

EFICACIA DE LOS MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL DE EMERGENCIA QUE CONTIENEN LEVONORGESTREL

Efficacy of levonorgestrel emergency hormonal contraceptive methods

Emilce Vicentin, Pablo Copertari, Norberto Barabini, M. Laura Ferreiros Gago, Sabrina Hnatiw, Jimena Bugna, Virgilio Petrungaro, Roberto Lede.

Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Contacto: evicenti@anmat.gov.ar

Palabras clave: levonorgestrel, método de Yuzpe, eficacia, anticoncepción hormonal de emergencia, pastillas contraceptivas.

Keywords: levonorgestrel, Yuzpe regimen, efficacy, hormonal emergency contraception, contraceptives pills.

1. INTRODUCCIÓN

La Anticoncepción Hormonal de Emergencia (AHE) consiste en el uso de una alta dosis hormonal de progestágenos que inhibe la ovulación, al suprimir el pico de hormona luteinizante (LH) que la desencadena, principalmente por reducción de la frecuencia de pulsos de hormona liberadora de gonadotrofinas en el hipotálamo y, también, por regulación negativa de los receptores para dicha hormona en las células gonadotróficas^[1]. Es utilizada para reducir sustancialmente la probabilidad de embarazo en caso de violación, relación sexual no protegida o coercitiva, olvido de la toma del anticonceptivo o rotura del preservativo.

En la década de 1970, Yuzpe y colaboradores presentaron un método para la AHE que combina dosis de estrógenos y gestágenos. Por la misma época se observó que el levonorgestrel (LNG), administrado luego del coito, reducía la probabilidad de embarazo.

La acción esperada de la AHE con LNG, que es la alteración tanto del proceso ovulatorio como de la migración espermática, sucede si se toma dentro de los 5 días posteriores a la relación sexual.

Debemos destacar que los métodos anticonceptivos descriptos en la presente revisión no tienen ningún efecto sobre el embarazo ya establecido, pues sólo interfieren con el desarrollo folicular y, por tanto, no son abortivos. En los países donde el aborto no es legal, el acceso adecuado a la AHE podría reducir la mortalidad y la morbilidad relacionada con los procedimientos de aborto inseguro, los cuales son definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquellos realizados “por personas que carecen de aptitudes necesarias o en ambientes que carecen de estándares médicos mínimos, o ambos”^[2].

Tecnología

El período fértil de la mujer abarca como máximo los cinco días previos a la ovulación y el día de la ovulación (máxima probabilidad); los días anteriores o posteriores a ese lapso, no son tan fértiles. Además, el óvulo pierde la capacidad de ser fecundado luego de las 12 horas de la ovulación. Este intervalo o período fértil, es considerado “la ventana efectiva de la AHE” para interferir con el proceso de ovulación y la migración espermática^[3].

La AHE está aprobada por la Federación Internacional de Planificación de la Familia (IPPF) y las agencias reguladoras de Europa, EEUU y Asia. Está disponible en España, Italia, Austria y Brasil.

En la actualidad existen cuatro métodos:

- combinado (llamado Método de Yuzpe),
- progestina sola (llamado LNG solo),
- antiprogestina (acetato de ulipristal o mifepristona (abortivo)) y
- dispositivos intrauterinos (DIUs).

Los regímenes aprobados en Argentina son: las píldoras combinadas que contienen estrógeno y progestágeno, conocido como Método de Yuzpe, y las píldoras con progestágeno solo, conocido como Método LNG solo, siendo sus mecanismos de acción similares:

- evitan la ovulación al provocar un aumento del nivel de progesterona, lo que inhibe el pico preovulatorio de la LH y retrasa el desarrollo folicular, vale decir que impide el desarrollo y la maduración folicular o la liberación del óvulo y
- alteran la secreción y modifican las características físicas del moco cervical hasta el punto de suprimir el ascenso de los espermatozoides y, con ello, la eventual fecundación.

En nuestro país, estos métodos anticonceptivos están incluidos dentro de aquellos que distribuye el Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable, considerados como responsabilidades que el Estado debe cumplir según lo establecido en la ley N° 25.673/02^[3].

Eficacia

El primer método eficaz para la AHE fue introducido en 1970 por Yuzpe, y combina estrógenos y gestágenos. Por la misma época, se alentó el uso de un nuevo método que consistía en la administración de levonorgestrel (LNG solo) luego del coito, lo cual reducía la probabilidad de embarazo. Actualmente, este último es uno de los métodos más recomendados por la OMS por su eficacia y por presentar menos efectos adversos^[4].

