

Seguridad y eficacia de los métodos de regulación de la fecundidad: un decenio de investigación*

D.C.G. Skegg¹

En 1985 se puso en marcha un proyecto internacional para llenar un vacío evidente en la vigilancia poscomercialización de los métodos de regulación de la fecundidad. El Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana, copatrocinado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, el Fondo de Población de las Naciones Unidas, el Banco Mundial y la OMS, estableció un nuevo grupo de estudio con ese fin. Se determinaron temas prioritarios de investigación y se iniciaron estudios epidemiológicos, que abarcaron un total de 47 países, en su mayoría del mundo en desarrollo. Se han logrado avances importantes, especialmente en lo relativo a definir los efectos beneficiosos y los posibles efectos adversos de los anticonceptivos orales en cuanto al riesgo de neoplasia; demostrar que el anticonceptivo inyectable de acetato de medroxiprogesterona de liberación retardada protege contra el cáncer endometrial y no aumenta el riesgo general de cáncer de mama; aclarar cuáles son los grupos de mujeres más propensas a sufrir las poco frecuentes complicaciones cardiovasculares asociadas a los anticonceptivos orales (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolia venosa); y establecer la eficacia y la seguridad a largo plazo de los dispositivos intrauterinos. La investigación ya ha tenido una influencia significativa en las políticas y prácticas de planificación familiar. La valoración crítica de este proyecto, que ha contado con escasa financiación, confirma el valor de las investigaciones orientadas a objetivos precisos. También ilustra el potencial de una colaboración que tiende puentes sobre la división mundial entre países en desarrollo y países desarrollados

Artículo publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77** (9): 713–721.

Introducción

En 1984, una conferencia internacional sobre población celebrada en México instó a los gobiernos y a los organismos de financiación a destinar más recursos para la investigación sobre reproducción humana y regulación de la fecundidad. Una de las necesidades que allí se destacaron fue la de realizar «estudios epidemiológicos sobre los efectos médicos adversos y beneficiosos de los agentes reguladores de la fecundidad a corto y a largo plazo» (1). A ello respondió el Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana, creado por la OMS y ahora copatrocinado por el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, el Fondo de Población de las Naciones Unidas, el Banco Mundial y la OMS. El Programa Especial constituyó un nuevo Grupo Especial sobre Seguridad y Eficacia de los Métodos de Regulación de la Fecundidad. Otros grupos especiales encargados de estudiar métodos específicos habían realizado con anterioridad investigaciones en este campo (2), pero se decidió obtener más información epidemiológica y bioestadística para evaluar los problemas de seguridad

y eficacia que surgen después de autorizarse la comercialización de un método (3).

Se publican a menudo declaraciones sobre la existencia de lagunas en los conocimientos y en las estrategias de investigación de los estudios de población, pero pocas veces se hacen análisis críticos de los resultados de los programas, incluidos sus éxitos y fracasos. Durante la década transcurrida desde que se puso en marcha este programa de investigación, el nuevo grupo especial (que ha cambiado de nombre dos veces) ha sido responsable de la publicación de más de 200 artículos científicos. El objeto de este análisis no es documentar todo este trabajo de investigación, sino describir el proceso seguido y sus hallazgos más importantes. Se ha intentado asimismo evaluar la repercusión de los estudios en las políticas y prácticas de planificación familiar. Se alega en ocasiones que las investigaciones orientadas a objetivos precisos están abocadas al fracaso, y que los avances significativos en los conocimientos derivan casi siempre de estudios iniciados por los investigadores. ¿En qué medida ha logrado esta iniciativa sus propósitos?

Selección de los temas prioritarios

En febrero de 1985 se reunió por vez primera un comité directivo del nuevo grupo especial. Lo integraban 13 científicos procedentes de países en desarrollo y países desarrollados, así como representantes de otros organismos que apoyan y llevan a cabo

* Un artículo de opinión basado en este análisis se publicó en *Lancet*, 1998, **351**: 1952–1954.

¹ Professor of Preventive and Social Medicine, University of Otago, P.O. Box 913, Dunedin, Nueva Zelanda. El Profesor Skegg ha trabajado en varias ocasiones como consultor y asesor temporal del Programa Especial PNUD/FNUAP/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana.

estudios sobre reproducción humana. Tras analizar la información publicada y las investigaciones en curso, el comité elaboró una lista de más de cien preguntas sobre la seguridad o eficacia de los métodos de regulación de la fecundidad utilizados en la actualidad.

Se concedió prioridad a las investigaciones de interés para los países en desarrollo, ya que la mayor parte de los estudios anteriores se habían realizado en Europa occidental o en los Estados Unidos. También se adoptaron como criterios de selección la viabilidad y el costo previsto de los proyectos, así como la probabilidad de que otros organismos los emprendieran. Los miembros del comité presentaron sus opiniones acerca de los temas que merecían atención inmediata. Tras discutir y debatir los posibles proyectos, el comité identificó nueve áreas prioritarias para la investigación, como se muestra en la tabla 1.

