

## **Trabajo Fin de Grado**

### **Farmacovigilancia en anticoncepción postcoital: Levonorgestrel y Acetato de Ulipristal**

**\*\*\***

### **Pharmacovigilance in emergency contraception: Levonorgestrel and Acetate of Ulipristal**

**Autora:**

Alicia Adán Gurpegui

**Directores:**

M<sup>a</sup> Cristina Navarro Pemán

Francisco Javier Lanuza Giménez

*Departamento de Farmacología, Fisiología, Medicina Legal y Forense*

*Facultad de Medicina*

Curso 2020/2021

# ÍNDICE

<b>RESUMEN Y PALABRAS CLAVE .....</b>	<b>2</b>
<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4 – 15</b>
1.1. DEFINICIÓN DE ANTICONCEPCIÓN Y ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL .....	4 – 5
1.2. HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL: ORIGEN Y EVOLUCIÓN .....	5 – 6
1.3. PRINCIPIOS ACTIVOS Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL .....	6 – 8
1.4. RELEVANCIA DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL .....	8 – 13
1.5. IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA, SEFV-H, FEDRA® 3.0 Y MedDRA® .....	13 – 14
1.6. JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE PROYECTO .....	14 – 15
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>16 – 18</b>
3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	16 – 17
3.2. CRITERIOS DE BÚSQUEDA EN LA BASE DE DATOS FEDRA® 3.0 Y ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS MISMOS .....	17 – 18
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>19 – 29</b>
4.1. NOTIFICACIONES REGISTRADAS DEL GRUPO FARMACOLÓGICO ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA .....	19
4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO: PRINCIPIO ACTIVO LEVONORGESTREL .....	19 – 23
4.2.1. INDICACIÓN: ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL	
4.2.2. LNG PARA EL RESTO DE INDICACIONES	
4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO: PRINCIPIO ACTIVO ACETATO DE ULIPRISTAL .....	24 – 29
4.3.1. INDICACIÓN: ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL	
4.3.2. AUP PARA EL RESTO DE INDICACIONES	
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>30 – 36</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>38 – 41</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>42 – 45</b>

## RESUMEN

La anticoncepción de urgencia o postcoital constituye un método seguro y eficaz para prevenir un embarazo tras una relación sexual sin protección, cuando ha fallado el método anticonceptivo empleado o incluso en casos de agresión sexual. Por su comodidad, los métodos hormonales orales son los más empleados, los cuales actúan a través de la inhibición o retraso de la ovulación, evitando así que tenga lugar la fecundación. Estos últimos son conocidos comúnmente como “píldora del día después” y emplean como principios activos Levonorgestrel y Acetato de Ulipristal, autorizados en España bajo prescripción médica desde 2001 y 2009, respectivamente. Años más tarde se aprobó su libre dispensación con el objeto de facilitar el acceso y disponibilidad de los mismos, evitando así la gestación no deseada y como consecuencia, el aborto. Sin embargo, existe una gran controversia y una preocupación social evidente acerca de sus posibles efectos adversos. Además, un porcentaje no desdeñable de la población desconoce su mecanismo de acción y concibe esta medida como abortiva. Es por ello que este proyecto presenta como objetivo conocer mejor el perfil de seguridad de estos fármacos, realizando para ello un estudio descriptivo de las reacciones adversas notificadas en nuestro país empleando la base de datos del Servicio Español de Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano. Por otro lado, se ha estudiado también el perfil de seguridad de estos principios activos cuando son empleados para otras indicaciones más aceptadas y menos cuestionadas por la sociedad. Finalmente, los resultados hallados presentaron similitudes con lo ya publicado en otros estudios.

Emergency or postcoital contraception is a safe and effective method to prevent unwanted pregnancy after unprotected sexual intercourse, failure of contraceptive method being used or sexual assault. Because of its convenience, oral contraceptive methods are the most employed, whose mechanism of action consists on inhibiting or delaying ovulation in order to avoid fertilisation. These ones are commonly known as “morning after pill” and use as active ingredient Levonorgestrel and Acetate of Ulipristal, which are authorised in Spain under prescription since 2001 and 2009, respectively. A few years later they were approved as “over-the-counter” drugs in order to make easier their access and disponibility, avoid unwanted pregnancy and, consequently, the abortion. However, there is a big controversy and social concern about ist posible adverse effects. Furthermore, a large percentage of the population doesn’t know about its mechanism of action and understand this medicine as an abortion-inducing drug. Therefore, this project aims to know better the security profile of these drugs by making a descriptive study of the adverse effects notified in our country using the database of the Spanish Pharmacovigilance Service for Human Medicines. Additionally, the security profile of these drugs has also been studied when they are used in other approved indications which are more accepted and less questioned by the society. Finally, the results we found were similar to the studies already publicated.

## PALABRAS CLAVE

Anticoncepción postcoital; Levonorgestrel; Acetato de Ulipristal; Embarazo no deseado; Farmacovigilancia; Reacciones Adversas a medicamentos

## **ABREVIATURAS**

**AU:** Anticoncepción de urgencia

**APC:** Anticoncepción postcoital

**AE:** Anticoncepción de emergencia

**RAM:** Reacción adversa a un medicamento

**DIU:** Dispositivo intrauterino

**LNG:** Levonorgestrel

**AUP:** Acetato de Ulipristal

**MSRP:** Moduladores selectivos del receptor de la progesterona

**SEC:** Sociedad Española de Contracepción

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**LH:** Hormona luteinizante

**FSH:** Hormona foliculoestimulante

**RP:** Receptor de progesterona

**IVE:** Interrupción voluntaria del embarazo

**ETS:** Enfermedad de transmisión sexual

**EMA:** Agencia Europea de Medicamentos

**CAFV:** Centros autonómicos de farmacovigilancia

**CFVA:** Centro de Farmacovigilancia de Aragón

**FEDRA:** Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas

**SEFV – H:** Servicio Español de Farmacovigilancia Humana

**TVP:** Trombosis venosa profunda

**ETE:** Enfermedad tromboembólica

**SIADH:** Síndrome de secreción inadecuada de ADH

**ACH:** Anticoncepción hormonal

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. DEFINICIÓN DE ANTICONCEPCIÓN Y ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

El término “**anticoncepción**” o “**contracepción**” ha sido definido como el uso de diversas técnicas destinadas a prevenir el embarazo (concepción) que interfieren en el proceso de ovulación, transporte o llegada del espermatozoides al aparato reproductor femenino. Estas técnicas son variadas y han ido evolucionando a lo largo de la historia<sup>1</sup>.

Algunos de estos métodos anticonceptivos (como los métodos barrera) se emplean únicamente en el momento del coito, mientras que otros como la anticoncepción **regular** (comprimidos orales, anillo vaginal, parche subdérmico o DIU hormonal de Levonorgestrel o de cobre), proporcionan una anticoncepción **continuada**<sup>1</sup>. Además, se han descubierto y descrito múltiples indicaciones para esta amplia familia de fármacos de modo que a día de hoy también se destinan al tratamiento de patologías como alteraciones menstruales, miomas uterinos, tumores hormono-dependientes, etc.

No obstante, debido a la práctica del coito vaginal sin la adecuada **protección**, al **fallo del método barrera** empleado (rotura o expulsión del preservativo), la **ausencia de anticoncepción regular** o un **mal uso** de la misma, siguen existiendo altas tasas de embarazos no deseados e interrupciones voluntarias del embarazo (IVE). Otro motivo lo constituyen las **agresiones sexuales** que a veces desembocan en una gestación no deseada, entre otras muchas graves consecuencias y secuelas para la víctima<sup>2</sup>.

Como respuesta ante esta situación la anticoncepción dejó de ser concebida como una medida preventiva llevada a cabo únicamente antes de la relación sexual, sino también tras la misma<sup>2</sup>. Así surgió la conocida **anticoncepción de urgencia (AU)**, **anticoncepción postcoital (APC)** o **anticoncepción de emergencia (AE)**, que se define como el uso de fármacos o dispositivos como **medida de urgencia** para prevenir un embarazo no deseado tras una relación sexual sin protección o tras un fallo del método anticonceptivo empleado. Estos métodos se emplean tras el coito, ejercen su acción antes de que se produzca la fecundación y **no deben ser considerados**, en ningún caso, un **método de uso habitual** o rutinario<sup>3</sup>.

Cabe señalar que la denominación de “**píldora del día después**” es **incorrecta**, pues pone de manifiesto una falsa necesidad de utilizar el tratamiento dentro de las primeras 24 horas tras el coito. Además, el término “píldora” implica exclusivamente el uso de la vía oral, mientras que no todos los métodos utilizados emplean esa vía<sup>2</sup>.

Son varias las opciones de las que se dispone en AE y pueden clasificarse en:

- ✓ **Métodos mecánicos:** Dispositivo intrauterino de cobre (**DIU-Cu**), insertado en las primeras 120 horas tras el coito sin protección. Tras la inserción puede mantenerse a largo plazo y proporcionar una anticoncepción regular. Es el método de APC **más efectivo**, pero es capaz de evitar la implantación del embrión y por ello se considera también **abortivo**<sup>4</sup>.
- ✓ **Métodos farmacológicos hormonales:** Son los más utilizados por su comodidad (vía oral) y fácil acceso (libre dispensación en farmacias).
  - **Levonorgestrel (LNG):** Es un agonista de la progesterona. Puede administrarse como un único comprimido de 1,5mg (pauta recomendada actualmente por la OMS) o dos comprimidos de 0,75mg (separados por un intervalo de 12 horas) **72 horas tras el coito** sin protección o fallo del método anticonceptivo empleado<sup>4</sup>.
  - **Acetato de ulipristal (AUP):** Es un modulador selectivo del receptor de la progesterona (MSRP). En nuestro país a día de hoy la forma farmacéutica comercializada corresponde a 1 comprimido de 30mg (dosis única, **120 horas** tras el coito sin protección o fallo del método anticonceptivo empleado)<sup>4</sup>.

Otro fármaco disponible en algunos países con indicación de AE sería la Mifeprestona (RU- 486), un MSRP que sí tiene efecto sobre el endometrio y puede inhibir la implantación, además de inducir por sí misma el aborto<sup>2</sup>. En el momento actual, y desde un punto de vista legal, en nuestro país solo se prescriben **LNG** en las dos posibles pautas mencionadas, **AUP 30mg y el DIU de Cobre** como anticonceptivos postcoitales.

Según la **encuesta Nacional sobre la Anticoncepción en España** presentada por la **SEC (Sociedad Española de Contracepción)** en **2020**, el 95,5% de las mujeres en edad fértil (entre 15 y 49 años) han mantenido relaciones sexuales alguna vez, de las cuales el 61,4% declara no mantener nunca relaciones sexuales sin método anticonceptivo, el 15,8% casi nunca y un 21,3% reconocen que con bastante frecuencia mantienen relaciones sin hacer uso de métodos anticonceptivos de ningún tipo (ascendiendo este porcentaje hasta el 26% entre mujeres de 30 a 34 años)<sup>4</sup>.

El **70,7%** de las mujeres en edad fértil emplea algún método anticonceptivo, siendo el preservativo el más usado (31,3%), seguido de la anticoncepción oral (18,5%) y el DIU-Cu (4,3%). Por otro lado, el **29,3%** de mujeres no hace uso de estos métodos, entre las cuales se incluyen aquellas que no mantienen relaciones sexuales en la actualidad (4,5%). Dentro de las que sí mantienen relaciones (24,8%), un 71,4% corresponde a mujeres que no lo precisan por estar embarazadas o desear estarlo, orientación sexual, problemas de fertilidad, menopausia, etc., frente al 28,6% restante, que serían mujeres en riesgo de embarazo no deseado<sup>4</sup>.

Además, la encuesta reveló que el **38%** de las mujeres en edad fértil declara haber recurrido en alguna ocasión a la anticoncepción de urgencia, porcentaje que supera el 40% entre las mujeres de 20 a 39 años de edad<sup>4</sup>. Si comparamos estos datos con la encuesta realizada en 2011, esta cifra era del 14%, por lo que su uso se ha visto incrementado notablemente, lo cual probablemente guarde relación con la aprobación de su libre dispensación (sin receta médica) desde 2008.

A nivel **mundial** diversas estadísticas realizadas en **2019** señalan que el **62%** de mujeres en el mundo emplean métodos anticonceptivos. En Europa, los países con mayor **acceso a métodos anticonceptivos** serían Bélgica y Francia (90'1% de la población), Países Bajos (81'1%) y Portugal (78'1%), mientras que **España ocuparía el 11º puesto** (66%)<sup>5</sup>.

Es innegable la gran importancia de estos fármacos dado su **consumo cada vez más extendido** en el ámbito de la anticoncepción regular y de emergencia, así como para otras indicaciones. No obstante, a lo largo de la historia se han descrito **numerosos efectos adversos**, en su mayoría leves y poco frecuentes, pero que siguen constituyendo un motivo de **preocupación social, debate y gran controversia** en nuestro día a día.

La **píldora postcoital de LNG o de AUP** es el método de APC más empleado por su **comodidad** (en comparación con el DIU-Cu)<sup>3</sup>. Por ello en el presente proyecto se valorarán las **principales reacciones adversas notificadas en España** tanto para LNG como AUP en APC y el resto de indicaciones, ya que factores como la dosis administrada, la duración del tratamiento, perfil de la paciente, etc. influyen de forma clara en la aparición de tales reacciones.

Resulta esencial comprender la **evolución** de este grupo de fármacos desde su origen, su **mecanismo de acción** como APC y aclarar la **importancia de su disponibilidad** para la **sociedad** en general y para **las mujeres** en particular. Todo ello servirá como base fundamental para justificar la realización de este estudio, motivado además por la **reciente retirada del mercado** del AUP en su indicación para el tratamiento sintomático de miomas uterinos (**Esmya® y genéricos**) previo a la cirugía.

## 1.2. HISTORIA DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL: ORIGEN Y EVOLUCIÓN.

Tradicionalmente se han empleado diferentes sustancias o se han realizado distintas prácticas tras una relación sexual con riesgo de embarazo para prevenirlo<sup>2</sup>.

Los **estrógenos a altas dosis** se utilizaron inicialmente en la práctica veterinaria para tratar hembras apareadas sin que sus propietarios lo hubieran deseado<sup>7</sup>. Esta actuación se extendió posteriormente a la práctica ginecológica y a **mediados de los años 60** comenzó a emplearse en Holanda<sup>6</sup>.

Esta pauta se convirtió en el tratamiento estándar en Estados Unidos a  **finales de los 60**. Estos esquemas consistían en altas dosis de **etinil-estradiol o dietilestilbestrol** (5mg diarios durante 5 días), que fueron desplazados debido a sus efectos adversos, como las malformaciones genitales y el adenocarcinoma de células claras de vagina en hijas de mujeres que habían usado dieteilestilbestrol<sup>1</sup>.

En **1972 Albert Yuzpe** comenzó a estudiar una pauta combinada (**método de Yuzpe**) para prevenir el embarazo después de un coito sin protección empleando 50 µg de **etinilestradiol** y 250 µg de **LNG** dos veces al día con intervalos de 12 h dentro de 72 h después del coito sin protección<sup>1</sup>. Este método reemplazó las preparaciones de altas dosis de estrógenos ya que tenía una menor incidencia de efectos secundarios<sup>6</sup>.

A  **finales de los 70**, se empezó a indicar como APC el **DIU de alta carga de cobre** insertado dentro de los 5 primeros días. El primero insertado con este fin fue en 1976<sup>6</sup>.

En la **década de los 80** se utilizó el **Danazol** como AE, un esteroide sintético con acción androgénica débil que inhibe la secreción de gonadotropinas hipofisarias<sup>7</sup>. Sin embargo, estudios posteriores demostraron su baja eficacia y en la actualidad es muy poco utilizado<sup>1</sup>. En esta misma década se sintetizó la **Mifepristona**, un antagonista del receptor de progesterona (RP) que marcó el inicio para el descubrimiento de los llamados moduladores selectivos del RP (MSRP), compuestos similares que actúan como ligandos sintéticos del RP<sup>8</sup>.

No obstante, la pauta basada en Mifepristona ha dejado de ser recomendada como AE en varios países (como España) debido a la constatación de su efecto sobre el endometrio y la implantación del blastocisto, reconociéndose como **medicación abortiva** (junto a las prostaglandinas). Solo algunos países como Cuba, China, Taiwán y Rusia lo han aprobado como método válido para AE<sup>1</sup>.

En la **década de los 90**, con el fin de reducir los efectos secundarios del método de Yuzpe y mejorar el perfil de eficacia, se realizaron investigaciones sobre la eficacia de las **píldoras de solo gestágeno**<sup>3</sup>. Un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reveló que una dosis única de 1.5 mg de LNG puede sustituir a dos dosis de 0.75 mg como antes se había programado. Posteriormente fue declarado un “**medicamento esencial**” por la **OMS en 1998**, quedando relegado el método de Yuzpe a un segundo plano<sup>6</sup>.

En **2001** se autorizan en **España** dos formas farmacéuticas a base de LNG (**Norlevo® y Postinor®**) cuya indicación médica es la APC, bajo prescripción médica. Sin embargo, había grandes desigualdades en la prestación y accesibilidad a estos fármacos entre las distintas comunidades autónomas. Por ello en **2008** la **Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios** (AEMPS) elaboró un informe sobre la seguridad de la utilización de la Píldora Anticonceptiva de Urgencia de Levonogestrel (**PAU-LNG**) como medicamento “**sin receta**”, en el que recomendaba la libre dispensación tanto en las farmacias como en los centros sanitarios<sup>6</sup>.

En **diciembre de 2009** se comercializó con la indicación de APC un **nuevo fármaco, el AUP**, que puede utilizarse 120 horas después de un coito de riesgo. En **abril de 2015** dejó de estar sujeto a **prescripción médica**<sup>6</sup>.

### 1.3. PRINCIPIOS ACTIVOS Y MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

#### 1.3.1. Levonorgestrel (LNG) 1,5mg

El LNG es un isómero activo del norgestrel, un potente gestágeno sintético que pertenece a la clase de los gonanos. Actúa como **agonista de la progesterona** y los mecanismos de acción descritos para este fármaco son varios<sup>7</sup>.



