

11217 173
2ej.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**ESTUDIO MULTICENTRICO EN ANTICONCEPCION
DE EMERGENCIA: EFECTIVIDAD Y EFECTOS
COLATERALES DEL REGIMEN DE YUZPE
ADMINISTRADO POR VIA ORAL COMPARADA
CON LA VIA VAGINAL.**

**TESIS DE POSGRADO
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

DR. LEOPOLDO ALEJANDRO VAZQUEZ ESTRADA

**ASESORES: DR. JOSUE GARZA FLORES
DR. ENRIQUE GARCIA LARA.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1998

268365



Universidad Nacional
Autónoma de México

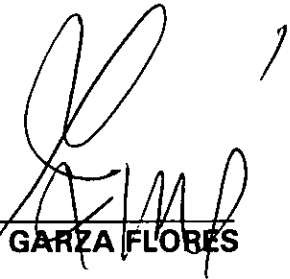


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JOSUE GARZA FLORES



DR. ENRIQUE GARCIA LARA



DRA. DOLORES SAAVEDRA O.
SUBDIRECTORA INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
* NOV. 18 1998 *
SUBDIRECCION
DE ENSEÑANZA



DR. CARLOS RIVERO L.
SUBDIRECTOR ENSEÑANZA

DEDICATORIA

"... A la mujer, al ideal, al sueño que nos lanza."

S. Rodríguez.

Y a tu ternura, Teresa.

ESTUDIO MULTICENTRICO EN ANTICONCEPCION DE EMERGENCIA, EFECTIVIDAD Y EFECTOS COLATERALES DEL REGIMEN DE YUZPE ADMINISTRADO POR VIA ORAL COMPARADA CON LA VIA VAGINAL.

Investigador principal:

Dr. Leopoldo Vázquez Estrada.
Departamento de Ginecología, Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Asesores:

Dr. Josué Garza-Flores, Centro para la Asistencia en Reproducción Humana CEPARH, MEXICO.

Dr. Enrique García Lara, Sudirección de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Manuel Gea González.

INDICE.

Introducciòn	3
Antecedentes	4
Marco de referencia	5
Planteamiento del problema	6
Justificaciòn	6
Objetivos	9
Hipòtesis	9
Diseño	9
Resultados	11
Discusiòn	13
Conclusiones	15
Bibliografia	17

Introducció.

Como fue afirmado recientemente en la conferencia mundial del Cairo, la mujer tiene el derecho inalienable de controlar el número y espaciamento de sus embarazos, para poder lograr este objetivo se debe contar con acceso expedito a métodos anticonceptivos seguros y altamente eficaces.

Si bien la mayoría de los métodos anticonceptivos son apropiados para su uso antes de la relación sexual, existen varios métodos que se pueden usar de forma efectiva inmediatamente después de un coito no protegido para evitar el embarazo no deseado. Estos métodos han sido conocidos con el sobrenombre de "la píldora del día siguiente", aunque deben ser denominados anticonceptivos secundarios o anticonceptivos de emergencia, este nombre también lleva implícito el hecho de que si bien son mejor que nada después de un coito no protegido, su eficacia es menor que la de los métodos anticonceptivos habituales.

Ya que se administran después de la exposición al embarazo estos métodos también reciben el nombre de intercepción.

Los anticonceptivos de emergencia (AE) pueden ser divididos en dos tipos: mecánicos y farmacológicos. Cuando se inserta hasta siete días después de un coito no protegido un DIU de cobre puede prevenir el embarazo (1).

En cuanto a los AE farmacològicos han sido descritos e investigados cerca de 15 diferentes regimenes en las ultimas dècadas.

ANTECEDENTES.

El desarrollo de los mètodos hormonales de anticoncepciòn de emergencia inicia en la dècada de 1920 (2) cuando se demostrò por primera vez que los extractos de ovario tenian un efecto anticonceptivo en varias especies de mamíferos. Este hallazgo condujo al uso en medicina veterinaria de estrògenos para prevenir el embarazo post-coito.