Aplicación de la estrategia de investigación

Se emplearon diversos métodos para abordar las investigaciones prioritarias. Con objeto de responder a las preguntas sobre anticonceptivos hormonales y riesgo de cáncer, particularmente en los países en desarrollo, el grupo especial asumió la responsabilidad de un estudio multicéntrico de casos y controles actualmente en curso: el Estudio en Colaboración de la OMS sobre Neoplasia y Anticonceptivos Hormonales (4). En otros casos, se llevaron a cabo proyectos piloto antes de emprender nuevos estudios multicéntricos, como el Estudio en Colaboración de la OMS sobre Enfermedades Cardiovasculares y Anticoncepción Hormonal (5). La mayor parte de estos estudios se llevaron a cabo en centros de países en desarrollo y de países desarrollados, y muchos hicieron uso de la red de centros colaboradores ya establecida, una característica del Programa Especial. En otros casos se destinaron fondos a grupos de investigación que no estaban previamente asociados

al Programa Especial y que tuvieron la oportunidad de responder a preguntas de interés. Se reparó en que algunas cuestiones importantes, como la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria en portadoras de dispositivos intrauterinos (DIU), podrían elucidarse mediante el análisis de las bases de datos de ensayos clínicos (6).

Se colaboró con otros organismos dedicados a la investigación en reproducción humana. Por ejemplo, se llevó a cabo un importante estudio sobre vigilancia poscomercialización del nuevo anticonceptivo implantable Norplant en colaboración con Family Health International y el Consejo de Población. El Estudio en Colaboración de la OMS sobre Enfermedades Cardiovasculares y Anticoncepción Hormonal fue parcialmente financiado por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

La estrategia de investigación ha sido objeto de revisiones periódicas y de modificaciones – bien porque las líneas de investigación resultaron improductivas o por la aparición de nuevos problemas. Por ejemplo, tras una reunión especial celebrada en 1987 se emprendieron estudios para evaluar las posibles interacciones entre los métodos anticonceptivos y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (7). La preocupación por una posible relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata, surgida a raíz de la publicación de unos informes estadounidenses (8), indujo al grupo especial a apoyar nuevos estudios epidemiológicos aún en curso.

Valoración crítica de los hallazgos

En el presente artículo se resumen algunos de los principales logros del grupo especial, empezando por las áreas de investigación que se identificaron como prioritarias (tabla 1).

- Se llevó a cabo un amplio estudio de cohortes en siete centros de cinco países, para evaluar el crecimiento y desarrollo de los lactantes cuyas madres utilizaron durante la lactancia anticonceptivos que sólo contenían progestágeno. Se comparó a los hijos de mujeres que habían optado por píldoras, inyecciones o implantes que contenían sólo progestágeno con los de mujeres que habían elegido métodos anticonceptivos no hormonales. Según los resultados del seguimiento de las 2466 parejas de madre e hijo hasta el primer año de edad, los anticonceptivos que sólo contienen progestágeno no tienen efectos adversos sobre el crecimiento o el desarrollo del lactante (9, 10).
- Con objeto de elucidar la relación entre los DIU y la enfermedad pélvica inflamatoria, se analizaron los datos de 12 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, así como de un estudio piloto no aleatorizado – todos ellos habían sido llevados a cabo por la OMS desde 1975 (6). La incidencia global de enfermedad pélvica inflamatoria después de 22 908 implantaciones de DIU fue de sólo 1,6 por 1000 años-mujer. El riesgo se concentraba sobre todo en los 20 días siguientes a la

Tabla 1. Temas prioritarios de investigación identificados en 1985

1. Uso de anticonceptivos durante la lactancia – efectos sobre la salud del lactante
2. Enfermedad pélvica inflamatoria y anticoncepción
3. Enfermedades cardiovasculares y anticoncepción hormonal
4. Cáncer y anticoncepción hormonal
5. Interacciones entre el uso de anticonceptivos y enfermedades
6. Morbilidad por esterilización femenina
7. Morbilidad por aborto inducido
8. Seguridad de Norplant
9. Seguridad y eficacia del DIU

implantación, y luego se mantenía bajo y constante durante un seguimiento máximo de ocho años.

- El Estudio en Colaboración de la OMS sobre Enfermedades Cardiovasculares y Anticoncepción Hormonal se concibió para evaluar si los anticonceptivos orales modernos (que contienen dosis más bajas de estrógenos y progestágenos que los estudiados inicialmente), utilizados con arreglo a las prácticas de prescripción vigentes, incrementan el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o tromboembolia venosa. Otro objetivo básico consistía en determinar si algunos de los riesgos identificados en Europa estaban también presentes en los países en desarrollo. Con las entrevistas a gran número de mujeres también se esperaba definir riesgos en subpoblaciones, como la de antiguas usuarias de anticonceptivos orales o la de mujeres con otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, y determinar si dichos riesgos variaban con la composición de los anticonceptivos orales. Este estudio de casos y controles y base hospitalaria se llevó a cabo en 21 centros de África, Asia, Europa y América Latina.

Los informes publicados sobre el infarto de miocardio (11), los accidentes cerebrovasculares isquémicos (12), los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (13) y la tromboembolia venosa (14) aportan el conjunto más completo de datos disponibles en la actualidad acerca de estas complicaciones poco frecuentes de la anticoncepción oral. Las estimaciones globales de los riesgos relativos eran similares para los países en desarrollo y para Europa. El riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular aumentaba sobre todo en las mujeres de más edad fumadoras, y también era mayor en aquellas con antecedentes de hipertensión arterial o en las que no se había medido la presión arterial antes de empezar a tomar anticonceptivos orales (11–13). Con respecto a la tromboembolia venosa, se observó por vez primera que el riesgo era mayor entre las usuarias de anticonceptivos orales que contenían los progestágenos de tercera generación desogestrel o gestodeno, en lugar de levonorgestrel (15).