El LNG actúa suprimiendo el pico de LH que desencadena la ovulación, principalmente por reducción de la frecuencia de pulsos de GnRH en el hipotálamo y por regulación negativa de los receptores para dicha hormona en las células hipofisarias gonadotropas (reduciendo la secreción de FSH y LH). Por ello debe administrarse en la fase **folicular**, para **retrasar la maduración folicular, ruptura del folículo y la ovulación**<sup>7</sup>.

El LNG interfiere también sobre la **función y transporte de los espermatozoides** ya que aumenta el **pH del líquido intrauterino** (inmoviliza a los espermatozoides) y la **viscosidad del moco cervical**, evitando así la llegada de los gametos masculinos a las trompas<sup>1</sup>.

Por otra parte, puede afectar al transporte espermático, ya que este transporte depende de las **contracciones uterinas**, que pueden verse atenuadas debido al efecto **relajante** de la progesterona. Por ello, es entendible que el LNG puede enlentecer el transporte de estos gametos hacia las trompas<sup>7</sup>.

Por último, se ha postulado y debatido reiteradamente una posible **interferencia del LNG con la implantación del blastocisto**, lo cual podría ser considerado por muchos como un **aborto precoz**.

Los **efectos postfecundación** del LNG se basan en cálculos teóricos y evidencias indirectas, muchos de los estudios que sugieren este efecto sobre el embrión o el endometrio son antiguos, no han sido reproducidos y han sido realizados con otras moléculas y en dosis diferentes a las recomendadas actualmente<sup>9</sup>. Son varios los argumentos que pueden desmontar estas teorías:

- 1) Para que se dé la implantación es necesario que el endometrio adquiera un **estado de receptividad uterina** que facilite la implantación (**ventana de implantación**), que acontece en los días 7 – 11 tras el pico de LH y requiere de la exposición a estrógenos y a progesterona. Así, el LNG tiene una potencia como gestágeno de 100 a 150 veces mayor que la progesterona, por lo que no parece probable a priori que perjudique la receptividad uterina<sup>1</sup>.
- 2) En estudios realizados en mujeres que tomaron **LNG postovulación** la morfología endometrial en el periodo de ventana de implantación no se alteró<sup>9</sup>. Tampoco se observaron alteraciones endometriales en otros estudios tras la toma de LNG preovulatoria<sup>10</sup> que pudieran impedir la implantación del blastocisto. Estos cambios se evaluaron mediante morfometría y microscopía electrónica de barrido, y estudio de los marcadores moleculares de receptividad endometrial sin demostrarse ningún tipo de alteración en ninguno de estos parámetros<sup>9</sup>.
- 3) Otras evidencias estadísticas a favor de su efecto no abortivo serían la **escasa eficacia de LNG** cuando se administra muy cerca o **después de la ovulación**, la pérdida de eficacia en coitos repetidos y la **ventana de eficacia anticonceptiva de solo 72 horas**<sup>9</sup>.

### 1.3.2. Acetato de Ulipristal (AUP) 30mg

Es un derivado de la 19 nor-progesterona que pertenece al grupo de fármacos conocidos como **MSRP**, concretamente a la segunda generación de los mismos<sup>11</sup>. Dentro de este novedoso y cada vez más amplio grupo farmacológico encontramos compuestos con actividad: 1) **agonista** (gestágenos), que presentan efecto antgonadotropo y antiproliferativo en determinados órganos; 2) **antagonista** (antiprogestágenos) y 3) **mixta** (mesoprogestinas), cuya actividad es agonista o antagonista en función de ciertos factores<sup>11,12</sup>.

Los RP pertenecen a una superfamilia de **50 factores de transcripción** nuclear activados por ligando, ya sea la progesterona o bien ligandos sintéticos, uno de los cuales son los MSRP<sup>11</sup>. El RP comparte la estructura de los receptores esteroideos, de modo que al entrar en contacto con su ligando (la progesterona), sufre un cambio conformacional que le permite separarse de la una molécula **correpresora** que lo mantiene en estado inactivo, y posteriormente unirse a un **coactivador** para poder ejercer su función biológica (transcripción genética). La mayoría de los SPRM actúan mediante un **balance** en la **expresión** de coactivadores y correpresores, lo cual determina su actividad agonista o antagonista sobre una célula concreta<sup>12</sup>.



El RP presenta 2 **isoformas**: RP-A y RP-B. La relación entre ambas isoformas varía en diferentes situaciones fisiológicas y patológicas, por lo que la respuesta de este receptor dependerá de la concentración celular de ambas en el tejido en cuestión<sup>12,13</sup>.

En su caso, el AUP presenta una acción fundamentalmente **agonista**, de forma que su interacción con el RP provocaría la **captación de moléculas coactivadoras y la activación de la transcripción**<sup>12</sup>. Gracias a ello puede actuar como **antigonadotropo**, ejerciendo un feedback negativo sobre hipotálamo e hipófisis y **reduciendo** así la **secreción de FSH y LH y el pico de LH** necesario para la lisis del folículo maduro y liberación del oocito (ovulación). Para ello debe administrarse en la fase **folicular** del ciclo menstrual, preferiblemente antes del pico de LH<sup>14</sup>.

También presenta un **efecto antiproliferativo endometrial** que condujo a su indicación para el **tratamiento prequirúrgico** e incluso a largo plazo de los **miomas uterinos** mediante dosis de 5mg diarias durante 3 meses, en un ciclo único o reiterados ciclos (Esmya® y genéricos)<sup>13</sup>. Al generar imágenes ecográficas y anatomopatológicas similares a la hiperplasia se produjo cierta preocupación sobre su perfil de seguridad por una posible relación con la degeneración maligna del endometrio. Sin embargo, diversos estudios analizaron muestras endometriales tras la toma de AUP y definieron estos cambios con el término **PAEC (cambios endometriales asociados con los MSRP)**, los cuales son transitorios y desaparecen en su mayoría tras abandonar el tratamiento sin tener continuidad con los fenómenos de hiperplasia endometrial<sup>11</sup>.

Tanto AUP como LNG deben administrarse lo más precozmente posible tras el coito sin protección o fallo del método anticonceptivo empleado, pero el AUP es efectivo dentro de las primeras 120 horas ya que previene la ovulación en la fase folicular avanzada, es decir, no solo antes del inicio del pico de LH sino también después de que comience la curva ascendente de este pico sin todavía haber alcanzado el punto máximo. Esto concedería una ventaja al AUP sobre el uso de LNG<sup>15</sup>.

Para finalizar, existe también cierta controversia sobre su posible efecto **antiimplantatorio** por un supuesto **efecto luteolítico y modificador del componente endometrial**. Esta sospecha fue originada por la escasa información científica acerca del AUP y el conocimiento no del todo preciso de su farmacodinamia. Otro motivo por el cual surgió este debate es la **similitud estructural** entre el AUP y la **mifepristona**, que sí posee efecto abortivo<sup>16</sup>.

Los espermatozoides permanecen en el tracto genital femenino con capacidad de fertilizar al óvulo durante 5 días, mientras que el óvulo sólo puede ser fertilizado hasta 12 o 24 h después de la ovulación. Por esta razón, el intervalo durante el cual la relación sexual puede resultar en un embarazo son **el día de la ovulación y los cinco días previos**, llamado **periodo fértil** (oportunidad de interferir con la migración espermática y/o con el proceso de la ovulación)<sup>11</sup>. Cuando la APC se administra después de finalizar el periodo fértil está demostrado un incremento del riesgo de embarazo, lo cual es un indicador de que su acción radica en la interferencia con la ovulación y no con la implantación embrionaria (que ocurre entre 1 y 7 días tras la fecundación)<sup>12</sup>.

En conclusión, dado que el AUP no ha demostrado ser efectivo más allá de los 5 días desde el coito sin protección, que los estudios recientes en mujeres que tomaron AUP demuestran **ausencia de cambios morfológicos endometriales que impidan una implantación** y la falta de evidencia científica de los artículos que plantean un posible mecanismo abortivo, resulta bastante cuestionable su efecto abortivo en las dosis administradas como APC<sup>16</sup>.

#### 1.4. RELEVANCIA DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

Una vez comprendido el mecanismo de acción de ambos fármacos y el origen y evolución de los mismos, es evidente la necesidad de explicar su **importante rol e impacto en la sociedad actual**. Así pues, algunos de los pilares básicos sobre los que se sustenta la justificación de este trabajo serán:

- 1) Importancia de la APC: tasas de IVE.
- 2) Barreras en el acceso a la APC
- 3) Consumo y ventas de APC en España
- 4) AUP en otras indicaciones: Suspensión de comercialización de Esmya® y genéricos (AUP 5mg) para el tratamiento de miomas uterinos

#### 1.4.1. Importancia de la APC: tasas de IVE.

Desde su aparición, la APC ha supuesto una auténtica revolución en la prevención de la gestación no deseada. Se trata de una intervención importante, ya que permite reducir la **mortalidad y morbilidad materna** derivadas de prácticas de aborto inducido inadecuadas e inseguras. Se ha demostrado que, desde la introducción de la APC, la mortalidad materna asociada a tal causa ha disminuido de un 13 a un 8%<sup>17</sup>.

El 95% de los fallecimientos por estas técnicas ocurren en **países en vías de desarrollo** y el 13% de las muertes relacionadas con el embarazo son debidas a ello. No obstante, las mujeres no solo arriesgan su vida al intentar abortar de forma insegura sino también en el propio proceso de dar a luz, dado que en algunos países los medios disponibles para la asistencia al parto no son los idóneos<sup>17</sup>. La influencia del nivel de desarrollo del país, sistema sanitario y acceso a métodos seguros de anticoncepción y aborto en la mortalidad materna ligada al embarazo puede observarse claramente en la tabla I.

	Nacimiento, aborto natural o muerte fetal (embarazo deseado)	Nacimiento, aborto natural o muerte fetal (embarazo no deseado)	Aborto inducido seguro	Aborto inducido no seguro	Total
<b>África</b>	136.926	88.291	83	24.781	250.081
<b>Sudeste Asiático</b>	38.387	35.299	531	37.150	111.367
<b>Mediterráneo oriental</b>	18.844	10.319	156	5.886	35.206
<b>América</b>	2.522	10.165	126	4.406	17.218
<b>Europa</b>	545	205	40	379	1.168

**Tabla I:** Número de muertes maternas notificadas a nivel mundial en 2017 según región y resultado del embarazo o aborto<sup>17</sup>.

También países industrializados como Estados Unidos presentan una tasa de aborto elevada, especialmente entre adolescentes, de modo que los datos más recientes señalan que el **27%** de tales embarazos terminan en una IVE. Algunos estudios incluso señalan incluso que el 50% de los embarazos en Estados Unidos son no intencionados<sup>18</sup>.

Según las últimas cifras publicadas por el Ministerio de Sanidad, en España la incidencia de embarazo no deseado y de IVE han **aumentado** levemente en **los últimos 5 años** (Tabla II) a pesar de las numerosas campañas de información y educación sexual, el creciente conocimiento y avance de la anticoncepción y su mayor disponibilidad<sup>19</sup>. No obstante, si ampliamos la visión a **los 10 últimos años**, se objetiva un **descenso** en el número de IVE desde 2010 (Anexos I y II). Este hecho podría guardar relación con la libre dispensación de LNG como APC desde 2008, como comentaremos más adelante.

El rango de edad donde mayormente se concentran las IVE es el comprendido entre los 15 y 44 años, especialmente **entre los 25 y 29 años** de edad. Se ha descrito que, entre los años 1998 y 2007, en España se doblaron las tasas de aborto en mujeres de 15 a 44 años, pasando de 6 a 11,5 por cada 1000 <sup>19</sup>.

Año	Total IVE	Tasa por 1000 mujeres
2019	99.149	11,53
2018	95.917	11,12
2017	94.123	10,51
2016	93.131	10,36
2015	94.188	10,40

*Tabla II. Datos IVE en España entre 2015 y 2019 en mujeres de 15 – 44 años.*

Algunos estudios fundamentan este leve incremento de la IVE en una mayor notificación al registro, la transformación de IVE clandestinas o realizadas en el extranjero en IVE registradas e incluso al incremento de población inmigrante (mayor fecundidad, menor planificación familiar, menor acceso a información sobre métodos anticonceptivos y educación sexual). No obstante, no se vincula con la despenalización de la IVE<sup>20</sup>.

La mayor parte de las IVE tienen lugar a las 8 semanas (o menos) de gestación (70,97% de los casos) y el motivo fundamental de la interrupción es a petición de la mujer (90,90% de las ocasiones), seguido por otros como riesgo para la vida o salud de la embarazada, riesgo de graves anomalías fetales y anomalías fetales incompatibles con la vida. También se observan diferencias entre comunidades autónomas, encabezando la lista Cataluña, Islas Baleares, Madrid y Asturias, mientras que Ceuta y Melilla serían aquellas con una menor tasa de IVE por cada 1000 mujeres<sup>20</sup>.

Es importante recalcar que **nunca la APC podrá reemplazar a la anticoncepción regular y mantenida**. De hecho, el empleo de APC puede funcionar como **oportunidad** para explicar y poner a disposición de la solicitante las diversas técnicas de anticoncepción regular que existen, las cuales son más efectivas y muchas veces se desconocen (especialmente en países en vías de desarrollo)<sup>17</sup>.

Todo ello muestra el papel fundamental de la anticoncepción en general y la APC en particular en nuestra sociedad, facilitando la planificación familiar y evitando posteriores IVE. Esto es posible gracias a una información cada vez mejor sobre los métodos anticonceptivos y la forma efectiva de utilizados, así como una mayor educación sexual de la población más joven y especialmente de las clases sociales más desfavorecidas<sup>21</sup>.

#### 1.4.2. Barreras en el acceso a la APC

Existen múltiples limitaciones en el acceso de algunas mujeres a estos fármacos y no se solventan únicamente con la libre dispensación de la misma, sino que se relacionan con otros factores también relevantes.

En contra de lo esperado, todavía existe una gran **desinformación** acerca de la APC y su mecanismo de acción. Gran parte de la población y algunos profesionales sanitarios la consideran abortiva pese a que, tal y como ya hemos explicado previamente, ni LNG ni AUP presentan acción antiimplantatoria. Por el contrario, el DIU de cobre sí puede inhibir la implantación<sup>22</sup>.

En el “Estudio poblacional sobre uso y opinión de la píldora postcoital” promovido por la Sociedad Española de Contracepción (SEC) y realizado en 2011, un **98,6%** de las mujeres encuestadas conocían la existencia de este fármaco (a través de los medios de comunicación y entorno social o familiar, principalmente), pero el **60,2%** de ellas la consideraba peligrosa para su salud (especialmente las más jóvenes) y un **53,4%** creía que era abortiva (esta creencia se sitúa por encima del 50% de las mujeres en todos los rangos de edad)<sup>23</sup>.

Por otro lado, también se postuló que la APC podría promover la práctica de **relaciones sexuales de riesgo** e incrementar las **tasas de enfermedades de transmisión sexual** (ETS), pero la evidencia ha demostrado que el fácil acceso a la misma no se asocia con un menor uso de la anticoncepción hormonal regular, de métodos barrera o simplemente de ningún método de protección<sup>22</sup>. Este hecho es verificado por el estudio de la SEC que hemos mencionado, donde se demuestra que el uso de la píldora anticonceptiva postcoital no está ligado

al mantenimiento de relaciones sexuales sin método anticonceptivo, ya que el 77,7% de las mujeres recurrieron a ella debido a problemas con el método usado (rotura de preservativo, retención del mismo)<sup>23</sup>.

Un 20,5% de los casos sí corresponden a situaciones en las que no se usó ningún método anticonceptivo, si bien en su mayoría (15,9%) se trata de mujeres que habitualmente usaban el preservativo, pero en esa ocasión no disponían de él. Además, este estudio mostró que el 96,7% de las entrevistadas no había abandonado el uso del preservativo ni otros anticonceptivos debido a la existencia y mayor disponibilidad de la APC (no es un método sustitutivo)<sup>23</sup>.

Otros estudios señalaban que la **tasa de natalidad** podría verse reducida pero no se ha demostrado tal asociación. Una posible explicación sería que la práctica de coito sin protección continúa siendo más frecuente que el empleo de la APC, a pesar de haberse facilitado su libre acceso<sup>2</sup>. Por ello resulta esencial una **prevención primaria** desde los centros educativos y otro tipo de instituciones para señalar la importancia de las medidas de protección en las relaciones sexuales, tanto para evitar las ETS como una gestación no deseada<sup>17</sup>.

De hecho, refiriéndonos de nuevo al estudio de la SEC, el 46,1% de las mujeres fueron informadas de otros métodos anticonceptivos habituales en el momento de la adquisición de la APC. Sería conveniente que este porcentaje fuera en aumento, aunque ha de tenerse en cuenta que actualmente la mayoría de las usuarias solicita la APC en las farmacias (40% de las encuestadas) y no tanto en su centro de atención primaria o centros de planificación familiar, por lo cual la capacidad de dar esa información quizás se ve algo limitada en ese contexto. También es reseñable que tras la situación de emergencia que llevó a las usuarias a adquirir la píldora postcoital, el 21,2% de ellas cambiaron de método anticonceptivo<sup>23</sup>.

Otro aspecto a destacar es la **preocupación social** existente acerca del **uso repetido de la APC**. Actualmente no hay datos disponibles acerca de la seguridad del uso reiterado de estos fármacos. Sin embargo, sí se conoce que puede ser usada más de una vez en el mismo ciclo menstrual, aunque podría reducir su eficacia<sup>18</sup>. Lo más adecuado sería proporcionar información sobre las posibilidades de anticoncepción regular, segura y efectiva, ya que el fin de la APC no es en ningún caso su uso rutinario.

La **barrera financiera** podría ser destacada especialmente en países como Estados Unidos, donde algunas mujeres carecen de seguro médico o su seguro no cubre los costes de la APC hormonal o mediante DIU de cobre. Asimismo, aquellas personas más desfavorecidas y económicamente menos pudientes podrían ver limitado su acceso a estos fármacos en cualquier país. En España es un fármaco de libre dispensación y no financiado por la Seguridad Social, por lo que su coste es relativamente caro. Sin embargo, la anticoncepción hormonal regular basada en el uso de comprimidos combinados de Estradiol y otro gestágeno sí está financiada y resulta mucho más asequible<sup>22</sup>.