No fue sino hasta la dècada de 1960 que los primeros ensayos clínicos fueron llevados a cabo empleando altas dosis de estrògenos. Hacia 1970 se llevaron a cabo estudios empleando una combinaciòn de estrògenos-progestàgenos logrando con esto disminuir la dosis total y aumentando su eficacia, y sustituyendo definitivamente el empleo de el estrògeno sòlo.

Otros compuestos que actualmente han sido ensayados y algunos con resultados prometedores incluyen: progestàgenos sòlos (particularmente levonorgestrel), danazol y muy recientemente el antiprogestàgeno mifepristona (RU-486).

MARCO DE REFERENCIA.

En 1972, Yuzpe y colaboradores iniciaron los estudios para evaluar la efectividad anticonceptiva de una combinación de etinilestradiol y norgestrel poscoito. El racional se basó en la observación clínica de que una sola dosis de 50 microgramos de etinilestradiol combinado con 50 miligramos del progestágeno inducían cambios endometriales incompatibles con una implantación exitosa. Por lo tanto se llegó a la conclusión de acuerdo a los estudios clínicos llevados a cabo que una dosis de 100 microgramos de etinilestradiol y 1 mg de norgestrel por vía oral repetida 12 hs después y dentro de las primeras 72 hs inmediatas al coito eran las más efectivas. Sólo un embarazo fue reportado en el primer ensayo clínico que incluyó 608 mujeres lo que representa una tasa de falla del método de 0.2% (3). En un estudio subsecuente que incluyó 692 mujeres, la tasa de falla fue de solo 1.6% (4).

Desde entonces algunas otros estudios han confirmado la efectividad de esta terapia combinada (empleando un dosis total de 200 microgramos de etinilestradiol y 2 miligramos de norgestrel o 1 mg de levonorgestrel) la cual se le conoce con el nombre de su autor Yuzpe y es la terapia estándar empleada en la mayoría de los casos como anticoncepción de emergencia.

La administración de la anticoncepción de emergencia debe iniciarse dentro de las primeras 72 horas poscoito, y por lo tanto su acción es probablemente multifactorial, afectando predominantemente el endometrio pero con efectos también sobre el desarrollo folicular, la ovulación y la

función lútea temprana, dependiendo de la etapa del ciclo en que se administre.

Los efectos secundarios con el regimen de Yuzpe son comparables a los que se presentan con la administración de dosis altas de estrògenos (náusea y vòmito) pero su incidencia es menor. Por otra parte al administrar dos dosis en 24 hs la molestia es màs breve.

La administración de esteroides anticonceptivos por via vaginal ha sido propuesta como una ruta alternativa para reducir los efectos indeseables asociados a la absorción gastrointestinal (5). Teòricamente al retrasar el primer paso a nivel hepàtico de un alta concentración de esteroides, la activación enzimàtica aparentemente responsable de los efectos secundarios como náusea y vòmito es menor sin afectar las concentraciones en sangre de dichos esteroides.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La administración de el regimen de Yuzpe por via vaginal, es màs efectivo y con menos efectos secundarios que su administración por via oral?

JUSTIFICACION.

Las mujeres que reciben anticoncepción de emergencia pueden ser asignadas en dos grupos: el primero consiste de mujeres que han tenido un coito no premeditado e incluso contra su deseo (violación) y por lo tanto no

protegido, de hecho este grupo de mujeres fueron los primeros casos en los que se empleò la anticoncepciòn de emergencia con altas dosis de estrògenos (6).

Dentro de este primer grupo se pueden incluir tambièn parejas jòvenes (adolescentes) que tienen su primer contacto sexual el cual generalmente es impremeditado y no protegido (7).

El segundo grupo consiste de parejas quienes experimentan accidentes empleando mètodos anticonceptivos de barrera lo màs comùn la ruptura, desplazamiento o derrame de un condòn, y que las pone en riesgo de un embarazo no deseado.

