equinos conjugados, no se encuentra respaldo en la literatura para su empleo, sin embargo, por ser un estrógeno teóricamente se podría considerar. El ácido acetilsalicílico a dosis de 80 mg día, de manera independiente o combinado con vitamina E, no ha mostrado beneficio. No se encuentran reportes de empleo de acetato de medroxiprogesterona para control de estos sangrados.(10)

La recomendación con el empleo de estas alternativas farmacológicas es hacer un seguimiento frecuente de las mujeres para ir evaluando la evolución. Si no se obtiene un control adecuado con el tratamiento seleccionado, se debe probar secuencialmente con otros, antes de proponer el retiro del implante. Una revisión de la colaboración Cochrane de las múltiples alternativas existentes para el control del sangrado inducido por los implantes, concluyó que algunas mujeres se pueden beneficiar de las intervenciones descritas, específicamente para suspender un episodio de sangrado pero no para el control a largo plazo. A pesar de estos tratamientos del sangrado anormal, es de esperar que algunas mujeres ameritan el retiro del implante.

Incremento del peso

La segunda causa de retiro anticipado de los implantes es el incremento del peso, 0,5 a 5,6% de las usuarias. Igual que con cualquier otro método de anticoncepción hormonal, este hecho en algunas mujeres no es consecuencia del método sino del aumento normal con el paso del tiempo: un estudio que evaluó Implanón y Norplant en comparación con un dispositivo intrauterino de cobre -al cual es ilógico atribuirle incrementos de peso- encontró aumentos de peso a los dos años del 2,6% y del 2,9% para las usuarias de los implantes, respectivamente, y del 2,4% para las del DIU. En una revisión, que incluye 11 estudios clínicos en diferentes fases y en diferentes países con Implanón con seguimientos entre 1 y 5 años, se hace un análisis objetivo de la modificación del peso; se encontró que un 31% de las usuarias no tuvieron modificación o tuvieron algo de disminución, 25% tuvieron un incremento de peso que fluctuó entre 0,1 y 2,5 kg, 24% un incremento entre 2.6 y 5 kg, 9% entre 5,1 y 5,5 Kg y un 11% tuvieron un incremento mayor de 7,5 kg. En los estudios

clínicos se ha encontrado aumento en 6,4% de las usuarias de Implanón y en 7,1% de las de Norplant, con un aumento promedio de 1,5 a 2% anual con respecto al peso inicial, que no se diferencia mucho del incremento estándar identificado en la población de mujeres en vida reproductiva en los Estados Unidos (que es de 0,5 kg por año). En el único estudio comparativo entre los dos implantes, 17,6% de las usuarias de Norplant y 20,7% de las usuarias de Implanón tuvieron incrementos superiores a 10% del peso (aproximadamente 0,6 kg). Existen casos extremos que es importante no magnificar al momento de asesorar a las mujeres: un estudio a 5 años con Norplant-II (Jadelle) en la India encontró que el 43% de las mujeres incrementaron más de 5 kg y otro estudio encontró que el 10% aumentaron más de 9-10 kg.

Paradójicamente, a pesar de la conocida asociación de otros progestágenos de depósito con el incremento de peso, los mecanismos y los predictores de este aumento permanecen relativamente inexplorados en la literatura. Las mujeres con peso por encima del 130% del peso ideal no se incluyeron en los estudios donde se evaluó la efectividad del Implanón, motivo por el cual se recomienda no emplearlo en ellas. Las usuarias de Norplant con un peso superior a 70 kg al cabo de cuatro años presentaron más fallas que las mujeres con peso inferior, razón por la cual la casa farmacéutica de Jadelle recomienda sustituir el implante por uno nuevo al cabo de cuatro años de uso en mujeres con más de 60 kg de peso.

No existen estudios que evalúen objetivamente las terapias para los efectos secundarios diferentes al sangrado anormal inducidos por los implantes; sin embargo, se debe incentivar a todas las usuarias a llevar una dieta equilibrada y un plan de ejercicio regular, que eventualmente podría contrarrestar el efecto deletéreo del implante en aquellas mujeres susceptibles.

ANILLOS

Actualmente en Colombia se consigue un anillo para uso vaginal que contiene etinilestradiol y etonogestrel (3-keto desogestrel) cuya única presentación comercial se

llama NuvaRing. Está diseñado para liberar 15 mcg de etinilestradiol y 120 mcg de etonogestrel por día. Se debe iniciar su uso en los primeros 5 días del ciclo y retirarlo a los 21 días, pero igualmente se puede aplicar la estrategia de inicio rápido (cuando la mujer consulte, sin esperar próxima menstruación), teniendo las mismas precauciones que cuando se aplica la estrategia a los orales. Se emplea en Estados Unidos desde el año 2002 y en el Reino Unido fue aprobado en el 2009. Las indicaciones y contraindicaciones y los efectos secundarios y adversos de los anillos se pueden asimilar a los de los anticonceptivos orales combinados.

Debido a su reciente introducción en el medio y a lo novedoso de la vía de administración para la usuaria y para el mismo personal de salud, el reto importante en este momento es la implementación efectiva del método. Es necesario identificar los mitos y las reservas que puedan tener el personal de la salud para recomendarlo y las pacientes para aceptarlo.

