

## **Estado actual del anillo vaginal anticonceptivo**

Current status of contraceptive vaginal rings

Vivian Brachea, Luis José Payána, Aníbal Faundes

Contraception.2012.08.037

El concepto de un anillo anticonceptivo se desarrolló por primera vez a finales de los años 60, cuando Mishell y Lumkin publicaron su estudio con un anillo de acetato de medroxiprogesterona.

El Comité de Investigación de Anticoncepción del Consejo de Población (Nueva York, NY, EE.UU.) condujo la realización de un gran número de ensayos clínicos. A pesar de décadas de estudios, hay sólo dos anillos anticonceptivos que actualmente se comercializan: el NuvaRing NR desarrollado por NV Organon que libera etonogestrel (ENG) y etinilestradiol (EE) y el anillo vaginal liberador de progesterona Progering (Laboratorios Andromaco, Santiago, Chile).

La vía vaginal es muy eficaz, toma como principio la capacidad de los esteroides para difundirse lentamente a una velocidad constante a través de los elastómeros de silicona biocompatibles, y la capacidad del epitelio vaginal para absorber rápidamente los esteroides desde la vagina a la circulación. La vía vaginal evita la absorción gastrointestinal y el metabolismo hepático de primer paso, y proporciona una mayor biodisponibilidad, esto hace que sea posible utilizar dosis más bajas y exposición sistémica más baja.

Respecto a los anillos combinados: tienen la ventaja de que el estrógeno aumenta la eficacia anticonceptiva de la progesterona por un efecto sinérgico sobre la inhibición de la ovulación, pero lo más importante, los estrógenos mantienen el desarrollo del endometrio, proporcionando un buen control del ciclo menstrual con patrones de hemorragia por privación regulares.

En un ensayo multicéntrico a principios de 1980, se comparó con los anticonceptivos orales y se observó que la eficacia fue similar. Sin embargo, se detuvo debido a reducciones indeseables en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el hallazgo de un aumento de aterosclerosis de las arterias coronarias en los macacos tratados con este prototipo de anillo. Ambos hallazgos pueden atribuirse al efecto androgénico de GNL no contrareestado por un estrógeno débil.

En la década de 1990, Organon desarrolla el Nuvaring (3-ceto-desogestrel y EE), un anillo flexible, suave y de varios compartimentos, transparente hecho de acetato de etinil vinilo, con un diámetro exterior de 54 mm y un diámetro de sección transversal de 4 mm.

El anillo libera 120 mcg/día de etonogestrel (metabolito biológicamente activo de desogestrel) y 15 mcg/día EE. Es destinado a un solo ciclo de uso (3 semanas en vagina / 1 semana fuera), y ser reemplazado mensualmente. Las mujeres que inician su uso deben insertar NuvaRing en el primer día del ciclo.

El anillo no tiene que ser retirado para el coito, o para limpieza, pero puede ser retirado por un máximo de 3 horas sin perder la eficacia si la usuaria lo prefiere así.

NuvaRing fue aprobado inicialmente por la FDA en octubre de 2001 y se comercializa actualmente en los EE.UU., Europa y muchos otros países.

Después de la inserción de NuvaRing, las concentraciones medias séricas de 1.578 ng/L de etonogestrel y 19,1 ng/L de EE fueron alcanzados en aproximadamente una semana, con una lenta y gradual disminución lineal con el tiempo.

La exposición sistémica es similar entre NuvaRing y un ACO que contiene 150 mcg de desogestrel y 30 mcg de EE, mientras que la exposición sistémica a EE con NuvaRing es alrededor del 50% de la de los anticonceptivos orales.

La exposición a EE fue 3,4 veces inferior con NuvaRing que con el parche transdérmico liberando 20 mcg de EE (Evra) y 2.1 veces menor que 30 mcg de EE.

Un estudio reciente encontró que la supresión ovárica entre las usuarias de NuvaRing fue significativamente mayor que entre las usuarias de GNL/ EE. Ninguna de los participantes en cada brazo del estudio tenían la ruptura del folículo o la presencia de un cuerpo lúteo.

Dos grandes estudios, multicéntricos se realizaron en Europa, EE.UU., y Canadá, otros dos aleatorizados, estudios de fase III, comparando NuvaRing con anticonceptivos orales también se llevaron a cabo en Europa y América Latina. Extensas revisiones de todos estos estudios fueron publicados por Roumen y Cochrane con una actualización en 2010. NuvaRing demostró consistentemente alta eficacia sin diferencias significativas con los anticonceptivos orales, con un Índice de Pearl (IP) entre 0.25-1.23 embarazos por 100 año-mujer, en los grandes estudios que incluyeron poco más de 3.000 usuarios de NuvaRing, comparable al Índice de Pearl observado de 0.99-1.19 embarazos por cada 100 mujeres-año observada en los grupos comparativos de los anticonceptivos orales (n=1.002 usuarias de anticonceptivos orales). Las tasas de continuación en la gran mayoría de los estudios han sido buenas, entre 71% y 75% a 1 año, similar a usuarias de la píldora.

Una de las características atractivas del anillo es la previsibilidad de sus patrones de sangrado. En general, en los ensayos comparativos, la incidencia de sangrado fue menor con el anillo (rango 2-6%) en comparación con los anticonceptivos orales (rango 3-12%). Varios trabajos han sido publicados con respecto al rango extendido de NuvaRing, además de la de 28 días, ciclo de 49 días (42 días de uso continuo (2 anillos) / 7 Días fuera), un ciclo de 91 días (84 días (3 anillos) / 7 días fuera) y 6 y 12 meses de uso continuo. En todos los estudios, una reducción de días de sangrado programados se observó pero con un aumento en los días de spotting, es una opción para las mujeres que estén dispuestas a tolerar cierto manchado irregular pero con reducción en el flujo menstrual.

Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron dolor de cabeza, vaginitis, leucorrea y náuseas. Sin embargo, estas quejas individuales se informaron con mínima frecuencia. Los abandonos debido a eventos adversos tenían entre 11% y 14% para los usuarios de NuvaRing, ligeramente más alta que las interrupciones entre usuarias de anticonceptivos orales (8,7-9,9%)

La única diferencia entre el NuvaRing y usuarias de anticonceptivos orales fueron los eventos locales como leucorrea, vaginitis, la incomodidad vaginal y eventos relacionados con el anillo (sensación de cuerpo extraño, problemas coitales, expulsiones).

La presión arterial se mantuvo sin cambios en la mayoría de los estudios. Un ligero aumento de peso de  $0,84 \pm 3,81$  kg en más de 13 ciclos de tratamiento se observó en un estudio no comparativo, mientras que en el ensayo comparativo entre NuvaRing y drospirenona/EE, los cambios fueron pequeños para ambos grupos sin diferencia significativa entre los métodos.

No se observaron efectos adversos sobre la histología endometrial evaluada después de 13 y 26 ciclos de uso. Todas las biopsias presentaron resultados normales, con atrofia o endometrio inactivo y cambios secretorios presentes en la mayoría de los ciclos.

Los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento fueron muy pocos. Dos usuarias tuvieron trombosis venosa profunda (TVP) aunque una de estas mujeres era heterocigota para el factor V de Leiden.

Los Criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, Cuarta edición (2009) afirma que la evidencia disponible indica que los anillos combinados tienen un perfil de seguridad comparable a los anticonceptivos orales combinados; por lo tanto, los mismos criterios de elegibilidad se aplican a ambos anillos y ACO.

El sitio en la vagina, donde se coloca el anillo es irrelevante para la absorción del fármaco, ya que cualquier parte del epitelio vaginal es igualmente capaz de permitir la transferencia de los esteroides en la sangre; sin embargo, el anillo debe insertarse lo suficientemente alto en la vagina, por comodidad de la paciente.

**Anillos sólo de progesterona:** El único anillo actualmente comercializado, es el liberador de progesterona micronizada (10 mg / día) para la lactancia materna (Progering, Laboratorios Andromaco, Santiago, Chile), que ha sido aprobado para su uso en Chile, Perú, Bolivia, República Dominicana, Ecuador, Guatemala y Panamá bajo el nombre comercial Progering.

Prolonga la amenorrea de la lactancia, que es un beneficio adicional para mujeres con anemia. Su vida útil es de 3 meses.

Anillos de Levonorgestrel y Nesterona se desarrollaron por el Programa Especial de Investigación, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana de la organización Mundial de la Salud (WHO) Con relevantes informes de alteraciones menstruales que condujeron a una tasa de abandono del 17,2% en 1 año. Además de reacciones eritematosas vaginales; los anillos de nesterona con un excelente perfil metabólico, que es eficaz cuando se administra por vía no oral. Ambas no existen para la comercialización.

### **Conclusiones**

Algunas de las ventajas de los anillos, lamentablemente no se han demostrado en ensayos clínicos. Uno de los objetivos fue que el no tener que acordarse de tomar una píldora todos los días, conduciría a un mejor cumplimiento y teóricamente mejor eficacia, pero ensayos comparativos con los anticonceptivos orales indican que ambos métodos tienen un rendimiento similar en este aspecto.

La ventaja teórica que la administración de EE por la vía vaginal tendría menos impacto en las proteínas del hígado, no pudo ser demostrada.

Desarrollar un anillo nesterona / E2, con un estrógeno menos potente, tiene la promesa de tener mucho menos impacto sobre el metabolismo hepático, y por lo tanto proporcionar anticoncepción más segura, sobre todo para las mujeres con sobrepeso y obesidad.

El tema del costo es siempre de suma importancia con el fin de asegurar la accesibilidad a las mujeres.

En general, la buena aceptabilidad del anillo se ha demostrado en una gran variedad de países y culturas de todo el mundo, sin embargo, tocar los genitales y la introducción de un objeto en la vagina puede ser un obstáculo para su utilización en algunas culturas.

Es importante entender y reconocer que no todos los métodos son para todas las mujeres y que las preferencias individuales siempre existirán.

Los anticonceptivos de acción prolongada, como implantes, dispositivos intrauterinos e inyectables son elegidos precisamente porque no requieren ninguna acción o control por el usuario. Por otra parte, muchas mujeres prefieren ser capaces de controlar su anticonceptivo. El anillo vaginal es una excelente opción para estas mujeres, sin embargo, no requiere una acción cotidiana como tomar una píldora anticonceptiva, otras mujeres prefieren métodos desvinculados al coito como los diafragmas.

Los anillos no se encuentran entre los métodos anticonceptivos más populares, en parte debido a la falta de una mejor promoción y en parte debido a su costo.

El desarrollo en un futuro de anillos de liberación de progesterona, que proporcionará la anticoncepción libre de estrógenos, así como anillos combinados en la que EE se sustituye por el estradiol, ambos con mayor duración de uso, 1-año aproximadamente, tienen el potencial para una mayor aceptación por parte del público.

Otro importante avance para el futuro es la doble protección vaginal para mujeres en riesgo tanto para enfermedades de transmisión sexual y embarazos no deseados.

Resumen realizado por:

Dra Olivia Paola Castro Vera

Medica del Servicio de Ginecología del Hospital Italiano