Aunque la anticoncepciòn de emergencia fue introducida en la pràctica clìnica hace màs de 25 años y ha demostrado ser efectiva para prevenir el embarazo, el conocimiento y uso de este mètodo se ha mantenido inexplicablemente bajo y pocos programas de planificaciòn familiar lo incluyen como parte de sus servicios rutinarios. Entre las naciones desarrolladas Holanda es probablemente el paìs que emplea y difunde mayormente este mètodo, lo que es relacionado como un factor que contribuye a mantener las tasas de aborto inducido y embarazo en adolescentes dentro de las màs bajas del mundo.

En los Estados Unidos de Amèrica, donde se llevaron a cabo los primeros estudios de anticoncepciòn de emergencia paradòjicamente el mètodo està poco difundido (8). En Inglaterra la situaciòn no es mejor, incluso existiendo en este paìs una presentaciòn comercial para su uso post-coital desde 1984. Por ejemplo un estudio reciente efectuado en mujeres que acudieron a una clìnica de interrupciòn del embarazo en ese paìs se encontrò que

màs de la mitad pudieron haber evitado el embarazo empleando este mètodo y el 80% al ser interrogadas manifestaron que lo hubiesen empleado si lo conociesen (9). Si los hallazgos de este estudio fueran extrapolados a toda Inglaterra, el nùmero de abortos inducidos se reducirìa sustancialmente, quizà hasta una tercera parte (10.)

Dada la contribuciòn que la anticoncepciòn de emergencia pudiera tener en la prevenciòn de embarazos no deseados y abortos inducidos, es sorprendente que tan poco esfuerzo en la promociòn y disponibilidad de su uso se lleve a cabo. Las razones para esta aparente falta de entusiasmo son probablemente multifactoriales, relacionadas con dificultades logìsticas para proveer servicios fàcilmente accesibles pero tambièn y sin duda un obstàculo en ocasiones insalvable, convencer a la sociedad en general de la realidad de la sexualidad en los adolescentes. Sin embargo como ya se ha mencionado, la anticoncepciòn de emergencia no es prerrogativa de los jòvenes y la necesidad de su empleo no se eliminarà incrementando la disponibilidad y uso de mètodos efectivos y modernos de planificaciòn familiar, por el contrario, la demanda de anticoncepciòn de emergencia tambièn se verà incrementada.

La disponibilidad y uso de mètodos anticonceptivos modernos crea la expectativa de una gran efectividad para prevenir el embarazo por lo que las parejas son menos tolerantes a aceptar un embarazo no deseado y po lo tanto màs sensibles y dispuestas a emplear anticoncepciòn de emergencia (11).

Ya que en el momento actual no disponemos de métodos anticonceptivos que sean 100% efectivos, que los problemas económico-sociales se han agudizado reflejándose en una mayor incidencia de ataques sexuales, que existe una falta de conocimiento generalizada de la anticoncepción de emergencia, es justificable efectuar un estudio con el fin de determinar la aceptación, difusión, efectividad y efectos colaterales del régimen de Yuzpe.

OBJETIVOS.

Objetivo Principal:

Conocer la eficacia y efectos colaterales de la administración oral del régimen de Yuzpe comparada con la administración vaginal.

HIPOTESIS.

Si la administración vaginal del régimen de Yuzpe, al disminuir los efectos colaterales, como náusea y vómito es más o igual de eficaz que al administración oral, entonces ésta es la vía de elección para la administración del régimen de Yuzpe en anticoncepción de emergencia.

DISEÑO.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, prospectivo, longitudinal que incluyó 76 voluntarias sanas, 52 de ellas mexicanas y 24 brasileñas, que acudieron a los centros de

planificaciòn familiar de sus respectivos paìses en los que se ofrecìa la anticoncepciòn de emergencia.