Ninguno de los métodos descriptos en esta revisión es eficaz como método anticonceptivo regular ni están indicados para ello.

Método de Yuzpe

El Método de Yuzpe emplea sólo dos dosis -conteniendo 100 µg de etiniles-tradiol asociado a 500 µg de LNG- cada una separadas por un intervalo de 12 horas, lo más cercano posible al coito^[3]. Los resultados presentados en el ensayo clínico de Croxatto^[5] (2002) muestran que la administración del régimen de Yuzpe en la fase folicular previene la aparición de la ovulación en los siguientes 5 días en una significativa proporción de casos. La efectividad de este régimen para retrasar o inhibir la ovulación es mínima cuando se usa la mitad de la dosis y nulo, si se trata de dosis completa administrada cuando ya ha comenzado el aumento de gonadotrofina.

Método de LNG solo

El LNG es el ingrediente activo de las conocidas “pastillas del día después”, y se presenta en dos formas de administración: una dosis única de 1 comprimido con 1,5 mg de LNG, o dos dosis –a ser administradas separadas por un intervalo de 12 horas- de 0,75 mg de LNG. Los dos métodos de administración mencionados tienen la misma eficacia^[6-11], pero el uso de la presentación de dosis de 1,5 mg, al ser una única dosis, puede presuponer mayor aceptabilidad y por tanto, se puede traducir en mejores resultados. Hasta hace poco tiempo se recomendaba su uso únicamente dentro de las 72 horas después del coito, pero algunos estudios demuestran que el LNG usado en una o dos dosis, también puede prevenir embarazos cuando es utilizado en el cuarto y quinto día, aunque su eficacia anticonceptiva será mucho menor^[12-13]. El estudio de Piaggio^[14] (2011) mostró que la administración hasta el quinto día después del coito sin protección aumenta el riesgo de embarazo más de cinco veces en comparación con la administración dentro de las primeras 24 horas. Como vemos en la **Tabla 1**, la eficacia del LNG es mayor cuando más pronto se toma después de la relación sexual desprotegida^[15].

TABLA 1. EFECTIVIDAD DEL LNG A LO LARGO DEL TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN
*NOTA: SI SE EXPERIMENTAN VÓMITOS DURANTE LAS DOS HORAS POSTERIORES A LA TOMA DEL MEDICAMENTO, SE DEBE ADMINISTRAR UNA NUEVA DOSIS. **Fuente:** Bergallo P. argumentos para la defensa legal de la anticoncepción de emergencia en América Latina y el Caribe

Tiempo de administración de LNG *(única dosis)	Efectividad
Menos de 24hs	95%
hs 25-48	85%
entre 49-72 hs	58%

Evidencia disponible

Esta revisión se realizó teniendo en cuenta la evidencia disponible en ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados desde 2008 hasta el 10 de julio 2018. En el ensayo clínico internacional de WHO^[12] (1998), las 1998 mujeres participantes fueron enroladas en 21 centros y recibieron LNG (0,75 mg, dos tomas separadas por un intervalo de 12 horas) o el régimen Yuzpe (100 mg etinilestradiol más 0,5 mg LNG, en dos tomas separadas por un intervalo de 12 horas). Los autores compararon estos dos regímenes recibidos dentro de las 72 horas poscoito sin protección. La proporción de embarazos prevenidos (en comparación con el número esperado sin tratamiento) fue para el régimen de LNG del 85% (IC95% 74 a 93) y del 57% (IC95% 39 a 71) con

el régimen de Yuzpe. El subgrupo de estudios del metaanálisis de Shen^[16] (2017), que incluyó 6 ensayos clínicos (N=4.750), comparó el LNG (0,75 mg, dos tomas separadas por un intervalo de 12 horas) vs el régimen de Yuzpe (50 µg de etinilestradiol y 250 µg de LNG) hasta 120 horas poscoito sin protección. El tamaño del efecto total favoreció al LNG mostrando una eficacia de 43% (IC95% 16 a 61). La evidencia sugiere que la probabilidad de embarazo con LNG es de 11 a 24 cada mil mujeres, mientras que con Yuzpe, ésta es de 29 por mil.

