

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Levonorgestrel 52 mg intrauterine system efficacy and safety through 8 years of use”

Eficacia y seguridad del DIU de LNG 52 mg a los 8 años de uso

Nombre revisor: Ana Monfort Quintana. Hospital General de Villalba

1. - Artículo Original:

Creinin MD, Schreiber CA, Turok DK, Cwiak C, Chen BA, Olariu AI. Levonorgestrel 52 mg intrauterine system efficacy and safety through 8 years of use. Am J Obstet Gynecol. 2022 Dec;227(6):871.e1-871.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.022. Epub 2022 May 13. PMID: 35569516.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

El incremento en el empleo de métodos LARC supone beneficios por alargar el tiempo de prevención de gestación sin la necesidad de recambio de los dispositivos con los riesgos e inconvenientes que conlleva dicho procedimiento. Una mayor duración en el uso de los mismos es importante en las mujeres que no desean gestación a largo plazo. Prolongando la duración de los métodos LARC permite retrasar el recambio de los LARC.

Dentro de los LARC el DIU es el que tiene mayor duración de uso. El DIU LNG 52 mg prime dispositivo con una duración de 5 años inicial sin haber estudiado durante su desarrollo posible duración adicional. Un estudio demostró una duración mayor del dispositivo manteniéndose la eficacia durante 7 años. En 2016, Bayer realizó un estudio aprobando la duración del DIU Mirena a 6 años en el 2020 y posteriormente a 7 años en 2021. En el estudio se detallan los hallazgos con el uso del DIU LNG de 52 mg durante 8 años.

2.2 Metodología

Se trata de un estudio multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del uso de DIU LNG de 52 mg durante 10 años.

Se incluyen mujeres de entre 16 y 45 años que desean DIU hormonal como método de planificación familiar. Se organizan 4 visitas en el primer año y evaluaciones cada 6 meses posteriormente para confirmar la localización del DIU por ecografía, así como

test embarazo urinario en cada visita. Se pueden realizar consultas telefónicas cada 6 meses iniciando a los 9 meses de la inserción. En cada visita o contacto se le pregunta a la paciente si el DIU sigue siendo su método de planificación de elección.

Los resultados relacionados con la aprobación del producto para 3,5 y 6 años ya fueron publicados previamente. Los datos de eficacia y seguridad de este informe actual incluyen todos los resultados documentados desde el inicio del estudio en diciembre 2009 hasta el final en marzo 2021 con especial atención a los resultados obtenidos después de 6 años. Se evalúan los resultados de las participantes que hayan tenido al menos una visita de evaluación. Los análisis de eficacia y sangrado incluyeron pacientes con una duración máxima de seguimiento de 8 años. Los análisis de seguridad incluyeron cualquier evento adverso informado independientemente de la duración del uso. El resultado primario de un embarazo durante el tratamiento incluyó cualquier embarazo diagnosticado con una fecha de concepción desde la fecha de inserción hasta 7 días después de la retirada del mismo en pacientes con edades entre 16 y 35 años. Se calculan las tasas de gestación como el índice de Pearl, excluyendo los meses en los que las pacientes empleaban métodos adicionales. Se limitan los resultados de embarazo a partir del 7º año a las menores de 39 años al comienzo de cada año de uso. Se evalúan las tasas de amenorrea definida como la ausencia de sangrado o spotting en los 90 días antes del fin del año.

2.3 Resultados:

De las 1714 participantes a las que se les insertó DIU LNG 52 mg del estudio, 576 iniciaron el 7º año, 478 completaron el 7º año (380 eran menores de 39 años al inicio del año) y 343 completaron el 8º año (257 eran menores de 39 años al inicio del año). Once embarazos ocurrieron más allá de lo 8 años, 7 de los cuales fueron embarazos ectópicos.

Dos embarazos ocurrieron en el 7º año y ninguno en el 8º año. En el año 7, las tasas de embarazo para las 499 pacientes que entraban en ese año 7 y que eran menores de 35 años al inicio del estudio fueron similares a las tasas calculadas para las 465 participantes que tenían 39 años al comienzo del año de estudio. Sin embarazos en el año 8 y limitando el grupo de evaluación a solo pacientes de 39 años al comienzo del año del estudio no tuvo un impacto significativo.

El año 7 incluyó un embarazo ectópico con DIU intracavitario y un embarazo intrauterino a los 4 días tras retirada del DIU. Fue el único embarazo ocurrido en el estudio tras la retirada del DIU. La tasa de embarazo hasta el año 8 fue de 1,32%, sin el embarazo tras la retirada del DIU fue de 1,09%.

Los efectos adversos y reacciones hasta 10 años después de la colocación del DIU fueron registrados en 83 y 77 pacientes que completaron el uso del DIU 9 y 10 años respectivamente. El dato más frecuente reportado por encima de los 8 años entre las

1714 pacientes fue vulvovaginitis bacteriana (18,4%) o candidiásica (17,7%) e infección urinaria (18,3%). Estos eventos son también los más frecuentes en las usuarias de 7 y 8 años de duración. En 16 pacientes se diagnosticó EIP (0,9%), 4 de ellas durante los 6 primeros meses de inserción, 4 en los siguientes 6 meses y 0 a 2 por año a partir de entonces incluyendo 1 paciente en el año 7 y otra en el año 8. Los test de Chlamydia y gonorreas fueron negativos en las pacientes con infección en los años 7 y 8.