- El Estudio en Colaboración de la OMS sobre Neoplasias y Anticonceptivos Hormonales fue un estudio de casos y controles de base hospitalaria, que se llevó a cabo en ocho países en desarrollo y tres países desarrollados con objeto de determinar la influencia de varios anticonceptivos hormonales sobre el riesgo de cáncer de mama, de útero (cuerpo y cuello), de ovario y del sistema hepatobiliar (4). Se entrevistó a casi 10 000 mujeres con cáncer y a casi 20 000 controles. Los más de 50 informes publicados sobre este estudio han aportado información acerca de la seguridad de los anticonceptivos orales e inyectables, así como de otros factores que influyen en el riesgo de cáncer, como la paridad, la lactancia y la conducta sexual. Se resumen en el presente artículo algunos resultados fundamentales.

Se comprobó que los anticonceptivos orales combinados tenían un efecto protector frente al cáncer de ovario (16) y de endometrio (17). El riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres que habían tomado en el pasado anticonceptivos orales estaba próximo a 1,0, pero parecía haber cierto aumento del riesgo entre las que estaban tomándolos en ese momento o lo habían hecho recientemente (18). Tanto el riesgo de carcinoma de células escamosas (19) como el de adenocarcinoma (20) del cuello uterino aumentaban con la duración de la anticoncepción oral: se llegó a la conclusión de que podía existir una relación causal entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer cervicouterino. No se observó que los anticonceptivos orales aumentaran el riesgo de cáncer de hígado (21) o de vesícula biliar (22). Excepto en el caso de cáncer hepático, los resultados obtenidos indican que el efecto de los anticonceptivos orales sobre el riesgo de neoplasia es similar en los países en desarrollo y el mundo desarrollado (4).

Este estudio también proporcionó la información más amplia disponible en la actualidad sobre la relación entre el anticonceptivo inyectable de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) de liberación retardada y el riesgo de cáncer en la mujer (23). Se comprobó que el DMPA tiene un efecto protector frente al cáncer de endometrio (24) que parece ser por lo menos tan potente como el de los anticonceptivos orales combinados. No se observó que el DMPA modificara el riesgo de neoplasia cervicouterina invasiva (25), ovárica (26) o hepática (27). Aunque algunos resultados apuntan a un mayor riesgo de cáncer de mama en las usuarias recientes (o actuales) de DMPA, el riesgo global de padecerlo no aumenta de forma significativa (28, 29).

- El grupo especial identificó varias enfermedades prevalentes en países en desarrollo que podrían verse afectadas por el uso de anticonceptivos. Se concedió prioridad a la anemia, muy frecuente en los países en desarrollo. Se piensa que la anticoncepción reduce el riesgo de anemia ferropénica al disminuir el número de embarazos y aumentar el intervalo entre ellos, pero también los métodos individuales de regulación de la fecundidad pueden modificar los niveles de hierro sérico por sus efectos sobre el sangrado menstrual. Esta cuestión se analizó en un estudio llevado a cabo en 2507 mujeres de siete países, en el que se determinaron la hemoglobinemia y la ferritinemia en grupos de mujeres que usaban anticonceptivos de diversos tipos o que se iniciaban en la anticoncepción (30). Los resultados del estudio demostraron que los anticonceptivos hormonales tenían un mayor efecto beneficioso sobre la hemoglobinemia que los DIU. El grupo especial ha apoyado también investigaciones sobre anticoncepción oral en mujeres con esquistosomiasis (31), y están en curso otros estudios sobre la hepatitis B, el lupus eritematoso sistémico y la intolerancia a la glucosa (32).

- La esterilización femenina es un método de regulación de la fecundidad muy difundido, pero tanto su eficacia como los riesgos que entraña dependen del entorno sanitario en el que se realice la intervención. El grupo especial colaboró con la Federación Mundial para la Promoción de la Contracepción Quirúrgica Voluntaria en la evaluación de un plan de vigilancia destinado a identificar las causas prevenibles de morbilidad y mortalidad tras la esterilización quirúrgica en distintos ámbitos. En un estudio de seguimiento llevado a cabo en China se evaluó un método alternativo de esterilización consistente en la inyección transcervical a ciegas de una pomada de fenolatabrina; la tasa de fracasos fue considerable (33).
- Con objeto de definir las consecuencias de los abortos peligrosos, se desarrollaron un protocolo y un cuestionario para estudios descriptivos de base hospitalaria sobre la morbilidad y la mortalidad debidas a abortos inducidos (y su costo para los sistemas sanitarios). El método general había sido desarrollado años antes por el Programa Especial (34). Los estudios se llevaron a cabo en 10 países (47 hospitales) de África, Asia y América Latina, y se informó de los resultados en cada uno de los países (35).
- La vigilancia poscomercialización de Norplant, un nuevo anticonceptivo implantable, se concibió con el propósito de detectar todo efecto secundario importante a corto o medio plazo que no hubiera sido descubierto en los ensayos clínicos. En 32 centros de planificación familiar de ocho países en desarrollo, se siguió durante un máximo de cinco años a una cifra aproximada de 8000 usuarias de Norplant y 8000 controles (mujeres que optaron por el DIU o por la esterilización), independientemente de que se produjeran cambios en el método anticonceptivo. Se logró el objetivo de acumular 25 000 años-mujer de observación en mujeres que estaban utilizando Norplant en ese momento, con una tasa global de seguimiento del 96% aproximadamente (32). El estudio confirmó la gran eficacia de Norplant y aportó muchos datos a favor de su seguridad (36).
- En ensayos controlados y aleatorizados se evaluaron varios modelos nuevos de DIU. Tuvo especial importancia la observación ampliada de mujeres portadoras de dos modelos que contenían cobre – TCu380A y TCu220C (37). Después de 12 años, las tasas acumulativas de embarazo (intrauterino o ectópico) para estos dispositivos eran sólo de 2,2 y 7,6 por cada 100 mujeres, respectivamente. La tasa total de retirada del DIU (la mayor parte por dolor o hemorragia) era del 6% aproximadamente el primer año, y descendía a un 4% anual aproximadamente para cada dispositivo en un seguimiento hasta de 12 años. Se concluyó que ambos dispositivos eran seguros y eficaces durante un mínimo de 12 años de uso; la baja tasa de embarazos del modelo TCu380A era comparable