En esta misma línea encontraríamos también una **barrera educativa**, ya que muchas mujeres y profesionales sanitarios todavía no están familiarizados con estos métodos o tienen una concepción equivocada de su uso, como la necesidad de una exploración física o una prueba de embarazo para prescribirla. Algunas mujeres incluso desconocen su derecho a adquirir esta medicación en farmacias o solicitarla al profesional sanitario<sup>18</sup>.

El **sistema sanitario y la legislación vigente** podrían constituir una limitación en el acceso a la APC, ya que numerosos profesionales sanitarios haciendo uso de su derecho de **objeción de conciencia** (habiendo notificado previamente por escrito ese deseo) pueden negar la dispensación de la APC a la solicitante. No obstante, están obligados en tal caso a garantizar que la mujer sea atendida por otro profesional que pueda proporcionarla. Hoy en día en España gracias a la **libre dispensación farmacéutica** se ha conseguido superar esta barrera en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay naciones en las que la APC continúa siendo ilegal, precisa de prescripción médica o solo se administra a víctimas de agresiones sexuales<sup>22</sup>.

En relación con las posibles dificultades de acceso a la APC, el estudio realizado por la SEC indica que solo el 11,3% de las mujeres habrían encontrado algún obstáculo para ello, principalmente la negativa de algunos servicios sanitarios a prestar este tipo de atención (40,7%)<sup>23</sup>.

Por último, podríamos señalar también una barrera compuesta por el **personal farmacéutico**, ya que en ocasiones se niegan a administrarla, no realizan pedidos de estos fármacos a los grandes almacenes o no consideran necesario contar con estos medicamentos en su farmacia. El personal farmacéutico podría tener un papel esencial en la promoción del acceso a la APC y por ello son ya muchos los países que permiten la **libre dispensación farmacéutica**, como España<sup>22</sup>.

Así pues, a pesar del enorme progreso que se está llevando a cabo en el libre acceso a la APC, todavía existen múltiples barreras que deben ser superadas.

#### 1.4.3. Consumo y venta de APC en España

La libre dispensación de la “píldora del día después” de LNG se inició en España en 2009 y desde entonces hasta el año 2019 se han adquirido **siete millones de dosis** de este método anticonceptivo postcoital, según la consultora *Iqvia*, dispensándose anualmente unas **700.000 unidades**. De hecho, en los seis primeros meses de venta sin receta, se vendieron unas **480.000 unidades** (el triple de las dispensadas el año anterior). En 2018, con la libre dispensación de AUP como método de APC desde **2015**, las cifras de ventas de Norlevo® y Postinor® (las dos principales marcas comerciales de APC con LNG) y Ellaone® (AUP) se fueron igualando entre sí (171.000, 108.000 y 200.000 respectivamente), según la IMS-Health<sup>24</sup>.

La AEMPS no dispone de los datos de dispensación real en oficina de farmacia y dado que no se precisa receta médica para su adquisición, resulta difícil obtener cifras reales de las ventas. Un estimador fiable serían los datos de **distribución a mayoristas** (farmacia) y a **instituciones sanitarias entre los años 2008 y 2011** tanto para Postinor® como para NorLevo® (Anexo III)<sup>25</sup>.

Se observa un claro **crecimiento** (37,1%) de las unidades distribuidas **entre 2008 y 2011**, sobre todo entre **2008-2009 (20,6%)** a raíz del cambio en el estatus de prescripción, especialmente en el canal **farmacéutico**. Actualmente el crecimiento de la distribución es más moderado y se ha observado una disminución progresiva de las ventas a Instituciones, desplazándose hacia la distribución a mayoristas. Podríamos interpretar por ello que a través del canal farmacéutico se estarían dispensando las unidades que antes se administraban en **centros de planificación u hospitales**<sup>25</sup>.

En cifras generale, **NorLevo®** representa el **67,4%** de las ventas, Postinor® el 30,3% y EllaOne® el 2,3% (datos obtenidos previamente al año 2011, cuando EllaOne® todavía estaba sujeto a prescripción médica)<sup>25</sup>.

#### 1.4.4. AUP en otras indicaciones: Suspensión de comercialización de Esmya® y genéricos (AUP 5mg) para el tratamiento de miomas uterinos

El AUP es uno de los principios activos básicos empleados en APC además del LNG. No obstante, también se emplea para otras indicaciones, principalmente el **tratamiento prequirúrgico** de los síntomas moderados o severos de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad fértil<sup>26</sup>. El **27 de febrero de 2012** Esmya® fue **aprobado por la EMA** y el **23 de abril de 2015** se **amplía su indicación** para el tratamiento intermitente de tales síntomas en mujeres adultas en edad fértil y sin vistas a una intervención quirúrgica<sup>27</sup>.

En **septiembre de 2017** se informó a la agencia del medicamento de Francia acerca de un caso de hepatitis fulminante que derivó en un trasplante hepático en una paciente tratada con Esmya® por miomas uterinos<sup>26</sup>.

La aparición de nuevos casos y la posible relación causal entre Esmya® con ellos, derivó en una **investigación en profundidad** de este riesgo y su impacto en el balance beneficio – riesgo del fármaco. Como resultado se

solicitó al titular de la autorización de comercialización (**Gedeon Richter®**) que presentara una revisión acumulativa del riesgo potencial de enfermedad hepática inducida por Esmya®.

En vista de lo anterior, el **30 de noviembre de 2017** la Comisión Europea solicitó la evaluación de la relación riesgo/beneficio de Esmya® con el fin de modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización<sup>26</sup>. El **1 de diciembre de 2017** se puso en marcha la revisión y durante la misma, se emitió una **recomendación provisional** de que ninguna paciente nueva iniciase el tratamiento<sup>28</sup>.

Finalmente, en **mayo de 2018** se emitió una **recomendación definitiva** sobre el uso de Esmya al CHMP, aprobada el **26 de julio de 2018** y por la cual se recomendó **restringir el uso** del medicamento. Tras esta exhaustiva evaluación se adoptó un **plan de medidas de minimización de riesgos** y varias recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud<sup>29</sup>.

En **diciembre de 2018** se confirmó la indicación del AUP en el tratamiento de miomas uterinos sintomáticos y se afirmó que en la práctica clínica **debía indicarse si no existía otra opción terapéutica** (monitorizando la funcionalidad hepática de las pacientes y advirtiéndoles sobre este riesgo potencial)<sup>30</sup>.

Sin embargo, en **diciembre de 2019** se reportó a la EMA un **nuevo caso de enfermedad hepática grave** que requirió trasplante hepático en una paciente tratada con Esmya®. Este hecho hizo saltar las alarmas ya que a pesar de las medidas de minimización de riesgos que se habían aplicado, no se logró prevenir el desarrollo de fallo hepático grave<sup>30</sup>.

En **marzo de 2020** la Comisión Europea inició una nueva revisión y se tomaron **nuevas medidas temporales** para proteger la salud pública mientras esta nueva revisión seguía en marcha<sup>30</sup>. Considerando la dificultad para predecir la ocurrencia de trastorno hepático asociado a este fármaco y la variabilidad en el momento de aparición de los síntomas, se decidió que, mientras el resultado de la revisión siguiese pendiente, el **uso de Esmya® debía suspenderse para todas las indicaciones**<sup>31</sup>.

Por último, el **7 de septiembre de 2020** la AEMPS elaboró una **nota de seguridad oficial** con las recomendaciones acerca del empleo de Esmya, cuya **relación beneficio – riesgo** pasó a considerarse **desfavorable** revocándose la autorización de comercialización de Esmya® y genéricos en la UE<sup>32</sup>. Los datos más recientes publicados por la AEMPS señalaron a día **12 de abril de 2021**, que AUP 5mg solo deberá utilizarse para el tratamiento de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres **premenopáusicas** no candidatas a cirugía.

No obstante, el empleo del principio activo AUP para otras indicaciones (como la AE) sigue vigente. La diferencia en la pauta, dosis y duración del tratamiento parecen ser las responsables en la variabilidad de los efectos adversos notificados.

### 1.5. IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA, SEFV-H, FEDRA® 3.0 Y MedDRA®

La **farmacovigilancia** constituye una rama de la farmacología que se dedica a la **detección, evaluación y prevención de los efectos adversos** de los medicamentos. Es una actividad de **Salud Pública**, surgida desde la perspectiva de la **farmacoepidemiología**, para analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos una vez comercializados<sup>33</sup>.

Para el desarrollo de un medicamento se llevan a cabo exhaustivos ensayos clínicos donde se prueban su actividad farmacológica y toxicidad tanto en diversas especies animales como en seres humanos, para demostrar su eficacia a corto y medio plazo ( $\leq 1$  año). De este modo se pueden detectar aquellos efectos adversos que ocurren en **más de 1 de cada 500** pacientes expuestos y tras **periodos de exposición cortos (menos de 3 meses)**. Sin embargo, aquellos que ocurren a una menor frecuencia, precisan de **mayor tiempo de exposición**, que tienen lugar en **subpoblaciones** que no participan en los EECC o en condiciones de uso



distintas a las estudiadas, no se ponen de manifiesto y pueden aparecer cuando el fármaco ya está en el mercado<sup>33</sup>.

Así pues, la seguridad de un medicamento es un **requisito legal** para ser autorizado, pero es un concepto relativo y dinámico, basado en un **equilibrio beneficio – riesgo** que deberá ser favorable. Con el fin de llevar a cabo un correcto análisis de riesgos, se ponen en marcha tres pasos: **identificación, cuantificación y evaluación** del riesgo<sup>34</sup>.

En la identificación del riesgo juega un papel crucial la **detección clínica** de casos individuales y su **notificación espontánea** a través de sistemas de información que permiten facilitar la notificación por parte de profesionales sanitarios, la recogida y el registro en una base de datos común, como el programa “**tarjeta amarilla**” en España. Esto posibilita la generación de “**señales**” originadas por un conjunto de sospechas de una RA o bien por una frecuencia de notificación mayor a la esperada<sup>34</sup>. Los **laboratorios farmacéuticos** también deben notificar las sospechas de RAM ya procedan de **profesionales sanitarios, estudios o literatura científica**. La misma obligación existe para los almacenes mayoristas<sup>33</sup>. No obstante, la notificación espontánea no es infalible y **hoy en día se dan altas tasas de infranotificación**.

Es de vital importancia señalar el papel esencial que realiza el CFV (**SEFV-H**), compuesto por 17 centros autonómicos de farmacovigilancia (**CAFV**) y coordinado por la **AEMPS**. Todos los CAFV forman parte del **Comité Técnico** del SEFV-H (discusión de señales de nuevos riesgos) y del **Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH)**, que asesora a la AEMPS en cuanto a la adopción de estrategias reguladoras<sup>35</sup>.

En **1991** se creó una base de datos central llamada **FEDRA® 3.0** accesible telemáticamente desde cada centro, donde se acumula toda la información notificada, evaluada y codificada. Para codificar estas RAM el SEFV-H hace uso del diccionario médico normalizado **MedDRA®** que posee una estructura jerárquica de términos gracias a la cual se pueden recuperar los datos de forma flexible. Cada término tiene asociado un **código de ocho números**, idéntico en todas las traducciones a las diferentes lenguas (ámbito internacional), facilitando así el intercambio de información relativa a productos médicos de uso humano<sup>34</sup>. Se distinguen varios niveles:

- **Términos SOC (Clasificación por grupos y sistemas):** es el nivel más alto y amplio de la jerarquía.
- **Términos HGLT o agrupados del nivel alto:** reúne uno o más términos del nivel alto relacionados según patología, anatomía, etc.
- **Términos HLT o del nivel alto:** agrupa uno o más términos PT enlazados con el mismo y relacionados según anatomía, patología, fisiología, etiología o función.
- **Términos PT o preferentes:** son descriptores bien diferenciados (un solo concepto médico), inequívocos y tan específicos y descriptivos como sea posible, cuya relación con el área de interés puede darse a través de un síntoma, signo, enfermedad, diagnóstico, exploración complementaria, procedimiento médico o quirúrgico, etc.
- **Términos LLT o del nivel más bajo:** codifican los efectos adversos de la manera más cercana y precisa posible a la forma en que son notificados por los profesionales sanitarios<sup>35</sup>.

## 1.6. JUSTIFICACIÓN DEL PRESENTE ESTUDIO

Todo lo comentado hasta ahora constituye los pilares que fundamentan este trabajo, ya que la anticoncepción de emergencia ha supuesto un gran avance en la prevención del embarazo no deseado y sus consecuencias (IVE), incrementando su **acceso y disponibilidad** en la última década gracias a la libre dispensación y sirviendo al mismo tiempo para **introducir o iniciar** la anticoncepción de manera regular y continuada en muchas mujeres que por distintos motivos no hacían uso de ella.



Además, resulta innegable su gran **impacto social**, viéndose rodeada de una gran incertidumbre acerca de sus posibles efectos adversos, para lo cual este estudio intentará aportar información y esclarecer las dudas o creencias que circulan entre un porcentaje de la población no despreciable. Por otro lado, la polémica generada en torno al empleo de los **mismos principios activos** (LNG y AUP) en **otras indicaciones** (anticoncepción continuada, patología ginecológica, etc.) de forma continuada y a dosis mayores es menor o casi inexistente y goza de una **mayor aceptación social**. Por ello evaluaremos también las RAM notificadas en esas otras indicaciones.

Otro incentivo más en el planteamiento de este estudio es la reciente y actual **retirada** de AUP 5mg (Esmya® y genéricos) por la EMA como tratamiento de miomas uterinos debido a fallos hepáticos graves, mientras que este principio activo en dosis única de 30mg continúa vigente en la indicación de APC.

Por todo ello, se decide estudiar las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a los principios activos empleados para APC (vía oral), evaluando el perfil de seguridad de los mismos tanto en esta indicación como en el resto de las recogidas en su ficha técnica.

## **2. OBJETIVOS**

Los objetivos que se plantean en este trabajo son los siguientes:

1. Analizar el perfil de seguridad de los fármacos empleados para **APC por vía oral** en España (principios activos LNG y AUP) a través del estudio de las **RAM notificadas en la base de datos FEDRA® 3.0** desde su comercialización hasta enero de 2021.
2. Evaluar las diferentes RAM notificadas para estos mismos principios activos cuando son prescritos para **otra indicación**, con pautas y dosis distintas.
3. Estudiar la posible influencia del **factor edad** de las usuarias en la aparición de diferentes RAM en relación a estos fármacos entre la anticoncepción postcoital y el resto de indicaciones.
4. Demostrar, en la medida de lo posible, la importante **infranotificación** que existe actualmente comparando los datos de ventas y consumo de estos fármacos (especialmente desde que se aceptó su libre dispensación en farmacias) con el número de notificaciones registradas. Asimismo, reflexionar acerca de los posibles factores que podrían favorecer o dificultar esta notificación, sesgos relacionados con las RAM notificadas, etc.

### 3. MATERIAL Y MÉTODO

#### 3.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Con el objetivo de redactar un marco teórico adecuado y completo en relación con los aspectos fundamentales de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión de la literatura médica publicada hasta la fecha empleando como motores de búsqueda las bases de datos **PubMed** y el buscador **AlcorZe**.

En primer lugar, se emplearon como criterios de búsqueda las palabras “anticoncepción postcoital” y “Levonorgestrel” obteniéndose un total de 205 resultados en AlcorZe. También se realizó una búsqueda similar en PubMed (términos “levonorgestrel” y “emergency contraception”) hallando 274 publicaciones. En segundo lugar, realizamos una búsqueda más enfocada al principio activo AUP en PubMed mediante los términos “Ulipristal acetate” y “Emergency contraception”, encontrando 162 resultados. Se analizaron los abstracts de las mismas y se excluyeron aquellas que no cumplían los criterios de inclusión, tales como la antigüedad del artículo (01/01/2000 hasta 11/11/2020) y la disponibilidad de texto completo obteniéndose un total de 233 resultados.

Por otro lado, para la redacción del apartado que trata sobre la **farmacovigilancia**, se llevó a cabo una búsqueda en AlcorZe con los términos de búsqueda “Farmacovigilancia”, “Reacción adversa” y “España”, hallando 96 resultados.

En última instancia se realizó una búsqueda orientada a la importancia de la anticoncepción en España y para ello se han empleado, por un lado, las estadísticas publicadas por el **Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social** acerca de la IVE en nuestro país, la **encuesta de anticoncepción** realizada por la **SEC** en el año 2020 y un estudio realizado por esta misma institución en 2011 acerca del conocimiento de la población sobre anticoncepción de urgencia.

Por otra parte, con el fin de comprender el proceso que llevó finalmente a la retirada del AUP 5mg del mercado, se realizó una búsqueda y lectura cronológica de los distintos informes que fueron emitiéndose durante todo el proceso de farmacovigilancia de este medicamento por parte de la **EMA** y la **AEMPS**. Se recopilaron los informes redactados desde abril de 2015 por la EMA hasta la nota informativa emitida por la AEMPS el 12 de abril de 2021. Los acontecimientos intermedios que tuvieron lugar en el transcurso de esos años han sido resumidos en la introducción.

Finalmente, en aras de obtener una visión más global y realista del consumo de anticoncepción postcoital en nuestro país, especialmente desde su libre dispensación, se intentó acceder a **datos de venta** de estos fármacos en farmacias y centros sanitarios. Una primera búsqueda en la web solo mostró una noticia del periódico **El Herald** que trataba de las ventas de APC en España, y un informe publicado por la **AEMPS** en **2014** sobre el uso de APC basada en LNG. Ante la imposibilidad de conseguir más información a través de una búsqueda en la web, se realizó una consulta directamente a la AEMPS a través de Gmail en cuya resolución se comunicaba la imposibilidad de acceder a tales datos ya que estos fármacos no estaban sujetos a la prescripción por el Sistema Nacional de Salud.

Debido a ello se realizaron varias llamadas al **colegio oficial de farmacéuticos de Zaragoza**, el cual informó de la posibilidad de contactar telefónicamente con algunas de las principales **distribuidoras farmacéuticas** en Aragón y a nivel nacional, como son Novaltia® y Alliance Healthcare®, que recomendaron contactar por correo electrónico para poder aportar la información que se solicitaba por esa vía. No obstante, a pesar de redactar y enviar ese mensaje informando del propósito de este proyecto y lo útil que sería su colaboración con tales datos y cifras, no se obtuvo respuesta alguna.

