

La combinación de levonorgestrel con piroxicam aumenta la eficacia de la anticoncepción de emergencia

The combination of levonorgestrel with piroxicam increases the efficacy of emergency contraception

Comentado de

Li RHW, Lo SST, Gemzell-Danielsson K, et al. *Lancet* 2023;402(10405):851-858. PMID: 37597523. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01240-0¹

Objetivo

Evaluar si la adición de una dosis única de 40 mg de piroxicam vía oral, administrada en conjunto con el levonorgestrel, aumenta la efectividad de la anticoncepción de emergencia (AE) en comparación al uso de levonorgestrel solo.

Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado triple ciego, en el que las participantes fueron asignadas en proporción 1:1 al grupo intervención o control, en base a una secuencia aleatoria generada por computadora, en bloques de diez participantes. La ocultación de la asignación fue asegurada mediante el uso de sobres opacos.

Lugar y participantes

Fueron elegibles las mujeres sanas mayores de 18 años de edad que consultaron en la Asociación de Planificación Familiar de Hong Kong, China, y solicitaron levonorgestrel como AE dentro de las 72 horas de una única relación sexual no protegida. Las mujeres debían, además, tener ciclos menstruales que duraran entre 24 y 42 días, comprometerse a no tener nuevas relaciones sexuales no protegidas durante la duración del estudio y estar disponibles para realizar un seguimiento al cabo de seis semanas. Fueron excluidas las personas embarazadas o amamantando al momento de la consulta, que no hubieran reanudado su menstruación luego de un parto o aborto recientes, que no conocieran la fecha de su última menstruación, que utilizaran como método anticonceptivo la anticoncepción hormonal, el dispositivo intrauterino (DIU) o la ligadura tubaria, que hubieran usado antiinflamatorios no esteroideos la semana previa u otros medicamentos que pudieran interferir con el piroxicam y/o el levonorgestrel o tuvieran alguna contraindicación para recibir estos fármacos.

Intervención

Un comprimido de levonorgestrel de 1,5 mg junto con un comprimido de piroxicam de 40 mg (grupo intervención) o un comprimido de levonorgestrel de 1,5 mg junto con un comprimido placebo (grupo control).

La medicación fue administrada bajo supervisión directa de una enfermera. Las participantes debían registrar la presencia de sangrado vaginal, efectos adversos de la medicación o relaciones

sexuales que ocurrieran desde el inicio del tratamiento hasta la visita de control, que estaba pautada una a dos semanas después de la fecha de menstruación esperada. Si en el momento de la visita aún no se había producido la menstruación, se efectuaba una prueba de embarazo.

Medición de resultados principales

El desenlace primario fue la proporción de embarazos prevenidos, calculada como el número de embarazos esperados menos el número de embarazos observados dividido por el número de embarazos esperados. Para estimar el número de embarazos esperados, los investigadores utilizaron el modelo de Trussell, que calcula la probabilidad de embarazo en función del día del ciclo menstrual en el que ocurrió la relación sexual no protegida². Los desenlaces secundarios fueron la tasa de embarazos después de la AE, los cambios en el patrón de sangrado posterior a la AE y los efectos adversos de la medicación.

Estaban previstos dos análisis de subgrupos, para evaluar si la efectividad de la AE se modificaba de acuerdo al momento del ciclo menstrual de las participantes (antes o después de la ovulación, determinado en función de los niveles séricos de estradiol, progesterona y hormona luteinizante obtenidos el día de la administración de la medicación) y de acuerdo al peso o índice de masa corporal (por encima o por debajo de 70 kg o 26 kg/m², límites recomendados para la dosis habitual de levonorgestrel por el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido)³. Estos no fueron realizados ya que sólo 138 mujeres brindaron su consentimiento para la extracción de sangre para determinaciones hormonales y no hubo embarazos en las participantes con peso mayor a 70 kg o índice de masa corporal (IMC) mayor a 26.

Resultados principales

Fueron incluidas 860 pacientes; 430 asignadas al grupo intervención y 430, al grupo control. La mediana de edad fue 31 años en ambos grupos (intervalo intercuartil [IIC] 28 a 37); 97 % de las participantes era de etnia china y la mediana de tiempo transcurrido desde la relación sexual no protegida fue 18 horas (IIC 12 a 35). El 10 % de las participantes en ambos grupos tenía peso mayor a 70 kg o IMC mayor a 26. Doce pacientes de ambos grupos tuvieron datos perdidos en el seguimiento y no fueron incluidas en el análisis.

La Tabla 1 presenta los resultados principales del estudio. No hubo diferencias significativas en el patrón de sangrado u otros efectos adversos entre ambos grupos.

Tabla 1. Efectividad del tratamiento combinado con levonorgestrel y piroxicam versus levonorgestrel y placebo para la prevención de embarazos en las pacientes que completaron el seguimiento. Nota: NA: no aplica.

Desenlaces	Levonorgestrel + piroxicam (N = 418)	Levonorgestrel + placebo (N = 418)	p-valor
Embarazos esperados sin anticoncepción de emergencia, n (%)	19 (4,6 %)	19,1 (4,6 %)	NA
Embarazos observados, n (%)	1 (0,2 %)	7 (1,7 %)	NA
Proporción de embarazos prevenidos	94,7 %	63,4 %	< 0,001

Conclusiones

Una dosis de piroxicam 40 mg administrada en conjunto con levonorgestrel de 1,5 mg mejora significativamente la efectividad de la AE, sin aumento de los efectos adversos.

Fuente de financiamiento / Conflictos de interés de los autores: El estudio no contó con financiamiento externo. Los investigadores declararon no tener conflictos de interés.