a la registrada en los Estados Unidos en mujeres sometidas a esterilización (38).

Además de las áreas prioritarias iniciales, también se han completado otras investigaciones tales como un estudio de vinculación de registros médicos según el cual la vasectomía no aumenta el riesgo de cáncer testicular (39), un estudio que proporcionó los primeros datos sobre el efecto protector del DMPA frente a los fibromas uterinos (40), y un ensayo clínico controlado sobre los efectos hormonales de los anticonceptivos orales en el bienestar y la vida sexual (41).

Repercusión en las políticas y prácticas de planificación familiar

Un programa de investigación sobre regulación de la fecundidad puede evaluarse no sólo por sus contribuciones al conocimiento científico, sino también — y con mayor trascendencia — por su influjo en las políticas y en la mejora de las posibilidades que se ofrecen a hombres y mujeres. Dado que los estudios llevados a cabo por el grupo especial tenían por objeto aportar respuestas a preguntas no resueltas, es razonable preguntarse cuál ha sido su repercusión práctica.

En algunos casos, el resultado más importante de la investigación ha sido confirmar la seguridad de los métodos existentes de regulación de la fecundidad. Por ejemplo, el amplio estudio de seguimiento de niños alimentados al pecho demostró que no existe razón aparente para denegar a las mujeres lactantes el uso de anticonceptivos que contienen sólo progestágenos (9, 10). Durante la década de 1980 existía gran preocupación por la posible influencia de los anticonceptivos orales sobre el riesgo de neoplasia, en particular de cáncer de mama. Basándose en la nueva información aportada por el Estudio en Colaboración de la OMS sobre Neoplasia y Anticonceptivos Hormonales, sobre todo la procedente de los países en desarrollo, un Grupo Científico de la OMS pudo recomendar que no se introdujeran cambios en las políticas de planificación familiar (42). La vigilancia poscomercialización de Norplant ha confirmado la seguridad de este nuevo método anticonceptivo (36).

Los estudios descriptivos sobre morbilidad y mortalidad por abortos peligrosos se presentaron en talleres nacionales con participación de funcionarios gubernamentales. La información ofrecida puede respaldar la recomendación de desarrollar políticas sociales y legales que reducirían la carga de abortos peligrosos. Hasta el momento, el efecto más tangible de las investigaciones ha consistido en resaltar la necesidad de mejorar la asistencia después del aborto (incluido el asesoramiento sobre planificación familiar) en varios países.

La investigación sobre el DMPA y el cáncer ya ha dado origen a una importante actividad normativa. Aunque este anticonceptivo inyectable empezó a utilizarse en muchos países en la década de 1960, en

otros fue denegado porque no había sido autorizado en el país responsable de su fabricación, los Estados Unidos. Esto se debió fundamentalmente a que los estudios en perros de raza *beagle* habían suscitado la preocupación de que el DMPA aumentara el riesgo de cáncer de mama (23). En 1992, el Comité Consultivo sobre Fármacos para la Fecundidad y la Salud Materna de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos analizó los resultados tranquilizadores del estudio de la OMS (28), así como los de otro estudio de Nueva Zelanda que había sido parcialmente financiado por el grupo especial (43). Ulteriormente, la FDA aprobó el uso del DMPA como anticonceptivo en los Estados Unidos.

Los estudios sobre los DIU también tuvieron hondas repercusiones en las políticas y las prácticas. En la década de 1980, la preocupación por la relación entre los DIU y la enfermedad pélvica inflamatoria provocó un importante descenso del uso de estos dispositivos en algunos países. En los Estados Unidos, en donde dos fabricantes dejaron de comercializar los DIU (44), el número de mujeres usuarias de este método disminuyó de 2,2 millones en 1982 a 0,7 millones en 1988 (45). El análisis de los abundantes datos aportados por los ensayos clínicos de la OMS demostró que, con una selección apropiada de las usuarias de DIU, la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria era muy baja (6). Además, dado que este pequeño riesgo quedaba limitado fundamentalmente a los 20 primeros días después de la implantación, quedó claro que debía abandonarse la práctica frecuente de sustituir el DIU cada cierto tiempo.

El seguimiento continuado de las mujeres en los ensayos clínicos, controlados y aleatorizados, de la OMS sobre DIU que contienen cobre confirmó la eficacia y seguridad de estos dispositivos durante periodos prolongados. La vida útil aprobada por los organismos de reglamentación, que anteriormente era de sólo dos años, fue aumentando progresivamente. En 1994, la FDA aprobó las declaraciones que atribuían una eficacia y una seguridad de 10 años para el dispositivo TCu380A.