Ante tales adversidades por último se decidió contactar también mediante correo electrónico con *Gedeon Richter®*, empresa farmacéutica productora de algunos anticonceptivos hormonales, pero el intento fue en vano. Así pues, la información relativa a venta y consumo de APC se extrajo del informe de la AEMPS y la noticia del periódico El Herald de Aragón antes mencionados.

### 3.2. CRITERIOS DE BÚSQUEDA EN LA BASE DE DATOS FEDRA® 3.0 Y ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS MISMOS

En el presente trabajo se ha realizado un estudio descriptivo sobre las notificaciones de reacciones adversas registradas en FEDRA® 3.0 desde que se aprobó su comercialización hasta enero de 2021 para los principios activos LNG y AUP en su indicación como anticonceptivos de emergencia, así como el resto de indicaciones para las cuales están reconocidos.

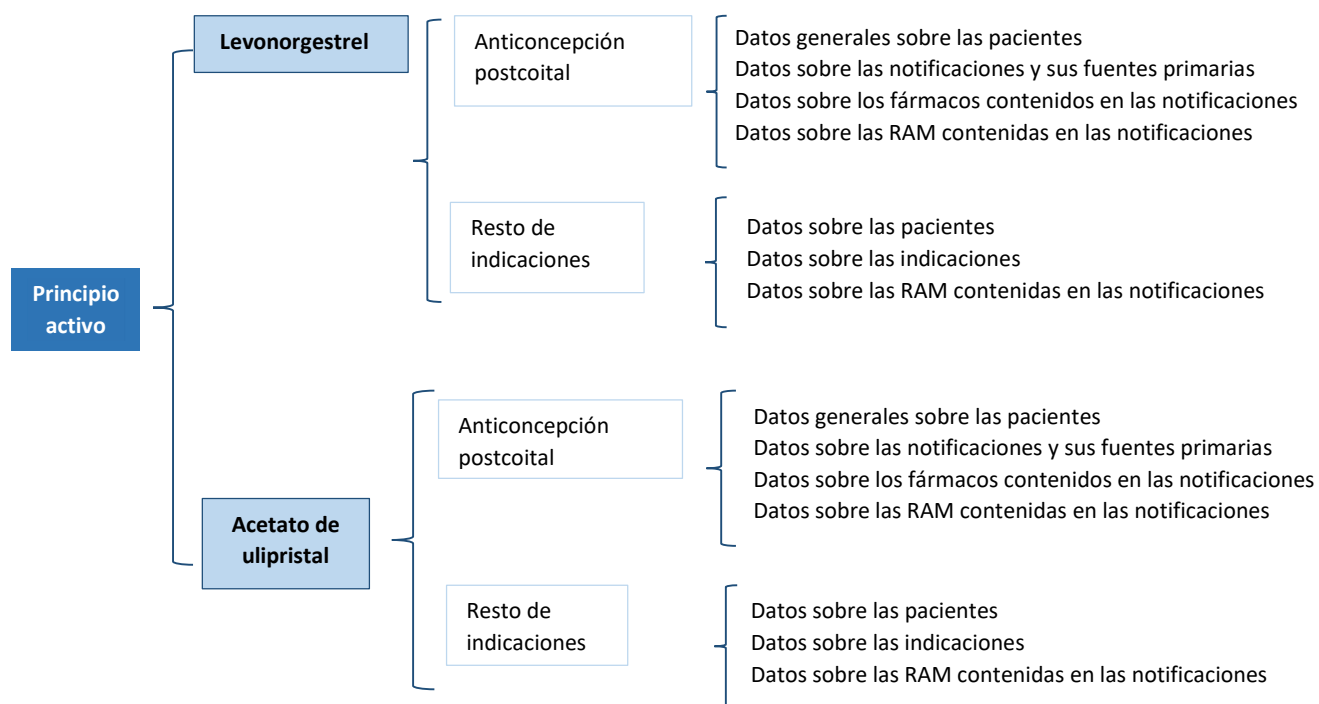
En primer lugar, se solicitó permiso al **Centro de Farmacovigilancia de Aragón (CFVA)** para acceder a los datos de la base de datos **FEDRA®3.0** por parte de una persona ajena al SEFV-H. El CFVA, siguiendo el procedimiento existente al efecto, comunicó al resto de centros autonómicos la utilización de tales datos para la realización de este proyecto. Posteriormente, estos centros mostraron su conformidad para la utilización de los datos mencionados con el fin de investigación.

Seguidamente se nos proporcionó toda esta información contenida en archivos de Excel donde, distribuidas en varias hojas distintas, se recogían todas las variables a estudio para cada uno de los casos notificados en FEDRA® 3.0 en relación con alguna reacción adversa a LNG o AUP para las indicaciones ya mencionadas. El estudio exhaustivo de estos datos se realizó mediante un análisis estadístico descriptivo para diversas variables empleando el programa **IBM SPSS Statistics 22**. Las variables fueron las siguientes:

- **Datos generales de la notificación:** número de notificación (ID), tipo de notificación (espontánea/estudio), gravedad del caso (grave/no grave) y edad de inicio de la reacción (en años).
- **Información sobre el notificador:** profesión (médico, usuario, farmacéutico o profesional sanitario no especificado) y tipo de centro (intrahospitalario/extrahospitalario)
- **Información sobre el fármaco:** fármaco, tipo de fármaco (presentación, marca comercial o principio activo), sospecha (sospechoso/interacción), vía de administración y medida tomada al respecto.
- **Indicación del fármaco**
- **Información sobre la reacción (RAM):** reacción PT, reacción HLT, reacción HLGT, SOC, gravedad (sí/no), nivel de gravedad (diversos niveles que se mencionan en el apartado resultados), desenlace (recuperado, en recuperación, recuperado con secuelas, no recuperado, desconocido), conocimiento previo y causas alternativas.

El estudio de los datos obtenidos en FEDRA y su análisis estadístico empleando SPSS se llevó a cabo en dos bloques diferenciados: las notificaciones de RAM registradas para LNG y las de AUP. A su vez, para cada uno de ellos se expondrán los resultados hallados en su indicación de APC y, por otro lado, cuando se destinan a otras indicaciones. En este último caso solo se expondrán los datos más interesantes en concordancia con el objetivo del estudio, que serán los referentes al perfil de las pacientes, indicación del fármaco y tipo de RAM notificada, sin profundizar en el perfil del notificador u otros aspectos que cobran menos relevancia.

La figura 1 muestra el esquema que se seguirá en el análisis de los datos y su orden de exposición en el apartado resultados.



***Figura 1:*** Variables a estudiar para LNG y AUP en APC y el resto de indicaciones.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. NOTIFICACIONES REGISTRADAS DEL GRUPO FARMACOLÓGICO ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

Durante el periodo comprendido entre el inicio de su comercialización (2001 para LNG y 2009 para AUP) y enero de 2021 se registraron en la base de datos del SEFV-H (FEDRA ®3.0) un total de **107** notificaciones de efectos adversos durante la edad adolescente y adulta sospechosos de ser causados directamente por este grupo farmacológico o bien por interacción de alguno de ellos con otros. Si ampliamos la búsqueda a las RAM notificadas referentes a anticonceptivos hormonales (ACH) no solo empleados para APC el número asciende a **2725**. Asimismo, durante el mismo periodo de tiempo y en el mismo perfil de paciente (sexo femenino, edad fértil) se notificaron un total de **64004** RAM a fármacos. Esto supone que el **4,25%** de las RAM totales correspondían a los ACH y en concreto, el **0,17%** pertenecerían a la anticoncepción de emergencia.

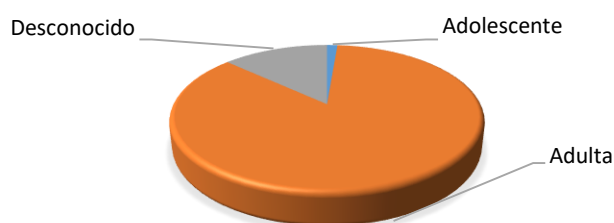
Otro dato interesante a valorar son las RAM notificadas en mujeres de todas las edades y no solo para el perfil concreto estudiado en este trabajo (edad fértil), que serían **237769**. Es decir, de todas las RAM notificadas en ese periodo de tiempo en FEDRA por mujeres, el 26,9% corresponden a mujeres en edad fértil (y de estas el **0,17%** se refieren a la APC). Las RAM notificadas en ese mismo periodo en el sexo masculino eran de **164392**.

### 4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO: PRINCIPIO ACTIVO LEVONORGESTREL

#### 4.2.1. INDICACIÓN: ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

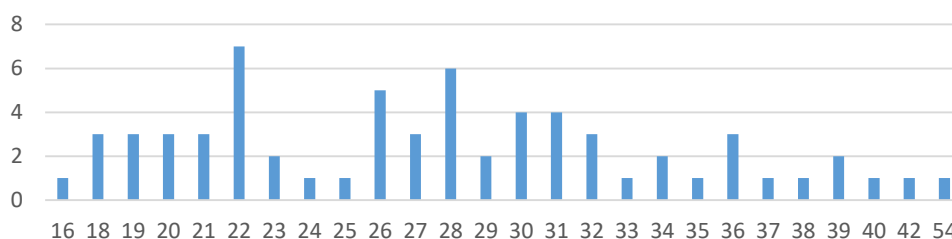
##### 4.2.1.1. DATOS GENERALES SOBRE LAS PACIENTES

Se registraron un total de **76 casos** notificados, de los cuales un 85,5% corresponden a la edad adulta y un 1,3% son adolescentes (el 13,2% pertenecen a un grupo de edad desconocido), tal y como se muestra en el gráfico 1.



**Gráfico 1:** Distribución de las pacientes según grupo de edad.

En cuanto a la **edad de inicio de la reacción**, la media se sitúa en los 27 años y 9 meses con una desviación típica de  $\pm 7,13$  años, la mediana corresponde a 28 y la moda tiene un valor de 22. La edad mínima se sitúa en los 16 años y la máxima en 54, habiendo un caso en cada una de ellas (Gráfico 2).

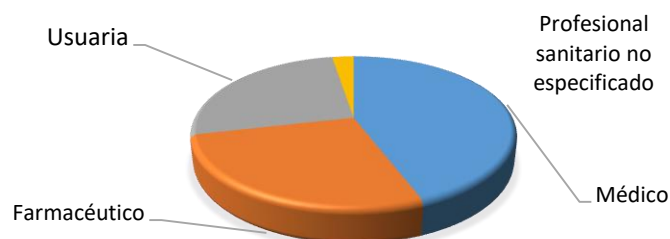


**Gráfico 2:** Distribución de las pacientes según edad de inicio de la reacción.

Al analizar la **gravedad de los casos notificados**, el porcentaje de casos graves y no graves fue idéntico (50%).

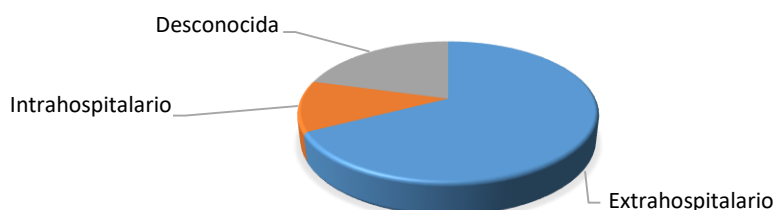
##### 4.2.1.2. DATOS SOBRE LAS NOTIFICACIONES Y SUS FUENTES PRIMARIAS

Del total de notificaciones registradas, un 44,2% corresponden a profesionales médicos, 21 (27,3%) a farmacéuticos, 20 notificaciones (el 26%) fueron realizadas por usuarias y un 2,6% (2 notificaciones) por profesionales sanitarios no especificados (gráfico 3).



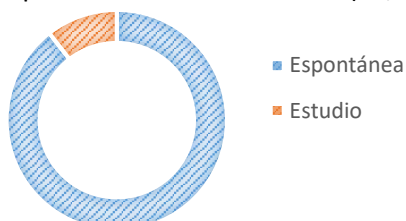
**Gráfico 3:** Fuentes primarias de las notificaciones.

En cuanto al **tipo de centro**, la mayoría de las notificaciones (52 de ellas, es decir, el 67,5%) procedían de centros extrahospitalarios mientras que solo 9 (11,7%) eran intrahospitalarias. Por otro lado, 16 notificaciones (el 20,8%) son de procedencia desconocida (gráfico 4).



**Gráfico 4:** Ámbito de las fuentes primarias de las notificaciones.

En cuanto al **tipo de notificación**, habría una clara diferencia a favor de la notificación espontánea (89,5% de las notificaciones registradas) frente a las procedentes de un estudio (10,5%), como muestra el gráfico 5.



**Gráfico 5.** Tipo de notificación.

#### 4.2.1.3. DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS CONTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES

Todos los fármacos registrados contenían como principio activo el LNG en distintas presentaciones y marcas comerciales, siendo los dos más frecuentes Norlevo® 1,5mg (38%) y Norlevo® 0,75mg (25,3%). Otros a considerar en esta lista son Postinor®, Levonorgestrel Stada®, Levonorgestrel Teva®, Levonorgestrel Mylan®, Moonbell®, etc.

Podríamos resaltar la aparición también de otros fármacos entre los notificados, como Lamictal® (Lamotrigina), Loette® (combinación de LNG y Etinilestradiol) y Paroxetina debido a una posible interacción con el uso de LNG como APC. Se trata de dos casos concretos:

- Un caso de hepatitis e hiperbilirrubinemia por una posible interacción entre **Loette®**, **Paroxetina** y **Norlevo®**.
- Una posible interacción entre **Lamictal® (Lamotrigina)** y LNG que condujo a una crisis epiléptica.

En cuanto a la **indicación** de estos fármacos, en el 100% de los casos era la anticoncepción postcoital. Por otro lado, el análisis concreto de las diversas indicaciones revela también las de depresión, epilepsia y trastornos

de la menstruación, que corresponden a los fármacos Paroxetina, Lamictal® y Loette® respectivamente, en relación con su interacción con el principio activo Levonorgestrel.

Por otra parte, la vía de administración de todos ellos fue la oral.

#### 4.2.1.4. DATOS SOBRE LAS RAM CONTENIDAS EN LAS NOTIFICACIONES

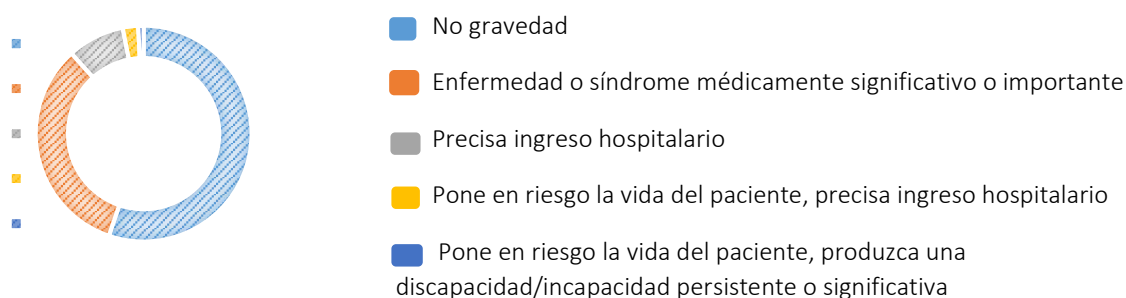
El volumen total de reacciones notificadas a raíz de los 76 casos registrado es de 129. En la clasificación de estas reacciones distinguimos varias categorías tal y como se ha explicado en la introducción: términos SOC, HLT, HGLT y PT.

Así, según el grupo de datos SOC, las más frecuentes serían con un 19,4% los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, un 18,6% para embarazo, puerperio y enfermedades perinatales (probablemente en relación con embarazo no deseado), un 14% serían trastornos del aparato reproductor y de la mama y un 13,2% trastornos gastrointestinales. Entre las menos frecuentes encontramos trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo, endocrinos, y congénitos o genéticos (0,8% cada una de estas categorías).

En cuanto a las HLT, las RAM más frecuentes fueron los embarazos no deseados (29,5%), dolores gastrointestinales y abdominales y trastornos asténicos (4,7% cada uno), así como síntomas y signos mamarios (3,9%) y náuseas y vómitos (3,9%). Otras menos frecuentes serían los embolismo y trombosis periféricas (3 casos, correspondiendo a un 2,3%), prurito y cefaleas (2,3% respectivamente), trombopenia y neutropenia (0,8% cada una).

Por último, en el nivel jerárquico más bajo (PT) encontramos que un 26,4% corresponden a un embarazo no deseado, un 3,9% pertenecen a náuseas y otras como dolor abdominal, astenia, hiperbilirrubinemia, hepatitis o prurito mostrarían un porcentaje de 2,3% cada una. Se notifican también otras menos frecuentes pero importantes como un caso de aborto espontáneo, un caso de porfiria aguda (acompañada de un SIADH) y algunos casos de enfermedad trombótica y TVP (0,8% cada una). El total de PT's se encuentra detallado en el anexo IV.

Prestando atención a la gravedad de estas reacciones, un 45% de ellas se notificaron como graves y un 55% como no graves. El nivel de gravedad se graduó según diversos criterios en varios niveles desde la no gravedad (55%) hasta poner en peligro la vida del paciente, produciendo una discapacidad o incapacidad persistente o significativa (1 solo caso), tal y como se muestra en el gráfico 6.



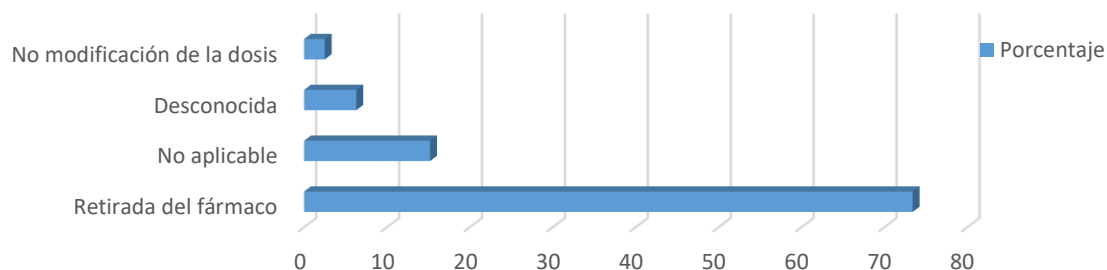
**Gráfico 6:** Nivel de gravedad de las reacciones notificadas.