Comentario

La AE es un método anticonceptivo que se utiliza después de una relación sexual no protegida o de la falla del método empleado. Existen tres tipos de métodos de AE disponibles, basados en levonorgestrel, acetato de ulipristal o en el DIU de cobre⁴. Los primeros son métodos hormonales y pueden ser autoadministrados. El levonorgestrel presenta una eficacia de 95 % en las primeras 12 horas, que disminuye con el tiempo hasta llegar a 58 % a las 72 horas. El acetato de ulipristal tiene una eficacia del 85 % dentro de las primeras 120 horas, aunque no está disponible en Argentina. El mecanismo de acción principal de ambos fármacos es la inhibición de la ovulación, por lo cual carecen de efecto luego de que esta se produce. Además, la eficacia de la dosis habitual de levonorgestrel podría ser menor en personas con sobrepeso u obesidad, motivo por el cual algunas guías de práctica clínica (GPC) recomiendan duplicar la dosis de levonorgestrel en estas personas, aunque con escasa evidencia^{3,4}. Cabe destacar que la GPC redactada por la Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva de Argentina establece como punto de corte el peso mayor a 80 kg o el IMC mayor a 30, a diferencia de la guía del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido, que sugieren duplicar la dosis de levonorgestrel en personas con peso mayor a 70 kg o IMC mayor a 26, consideración que incorporan los autores del ensayo resumido en su análisis^{3,4}. Por otro lado, el DIU actúa impidiendo la fertilización por cambios químicos en el óvulo y el espermatozoide, y si bien tiene una eficacia del 99 % dentro de las primeras 120 horas, requiere de personal de salud entrenado para su colocación⁵.

En este contexto, es importante contar con alternativas que aumenten la eficacia de la AE con levonorgestrel y amplíen su efecto al periodo posovulatorio. Las prostaglandinas juegan un rol fundamental no solo durante la ovulación, sino también en la fertilización e implantación. Por este motivo, se plantea que el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), una de las principales enzimas involucradas en la síntesis de prostaglandinas, podría tener cierto efecto anticonceptivo^{1,6}.

El ensayo resumido¹ muestra que la incorporación de un inhibidor de la COX como el piroxicam aumenta la eficacia de la AE en comparación con el régimen de levonorgestrel solo, sin incrementar de manera significativa los efectos adversos. Las fortalezas del estudio incluyen el adecuado proceso de aleatorización y el triple ciego, que disminuyen el riesgo de sesgos de confusión y de desempeño. Su principal limitación es la inclusión de una población altamente seleccionada, lo cual podría reducir la validez externa de los resultados. Estos podrían no ser aplicables, por ejemplo, a mujeres que tuvieron más de una relación sexual no protegida antes de solicitar la AE, que tienen sobrepeso u obesidad o usan anticonceptivos hormonales. Si bien sería deseable contar con más evidencia sobre la efectividad de este nuevo régimen de tratamiento, tanto el levonorgestrel como el piroxicam son fármacos conocidos, de bajo costo y venta libre en Argentina. Más aún, en este país las instituciones de salud públicas y privadas están obligadas por ley a cubrir el levonorgestrel al 100 %, sin costo de bolsillo para las personas que lo solicitan⁷. No solo la accesibilidad, seguridad y costo económico del método anticonceptivo debieran ser tenidos en cuenta al ofrecer la AE, sino también la carga emocional y las repercusiones de un potencial embarazo no deseado, en la persona y en su entorno. Por este motivo, a pesar de las limitaciones señaladas, consideramos de buena práctica que las personas que soliciten AE sean informadas acerca de esta prometedora alternativa para tomar la decisión con la mayor autonomía posible.

Conclusiones de las comentaristas

La adición del piroxicam al levonorgestrel como anticoncepción de emergencia permitiría mejorar su eficacia sin aumentar los efectos adversos. Si la disponibilidad, el bajo costo y la seguridad de ambos medicamentos permiten que esta combinación sea una opción accesible, recomendamos brindar la información pertinente a las pacientes que solicitan este método farmacológico para reducir el riesgo de embarazo no deseado.

Brenda Garrido Mejía, María Elena Zapiola [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires. brenda.garrido@hospitalitaliano.org.ar, maria.zapiola@hospitalitaliano.org.ar]

Garrido Mejía B, Zapiola ME La combinación de levonorgestrel con piroxicam aumenta la eficacia de la anticoncepción de emergencia. *Evid Actual Pract Ambul.* 2024;27(1):e007107. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/evidencia.v27i2.7106>. Comentado de: Li RHW, Lo SST, Gemzell-Danielsson K, et al. Oral emergency contraception with levonorgestrel plus piroxicam: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402(10405):851-858. PMID: 37597523. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01240-0

Referencias

1. Li RHW, Lo SST, Gemzell-Danielsson K, et al. Oral emergency contraception with levonorgestrel plus piroxicam: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10405):851-858.
2. Trussell J, Ellertson C, Herten HV, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception.* 2003;67(4):259-65.
3. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. FSRH Clinical Guideline: Emergency Contraception (March 2017, amended July 2023). Reino Unido; 2023. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-clinical-guidance-emergency-contraception-march-2017/>.

4. Argentina Ministerio de Salud de la Nación Dirección Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. Métodos anticonceptivos: guía práctica para profesionales de la salud. 1st ed.; 2023. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/metodos-anticonceptivos-guia-practica-para-profesionales-de-la-salud>.
5. Organización Mundial de la Salud Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. 3rd ed. and others, editor. Organización Mundial de la Salud; 2018. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/259814/9789243565408-spa.pdf?sequence=1>.
6. Duffy DM. Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E2 pathway. Hum Reprod Update. 2015;21(5):652–70.
7. Argentina Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Ley 25673. Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable. ; 2002. Available from: <https://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/verNorma.do?id=79831> [Last access: 2024-02-27].