A todas se les efectuò un examen clínico completo y de no existir contraindicaciòn para el uso de hormonales, se aplicaba un cuestionario (anexo 1) con el fin de establecer:

- 1) Ritmo menstrual
- 2) Dìa del ciclo en que tuvo lugar el coito no protegido
- 3) Inicio del tratamiento y asignaciòn en forma aleatorizada de la vìa de administraciòn oral vs. vaginal
- 4) Efectos secundarios
- 5) Lapso de presentaciòn del siguiente periodo menstrual

Una vez informadas de el motivo del estudio, de las posibles complicaciones del tratamiento y firmadas las cartas de consentimiento informado, todas las mujeres recibieron un total de 1 mg de levonorgestrel y 200 mcg de etinilestradiol, repartidos en dos dosis con un intervalo de 12 hs (Neogynon, Schering, comprimidos con 250 mcg de levonorgestrel y 50 mcg de etinilestradiol). Es decir se empleaban 2 comprimidos cada 12 hs. de acuerdo a asignaciòn por vìa oral o vaginal.

Si se presentaba vòmito dentro de la primera hora con la administraciòn oral, se recomendaba repetir la dosis agregando un antiemético.

Posteriormente se efectuaba el seguimiento de acuerdo a la presentaciòn de el siguiente ciclo menstrual, en caso de no presentarse por màs de 15 dìa se efectuaba una determinaciòn de fracciòn beta de gonadotropina coriònica en orina para detectar embarazo.

De acuerdo a la información que recibían las voluntarias y a lo reportado en la literatura, en caso de falla del método, no existen efectos delétereos sobre el embarazo por lo que este podría proseguir.

Se comparó el grupo de administración vaginal con el de administración oral empleando la prueba de chi cuadrada, empleando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

La edad promedio de usuarias de anticoncepción de emergencia fue de 23.6 (s.d. 5.7) años con un rango de 16 a 38 años de edad. 20 de las 76 mujeres (26%) eran adolescentes (gráfica 1).

La mayoría fueron solteras (84%), llamando la atención que el grado de escolaridad fue alto, ya que el 72% de el total tenían estudios de bachillerato y /o profesional (gráfica 2)

El 43% del total habían empleado en el pasado algún tipo de método anticonceptivo, y en el evento de estudio 14 mujeres (18%) eran usuarias de métodos de barrera (condón) el cual se rompió durante el acto sexual motivando su ingreso gráfica 3).

En cuanto a antecedentes de gestaciones y eventos obstétricos se observó que la mayoría eran nuligestas (64%) y 6 mujeres (8%) aceptaron haber tenido un aborto inducido.

La duración promedio del ciclo en la muestra fue de 28.8 (s.d.) 2.1 días, considerando esta población normoreglada dentro del rango de 26 a 32 días.

El día del ciclo en el que se estuvo expuesta a embarazo fue en promedio 13.7 (s.d. 3.5) días, el 48% de las pacientes iniciaron el tratamiento dentro de las primeras 24 hs poscoito y ninguna lo recibió después de 72 hs del evento.

La vía de administración fue vaginal en 44 mujeres y oral en 32, debido a que la aleatorización fue calculada para un mayor número de pacientes y la muestra analizada es una fracción del total. (Tabla 1)

Los efectos secundarios reportados en esta muestra fueron: náusea, vómito, y cólicos y se presentaron en la siguiente frecuencia: 44.5% de las mujeres que emplearon la vía vaginal y en 53% de las que recibieron el tratamiento por vía oral ($p > 0.5$)

De acuerdo al tipo de efecto secundario observamos que las mujeres del grupo de administración vaginal presentaron náusea en el 31% comparado con 22% del grupo oral ($p > 0.5$), vómito en 9% del grupo vaginal comparado con 31% del grupo oral ($p < 0.001$). Los

còlicos solo fueron reportados en el grupo vaginal en 2 pacientes (4.5%) (Tabla 2).