2. DISCUSIÓN

Los resultados observados indican que la eficacia de los métodos anticonceptivos hormonales de emergencia Yuzpe (combinado de estrógenos y progestina) o LNG solo (progestina), aumenta en relación inversa a la demora en tomarlos. Cuánto menor es el lapso poscoito a la toma, mayor es la reducción de las tasas de embarazos. A modo de ejemplo, se estima que, si 100 mujeres tienen relaciones sexuales en la 2º o 3º semana del ciclo menstrual, 8 se embarazarán, pero con el uso adecuado de la AHE, a través del uso de las llamadas Píldoras Anticonceptivas de Emergencia (PAE), sólo se concretarán 1 o 2 embarazos (ver **Figura1**).

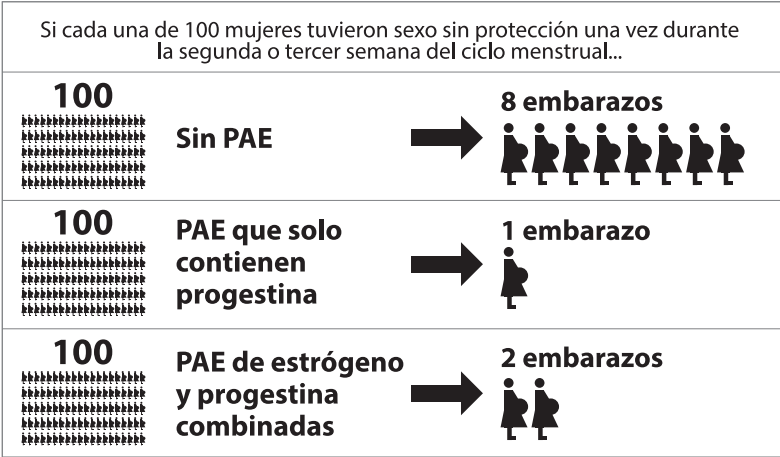


Figura 1. Eficacia de AHE. Fuente: Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (A.M.A.d.A)
PAE: píldora anticonceptiva de emergencia

El método de LNG presenta otras ventajas sobre el de Yuzpe:

- al no contener estrógenos está exento de los efectos colaterales asociados a éstos,
- no presenta interacción medicamentosa con los antirretrovirales. Esta condición es importante para mujeres seropositivas que utilicen AHE o para aquellas víctimas de violencia sexual que utilizan al mismo tiempo AHE para evitar el embarazo y antirretrovirales como profilaxis de la infección por HIV, y
- en situaciones clínicas en las que el estrógeno es desaconsejado -como accidente cerebro vascular isquémico (ACVI) o enfermedad tromboembólica -el uso de LNG está indicado^[3].

El acceso a la información y a una amplia gama de métodos anticonceptivos modernos son dos de las estrategias que pueden contribuir de manera notable a reducir las muertes maternas que ocurren en los países en desarrollo como consecuencia de abortos practicados en condiciones de inseguridad^[2,3,17,18]. Muchas de estas muertes se podrían evitar si se tuviera mayor acceso a información e insumos para la salud sexual y reproductiva.

Resulta entonces importante destacar el rol de los profesionales de la salud como facilitadores no sólo del uso de la AHE sino también de la información sobre ellos; los principales obstáculos para su utilización no son de accesibilidad a los servicios de salud o económicos, sino que están relacionados con la desinformación y los prejuicios: los potenciales usuarios y los proveedores de servicios de salud no distinguen claramente entre anticoncepción ordinaria, AHE y aborto. Esto provoca daños a la salud y a los derechos individuales y colectivos que afectan principalmente a las mujeres y en particular, en aquellas con menos recursos^[19, 20].

Cuando una persona refiere haber tenido una situación de sexo inseguro, es obligación del equipo profesional médico y no médico, en el consultorio y guardia, brindar AHE siempre^[21].

Organizaciones nacionales e internacionales se basan en la evidencia disponible que demuestra que los métodos AHE, anteriormente descriptos en esta revisión, no impiden que un óvulo fecundado se implante y, por tanto, no son abortivos^[22,23], pues su función es la de bloquear o alterar la ovulación, evitando que el espermatozoide y el óvulo se encuentren al afectar el moco cervical, la motilidad del espermatozoide y/o la capacidad de los espermatozoides para unirse al óvulo.

En la mayoría de los países de Latinoamérica, el LNG no es de venta libre; tal es el caso de Argentina donde los métodos Yuzpe o LNG solo, son utilizados exclusivamente *bajo prescripción y vigilancia médica*. Sin embargo, ambos tratamientos son ofrecidos de manera gratuita en hospitales públicos y centros de atención primaria; el LNG también está incluido dentro del Plan Médico Obligatorio (PMO).