La confirmación de que los nuevos DIU que contienen cobre eran más eficaces que los dispositivos antiguos provocó un cambio muy importante en China, el mayor mercado mundial de DIU. La Comisión Estatal de Planificación Familiar decidió abandonar la adquisición de DIU de acero, pese a que sus costos de fabricación eran muy inferiores, y recomendar a las industrias que dejaran de producirlos desde enero de 1993 (46). Esta decisión fue consecuencia de un análisis de costos y beneficios que tuvo en cuenta los costos directos soportados por los individuos (o familias) y la sociedad como consecuencia de los embarazos no planificados, debidos al fallo de los DIU de anillo de acero inoxidable que se utilizaban en China. Se estimó que si todos los DIU implantados desde 1993 en adelante hubiesen sido los nuevos dispositivos que contienen cobre en lugar de los anillos de acero inoxidable, el efecto neto en los 10 años siguientes habría sido

impedir 41 millones de embarazos – cuyas consecuencias fueron 26 millones de abortos inducidos, 1 millón de abortos espontáneos o mortinatos y 14 millones de nacidos vivos (46).

Los resultados del Estudio en Colaboración de la OMS sobre Enfermedades Cardiovasculares y Anticoncepción Hormonal también tuvieron importantes consecuencias prácticas. Los nuevos datos indicativos de que los anticonceptivos orales que contienen los progestágenos de tercera generación desogestrel o gestodeno aumentan el riesgo de tromboembolia venosa (15) suscitó mucha controversia, pero esta observación se confirmó en varios estudios y ha llevado a los organismos de reglamentación de algunos países a publicar recomendaciones (47, 48).

Es probable que los resultados relativos al infarto de miocardio (11) y a los accidentes cerebrovasculares (12, 13) tengan mayor importancia desde el punto de vista de la salud pública. Demuestran que las advertencias anteriores sobre el uso de anticonceptivos orales combinados, especialmente en las mujeres de más edad y fumadoras, también son aplicables a las mujeres que utilizan formulaciones de dosis bajas – incluidas las de países en desarrollo. Un aspecto sorprendente de los resultados relativos tanto al infarto de miocardio como a los accidentes cerebrovasculares isquémicos fue el aumento del riesgo entre las mujeres a quienes no se había medido la presión arterial antes de iniciar la fase de anticoncepción oral en la que se encontraban. Este hallazgo exigirá revisar las pautas existentes para el suministro de anticonceptivos orales en algunos países.

Importancia relativa de los resultados de las investigaciones

Para calibrar la importancia de esta investigación se llevó a cabo una encuesta oficiosa. El método consistió en una adaptación del utilizado por Venning para elaborar una lista de reacciones adversas importantes a fármacos (49). En junio de 1997 se remitió una carta a representantes de 10 organizaciones relevantes interesadas en la planificación familiar (excluida la OMS), así como a 10 expertos internacionales de países desarrollados y en desarrollo. La carta no revelaba el motivo específico de la encuesta, pero explicaba que su propósito era identificar los avances más importantes de la última década en los conocimientos obtenidos de estudios epidemiológicos sobre los riesgos, los beneficios y la eficacia de los métodos de regulación de la fecundidad (anticoncepción, esterilización masculina o femenina, y aborto). Se solicitó a los 20 expertos que nombraran los cinco avances más importantes en los conocimientos sobre este campo, de interés para las políticas o prácticas de planificación familiar, desde 1985.

Los 20 expertos respondieron y en la tabla 2 se muestran los avances citados por al menos cuatro de

Tabla 2. Avances importantes en los conocimientos sobre seguridad y eficacia de los métodos de regulación de la fecundidad, enumerados por un cuadro de expertos

Tema	Número de expertos que respondieron
Anticonceptivos orales y cáncer (beneficios y riesgos)	11
Anticonceptivos orales y enfermedades cardiovasculares	11
Anticonceptivos orales y cáncer de mama (relación limitada)	8
DMPA y cáncer de mama (relación limitada)	8
Eficacia del preservativo contra la transmisión del VIH	7
Eficacia de la esterilización femenina (incidencia de fracasos)	6
Seguridad y eficacia de la mifepristona	6
DIU y enfermedad pélvica inflamatoria (clarificación)	4
Idoneidad de los DIU que contienen cobre para uso prolongado	4
Anticonceptivos orales de tercera generación y tromboembolia venosa	4

los encuestados. Siete de los 10 considerados más importantes son avances en los cuales el Grupo Especial sobre Seguridad y Eficacia de los Métodos de Regulación de la Fecundidad desempeñó un papel primordial.

Al referirse al mejor conocimiento de la relación entre los anticonceptivos orales y los riesgos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, algunos de los expertos mencionaron la importancia de los nuevos datos sobre países en desarrollo. Dichos datos proceden casi en su totalidad de los estudios en colaboración realizados por la OMS. En el caso de las enfermedades cardiovasculares, el estudio de la OMS proporcionó también la información más amplia disponible hasta el momento a escala mundial. La confirmación de la relación limitada entre los anticonceptivos orales y el cáncer de mama se basó en muchas investigaciones (incluido el estudio de la OMS), y varios de los expertos encuestados citaron el nuevo análisis en colaboración de esos datos (50). La nueva información sobre el DMPA y el cáncer de mama, que varios de los expertos vincularon a la decisión de la FDA, procedía por entero del estudio de la OMS y de otra investigación que había sido parcialmente financiada por el grupo especial. Ya se ha descrito el papel desempeñado por el grupo especial en elucidar la relación entre DIU y enfermedad pélvica inflamatoria, establecer la eficacia y seguridad de los DIU que contienen cobre para uso prolongado, e identificar el mayor riesgo de tromboembolia venosa con los anticonceptivos orales de tercera generación.