No se reportò embarazo en ninguna de las voluntarias. En promedio la siguiente menstruaciòn se presentò 13.7 dÌas (s.d. 3.5) despuès del tratamiento, 10 de ellas presentaron alargamiento del ciclo de estudio por màs de dos semanas (rango 16- 32 dÌas) efectuàndose determinaciòn de fracciòn beta de gonadotropina coriònica en orina siendo negativa.

DISCUSION.

La estimaciòn de la efectividad del regimen de Yuzpe como anticonceptivo de emergencia solo puede lograrse comparando la probabilidad de embarazo con el dÌa del ciclo expuesto obteniendo tasas de embarazo especÌficas para cada dÌa del ciclo en particular.

En un estudio de Schwartz y cols (12) se detectò un promedio de 13.9% de probabilidad de embarazo en el lapso de 7 dÌas periovulatorios de màxima fertilidad, aunque el tipo de pacientes que se estudiaron puede no ser el mejor modelo ya que se trataban de mujeres sometidas a inseminaciòn artificial que no es tan efectiva como el coito (13).

Otro estudio en parejas sanas con vida sexual activa realizado por Barret y Marshall (14), demostrò una probabilidad de 16.8% de embarazo en los dÌas periovulatorios. Sin embargo estas tasas podrÌan

subestimar la probabilidad de embarazo debido al uso de modelos matemáticos que incorrectamente asumen independencia. Dixon y cols. (15) han propuesto una fórmula matemática que adolece también de subestimar la probabilidad de embarazo ya que la mayoría de las usuarias de anticoncepción de emergencia se encuentran en los días periovulatorios (13.7 s.d.3.5 en el presente estudio), que altera la ecuación propuesta por Dixon.

En un intento por estimar la efectividad de el método Trussell, Ellerston y Stewart (16), efectuando un análisis estadístico más puntual de los artículos comentados llegan a la conclusión de que el regimen de Yuzpe pueda tener una efectividad de al menos 75% y probablemente sea mayor del 80%.

En nuestra muestra no se detectò un solo embarazo, sin embargo se debe tomar en cuenta que la mayoría de nuestras pacientes (64%) no tenían fertilidad comprobada y considerar el hecho que en población abierta la frecuencia de infertilidad es de alrededor de 15%. Por otra parte consideramos que la muestra es pequeña para poder tener alguna conclusión al respecto.

Sin embargo podemos asumir que si la probabilidad de embarazo en un solo ciclo en población sana en edad reproductiva es de 20%, en nuestra muestra pudieron haberse evitado por lo menos 15 embarazos.

Así mismo aparentemente la vía de administración vaginal es tan efectiva como la vía oral para la anticoncepción de emergencia.

Si bien no hubo diferencia significativa ($p > 0.05$) en la frecuencia de efectos secundarios con una u otra vía, fue notable la frecuencia de vòmito con la administraciòn oral ($p < 0.001$) lo que podrìa influir en la efectividad de esta forma de administraciòn.

En este sentido una de las ventajas de la administraciòn vaginal es que de llegarse a presentar vòmito no es necesario repetir la dosis y su efectividad en consecuencia, no se ve afectada.

CONCLUSIONES.

Mientras los condones se rompan, las mujeres sean violadas, los DIUs sean expulsados y las pìldoras se pierdan o se olviden, serà necesaria la anticoncepciòn de emergencia. Debemos de reconocer que pese a grandes avances en el àrea, la tecnologìa anticonceptiva es imperfecta, la IPPF (Federaciòn Internacional de Planificaciòn Familiar) enfrentò este asunto y apoyò el uso de anticonceptivos postcoitales porque aún no existe un anticonceptivo ideal para toda circunstancia.