En cuanto a las medidas adoptadas (Gráfico 7), dado que se trata de un fármaco de una sola toma en la mayoría de ocasiones (1 solo comprimido), la retirada del fármaco no es posible (aunque se notifique así). En el caso de la APC basada en Norlevo® 0,75mg, al tratarse de una doble toma (con un intervalo de tiempo de



pocas horas entre ambas) sí puede retirarse el fármaco al suspender la toma del segundo comprimido, si tras la administración del primero ya surgen efectos adversos.

En el caso concreto de la **interacción** con Lamictal® (Lamotrigina), no se modificó la dosis de este pero el caso de la interacción con Loette® y Paroxetina sí supuso la retirada de ambos fármacos.



**Gráfico 7.** Medidas tomadas en función de la reacción adversa originada.

Al analizar el **desenlace** de estas notificaciones, vemos que en su mayoría (41,9%) se produjo una recuperación, mientras que en un 23,3% no fue así. No obstante, hay todavía un 31% de notificaciones de las cuales se desconoce su desenlace. Además, en un caso tras la recuperación quedaron secuelas (Gráfico 8).



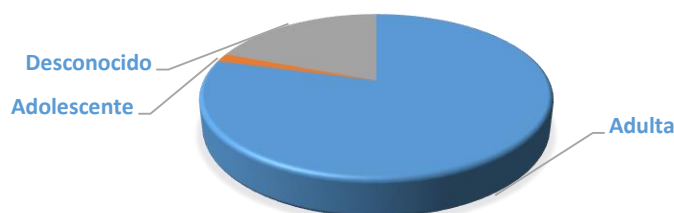
**Gráfico 8:** Desenlace de las notificaciones.

Por otro lado, resulta interesante evaluar el **conocimiento previo** acerca de estas reacciones. Así, un **86%** de las RAM eran ya **conocidas**, mientras que un **25%** eran totalmente **desconocidas**. Algunas de ellas (un 8%) presentaban referencias ocasionales mientras que en un 17% de las RAM el notificador no ha determinado la presencia o ausencia de conocimiento previo.

#### 4.2.2. LNG PARA EL RESTO DE INDICACIONES

##### 4.2.2.1. DATOS GENERALES SOBRE LAS PACIENTES

La búsqueda de casos realizada en FEDRA mostró **1596** notificaciones registradas, siendo el grupo de edad más frecuente el de adultas (79,3%), seguido del desconocido (19,1%) y un 1,6% de adolescentes (Gráfico 9).



**Gráfico 9:** Distribución de las pacientes según grupo de edad.

En cuanto a la **edad de inicio de la reacción**, los datos obtenidos muestran una media de edad de 33 años y 5 meses con una desviación estándar de  $\pm 8$  años, siendo la mediana de 34 años y la moda de 42 años. La edad mínima registrada de inicio de la reacción es de 13 años y la máxima, de 57.

Respecto a la **gravedad de los casos** reportados, el 47,5% de los mismos se notificaron como graves y el 52,5% de ellos como no graves.

#### **4.2.2.2. DATOS SOBRE LAS INDICACIONES**

Al analizar las distintas **indicaciones** para las cuales se ha prescrito LNG, entre las más frecuentes encontramos la anticoncepción continuada (43,8%), el sangrado menstrual abundante (11,7%), irregularidad menstrual (1,5%) y dismenorrea (1,3%). En menor frecuencia hallamos otras como síndrome premenstrual (0,1%), trastorno depresivo (0,1%) o hemorragia postparto (0,1%).

La **vía de administración** ha sido en la mayoría de los casos (55,5%) la intrauterina, en relación con el uso del DIU de LNG. La vía oral sería la segunda más empleada (31,7%), seguida de la vaginal (0,8%) y la subcutánea (0,6%), entre otras (intramuscular, intravenosa, etc. son menos frecuentes).

#### **4.2.2.3. DATOS SOBRE LAS RAM CONTENIDAS EN LAS NOTIFICACIONES**

Se han notificado 3493 reacciones, de las cuales un 53,7% aparecen registradas como graves frente a un 46,3% que no lo serían. A continuación, analizaremos el perfil de estas reacciones según distintos niveles de codificación (SOC, HLT y PT).

En el nivel de **SOC** destacaríamos como más frecuentes los trastornos del aparato reproductor y de la mama (18,9%), la categoría denominada “problemas relativos a productos” con un 14,5% (referido a problemas en la inserción y/o extracción del DIU de LNG) y reacciones relacionadas con embarazo, puerperio y enfermedades perinatales (10,1%), las cuales se corresponderían en su mayor parte con embarazos no deseados. Resulta también importante señalar las reacciones englobadas en trastornos gastrointestinales (7,2%), del sistema nervioso (6,3%) y vasculares (2%). Como reacciones menos frecuentes hallamos los trastornos endocrinos (0,1%), renales y urinarios (0,2%) y del sistema inmunológico (0,3%).

En el nivel de **HLT**, el 18,5% de las reacciones corresponde a problemas relativos al DIU, el 10,3% se encuadran en la denominación embarazo no deseado, un 7,5% pertenecen a trastornos del tracto reproductor, y un 3,1% serían dolores gastrointestinales y abdominales. Entre los menos frecuentes destacan 1 caso de muerte súbita y embolismos y trombosis periféricas (1,7%).

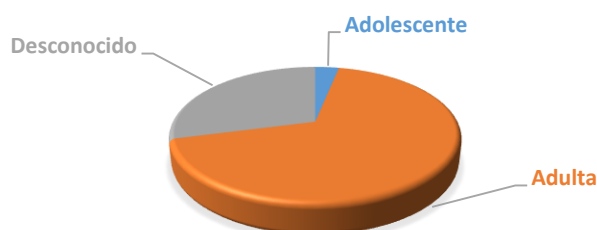
En cuanto al subgrupo codificado como **PT**, la reacción más frecuente notificada es la expulsión del dispositivo intrauterino (14%), seguida de la hemorragia genital (8,0%), embarazo no deseado (3,1%), embarazo ectópico con dispositivo anticonceptivo (2,8%) y dolor abdominal (2,7%). Cabe resaltar las frecuentes notificaciones relacionadas con la dificultad en la inserción o retirada del DIU (dolor asociado, complicación de la técnica, etc.), que constituyen un 4,4% en total. Entre las menos frecuentes cabe destacar la trombosis (1,2%, que equivale a 50 casos) tanto venosa profunda, de senos venosos cerebrales, venas yugular y subclavia, como de arteria retiniana o coronarias. Otras a incluir serían la migraña (0,7%), vómitos (0,7%), mastodinia (0,5%) o complicaciones relacionadas con el uso de DIU como infección vaginal (0,6%), perforación uterina (0,5%) o enfermedad inflamatoria pélvica (0,3%).

### 4.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO: PRINCIPIO ACTIVO ACETATO DE ULIPRISTAL

#### 4.3.1. INDICACIÓN: ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

##### 4.3.1.1. DATOS GENERALES SOBRE LAS PACIENTES

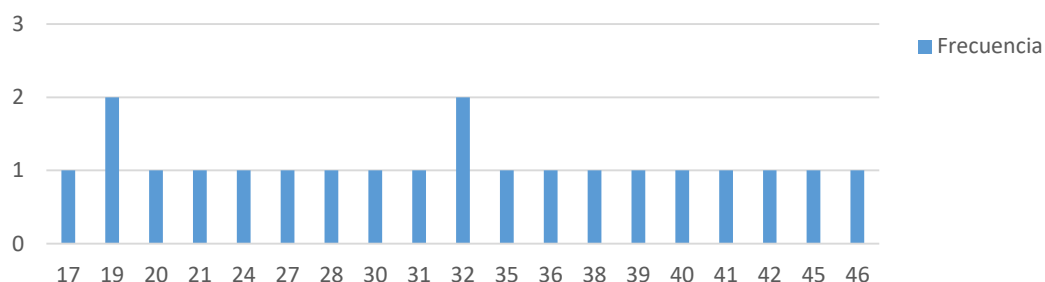
El volumen de casos registrados es de 31. Al analizar la distribución de la variable edad en este grupo de pacientes, vemos que el **grupo de edad** mayoritario es el de adultas (67,7%), seguido de un 29% de casos donde el grupo de edad no se conoce y un único caso en adolescentes (3,2%), tal y como se muestra en el gráfico 10.



**Gráfico 10.** Distribución de las pacientes según grupo de edad.

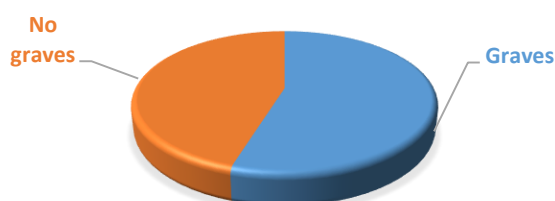
Referente a la **edad de inicio de la reacción**, al calcular los estadísticos de frecuencia obtenemos una media de edad de 31 años y 6 meses, con una desviación estándar de  $\pm 9,0$  años, una mediana de 32 años y una moda de 19 años y de 32 años (es una distribución bimodal, como se aprecia en el gráfico 10). La edad mínima de aparición de RAM tras la administración de AUP como anticonceptivo postcoital en nuestro estudio es de 17 años, mientras que la edad máxima es de 46.

En el gráfico 11 se muestran las frecuencias de cada una de las edades registradas. De los 31 casos notificados, en 21 de ellos constaba la edad concreta de la paciente frente a otros 10 donde únicamente se indicaba el grupo de edad al que pertenecía.



**Gráfico 11.** Distribución de las pacientes según edad de inicio de la reacción.

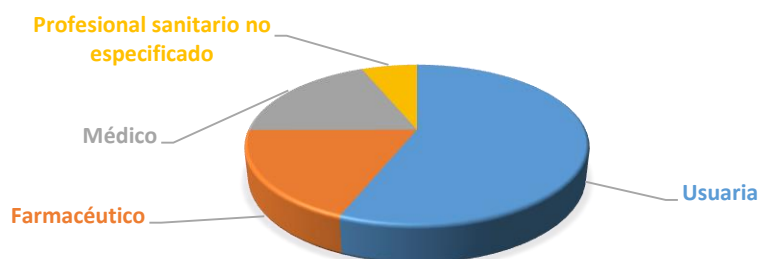
Al analizar la **gravedad de los casos** reportados, vemos que un 54,8% de los mismos son graves y un 45,2% serían no graves (Gráfico 12).



**Gráfico 12.** Gravedad de los casos notificados.

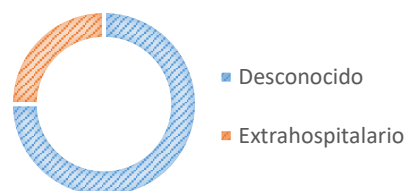
#### 4.3.1.2. DATOS SOBRE LAS NOTIFICACIONES Y SUS FUENTES PRIMARIAS

Respecto a los 31 casos notificados de RAM tras uso de AUP como anticoncepción postcoital, la mayoría de las notificaciones proceden de las usuarias (56,3%), seguido de notificaciones realizadas por farmacéuticos y médicos (18,8% respectivamente) y de profesionales sanitarios no especificados (6,3%), como muestra el gráfico 14.



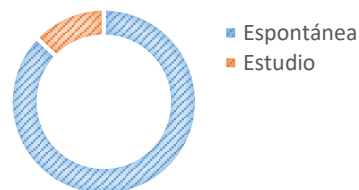
**Gráfico 14.** Fuentes primarias de las notificaciones.

En cuanto al **tipo de centro** del cual proceden estas notificaciones, en un 75% de los casos (24) la procedencia es desconocida y en un 25% (8) es un centro extrahospitalario (gráfico 15).



**Gráfico 15.** Ámbito de las fuentes primarias de las notificaciones.

El **tipo de notificación** más relevante en este caso sería la espontánea (87,1% de los casos) mientras que solo el 12,9% pertenecerían a notificaciones procedentes de un estudio (Gráfico 13).



**Gráfico 13.** Tipo de notificación.

#### 4.3.1.3. DATOS SOBRE LOS FÁRMACOS CONTENIDOS EN LAS NOTIFICACIONES

En el caso de AUP, el único **fármaco** del cual disponemos notificación sobre sus RAM cuando es empleado como APC es EllaOne® 30mg, un único comprimido de administración oral. A pesar de que existen fármacos genéricos con esta misma indicación, las 31 reacciones notificadas en FEDRA corresponden a este medicamento, lo cual pone de manifiesto la existencia de una importante infranotificación.

Los datos disponibles sobre la **indicación** de este fármaco señalan que en el 100% de los casos era la anticoncepción de emergencia.

#### 4.3.1.4. DATOS SOBRE LAS RAM CONTENIDAS EN LAS NOTIFICACIONES

El número de notificaciones registradas en relación al AUP en anticoncepción postcoital es de 79 y de nuevo, siguiendo con la clasificación jerarquizada de tales reacciones según el SEFV-H (SOC, PT, HLT) analizaremos cuáles son las más y menos frecuentes en nuestro estudio.

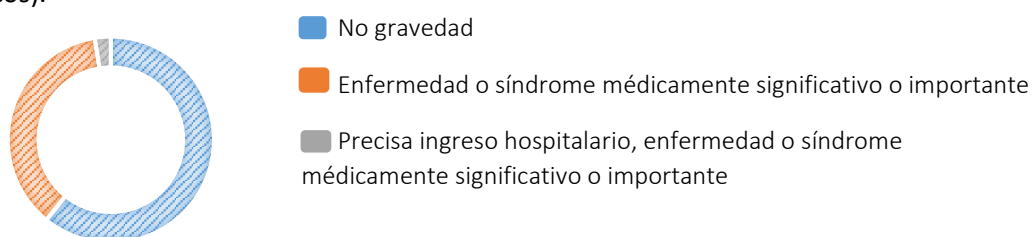
Según el **SOC** la categoría más frecuente de RAM corresponde a la catalogada como embarazo, puerperio y enfermedades perinatales (20,3%), posiblemente en relación con embarazos no deseados. En segundo lugar (16,5%) encontramos los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, seguidos de trastornos del aparato reproductor y de la mama (12,7%) y de trastornos gastrointestinales (11,4%). Esta

distribución recuerda bastante a la que hemos obtenido en LNG en su indicación como anticonceptivo de emergencia. Las menos frecuentes corresponden a trastornos del metabolismo y la nutrición, de la piel y el tejido subcutáneo, y trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1,3% cada uno de ellos).

Al analizar el subgrupo de **HLT**, destacaremos los embarazos no deseados (32,9%), signos y síntomas mamarios (6,3%), cefaleas (6,3%) y náuseas y vómitos (5,1%) como reacciones más frecuentes. Como reacciones menos frecuentes encontraremos trastornos visuales, hipertricóticos, febriles y del apetito (1,3 % respectivamente).

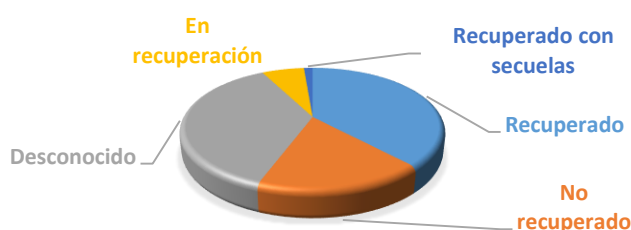
Por último, en la jerarquía de **PT** destacaría de nuevo el embarazo no deseado (32,9%), seguido de cefalea (6,3%) y náuseas (5,1%). También el insomnio y alteraciones del sueño (3,8%) parecen tener cierta importancia. Muchas de las reacciones restantes solo aparecen en 1 caso (porcentaje de 1,3% respecto de las 79 notificadas), como los trastornos emocionales, del gusto, secreción mamaria y prurito genital, entre otras. La totalidad de las reacciones PT se adjunta en el Anexo V.

En cuanto a la **gravedad** de las reacciones notificadas, el 60,8% de ellas se registraron como no graves y el 39,2% restante como reacciones graves. De estas últimas, la mayoría de ellas (36,7%) fueron médicamente significativas o importantes y se correspondían con embarazos no intencionados, pero sin precisar ingreso hospitalario. Un 2,5% sí lo precisaron y al revisar en detalle estos dos casos coincidían con embarazos ectópicos (tubáricos).



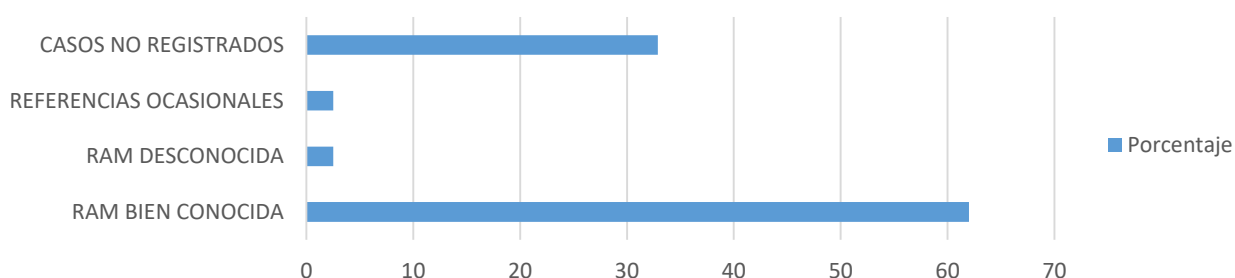
**Gráfico 16.** Nivel de gravedad de las reacciones notificadas.

Una variable de especial interés es el **desenlace** de estas reacciones, de forma que el 38% se recuperaron, el 17,7% no lo hicieron, un 6,3% están en proceso de recuperación y un solo caso (1,3%) presentó secuelas (Gráfico 17).



**Gráfico 17.** Desenlace de las reacciones notificadas.

Otro aspecto relevante a tener en cuenta también es el **conocimiento previo** de estas reacciones, siendo un 62% de ellas ya conocidas. Existían algunas referencias ocasionales de 2 de ellas (2,5%) y en 26 de los casos (32,9%) no se ha registrado esta valoración (Gráfico 18).