En otros países como Nicaragua, Paraguay, Uruguay, Venezuela^[15], Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Francia, Holanda, Reino Unido y EEUU está aprobado para dispensarse sin receta médica^[3].

3. CONCLUSIÓN

En base al análisis realizado sobre los estudios existentes hasta el momento, la presente revisión muestra que el método de LNG solo es más efectivo que el método de Yuzpe. La eficacia de ambos métodos es mayor si la administración se realiza dentro de las primeras 72 horas poscoito, siendo mayor cuanto menor sea el tiempo transcurrido desde la relación sexual no protegida. Por esta razón, los tratamientos deben estar accesibles, a fin de iniciarlos lo más pronto posible y reducir la probabilidad de embarazo.

La Anticoncepción Hormonal de Emergencia constituye un método de rescate eventual, que no reemplaza a los métodos anticonceptivos regulares (pastillas anticonceptivas, preservativos, inyecciones hormonales, DIU, entre otros) y tampoco protege contra la infección por HIV y otras enfermedades de transmisión sexual.

4. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Saravi F. Contracepción de emergencia con levonorgestrel. MEDICINA (Buenos Aires) 2007; 67: 481-90.
- 2- WHO Library Cataloguing-in-Publication. *Data Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008. 6th ed*
- 3- Anticoncepción hormonal de emergencia- Guía de Procedimientos para Profesionales de la Salud- Ministerio de Salud.2007
- 4- WHO. Página disponible en:<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
- 5- Croxatto H, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra A, Alvarez F, Massai R,

et al. *Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function.* Contraception.2002; 65: 121-8.

6- WaiNgai S, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X et al. *A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception.* Hum Reprod. 2005; 20: 307-11.

7- Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S et al. *Phar-macokinetic study of different design regimens of Levonorgestrel for emergency contraception in healthy women.* Hum Reprod. 2002; 17: 1472-76.

8- Dada OA, Godfrey EM, Piaggio G, von Hertzen H. *A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of Levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria.* Contraception.2010; 82: 373-8.

9- Mosher W, Jones J. *Use of contraception in the United States: 1982-2008.* Vital Health Stat 23. 2010;29:1-44.

10- Finer L, Henshaw S. *Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001.* Perspect Sex Reprod Health. 2006;38:90-6.

11- Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. *Interventions for emergency contraception.* Cochrane Database Syst Rev. 2012;(8):CD001324.

12- *Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception.* Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet. 1998; 352(9126):428-433.

13- von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al.; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. *Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicenter randomised trial.* Lancet. 2002;360(9348):1803-1810.

14- Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. *Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials.* Contraception. 2011;84:35-9.

15- Bergallo P. Argumentos para la defensa legal de la anticoncepción de emergencia en América Latina y el Caribe. Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), Consorcio Latinoamericano de Anticoncepción de Emergencia (CLAE), Consorcio Internacional sobre Anticoncepción de Emergencia (ICEC). 2011; 1-27.

16- Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. *Interventions for emergency contraception.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD001324.

17- Díaz Sánchez V, Morales Miranda A. Anticoncepción de Emergencia. Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores". 2008; 22:17-19.

18- Polis C, Grimes D, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper C. *Advance provision of emergency contraception for pregnancy Prevention.* Cochrane Database of Systematic Reviews.2007; 2:1-39.

19- Pecheny M. *Emergency contraception in Argentina: Grey areas of common sense and public policy.* Global Public Health: An International Journal for Research, Policy and Practice. 2010; 3:266-79.

20- Moore A, Ryan S, Stamm C. *Seeking emergency contraception in the United States: a review of access and barriers.* Women & Health. 2018; 1-23.

21- Provenzano B, Sappa, S. Anticoncepción hormonal de emergencia. Ministerio de Salud.www.salud.gob.ar/dels/autores/provenzano-belen

22- Ministerio de Salud de Argentina. Página disponible en: <http://www.salud.gob.ar/dels/entradas/anticoncepcion-hormonal-de-emergencia>

23- *Protection of Human Subjects*, 45 C.F.R . Sect. 46.202 (2009), Hughes EC (ed), *Committee on Terminology, The American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstetric-Gynecologic Terminology.* Philadelphia PA: F.A. Davis Company, 1972.