Actualmente, la anticoncepciòn poscoital es un delicado asunto político porque algunos la ven como abortivo, mientras otros la consideran un medio para reducir los abortos (17). El consenso en Anticoncepciòn de Emergencia del grupo Sur con Sur (18) llegò a la conclusiòn de que la anticoncepciòn de emergencia no puede ser considerada abortifaciente. Los mètodos postcoitales han sido aprobados en China, Francia,

Alemania Federal y Gran Bretaña, sin embargo, las mujeres de todo el mundo deberían tener acceso a esta forma segura y efectiva de prevenir el embarazo

El presente estudio demuestra que existe la necesidad real de este método el cual aparentemente evita el embarazo con mínimos efectos secundarios. Aunque no se recomienda como forma usual de anticoncepción, consideramos que debe extenderse su uso y su difusión.

BIBLIOGRAFIA.

1. Lippes J., Malik T., Tatum HJ. The post-coital copper T. *Adv Planned Parenth* 1976; 11: 24-29.
2. Van Look PFA, von Hertzen H. Emergency contraception. *British Medical Bulletin* 1993; 49: 158-170.
3. Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a poscoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977; 28: 932-936.
4. Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. A multicenter clinical investigation employing ethinylestradiol combined with dl-norgestrel as a poscoital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982; 37: 508-513.
5. Coutinho EM, Vázquez -Estrada L, Garza-Flores J, et al. Comparative study on the efficacy and acceptability of two contraceptive pills administered by the vaginal route: An international muticenter clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 65-75.
6. Morris JM, van Wagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. III. The role of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96: 804-815.
7. Mosher WD, Mc Nally JW. Contraceptive use at first premartial intercourse: United States, 1965-1988. *Fam Plann Perspect* 1991; 23: 108-116.

8. Johnson JH. Contraception- The morning after. *Fam Plann Perspect* 1984; 16: 266-270.
9. Burton R, Savage W, Reader F. The morning after pill: is this the wrong name for it? *Br J Fam Plann* 1990; 15: 119-121.
10. Reader FC. Emergency contraception. *Br Med J* 1991; 302:801.
11. Van Look PFA. poscoital contraception: a cover-up story. En: Dicsfaluzi E, Bygdeman M. eds. *Fertility regulation today and tomorrow*. New York: Raven Press. Serono Symposia Publications from Raven Press 1987; 36: 29-42.
12. Schwartz D. Donor insemination: conception rate according to cycle day in a series of 821 cycles with a single insemination. *Fertil Steril*, 1979; 31: 226-229.
13. Bongarts J. Infertility after age 30: a false alarm. *Fam Plann Persp* 1982; 14: 75-78.
14. Barret JC, Marshall J. The risk of conception on different days of menstrual cycle. *Pop Studies*, 1969; 23: 455-461.
15. Dixon GW. Ethynil estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *JAMA* 1980; 244: 1336-1339.