La discontinuidad en el uso del DIU fue más frecuente en pacientes que deseaban gestación (315, 18,4%) o por otras razones concretas (572, 33,4%) como pérdida de seguimiento, retirada del consentimiento, cambio de domicilio...pero no debido a complicaciones con el DIU o porque desearan otro método de planificación. Un 20% de estas pacientes durante un período de hasta 10 años de seguimiento, interrumpieron el uso del DIU:

- 44 pacientes (2,6%) retiraron el DIU por presentar sangrado
- 71 pacientes (4,1%) por expulsión del mismo. La mayoría en el primer año de inserción. En el año 7 y 8 3 de 576 (0,5%) y 2 de 477 (0,4%) respectivamente. De estas 29 (1,7%) presentaron una expulsión completa y 42 (2,5%) expulsión parcial. La expulsión ocurrió en 24 de 986 (2,4%) nulíparas y en 47 de 728 (6,5%) multíparas. Hubo 2 perforaciones (0,1%) que no fueron notificadas hasta un año después de la inserción.

Las tasas de amenorrea a los 7 y 8 años permanecieron estables en comparación con las tasas previas con tasas del 37% al 42% desde el año 3 al año 8. Las tasas de interrupción por sangrado permanecieron bajas (0,1% a 0,5%) del año 3 al año 5.

3.- Comentario:

Principales hallazgos:

El DIU LNG 52 mg permanece altamente efectivo con aproximadamente un 1% de embarazos en las usuarias con hasta 8 años continuos de uso. No se describieron problemas de seguridad en la prolongación de su uso. Las tasas de amenorrea permanecen estables entre los 3 y 8 años (40%) con baja tasa de discontinuidad por presentar sangrado (2,6%).

Los datos sobre la eficacia del DIU más allá de los 6 años de uso son limitados y no hay datos disponibles más allá de los 7 años.

El uso prolongado y seguro de los DIUS es ya conocido por otros dispositivos como el DIU de Cobre T380 con una duración de 10 años.

Como es de esperar en población sexualmente activa, la EIP ocurre, pero el número de infecciones nuevas por año permanece relativamente bajo. Un estudio previo reportó una tasa de 0,6% de EIP a los 5 años de DIU LNG 52 en pacientes multíparas con una

edad media mayor de 30 años. En el estudio actual la tasa de EIP permanece baja (0,9%) a los 10 años de uso del DIU.

La tasa de amenorrea es de aproximadamente un 40% y permanece estable con los años.

Implicaciones clínicas:

La evaluación farmacocinética demuestra una tasa de liberación de 9,8 microgramos por día después de 5 años de uso en el DIU quedando 26,3 mg en el DIU de LNG. Esto respaldan la capacidad del DIU para tener una duración de acción más prolongada.

Este estudio representa el mayor estudio prospectivo demostrando una alta eficacia hasta los 8 años de uso. Adicionalmente el DIU LNG 52 mg tiene mayores tasas de amenorrea, menor sangrado y menor sangrado irregular en los 5 primeros años de uso en comparación con otros DIUS de dosis menores. Así mismo el estudio encontró que estos resultados favorables con respecto al patrón de sangrado permanecían estables hasta los 8 años de uso.

La perforación en este estudio se notificó en el primer año de inserción y se relación con el proceso de implantación del DIU. Así mismo la expulsión del DIU ocurrió en la mayoría de los casos en el primer año de inserción. Por tanto, un tiempo menor en la duración de los dispositivos implica mayor riesgo de perforación y expulsión, así como dolor por el procedimiento de recambio del DIU.

El DIU es el 3er método reversible de planificación más empleado en USA (15,9% de usuarias). Estos hallazgos de mayor duración de uso y su alta eficacia pueden suponer un incremento en su uso.

Implicaciones de la investigación:

El estudio fue diseñado para demostrar la eficacia a los 10 años de uso duplicando la indicación inicial de 5 años. No hubo diferencias significativas si las pacientes eran menores de 35 o menores de 40 años en el momento de iniciar el estudio. Los resultados sugieren que el DIU LNG 52 permanece siendo efectivo más allá de los 8 años. Sin embargo, la posibilidad de realizar un estudio mayor con participantes jóvenes no es posible dado que presentarán deseos de gestación e interrumpirán el uso del DIU.

Fortalezas y limitaciones:

Es un estudio en el que sólo participan pacientes de USA e incluyen un amplio rango de personas que solicitan métodos de planificación. Mas del 50% eran nulíparas. Sin embargo, al incluir una gran proporción de participantes jóvenes sin hijos en un estudio a largo plazo conlleva a altas tasas de abandono debido a su deseo de gestación, quedando una población en los últimos años del estudio con una edad media superior. A pesar de que el 91% de las pacientes eran menores de 35 años al inicio del estudio, el 60% eran menores de 35 años al inicio del año 7 y 52% menores

de 35 al inicio del año 8. Este envejecimiento natural y esperado de la población de estudio llevó a que menos pacientes pudieran ser seleccionadas para el estudio con el objeto de revisar la eficacia de acuerdo a los requisitos para el análisis a los 7 y 8 años. Sin embargo los resultados obtenidos permanecen generalizables a toda la población de USA.

Conclusiones:

Estos resultados demuestran que el DIU de LNG de 52mg es altamente efectivo a los 8 años de uso continuo y que tiene un excelente perfil de seguridad que se extiende hasta los 10 años de uso.