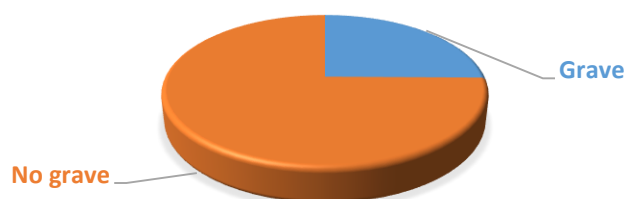
**Gráfico 18.** Conocimiento previo de las RAM notificadas.

Al evaluar las **medidas tomadas** tras el conocimiento de la reacción en cuestión, encontramos que en la mayoría de casos (41,9%) se procedió a la retirada del fármaco, en un 9,7% de ocasiones la medida no fue aplicable y en el resto de casos (48,4%) no se conoce. A pesar de notificarse como “retirada del fármaco”, al tratarse de una medicación de toma única (un solo comprimido), lo más probable es que se contraindicase la toma de este fármaco para futuras ocasiones, pero en el momento de realizar esa notificación ya no era posible retirarlo.

#### 4.3.2. AUP PARA EL RESTO DE INDICACIONES

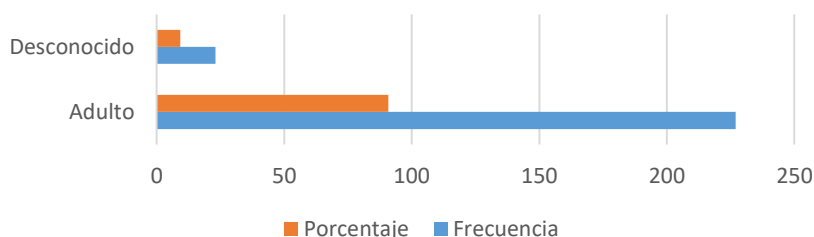
##### 4.3.2.1. DATOS GENERALES SOBRE LAS PACIENTES

El volumen de RAM notificadas cuando este principio activo es empleado en otro tipo de indicación que no sea la anticoncepción postcoital es de 250 casos, de los cuales un 25,2% son graves y un 74,8% no lo son (Gráfico 19).



**Gráfico 19.** Gravedad de los casos notificados.

En cuanto al **grupo de edad** al que pertenecen las pacientes, un 90,8% son adultas mientras que el 9,2% restante es desconocido (Gráfico 20).



**Gráfico 20.** Distribución de las pacientes según grupo de edad.

La media de **edad de inicio de la reacción** es 44 años y 5 meses con una desviación estándar de  $\pm 6,53$  años, siendo su mediana de 46 años y una moda de 46 y 47 años (distribución bimodal). La edad mínima de aparición de RAM dentro de las notificadas y registradas es de 26 años, mientras que la edad máxima es de 54.

##### 4.3.2.2. DATOS SOBRE LA INDICACIÓN DEL FÁRMACO

Existen un total de 358 notificaciones asociadas a fármacos en relación a la producción de una determinada RAM, de las cuales 356 (99,4%) son aquellas en las que el AUP es el principal **sospechoso** de haber generado el cuadro adverso, mientras que dos de ellas (0,6%) corresponden a una **interacción**:

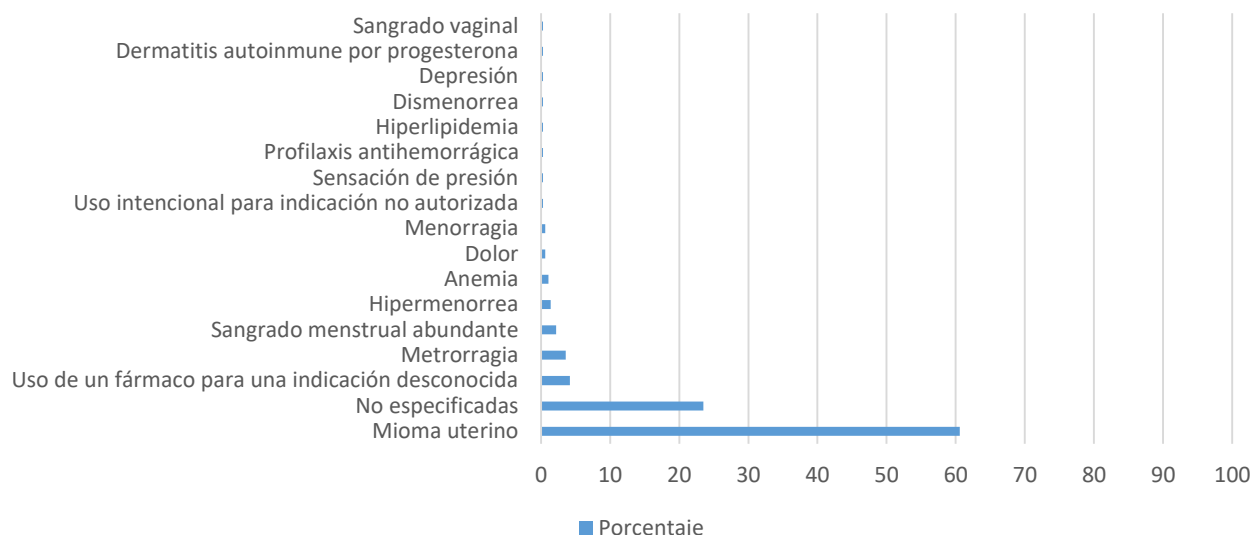
1. Interacción entre **Esmya® 5mg y Mirtazapina** que provocó hipertransaminasemia.
2. Interacción entre **Esmya® 5mg y Atorvastatina 30mg** que causó hipertransaminasemia.

En relación con los **fármacos** de los cuales proceden las notificaciones, la mayoría de ellas (72,6%) pertenecen al medicamento Esmya® 5mg mientras que el 26,8% corresponden a la formulación genérica de Acetato de Ulipristal 5mg.

Por otra parte, aparecen registradas 358 **indicaciones** totales para ellos, de las cuales la más frecuente sería el tratamiento de miomas uterinos (también llamados leiomiomas, fibroides, fibromas, miomas) con un 60,6%

de las indicaciones. En un 4,2% de los casos la indicación es desconocida y en un 3,6% se ha empleado para tratar metrorragias (gráfico 21).

Cabe destacar que muchas de las indicaciones (sangrado vaginal, anemia, sangrado menstrual abundante, menorragia y metrorragia) aunque no aparecen codificadas como “mioma uterino”, podrían ser consecuencia del sangrado de estos miomas (uno de los síntomas principales de estos tumores benignos) y, por tanto, el porcentaje de indicación perteneciente a “Mioma uterino” se vería incrementado.



**Gráfico 21.** Indicaciones de los fármacos notificados.

#### 4.3.2.3. DATOS SOBRE LAS RAM CONTENIDAS EN LAS NOTIFICACIONES

El análisis de las RAM notificadas en la base de datos FEDRA muestra un total de 854, las cuales de nuevo vamos a valorar en tres escalones jerárquicos: SOC, HLT Y PT. Al codificar las reacciones según estos niveles, el número se reduce a 544.

En primer lugar, el subapartado **SOC** evidencia un predominio de los trastornos del aparato reproductor y de la mama (24,3%), seguidos de exploraciones complementarias (16,5%) que corresponden mayoritariamente a análisis sanguíneos valorando el perfil hepático (por la posible hepatotoxicidad), un 9,7% de trastornos gastrointestinales y un 6,6% de trastornos del sistema nervioso. Cabe destacar el porcentaje de trastornos psiquiátricos (4,6%), algunos de los cuales corresponden a ideación autolesiva, labilidad afectiva, insomnio, crisis de angustia, etc. Entre las menos frecuentes aparecen las circunstancias sociales y trastornos del sistema inmunológico (0,2% respectivamente).

Un nivel jerárquico inferior (**HLT**) recoge como más frecuentes los trastornos uterinos (16,5%), anomalías de la función hepática (11,5%), cefalea, náuseas y vómitos (5,1%) y dolor abdominal (3,9%). Entre las menos frecuentes, destacarían TVP y TEP, trastornos visuales, alteraciones cognitivas, trastornos de pánico y dermatitis o eczema (0,2% respectivamente todas ellas).

Si atendemos al nivel **PT**, las más frecuentes serían el trastorno endometrial (11%), amenorrea (3,7%), cefalea (2,9%) y engrosamiento endometrial (2,6%). Llama la atención también aquellas relacionadas con una alteración del perfil hepático como son la hipertransaminasemia (4,9%), GGT elevada (0,9%) o la hepatitis tóxica (0,4%), entre otras.

Asimismo, aparecen algunas de mayor importancia y repercusión como son un caso de pancreatitis y 3 casos de cáncer de mama.



Las reacciones menos frecuentes serían visión borrosa, TVP, embolia pulmonar, trastornos del habla o equilibrio, entre otras (0,2% respectivamente, 1 caso de cada una de ellas).

Resulta importante resaltar que, a pesar de la gran variedad de reacciones adversas notificadas, en su conjunto el 71% de las mismas se calificaron como no graves (386) y el 29% restante como graves. En cuanto al nivel de gravedad, algunas de ellas han puesto en peligro la vida de la paciente (2%).

En cuanto al **conocimiento previo** de estas reacciones, un 13,2% de las mismas eran RAM bien conocidas, un 2% de ellas contaba con referencias ocasionales y un 5,7% eran desconocidas. En el resto no se registró esta variable.

Por último, al valorar el **desenlace** que tuvieron estas reacciones, encontramos que un 35,3% se recuperaron frente a un 18,8% que no lo hicieron, un 8,1% sigue en recuperación y un 4% se ha recuperado con secuelas (Gráfico 22).



**Gráfico 22.** Desenlace de las reacciones notificadas.

## 5. DISCUSIÓN

La anticoncepción de urgencia o anticoncepción postcoital en nuestro país comprende legalmente métodos tanto orales (**píldora de LNG o de AUP**) como intrauterinos (inserción de **DIU de cobre**).

Según estableció el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos en 1977, la gestación se inicia en el momento en que se produce la **implantación del blastocisto** en la cavidad uterina, aproximadamente a los 7 días post-fecundación, cuando es posible demostrarlo con un test de embarazo<sup>2</sup>. Por este motivo, los principios activos LNG y AUP de los que trata este estudio, al basar su mecanismo de acción en el **retraso de la ovulación** para impedir la fecundación (no la implantación), no tendrían ese efecto. Por el contrario, el DIU de Cobre ejerce una acción gameticida y sobre todo **espermicida** dificultando la fertilización. Además, afectaría a la receptividad endometrial presentando por ello un efecto **antiimplantatorio**<sup>2</sup>. Menos probable resulta su función sobre el transporte de los gametos, que todavía no ha sido demostrada.

Desde **septiembre de 2009** la venta de LNG en nuestro país es de libre dispensación en farmacias, equiparándose así a otros países europeos como Francia (1999), Finlandia (2002) y Holanda (2005) entre otros<sup>25</sup>. La pretensión principal de esta medida era facilitar el acceso sin necesidad de prescripción médica a este fármaco, para que toda mujer independientemente de su lugar de residencia pueda adquirirlo, preferiblemente en el plazo indicado para garantizar su eficacia y lograr así reducir el número de gestaciones no deseadas y de IVE. Con ese mismo pretexto en **diciembre de 2015** se aprobó la venta de AUP en España en farmacias sin necesidad de prescripción médica<sup>25</sup>.

Este hecho supuso un aumento exponencial de su consumo, sin embargo, las notificaciones de reacciones adversas a estos medicamentos son escasas (**107** en nuestro estudio) mientras que las estimaciones de ventas entre 2002 y 2011 son de **6.367.725 unidades de Postinor® y Norlevo®**<sup>25</sup>. Existe posiblemente una gran **infranotificación** y se pueden plantear diversas teorías explicativas de este hallazgo: en primer lugar, las reacciones adversas realmente serían poco frecuentes y leves, lo cual favorece que la gran mayoría de usuarias no comuniquen ningún efecto adverso. Este hecho, unido a la incomodidad que podría suponer para la paciente reconocer el empleo de este fármaco (ya que ello implica haber mantenido relaciones sexuales sin protección o con fallo del método anticonceptivo), motivaría la escasa notificación<sup>25</sup>.

Resulta interesante la diferencia que se observa en cuanto a la notificación de RAM entre ambos sexos en el periodo mencionado, siendo esta mayor en **mujeres**. Diversos estudios han analizado este hecho. Se ha detectado una diferencia especialmente en el rango de edad comprendido **entre los 18 y 44 años**, que corresponde a la edad reproductiva. En este grupo de edad los fármacos anticonceptivos son ampliamente usados en todo el mundo, pero no se ha demostrado que sean estos los que realmente marquen esta disyunción entre sexos<sup>36</sup>.

Otras hipótesis planteadas serían la mayor **esperanza de vida** en mujeres y por tanto, la mayor frecuencia de enfermedad en ellas, lo cual resulta en una mayor **polimedicación e interacciones** medicamentosas, contribuyendo así al exceso de notificaciones en el sexo femenino. Además, se ha estudiado y demostrado un empleo superior de algunos medicamentos en mujeres, especialmente **psicotrópicos** (sobre todo antidepresivos) y los pertenecientes al grupo de “hormonas sexuales y moduladores del sistema reproductor”. Sin embargo, las reacciones notificadas para el sexo masculino son más graves. La explicación a este hecho todavía es incierta, pero se cree que las mujeres recurren más a menudo y antes a la asistencia médica ante un problema de salud, lo cual hace que las RAM sean detectadas precozmente y por ello más leves<sup>36</sup>.

### 5.1. Anticoncepción de emergencia: Análisis general de los casos notificados sobre AUP y LNG

El número de casos notificados en FEDRA relacionados con reacciones adversas a LNG y AUP cuando son empleados para APC es de **76 para LNG y 31 para AUP**. Un 85,5% de los mismos pertenecen a mujeres de **edad adulta** en el caso de LNG, siendo este porcentaje del 67,7% para AUP. Aunque existe para ambos principios activos un cierto porcentaje de casos donde se desconoce la edad de la paciente, sigue siendo mayoritaria la cantidad de notificaciones correspondientes a mujeres no adolescentes. Diversos estudios verifican este hecho, de manera que la mayoría de mujeres que demandan APC y en las que se realizan IVE son no adolescentes (solo el **14% de las IVE** realizadas en España se hacen en mujeres **menores de 20 años**)<sup>52</sup>. Este hecho podría ser explicado por un menor uso de la APC en adolescentes en relación con una menor preocupación en cuanto a la toma de precauciones en el mantenimiento de relaciones sexuales, carencia de información sobre anticoncepción o dificultad en el acceso a la APC (por ejemplo, en menores de 14 años).

No obstante, otros trabajos señalan un **aumento creciente de solicitantes menores de 16 años** y la alarma que esto supone, siendo necesario plantear urgentes **medidas de educación para la salud** para lograr que la proporción de usuarias en esta franja de edad disminuya. Sin embargo, la mayoría de usuarias de APC siguen siendo no adolescentes y en ocasiones las estrategias de promoción de salud reproductiva en este colectivo **son también insuficientes**<sup>53</sup>. Además, la encuesta nacional de anticoncepción de 2020 realizada por la SEC corrobora este dato, ya que, aunque la media de **edad de inicio de las relaciones sexuales** se sitúa en los **18 años**, la tendencia es a un inicio cada vez más precoz, siendo de **15,8 años** en las mujeres de entre 15 y 19 años actualmente<sup>4</sup>.

En cuanto a la **edad de inicio de la reacción**, la media de edad para AUP es de **31 años y 6 meses**. En el caso de LNG, la edad media sería de **27 años y 9 meses**. Estos datos corroboran el mayor porcentaje de notificaciones pertenecientes a edad adulta (no adolescente)<sup>44</sup> y son levemente superiores a los descritos por otros trabajos, donde la edad media se sitúa en los 24-25 años<sup>52</sup>.

Otro punto interesante a comentar es el porcentaje de **casos graves** notificados, que sería del **50% para LNG** y del **54,8% para AUP**. A priori estas cifras podrían parecer elevadas y crear dudas acerca de la seguridad de estos fármacos, pero cabe también contemplar la posibilidad de que exista una vigilancia más exhaustiva desde los profesionales sanitarios y farmacéuticos, así como desde las propias usuarias, a las posibles reacciones que puedan aparecer. Son varios los estudios que indican que las RAM suelen ser de **carácter leve, poco frecuentes y a menudo recogidas en la ficha técnica del fármaco**. Así, las reacciones adversas calificadas como leves no se notificarían en la mayor parte de ocasiones, mientras que las graves serían rápidamente comunicadas dado el impacto que tienen para una paciente que, salvo excepciones, suele presentar un buen estado de salud. Es por ello importante plantear una posible **“sobrenotificación”** de efectos adversos graves frente a la infranotificación de las reacciones leves<sup>25</sup>.

En lo referido a las notificaciones y sus **fuentes primarias**, la mayoría de las pertenecientes a LNG y un 25% de las de AUP proceden de **centros extrahospitalarios** (aunque el 75% de las notificaciones de AUP no recogen esta variable y aparecen como “desconocido”).

El **tipo de notificación** predominante es la **espontánea** y pertenece principalmente a las **usuarias** en el caso de AUP y a **profesionales médicos** en LNG. Este último dato podría hacer pensar que desde la práctica clínica asistencial los profesionales médicos tiendan a prescribir a sus pacientes LNG como APC cuando estas lo solicitan con prescripción médica, lo cual conlleva un mayor porcentaje de notificaciones procedentes de este ámbito. Sin embargo, la adquisición de AUP para APC parece estar relacionada con la libre dispensación. **No se han hallado estudios** a día de hoy que evalúen esta diferencia en el empleo de uno u otro principio activo en función del lugar de adquisición (farmacia o centro sanitario).

Al analizar la **indicación** para la cual se habían prescrito estos fármacos, resulta lógico hallar que la totalidad de las indicaciones corresponden a la **APC**.

## 5.2. RAM notificadas para LNG como APC

En el caso de LNG las **reacciones adversas** más frecuentes serían el **embarazo no deseado, náuseas, dolor abdominal y astenia**. Todas ellas están en consonancia con lo descrito en la ficha técnica del fármaco<sup>37</sup>. Por otro lado, las menos frecuentes serían un aborto espontáneo, un caso de porfiria aguda, y dos casos de TVP y trombosis cerebral.