Cabe señalar, además, que otro componente del Programa Especial, el Grupo Especial sobre Métodos Postovulatorios de Regulación de la Fecundidad, ha contribuido significativamente a los conocimientos sobre pautas seguras y eficaces para la anticoncepción y el aborto de emergencia con mifepristona (51).

Discusión

La posibilidad de liberarse de una fecundidad excesiva ha sido calificada de «quinta liberación», teniendo en cuenta que sucede a las libertades de expresión y culto, y a la liberación de necesidades y temores (52). Para ejercer esta libertad, las mujeres y sus parejas necesitan acceder a servicios de planificación familiar eficaces y seguros. Riesgos que serían aceptables en el tratamiento de una enfermedad grave no lo son para la regulación de la fecundidad en parejas jóvenes y sanas. La eficacia y los efectos secundarios frecuentes a corto plazo de los anticonceptivos se estudian inicialmente en los ensayos clínicos de nuevos fármacos y dispositivos. Para obtener información fiable sobre su eficacia en la práctica y sobre los riesgos poco frecuentes o tardíos son necesarios estudios epidemiológicos. Aunque se habían realizado importantes trabajos sobre los anticonceptivos orales, sobre todo en el Reino Unido, las investigaciones eran muy escasas antes de mediados de los ochenta. Por ello, una comisión pública de investigación, constituida en los Estados Unidos para asesorar sobre la seguridad del DMPA, criticó severamente esta carencia de estudios (53).

El programa de investigación objeto del presente análisis fue un intento de colmar esta laguna. A lo largo de 10 años, la iniciativa ha generado abundante información científica que ya ha tenido una repercusión significativa sobre las políticas y prácticas de planificación familiar. Entre sus contribuciones revisten especial importancia los trabajos sobre anticonceptivos hormonales y cáncer, sobre anticonceptivos hormonales y enfermedades cardiovasculares, y sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los DIU.

El éxito de esta iniciativa demuestra el potencial de la investigación en colaboración, que tiende puentes sobre la «división mundial» entre países en desarrollo y países desarrollados (54). En los estudios que aquí se analizan participaron científicos de 47 países. Casi todos los trabajos anteriores sobre seguridad y eficacia de los métodos de regulación de la fecundidad se habían realizado en un solo país, la mayoría de ellos en los Estados Unidos o el Reino Unido. Por ejemplo, de los 19 estudios de casos y controles y de cohortes sobre anticonceptivos orales e infarto de miocardio citados recientemente (11), 17 se llevaron a cabo en esos dos países; los demás procedían de Italia y Yugoslavia (1983–1986). En un análisis de los estudios sobre vasectomía y riesgo de cáncer de próstata (8), los nueve estudios procedían del mismo país (Estados Unidos).

Los estudios internacionales plantean dificultades de tipo organizativo, pero ofrecen varias ventajas. En primer lugar, permiten reclutar a un número de sujetos lo bastante grande como para obtener información fiable sobre efectos secundarios poco frecuentes. En segundo lugar, la participación de países en desarrollo significa que es más probable que los resultados sean aplicables a personas que viven fuera de Europa o de los Estados Unidos. En

tercer lugar, el reclutamiento de sujetos procedentes de distintos ámbitos puede ser fundamental si la finalidad de los estudios es detectar algunos efectos importantes. Esta ventaja queda demostrada por un excelente estudio de casos y controles sobre accidentes cerebrovasculares en mujeres de los Estados Unidos (55), cuyos resultados podían interpretarse como una demostración de que los anticonceptivos orales con pequeñas dosis de estrógenos no aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular. Una explicación más probable de los tranquilizadores resultados de este estudio es que los anticonceptivos orales habían sido utilizados casi exclusivamente por mujeres jóvenes sin hipertensión ni diabetes. En el estudio en colaboración de la OMS, el aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares en mujeres que utilizaban anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógeno era más manifiesto en los países en desarrollo que en Europa, diferencia que probablemente refleje el uso de anticonceptivos orales por mujeres con otros factores de riesgo cardiovascular (12, 13).

La OMS se encuentra probablemente en una situación excepcional para consolidar esta asociación mundial para la investigación. Pero este programa demuestra además el valor de los estudios orientados a objetivos precisos. Los temas prioritarios seleccionados en 1985 demostraron ser temas de investigación capaces de aportar datos de gran importancia práctica. El éxito ulterior de la iniciativa obedeció probablemente a varios factores. En primer lugar, existió un compromiso institucional a largo plazo. Mientras muchos organismos de financiación esperan que los proyectos se completen en 3 a 5 años, la investigación epidemiológica exige a menudo periodos más prolongados. Por ello, se planeó en 1985 el Estudio en Colaboración de la OMS sobre Enfermedades Cardiovasculares y Anticoncepción Hormonal; a principios de 1987 ya se habían visitado los posibles centros colaboradores y se habían desarrollado un protocolo y un cuestionario para el estudio piloto (de 9 a 18 meses de duración) (5); la fase principal de recogida de datos comenzó en 1989, y entre 1995 y 1997 se publicaron informes fundamentales (11-15).