Efectividad

La primera preocupación puede ser la efectividad. La vía vaginal puede ser asumida como menos segura que la oral o la parenteral. En los ensayos clínicos en que se ha comparado el método contra los anticonceptivos orales combinados, se ha encontrado tasas de falla igualmente bajas para los dos métodos: para el anillo se espera entre 0,25 y 1,23 embarazos entre 100 mujeres que empleen durante todo un año el método. El efecto sobre la ovulación se logra tan temprano como al tercer día de uso y puede persistir entre 8 y 21 días después de retirado.(6)

Interferencia con el coito

Es completamente válido que una de los potenciales motivos de rechazo sea la potencial interferencia del anillo con el coito. Esto ha sido objetivo de estudio en varias investigaciones y los resultados son tranquilizadores: 89% de las mujeres y 68% de los compañeros nunca sintieron el anillo durante la relación, 10 y 24%, respectivamente, lo sintieron ocasionalmente y solo 1% de las mujeres y 8% de los compañeros siempre lo

sintieron. La percepción de la presencia del anillo no siempre es considerada como negativa, e incluso algunas parejas informan que esto les da seguridad. En general las parejas refieren un incremento en la satisfacción en las relaciones. Igualmente la frecuencia de expulsión espontánea o durante el coito es muy baja. Se sabe que el anillo puede permanecer hasta por tres horas fuera de la vagina sin que se afecte su eficacia, y aunque no se recomienda que se haga de rutina, si a alguna pareja le resulta incómodo, se podría autorizar su retiro hasta por ese tiempo en el momento de tener la relación.(7,8)

Control del ciclo menstrual

Puede haber preocupación con respecto al control del ciclo: en los estudios comparativos se ha encontrado que el anillo induce menos cantidad de episodios de sangrados irregulares tipo *spooting* (2 a 6,4% de las usuarias de anillo y entre 3,5 y 12,6% en las usuarias de anticonceptivos orales combinados) y mayor cumplimiento con el sangrado esperado durante el periodo de retiro del método –sin sangrados antes de la terminación del oral o del retiro del anillo o persistencia de sangrado después del inicio del nuevo ciclo- (55,2 a 72,8% de las usuarias de anillo y entre 35,6 y 57,9% en las usuarias de anticonceptivos orales combinados).(8)

Otros efectos

Con respecto a los efectos secundarios y a los beneficios adicionales a la anticoncepción, los resultados son bastante similares a lo encontrado con los orales. El anillo es tan efectivo como ellos para el control de la dismenorrea y del síndrome de tensión premenstrual. Igualmente los efectos secundarios y la frecuencia de los mismos es similar: cefalea, náuseas, tensión mamaria. Se ha confirmado que el empleo simultáneo del anillo con tampones no modifica la liberación de la hormona ni su efectividad, como tampoco cuando por algún motivo la mujer emplea espermicidas. Igual situación sucede con el uso de óvulos en caso de infecciones.(9)

Síntomas vaginales

La diferencia importante grande del empleo del anillo con respecto a los otros métodos son los síntomas locales. Es importante incluir esta información en el proceso de asesoría con el fin de disminuir el nivel de preocupación en los casos en que se presente. Definitivamente el empleo del anillo se asocia a un incremento en los síntomas vaginales con respecto a otros métodos, específicamente se encuentra leucorrea entre 3,2 y 5,4% de las usuarias y vaginitis, básicamente por candida, entre 2,7 y 4,6% de las pacientes. Es importante señalar que no se presentan cambios bacterianos o citológicos desfavorables. (10)

Contraindicaciones al uso de los estrógenos

Un último elemento, la vía de administración, tampoco debe dar falsas seguridades en cuanto a efectos secundarios graves no deseados como la trombosis, o el empleo en mujeres con condiciones médicas que contraindiquen los estrógenos; en todos los casos se deben tener las mismas precauciones que se tienen con los anticonceptivos orales combinados.

En conclusión, el conocimiento previo de los efectos secundarios, los mitos y las falsas creencias alrededor de los métodos, permite un mejor proceso de asesoría y acompañamiento a las parejas con el fin de incrementar el adecuado cumplimiento con el método, lo que redundará en un incremento de la efectividad y una mejoría en el perfil de costo efectividad.(9,10)

Referencias bibliográficas

- 1 - Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon®. *Contraception*. 1998;58(suppl):99S-107S.
- 2 - Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon®. *Contraception*. 1998;58(suppl):109S-115S.

3 - Adams K, Beal M. Implanon: A Review of the Literature With Recommendations for Clinical Management. *J Midwifery Womens Health*. 2009;54:142-149.

Sivin I. Risks and Benefits, Advantages and Disadvantages of Levonorgestrel-Releasing Contraceptive Implants. *Drug Safety* 2003; 26(5):303-335.

4 - Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 200, Issue 3.

5 - Roumen F. The contraceptive vaginal ring compared with the combined oral contraceptive pill: a comprehensive review of randomized controlled trials. *Contraception* 75(2007):420-429.

6 - Sarkar N. The combined contraceptive vaginal device (NuvaRing1): A comprehensive review. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* June 2005; 10(2):73-78.

7 - Johansson E, Sitruk-W R. New delivery systems in contraception: Vaginal rings *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 190, S54-9.

8 - Mary E. Gaffielda,T, Kathryn M. Curtisb, Anshu P. Mohllajeeb, Herbert B. Peterson Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 73(2006): 134-144.

9 - Kirby D. The Impact of Programs to Increase Contraceptive Use Among AdultWomen: A Review of Experimental And Quasi-Experimental Studies. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 2008, 40(1):34-41.

10 - Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KK, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.