Al estudiar más en detalle estos casos, vemos que el caso notificado como **aborto espontáneo** corresponde a una paciente que tras tomar LNG como APC en mayo de 2014 quedó embarazada (prueba de embarazo positiva y ecografía normal) pero a los dos meses sufrió un aborto, por lo que no se podría establecer con seguridad una relación causa – efecto entre la APC y el aborto. Realmente se trataría de una falta de efectividad del fármaco y debería notificarse como embarazo no deseado.

El **caso de porfiria aguda** resultó ser de gran interés y fruto de ello se publicó un artículo describiéndolo. Correspondía a una joven de 28 años que en agosto de 2009 y marzo de 2010 acudió a urgencias por dolor abdominal, vómitos, malestar general e insomnio tras haber consumido la píldora de LNG 1,5mg (no especifican el nombre comercial). Fue dada de alta en ambas ocasiones tras realizar un tratamiento sintomático. En abril de 2010 de nuevo acude con una clínica similar acompañada de convulsiones y presentando un SIADH durante el ingreso. En este caso se realizó un estudio analítico para descartar porfiria como causa de ese SIADH y resultó ser negativo. En octubre de 2010 volvió a precisar atención hospitalaria por un cuadro similar y en esta ocasión sí se objetivaron alteraciones analíticas sugestivas de porfiria, con una actividad reducida de la enzima PBG – desaminasa debido a una mutación genética concreta. Tras ser diagnosticada de porfiria aguda, en noviembre de 2010 se encontraba asintomática y en buen estado tras recibir el tratamiento adecuado. Este caso revela un posible efecto ya conocido de los progestágenos: su potencial **porfirinógeno**, motivo por el cual suelen estar contraindicados en pacientes diagnosticadas de porfiria. De hecho, la concentración en la píldora de APC (1,5mg LNG) es mucho mayor que en el fármaco administrado para anticoncepción mantenida, lo cual lo hace más susceptible de **desencadenar ataques agudos de porfiria**<sup>45</sup>.

La **gestación no deseada** es el efecto adverso más frecuente y es debido a que ninguno de estos principios activos posee una eficacia del 100% en la prevención del embarazo. Según la literatura revisada, el efecto terapéutico de estos fármacos guarda una relación **inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde el coito**. Así, múltiples ensayos clínicos han demostrado que el efecto de LNG 1,5mg es de **95%** dentro de las primeras 24 horas, **85%** en las siguientes 24-48 horas y 58% si se emplea entre las 48 y 72 horas<sup>47</sup>. Del mismo modo, un metaanálisis acerca de la efectividad del AUP mostró los siguientes datos en cuanto a la odds ratio (OR) de embarazo tras la toma de AUP: OR 0,35 en las primeras 24 horas (3 veces más eficaz que LNG), OR 0,58 en las primeras 72 horas (2 veces más eficaz que LNG) y OR 0,55 de 0 a 120 horas<sup>2</sup>. Este hecho serviría además para justificar el efecto no antiimplantatorio (por tanto, no abortivo) de estos fármacos, ya que su mecanismo de acción basado en el retraso de la ovulación queda obsoleto si la mujer lo adquiere una vez ya se ha producido la salida del óvulo tras la rotura del folículo (ocasionada por el pico de LH al final de la fase folicular del ciclo)<sup>7</sup>.

Los casos de **trombosis** (TVP, cerebral) son casos aislados, pero sí aparecen descritos en la ficha técnica del fármaco como posibles reacciones aparecidas en el periodo de postcomercialización<sup>37</sup>. Es interesante añadir que en dos de ellos las pacientes presentaban un defecto de la coagulación (déficit adquirido de **proteína C**) que, de haber sido conocido previamente, habría contraindicado la prescripción o adquisición de este fármaco<sup>46</sup>.

Existen cantidad de datos procedentes de estudios epidemiológicos sobre el **riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE)** y el uso de **anticonceptivos hormonales (ACH)**, pero las cifras no pueden extrapolarse a la APC, ya que **difieren en la dosis y pauta de administración**<sup>25</sup>. Así, entre 5 y 10 mujeres de cada 100.000 que no toman ACH ni están embarazadas podrán padecer ETE en un año, siendo la cifra de 60 por cada 100.000 en embarazadas y de **20 a 40 por cada 100.000** en consumidoras de ACH. El riesgo es menor en las presentaciones que contienen ACH combinados o solo gestágeno. Teniendo en cuenta que la APC con LNG usa como único principio activo este gestágeno y la dosis es menor que la correspondiente a un único ciclo de ACH convencional, el posible riesgo de ETE estimado teóricamente es muy inferior a los ACH. Diversos estudios han comparado las cifras de eventos tromboembólicos notificados espontáneamente con los datos de consumo de Norlevo® y Postinor® en España, determinando que la tasa de ETE para estos medicamentos es de **0,2 casos y 0,01 casos por cada millón** de mujeres tratadas, respectivamente, aunque la tasa de incidencia notificada es muy baja<sup>25</sup>.

La valoración del **nivel de gravedad** de estas reacciones comprende varios estratos (mostrados en el gráfico 6 del apartado resultados), siendo el 55% no graves. Llama la atención un caso codificado como discapacidad o incapacidad persistente que, tras revisarlo en la base de datos FEDRA®, corresponde a una paciente que a pesar de haber adquirido la APC quedó embarazada. Resultó ser un embarazo ectópico que precisó una salpinguectomía y, por tanto, fue registrado como una incapacidad persistente. Sin embargo, no se ha demostrado que el LNG aumente el riesgo de embarazo ectópico<sup>2</sup> y según la literatura, la aparición de embarazo ectópico en pacientes que usan LNG puede explicarse por la tasa habitual de este tipo de embarazos en la **población general de mujeres (0,8 – 2%)**. Algunos estudios defienden la asociación de LNG con el **embarazo tubárico** en tanto en cuanto produce una alteración de la motilidad de las trompas de Falopio causando un retraso en la llegada del óvulo a la cavidad uterina<sup>7</sup>.

Cabe destacar que los casos que se registran como “**no recuperados**” son en su mayoría cuadros de embarazo no deseado. Algunas de estas reacciones no recuperadas son también cuadros de astenia, cefalea, náuseas, apetito disminuido, etc. que actualmente sí se han recuperado, pero en el momento en que se codifica no se hace un seguimiento a posteriori, no aparece la fecha de fin de la RAM y por ello figura como “no recuperado”. La codificación correcta en estos casos sería la de “recuperación desconocida” y, en caso de no recuperarse, deberían aparecer como “recuperado con secuelas”.

En cuanto al **conocimiento previo** de estas reacciones, un **86% eran ya conocidas** frente a un 25% que no lo eran, entre las cuales figura, por ejemplo, el caso de la porfiria, que no aparece como posible RAM en la ficha técnica del fármaco.

Finalmente, en lo referido al **desenlace** de estas reacciones notificadas, en un 41,9% de los casos se produjo la recuperación y destaca un caso en el cual quedaron **secuelas**, que coincide con el recientemente mencionado del embarazo ectópico.

Es reseñable la presencia de dos posibles casos de interacción medicamentosa relacionados con LNG al ser empleado como anticoncepción de urgencia:

- **Hepatitis e hiperbilirrubinemia** por una posible interacción entre **Loette®, Paroxetina y Norlevo®**. Tras revisar la ficha técnica de Norlevo®, se advierte de la posible interacción de este con fármacos **inductores** del **CYP3A4**, que causarían una metabolización más rápida y un descenso de su efecto. Loette® está compuesto por LNG y etinilestradiol, ambos metabolizados por el CYP3A4. Por el contrario, la paroxetina es metabolizada por el **CYP2D6**, pero tiene una débil (aunque existente) función **inhibidora** sobre el CYP3A4 que podría causar un aumento de las concentraciones de los otros dos principios activos causando así una posible hepatotoxicidad, aunque se requerirían más estudios para clarificar este hallazgo.

- **Crisis epiléptica** por una posible interacción con **Lamictal® (Lamotrigina)**. Al consultar la ficha técnica de lamotrigina, aparece descrita a posible interacción de este fármaco con anticonceptivos hormonales como el LNG, que pueden duplicar el aclaramiento de la misma causando un descenso de sus niveles y una pérdida de control de las crisis<sup>39</sup>.

### 5.3. RAM notificadas para LNG en otras indicaciones

Al estudiar las notificaciones para LNG cuando es empleado **para otras indicaciones**, vemos que el número total de casos registrados asciende a **1596**. El perfil de las pacientes difiere del antes mencionado para LNG en APC, ya que el grupo de edad más frecuente sigue siendo el de mujeres adultas pero la media de edad de inicio de la reacción es de **33 años** y 5 meses, siendo la moda de 42 años. El 47,5% de los casos se notifican como graves. Las **indicaciones** más frecuentes son la anticoncepción continuada, el **sangrado menstrual abundante** y la **irregularidad menstrual**. La vía de administración es en el 55,5% de los casos la intrauterina (DIU de LNG), seguida de la oral.

En cuanto a las **reacciones (PT)** notificadas para LNG en estas múltiples indicaciones, la más frecuente es la **expulsión del DIU**, hemorragia genital y **embarazo no deseado**, mientras que las menos frecuentes serían las **trombosis** en varias localizaciones, migraña y perforación uterina e infección vaginal. Todas ellas eran contempladas en la ficha técnica de los respectivos fármacos y coinciden con las descritas por múltiples estudios.

Debido a la creciente y actual preocupación en torno a los **efectos tromboembólicos** de algunos fármacos, cabe destacar que el tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad común con una incidencia anual global del 0,001%, que puede verse incrementada por la toma de ACH, especialmente si solo contienen estrógenos. Los ACH combinados presentan un estrógeno (generalmente etinilestradiol) y un gestágeno, lo cual los hace más seguros en cuanto a la incidencia de TEV. Se ha demostrado que en aquellos que contienen LNG como gestágeno los episodios de TEV se reducen. La fisiopatología de estos eventos se explica por el efecto del etinilestradiol (incremento de los **factores VII, X y fibrinógeno**) y del gestágeno (**disminuye las HDL y aumenta las LDL**)<sup>44</sup>. A todo ello debe añadirse la presencia de múltiples factores de riesgo que incrementan el potencial trombótico de estos fármacos, como son la obesidad, diabetes, tabaco, edad avanzada, hipertensión arterial, predisposición genética, etc.

Llama la atención un caso notificado de **muerte súbita**, el cual hemos estudiado más exhaustivamente y se trató de una paciente que, a pesar de portar el DIU de LNG (Myrena®), quedó embarazada. Al dar a luz, el bebé padecía una malformación fetal y finalmente falleció. Se trataría pues de un caso posiblemente mal codificado ya que no se puede demostrar una relación causal entre este efecto adverso y el fármaco. Debería haberse notificado como “embarazo no deseado”.

### 5.4. RAM notificadas sobre AUP como APC

En segundo lugar, realizaremos este mismo análisis para el principio activo AUP. Las reacciones (PT) más frecuentemente notificadas son el **embarazo no deseado**, cefalea y náuseas, siendo por ello algo similares a las del LNG para APC. Otras como los trastornos emocionales, embarazo ectópico y prurito genital serían menos frecuentes. Todas estas reacciones aparecen descritas en la ficha técnica del fármaco<sup>47</sup>.

La gradación de estas reacciones según su **gravedad** revela que la mayoría de ellas se registraron como no graves. Destaca concretamente una de ellas que precisó ingreso hospitalario y al revisar el narrativo del caso corresponde con un **embarazo ectópico** que precisó intervención quirúrgica (**salpinguectomía**). En cuanto al **desenlace**, el 38% de las RAM se recuperó, el 17,7% no y un solo caso presentó **secuelas graves** (el embarazo ectópico).

En lo referente al **conocimiento previo** de estas reacciones, la mayor parte de ellas eran ya conocidas y de algunas existían referencias ocasionales<sup>48</sup>. Además, una de estas RAM era desconocida y al revisar el caso más detalladamente, se trató de una infección por virus *Influenza* acompañada de pirexia, mastodinia y náuseas, lo cual posiblemente sea un error de codificación ya que la relación causal entre la infección y la toma de AUP no está demostrada ni aparece en la literatura, siendo poco probable.

### 5.5. RAM notificadas sobre AUP en otras indicaciones

La indicación principal del AUP más allá de la APC es actualmente el **tratamiento sintomático de las pacientes premenopáusicas con miomas uterinos inoperables** (reconocido así en el informe emitido por la AEMPS en abril de 2021)<sup>26</sup>.

En este punto cobra relevancia la reciente retirada (en marzo de 2020) del fármaco **Esmya®** del mercado, debido a los numerosos casos de enfermedad hepática grave notificados en algunas usuarias de este principio activo como tratamiento sintomático de miomas uterinos en la **etapa prequirúrgica** (indicación para la cual se ha revocado su uso). Tras un exhaustivo proceso de análisis y revisión de los casos que iban surgiendo y notificándose desde 2017 la EMA decidió suspender su uso y comercialización debido a la relación desfavorable beneficio – riesgo que suponía y a la incapacidad de encontrar factores de riesgo individuales en las pacientes que las hicieran más propensas a padecer estos efectos<sup>31</sup>.

Se han notificado en FEDRA **250** casos de RAM para AUP cuando no es usado como APC, de los cuales un **25,2%** de casos se definen como **graves**. El grupo de edad mayoritario corresponde a la **adultez**, con una edad media de inicio de la reacción de **44 años y 5 meses** y una moda de 46 y 47 años (bimodal). La principal **indicación** de este fármaco en estos casos es el tratamiento sintomático de miomas uterinos y un 3,6% de las indicaciones corresponden al tratamiento de metrorragias (posiblemente asociadas a la presencia de un mioma uterino). El perfil de paciente es por ello totalmente distinto ya los miomas una patología poco habitual en mujeres jóvenes, aunque sea el tumor benigno más frecuente en la mujer<sup>8</sup>. También es reseñable la diferencia en la **pauta de administración** del fármaco, en tanto Esmya® y genéricos deben tomarse de forma continua durante 3 meses a dosis de 0,5mg, mientras que Ellaone® y genéricos (APC) constan de una sola dosis (comprimido) de 30mg.

Todo ello hace pensar que la agresión hepática de AUP en la indicación para los miomas es mucho más constante y por ello las RAM notificadas se relacionan con hepatitis, hepatotoxicidad, fallos hepáticos, etc. Por el contrario, el perfil de seguridad de AUP usado como APC es adecuado dado que la dosis es mayor, pero es única y el daño hepático no se produce de manera continuada. De ahí que, a pesar de haberse retirado AUP para el tratamiento de los miomas, no se ha revocado su uso para la APC<sup>8</sup>.

Analizando las **reacciones** en el nivel **HLT**, las más frecuente serían los **trastornos uterinos**, seguidos de anomalías de la **función hepática**, cefaleas, náuseas y vómitos. Los trastornos uterinos corresponden a **engrosamiento endometrial**, lo cual ya aparece descrito en la ficha técnica del fármaco<sup>42</sup>. Debido al efecto del AUP sobre el endometrio, se producen los llamados “**cambios endometriales asociados a MSRP**”, los cuales no cabe confundir con una hiperplasia endometrial y regresan tras el cese de la toma del fármaco<sup>12</sup>. En caso de persistir este engrosamiento tras los 3 meses de cese de los períodos de tratamiento puede estar indicado un estudio exhaustivo con el fin de descartar otras afecciones subyacentes (hiperplasia típica o atípica, tumor endometrial) y plantear un posible tratamiento.

Tal y como se describe en los resultados, son varias las reacciones relacionadas con un posible daño hepático (**insuficiencia hepática**) también descrito en la ficha técnica, requiriendo algunos de ellos incluso de trasplante<sup>42</sup>. Por este motivo actualmente la indicación de AUP para el tratamiento de miomas se ha restringido a un tipo de pacientes concreto y además requiere la realización de **pruebas de función hepática (PFH) previas** a la administración del fármaco. De este modo, no se iniciará el tratamiento si los niveles de ALT



o AST duplican el límite superior de la normalidad (LSN). Durante el tratamiento está indicada la realización de estas pruebas mensualmente en los 2 primeros periodos de tratamiento y 2-4 semanas tras la interrupción del mismo. Si una paciente presenta signos o síntomas compatibles con daño hepático durante el tratamiento, este deberá suspenderse inmediatamente y realizar las pertinentes PFH y pruebas de imagen. Aquellas que presenten niveles de ALT o AST superiores al triple del LSN deberán interrumpir el tratamiento de forma definitiva<sup>32</sup>.

Además, el potencial daño hepático causado por este principio activo no solo se explica por su capacidad **hepatotóxica directa** sino también por posibles **interacciones** que podría tener con otros fármacos. Son varios los principios activos que presentan un metabolismo hepático y en muchas ocasiones varios de ellos dependen de una misma enzima. Entre nuestros hallazgos encontramos dos casos de interacción medicamentosa que relatamos a continuación:

1. Interacción entre **Esmya® 5mg y Mirtazapina** que provocó hipertransaminasemia. Ambos fármacos presentan un metabolismo hepático a través del **CYP3A4** de manera que es posible que uno de los dos viese reducido su metabolismo por una menor disponibilidad del enzima hepático, incrementándose sus niveles plasmáticos y su hepatotoxicidad. En sendas fichas técnicas no se describe esta posible interacción<sup>41,42</sup>.
2. Interacción entre **Esmya® 5mg y Atorvastatina 30mg** que causó hipertransaminasemia. Al igual que el anterior caso, ambos son metabolizados por el **CYP3A4** y podría predominar el metabolismo de uno sobre el otro (compitiendo por el enzima) haciendo que aumentasen los niveles plasmáticos de alguno de ellos y esto derivase en una potencial hepatotoxicidad. Esta posible interacción no aparece descrita en sus respectivas fichas técnicas<sup>42,43</sup>.