Otro factor contributivo fue la estrecha supervisión de los estudios por parte de un comité directivo de científicos independientes y una secretaria con experiencia en las disciplinas científicas pertinentes. Aunque algunos estudios que recibieron financiación se realizaron fundamentalmente en régimen externo, la mayoría fueron coordinados por la secretaria ubicada en Ginebra. Para los grandes estudios en colaboración sobre cáncer y sobre enfermedades cardiovasculares se constituyeron nuevos centros de coordinación en Seattle, Estados Unidos, y Londres, Inglaterra, respectivamente. El hecho de que en muchos estudios participara la misma red de centros colaboradores mejoró sin duda la calidad de la investigación.

La participación de los centros colaboradores contribuyó a reforzar la capacidad investigadora en muchos países en desarrollo. Se crearon puestos de

formación; por ejemplo, 10 personas en prácticas, procedentes de seis países, trabajaron en el centro de coordinación de Seattle. Además de los proyectos de investigación que dirigió, el Programa Especial hizo también otras contribuciones. Brindó asesoramiento técnico a países y organizaciones, y convocó reuniones de consenso sobre cuestiones importantes como las normas de seguridad para los anticonceptivos esteroideos (56), la infección por el VIH y la anticoncepción (7), los anticonceptivos orales y las neoplasias (42), el DMPA y el cáncer (23), la vasectomía y los cánceres de próstata y testículo (57), y las nuevas técnicas de esterilización femenina (58). Se organizaron cursos sobre epidemiología de la salud reproductiva en los países en desarrollo. Entre 1985 y 1994, el gasto total en todas las actividades del grupo especial (incluidos la financiación de las investigaciones y los costos centrales) ascendió a sólo 1,5 millones de dólares anuales aproximadamente.

No todas las iniciativas emprendidas tuvieron éxito. Por diversas razones, se logró menos de lo esperado en las investigaciones sobre el VIH/SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida). Se identificaron importantes cuestiones de investigación, entre ellas la posible influencia de los anticonceptivos hormonales o los DIU en la susceptibilidad a la infección por el VIH, la infecciosidad de las mujeres infectadas por el VIH, y el desarrollo y evolución de la enfermedad por el VIH (7). Se emprendieron estudios piloto en Kenya, Tailandia y Zambia para investigar las posibles interacciones entre los anticonceptivos y la transmisión del VIH. Los proyectos completos se retrasaron – en parte debido a problemas logísticos, pero sobre todo para no repetir el trabajo de otros organismos. Se acabó perdiendo una oportunidad, porque la acumulación de pruebas de que el preservativo puede prevenir la transmisión del VIH (y de que es beneficioso aconsejar su uso) anuló la utilidad práctica de un eventual estudio. En la actualidad rige el deber ético de aconsejar a las personas en riesgo de contraer la infección por el VIH que utilicen siempre el preservativo. Este consejo debería reducir en gran medida el riesgo de transmisión del VIH, y la baja incidencia de seroconversiones determinaría que un eventual estudio no resultara informativo.

En la actualidad, el grupo especial está estudiando los efectos de los anticonceptivos hormonales en la eliminación del VIH a través de las secreciones cervicales y vaginales y en la evolución espontánea de la infección por el VIH (32). Otras investigaciones en curso comprenden un estudio de casos y controles sobre vasectomía y cáncer de próstata, un estudio fundamental sobre densidad ósea y anticoncepción hormonal, y la evaluación de pautas de uso del preservativo. El Programa Especial ha extendido también sus actividades más allá de los métodos de regulación de la fecundidad, hasta cuestiones como los cuidados prenatales (32).

Las futuras investigaciones sobre la seguridad y eficacia de los métodos de regulación de la

fecundidad deben orientarse no sólo al descubrimiento de nuevas informaciones, sino también a las maneras de aplicar los conocimientos existentes para mejorar los servicios a disposición de las mujeres y sus parejas. La experiencia del último decenio indica que las investigaciones en colaboración en las que participan países desarrollados y en desarrollo tienen mucho que ofrecer. ■

Nota de agradecimiento

Este análisis se elaboró durante un permiso sabático de la Universidad de Otago, y fue financiado por el Programa Especial PNUD/FNUAP/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Deseo manifestar mi agradecimiento a los Dres. Olav Meirik, Timothy Farley y Diana Petitti por su asesoramiento, así como a los expertos que respondieron a la encuesta.