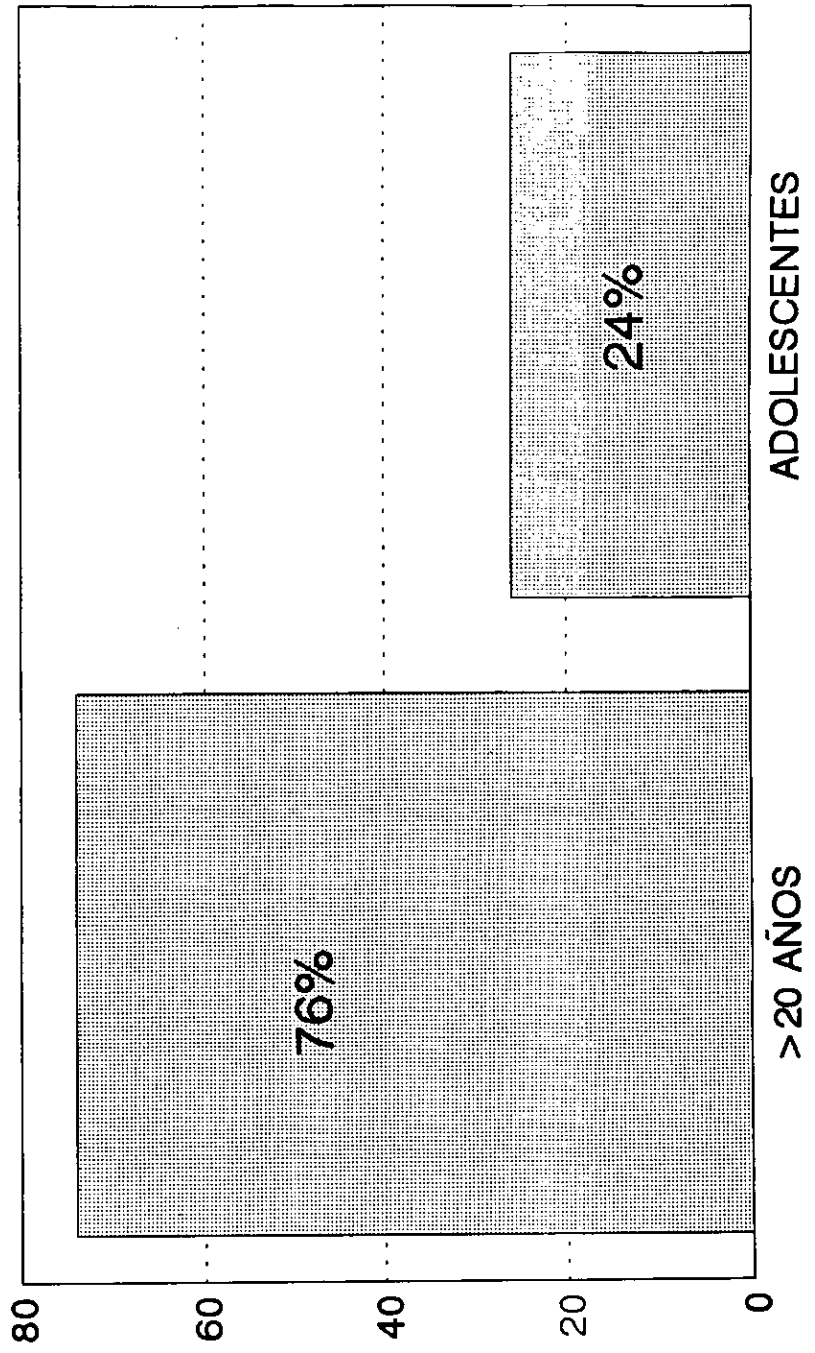
16. Trussell J, Ellerston C, Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of poscoital contraception. Fam Plann Persp 1995; 27: 325-332.

17. Population Council 1983, annual report. G Zeidenstein, President.

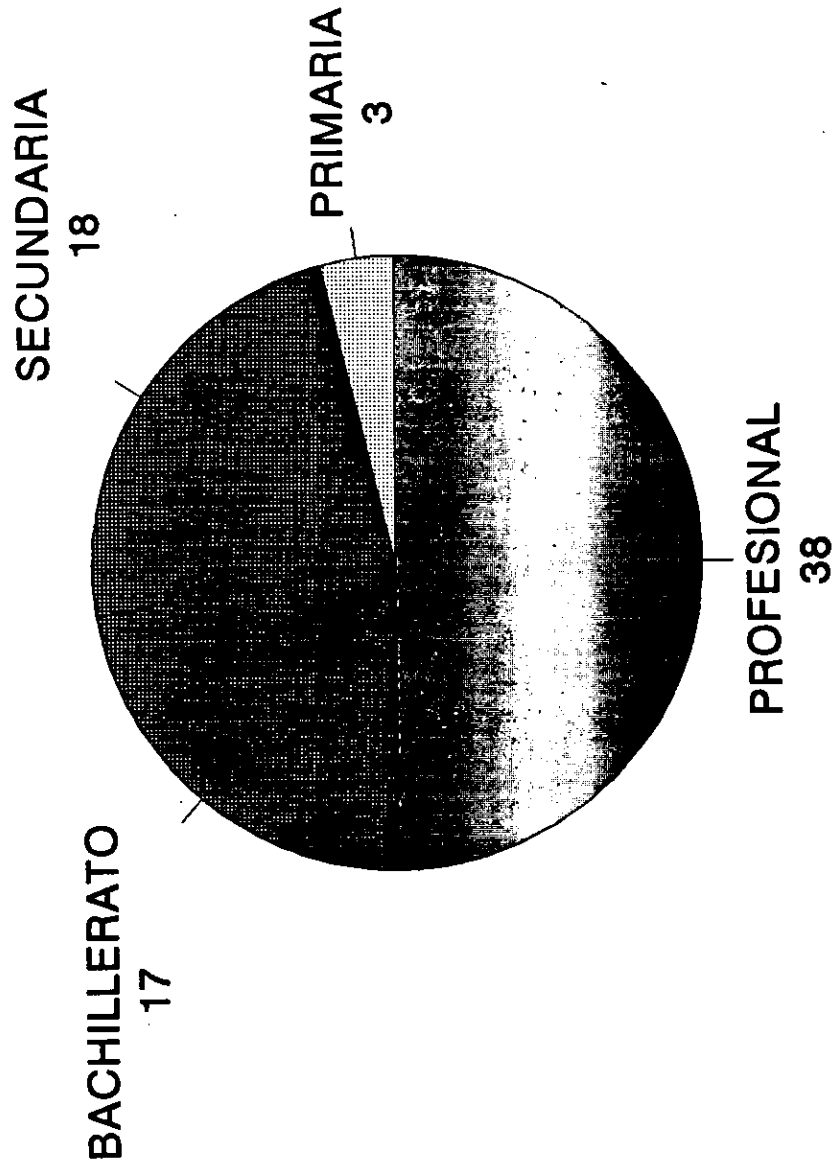
18. Berer M, et al. Consensus Statement on emergency contraception. Contraception 1995; 52: 211-213.

**ESTA COPIA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

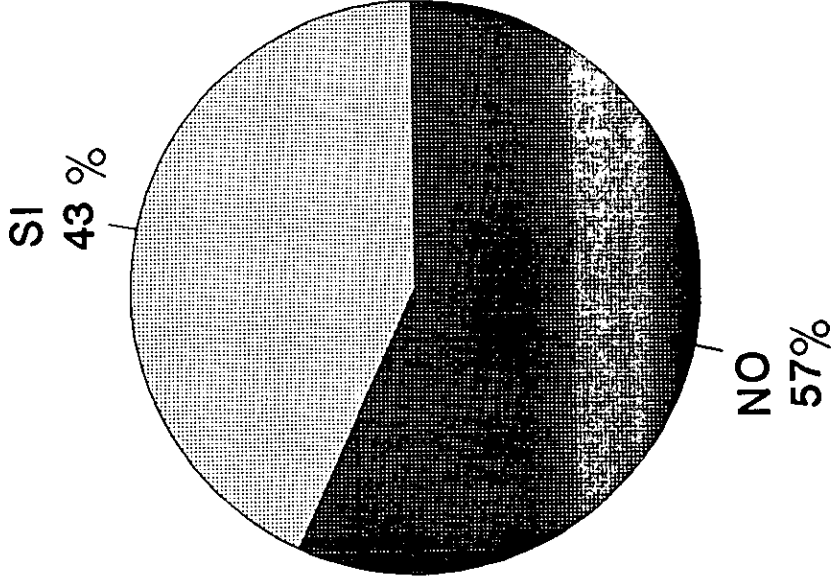
EDADES



NIVEL EDUCACIONAL



HISTORIA ANTICONCEPTIVA



18% USUARIAS ACTUALES DE CONDON

TABLA 1**Asignación:****Administración Oral: 32****Administración Vaginal: 44****Total: 76 pacientes****Tabla 2****Frecuencia de efectos colaterales.**

	Grupo Oral	Grupo vaginal	
Náusea	22%	31%	p > 0.05
Vómito	31%	9%	p < 0.001
Cólicos	0	4.5%	