Referencias

1. *Informe de la Conferencia Internacional sobre Población, Ciudad de México, 6-14 de agosto de 1981*. Nueva York, Naciones Unidas, 1984 (E/CONF 76/19 UN Publication Sales No. E84.XIII.8).
2. **Diczfalusy E.** WHO Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. The first fifteen years: a review. *Contraception*, 1986, **34**: 1-119.
3. **Programa Especial OMS de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. 13º informe anual.** Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1984: 69-70.
4. **Thomas DB.** The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives: the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception*, 1991, **43**: 695-710.
5. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives: description and validation of methods. *Journal of clinical epidemiology*, 1995, **48**: 1513-1547.
6. **Farley TMM et al.** Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet*, 1992, **339**: 785-788.
7. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Contraceptive methods and human immunodeficiency virus (HIV). *Weekly epidemiological record - Relevé épidémiologique hebdomadaire*, **62** (33): 244.
8. **Farley TMM et al.** The safety of vasectomy: recent concerns. *Bulletin of the World Health Organization - Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1993, **71**: 413-419.
9. **World Health Organization Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health.** Progestogen-only contraceptives during lactation: I. Infant growth. *Contraception*, 1994, **50**: 35-53.
10. **World Health Organization Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health.** Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. *Contraception*, 1994, **50**: 55-68.
11. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet*, 1997, **349**: 1202-1209.
12. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996, **348**: 498-505.
13. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996, **348**: 505-510.
14. **World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet*, 1995, **346**: 1575-1582.
15. **World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*, 1995, **346**: 1582-1588.
16. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *International journal of epidemiology*, 1989, **18**: 538-545.
17. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *International journal of epidemiology*, 1988, **17**: 263-269.
18. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *British journal of cancer*, 1990, **61**: 110-119.
19. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *International journal of cancer*, 1993, **55**: 228-236.
20. **Thomas DB, Ray RM, and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *American journal of epidemiology*, 1996, **144**: 281-289.
21. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Combined oral contraceptives and liver cancer. *International journal of cancer*, 1989, **43**: 254-259.
22. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Combined oral contraceptives and gallbladder cancer. *International journal of epidemiology*, 1989, **18**: 309-314.
23. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer. Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization - Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1993, **71**: 669-676.
24. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *International journal of cancer*, 1991, **49**: 186-190.
25. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Contraception*, 1992, **45**: 299-312.
26. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer*, 1991, **49**: 191-195.
27. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *International journal of cancer*, 1991, **49**: 182-185.

28. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet*, 1991, **338**: 833–838.
29. **Skegg DCG et al.** Depot-medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *Journal of the American Medical Association*, 1995, **273**: 799–804.
30. **Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health.** Effects of contraceptives on hemoglobin and ferritin. *Contraception*, 1998, **58**: 261–273.
31. **Sy FS et al.** Effect of oral contraceptives on liver function tests of women with schistosomiasis in the Philippines. *Contraception*, 1986, **34**: 283–294.
32. **Meirik O, Rowe PJ, Villar J.** Surveillance and evaluation. En: Van Look PFA, ed. *HRP annual technical report 1996*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1997: 125–160.
33. **Kang XP et al.** Effectiveness of phenol-atrabrine paste (PAP) instillation for female sterilization. *International journal of gynecology and obstetrics*, 1990, **33**: 49–57.
34. **Figá-Talamanca I et al.** Illegal abortion: an attempt to assess its cost to the health services and its incidence in the community. *International journal of health services*, 1986, **16**: 375–389.
35. **Begum SF et al.** *Hospital-based descriptive study of illegally induced abortion-related mortality and morbidity, and its cost on health services*. Dhaka, Bangladesh Association for Prevention of Septic Abortion (BAPSA), 1991.
36. **Fraser IS et al.** Norplant consensus statement and background review. *Contraception*, 1998, **57**: 1–9.
37. **Programa Especial PNUD/FNUAP/OMS/Banco Mundial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana.** Long-term reversible contraception: twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C. *Contraception*, 1997, **56**: 341–352.
38. **Peterson HB et al.** The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1996, **174**: 1161–1170.
39. **Moller H, Knudsen LB, Lynge E.** Risk of testicular cancer after vasectomy: cohort study of over 73 000 men. *British medical journal*, 1994, **309**: 295–299.
40. **Lumbiganon P et al.** Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 1996, **103**: 909–914.
41. **Graham CA et al.** The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception*, 1995, **52**: 363–369.
42. *Anticonceptivos orales y neoplasia. Informe de un Grupo Científico de la OMS.* Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 817).
43. **Paul C, Skegg DCG, Spears GFS.** Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *British medical journal*, 1989, **299**: 759–762.
44. **Forrest JD.** The end of IUD marketing in the United States: what does it mean for American women? *Family planning perspectives*, 1986, **18**: 52–57.
45. **Mosher WD, Pratt WF.** Use of contraception and family planning services in the United States, 1988. *American journal of public health*, 1990, **80**: 1132–1133.
46. **Ping LY et al.** The demographic impact of conversion from steel to copper IUDs in China. *International family planning perspectives*, 1994, **20**: 124–130.
47. **Skegg DCG.** Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. *Información farmacéutica OMS*, 1997, **11**: 53–56.
48. **Walker AM.** Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 1998, **57**: 169–181.
49. **Venning GR.** Identification of adverse reactions to new drugs. I: What have been the important adverse reactions since thalidomide? *British medical journal*, 1983, **286**: 199–202.
50. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996, **347**: 1713–1727.
51. **Van Look PFA, von Hertzen H.** Clinical uses of antiprogesterins. *Human reproduction update*, 1995, **1**: 19–34.
52. **Baird D.** A fifth freedom? *British medical journal*, 1965, **2**: 1141–1148.
53. **Weisz J, Ross GT, Stolley PD.** *Report of the Public Board of Inquiry on Depo-Provera*. Rockville, Food and Drug Administration, 1984.
54. **Mari JJ, Lozano JM, Duley L.** Erasing the global divide in health research. *British medical journal*, 1997, **314**: 390.
55. **Petitti DB et al.** Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *New England journal of medicine*, 1996, **335**: 8–15.
56. **Michal F, ed.** *Safety requirements for contraceptive steroids*. Cambridge, Cambridge University Press, 1989.
57. **Skegg DCG.** Vasectomy and risk of cancers of prostate and testis. *European journal of cancer*, 1993, **29A**: 935–936.
58. **Wilson EW, ed.** WHO consultation on the development of new technologies for female sterilization. *International journal of gynecology and obstetrics*, 1995, **51** (Suppl No. 1): S1–S77.