Se observaron también tres casos de **cáncer de mama metastásico** notificados por laboratorios farmacéuticos. Revisando la literatura publicada hasta el momento actual, algunos estudios *in vitro* han demostrado el efecto biológico que los progestágenos tienen en la **proliferación de algunas células tumorales mamarias** y se ha propuesto que los MSRP (como el AUP) podrían ejercer un estímulo similar. No obstante, los resultados hallados en otros estudios son contradictorios y a día de hoy se desconoce esta asociación<sup>49</sup>. Podría realizarse una reflexión sobre si la indicación de AUP en estas pacientes era la correcta, en tanto en cuanto la función hepática presumiblemente no sería la idónea con motivo de las metástasis hepáticas ya existentes. De hecho, la ficha técnica del fármaco **contraindica** su prescripción a mujeres con cáncer de mama (así como de ovario, cérvix y útero)<sup>42</sup>.

Asimismo, se han notificado varias **reacciones adversas psiquiátricas** (trastorno del ánimo, ideación autolesiva, crisis de pánico, ansiedad, etc.) que podrían explicarse por la expresión de receptores de progesterona en el **tejido cerebral**, especialmente en **hipocampo y córtex frontal**, tal y como revelan algunos estudios<sup>49</sup>.

Un caso de **pancreatitis** también fue notificado, no aparece reconocido en la ficha técnica como posible RAM y al revisar la literatura no aparecen publicados casos similares, aunque sí se describen en el consumo de ACH orales combinados<sup>50</sup>. La relación establecida entre estos y la pancreatitis se focaliza precisamente en los estrógenos y las alteraciones de la lipidemia que pueden generar en las pacientes, existiendo una relación (todavía de etiología desconocida) entre la **hipertrigliceridemia** y la pancreatitis<sup>51</sup>.

Por último, en lo referido al **desenlace** de estas reacciones, encontramos que un 35,3% se recuperaron, un 18,8% no y destaca un 4% que ha presentado **secuelas**, las cuales corresponden al **fallo hepático grave** que ha requerido **trasplante**.

## 6. CONCLUSIONES

1. En el periodo de estudio comprendido desde la comercialización de LNG (2001) y AUP (2009) para APC en España hasta enero de 2021, se registraron un total de **107** notificaciones de efectos adversos, de los cuales 76 correspondían a LNG y 31 a AUP. Esto supone el **0,17%** de las RAM notificadas en este periodo de tiempo.
2. Los datos de notificación espontánea a través de usuarias, personal sanitario o farmacéutico indican que las sospechas de reacciones adversas notificadas con más frecuencia son de **carácter leve** y se encuentran recogidas en la ficha técnica del medicamento.
3. Es probable que exista una importante **infranotificación** que se pone de manifiesto al comparar los datos estimados de venta de APC en nuestro país (7 millones de dosis entre 2009 y 2019) con las RAM notificadas (107 casos registrados en FEDRA® entre 2001 y 2021).
4. El perfil de las usuarias de APC corresponde a **mujeres jóvenes**, con una edad media de **27 años** para LNG y **31 años** para AUP, siendo menos frecuentes las notificaciones registradas en adolescentes. Esta variable **aumenta** su valor si estudiamos las RAM notificadas para esos mismos principios activos cuando son empleados en otra indicación (33 años para LNG, 44 años para AUP). Este hecho, junto con las pautas continuadas que se emplean en esas indicaciones (no APC), podrían explicar el mayor número de RAM notificadas en esos casos.
5. La reacción adversa más frecuente para ambos principios activos en APC fue el **embarazo no deseado** seguido de las **náuseas**. Destacaron también otras como dolor abdominal, astenia y mastodinia, especialmente para LNG.
6. De acuerdo a las fichas técnicas de los fármacos implicados, la mayor parte de las reacciones adversas de nuestro estudio eran **poco frecuentes, leves y conocidas**. También se describían las **interacciones** halladas entre LNG y Paroxetina, Loette® y Lamictal®. Por el contrario, las interacciones halladas entre Esmya® y Atorvastatina o Mirtazapina **no** aparecían descritas en la ficha técnica del fármaco.
7. El perfil de RAM para las indicaciones distintas a APC cambia, siendo las más frecuentes para **LNG** la expulsión del DIU, hemorragia genital y embarazo no deseado. Los **eventos tromboembólicos** son poco frecuentes, pero aparecen varios casos registrados y la literatura reconoce el riesgo asociado. En **AUP** las más frecuentes serían el **trastorno y engrosamiento endometrial y amenorrea**, mayoritariamente. En segundo lugar, destaca la alteración de la función hepática.
8. En concordancia con la **reciente retirada del mercado de Esmya® y genéricos** debido a los casos de insuficiencia hepática notificados, hemos hallado en este estudio varios eventos **daño hepático** que incluso en algún caso requirieron **trasplante**. Dado que la pauta y dosificación no es la misma que para APC, el empleo de AUP para esa indicación se mantiene **vigente** a día de hoy.
9. Podría existir una **sobrenotificación** de efectos adversos **graves** en APC, debido a una mayor vigilancia tras la prescripción de estos fármacos o una notificación más frecuente por parte de las usuarias debido al mayor impacto sobre su salud (mujeres jóvenes sin comorbilidades).
10. Es necesario incentivar la **educación sexual y reproductiva** tanto entre adolescentes como en el resto de rangos de edad, informando sobre los métodos anticonceptivos que existen hoy en día y la indicación de la APC para un uso puntual y **no reiterado**. Asimismo, resulta esencial **eliminar las barreras** en el acceso a estos fármacos y su conocimiento.
11. El **desconocimiento** del mecanismo de acción de la APC hormonal y los **mitos** sobre sus posibles efectos secundarios todavía siguen presentes en nuestra sociedad y, a pesar de su libre dispensación en farmacias y el incremento de su demanda, las tasas de IVE continúan siendo elevadas.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vargas-Hernández VM, Ferrer-Arreola LP, Tovar-Rodríguez JM, Macías-Heredia MT. Anticoncepción de emergencia. *Rev Hosp Jua Mex*. 2016;83(4):148-156.
2. Arribas Mir L, Ordóñez Ruiz MJ, Arribas Entrala B. Anticoncepción de urgencia 2010. *Aten Primaria*. 2010;42(3):129–31.
3. Shen J, Che Y, Showell E, Chen K, Cheng L. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. 2017(8):1-325.
4. Sociedad Española de Contracepción. Encuesta Nacional sobre Anticoncepción en España[Internet]. 2020 [Consultado 20 Feb 2021] Disponible en: <http://sec.es/presentada-la-encuesta-nacional-de-anticoncepcion2020>
5. Statista Research Department [Internet]. 11 Jul 2019 [Consultado 20 Feb 2021]. Métodos anticonceptivos: Panorama global. Disponible en: <https://es.statista.com/temas/3562/metodos-anticonceptivos/>
6. Esteban Romero N. Anticoncepción de urgencia, Papel de enfermería. Trabajo Fin de Grado [Internet]. 2016 [Consultado 22 Feb 2021]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/19090>
7. Saravi FD. Contracepción de emergencia con levonorgestrel. *Medicina (B Aires)*. 2007;67(5):481–90.
8. Vázquez F, Baró F, Palacios S, José Parrilla J, Carmona F, Barri PN, et al. Acetato de ulipristal 5 mg en el manejo de los miomas uterinos. *Progresos Obstet y Ginecol*. 2012;56(1):2–19.
9. Latinoamericana R, Bioética C De. *Revista Redbioética / UNESCO*. 2013;1(7).
10. Upadhyia KK, Breuner CC, Trent ME, Blythe MJ, Adelman WP, Levine DA, et al. Emergency contraception. *Pediatrics*. 2012;130(6):1174–82.
11. Sancho JM, Romaguera E, Romero A, Higuera G, Morcillo I, Fuster S. Ulipristal acetate, 5 mg: A new alternative. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2013 [Consultado 2 Mar 2021]; 141(1):40–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753\(13\)70052-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-7753(13)70052-6)
12. Suárez-Calderón DM, Díaz-Yamal I. Antagonistas de receptores de progesterona (PRA) y moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM): Aplicaciones en ginecología y obstetricia. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2007;59(1):31–7.
13. Bouchard P. Los moduladores selectivos de los receptores de la progesterona en la medicina de la reproducción. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*. 2011; 28(4): 85-92
14. Keller V, Esber N, Daraï É, Bouchard P, Chabbert-Buffet N. Moduladores selectivos del receptor de la progesterona. *EMC-Ginecol* [Internet]. 2016 [Consultado 2 Mar 2021]; 52(3):1–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(16\)79133-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(16)79133-8)
15. Daniela Capella S, Andrea Schilling R, Claudio Villaroel Q. Artículo de Revisión: Elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la OMS. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2017 [Consultado 2 Mar 2021]; 82(2):212–8. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v82n2/art12.pdf>
16. Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001; 64: 227-34.
17. Mittal S. Emergency contraception - Potential for women 's health. *Indian J Med Res*. 2014; 140:45–52.
18. Upadhyia KK, Breuner CC, Trent ME, Blythe MJ, Adelman WP, Levine DA, et al. Emergency contraception. *Pediatrics*. 2012;130(6):1174–82.

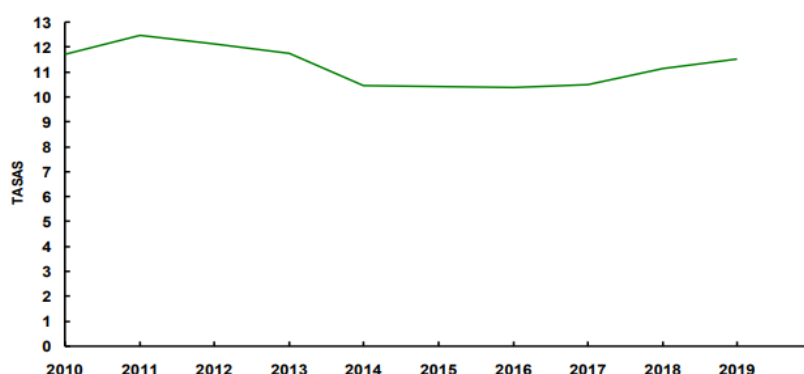
19. Callejas Pérez S, Fernández Martínez B, Méndez Muñoz P, León Martín MT, Fábrega Alarcón C, Villarín Castro A, et al. Educational intervention for preventing unwanted pregnancies and sexually-transmitted diseases among teenagers in the City of Toledo, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2005;79(5):581–9.
20. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe técnico sobre la interrupción voluntaria del embarazo y los métodos anticonceptivos en jóvenes[Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2007 [Consultado 30 Mar 2021] Disponible en: <http://www.060.es>
21. Pérez G. La salud reproductiva y sexual en España. *Gac Sanit*. 2009;23(3):171–3.
22. Stuebe Alison, Auguste Tamika GM. Acog Committee Opinion: Access to Emergency Contraception. *Obstet Gynecol*. 2018;131(736):140–50.
23. Sociedad Española de Contracepción (SEC). Estudio observacional sobre uso y opinión de la píldora postcoital: versión 2011.
24. Escudero B. Siete millones de píldoras del día después, dispensadas en sus diez años en farmacias [Internet]. *Heraldo de Aragón*. 28 Sept 2010 [Consultado 30 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.heraldo.es/noticias/salud/2019/09/28/siete-millones-de-pildoras-del-dia-despues-dispensadas-en-sus-diez-anos-en-farmacias-1336079.html>
25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe Sobre la Actualización de la Información de los Anticonceptivos de Emergencia que Contienen Levonorgestrel 1.500 mcg. *Aemps*. 2014;5–7.
26. European Medicines Agency (EMA). Informe de la Comisión Europea sobre efectos adversos notificados en Esmya® [Internet]. 30 Nov 2017 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>
27. European Medicines Agency (EMA). Informe EMA postautorización Esmya®[Internet]. 23 Abr 2015 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>
28. European Medicines Agency (EMA). Procedimiento de farmacovigilancia de Esmya®[Internet]. 12 Abr 2018 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>
29. European Medicines Agency (EMA). Nuevas medidas para reducir el riesgo de lesión hepática rara pero grave [Internet]. 26 Jul 2018 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>
30. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Restricciones de uso y nuevas medidas adoptadas para minimizar el riesgo de daño hepático [Internet]. 31 Jul 2018 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>
31. Gedeon Richter Ibérica S.A.U. Esmya (Acetato de Ulipristal): suspensión de comercialización mientras finaliza la revisión en curso del riesgo de daño hepático [Internet]. 23 Mar 2020 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esmya>
32. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de seguridad: El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave [Internet]. 7 Sept 2020 [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/el-prac-recomienda-revocar-la-autorizacion-de-comercializacion-de-esmya-acetato-de-ulipristal-5-mg-comprimidos-debido-al-riesgo-de-dano-hepatico-grave/>

33. Santos Muñoz, L., García Milia, A. J., Ruíz Salvador, A. K., Bofill Gil, P., & Valenzuela López, K. Farmacovigilancia en el programa de Farmacología de la carrera de Medicina. *Revista Médica Electrónica*. 2017;39(2), 179–187.
34. Abajo Iglesias F, Madurga Sanz M, Montero Corominas D, Martín-Serrano García G. La farmacovigilancia en una agencia de regulación de medicamentos: fines y estrategias. *Rev Pediatría Atención Primaria*. 2003;5(20):145–68.
35. Sanz MM. Sistema Español de Farmacovigilancia: cómo se trabaja en farmacovigilancia en España. *Indice Rev Estadística y Soc*. 2012;(3):1999–2002.
36. Watson S, Caster O, Rochon PA, den Ruijter H. Reported adverse drug reactions in women and men: Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century. *E Clinical Medicine*. 2019;17:1–10.
37. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Norlevo® [Internet]. [Consultado 8 Abr 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67770/FT\\_67770.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67770/FT_67770.pdf)
38. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Paroxetina [Internet]. [Consultado 8 Abr 2021] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66218/66218\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66218/66218_ft.pdf)
39. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Lamictal® [Internet]. [Consultado 8 Abr 2021] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66696/FichaTecnica>
40. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Levonorgestrel [Internet]. [Consultado 10 Abr 2021] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78873/78873\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78873/78873_ft.pdf)
41. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Mirtazapina [Internet]. [Consultado 10 Abr 2021] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FichaTecnica\\_67068.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67068/FichaTecnica_67068.html)
42. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Esmya® [Internet]. [Consultado 10 Abr 2021] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esmya-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esmya-epar-product-information_es.pdf)
43. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Atorvastatina [Internet]. [Consultado 10 Abr 2021] Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75197/75197\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75197/75197_ft.pdf)
44. Pinto Castañeda A, Umaña Rodríguez. Reacciones Adversas Con Levonorgestrel Reportados a Nivel Mundial Entre Los Años 1974 -2019. UDCA. 2019.
45. Pulido A, Llano C, Iguacel G, Alonso A. Porfirias agudas en la unidad de cuidados intensivos. 2012;454–8.
46. Vélez Lomana A, Fustero Aznar JM, Hermoso Cuenca V. *Anales de Patología Vascular*. 2010; 4(4): 204-206.
47. Programa RDEL. Boletín del centro autonómico de farmacovigilancia de La Rioja 1. 2010;(26):1–6.
48. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica EllaOne® [Internet]. [Consultado 11 Abr 2021] Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_es.pdf)
49. Leelakanok N, Methaneethorn J. A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2020[Consultado 20 Abr 2021];40(5):395–420. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00901-x>

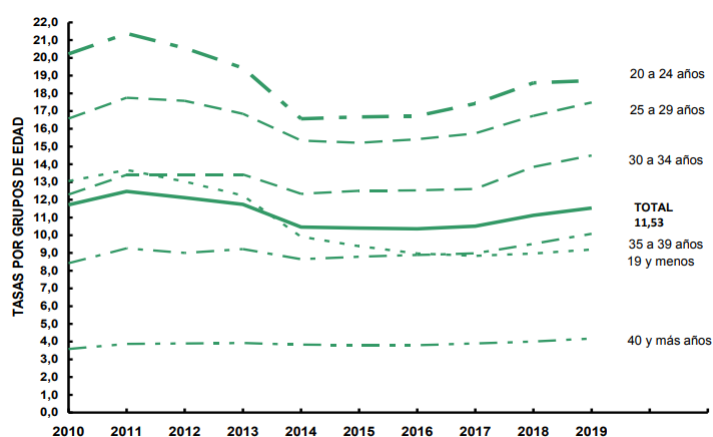
50. Altamar H, Stephens I. Pancreatitis por hipertrigliceridemia asociada a anticonceptivos orales: Reporte de un caso. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* [Internet]. 2017 [Consultado 20 Abr 2021];4(1):4–6. Disponible en: <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/107/209>
51. Journa M. Pancreatitis por anticonceptivos orales. *BMJ*. 1973; 5984: 688.
52. Sanz SR, Pérez EG, Calvo CH, Moreno CP. Anticoncepción poscoital: Características de la demanda. *Aten Primaria* [Internet]. 2002 [Consultado 24 Abr 2021];30(6):381–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(02\)79051-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(02)79051-3)
53. Espinar MDEC, Buenosvinos AC. Perfil de la usuaria de la contracepción de emergencia en el Distrito Sanitario de Córdoba en el período 2006-2008. *Revista Digital de Enfermería* [Internet]. 2011 [Consultado 24 Abr 2021];8(2):36-40.

## 8. ANEXOS

**ANEXO I:** Tasas por 1.000 mujeres de 15 a 44 años. España 2012 – 2019<sup>20</sup>.



**ANEXO II:** Tasas por 1.000 mujeres de cada grupo de edad. España 2010 – 2019<sup>20</sup>.



**ANEXO III:** Datos de distribución a mayoristas e instituciones sanitarias entre los años 2008 y 2011 para Postinor® y NorLevo®.<sup>25</sup>

	2008	2009	2010	2011
POSTINOR DISTRIBUCIÓN MAYORISTAS	83.656	132.832	99.991	258.607
POSTINOR DISTRIBUCIÓN INSTITUCIONES	221.399	66.479	18.041	33.663
<b>POSTINOR DISTRIBUCIÓN TOTAL</b>	<b>305.055</b>	<b>199.311</b>	<b>118.032</b>	<b>292.270</b>
NORLEVO DISTRIBUCIÓN MAYORISTAS	229.309	377.929	658.079	562.141
NORLEVO DISTRIBUCIÓN INSTITUCIONES	133.905	228.874	95.429	61.867
<b>NORLEVO DISTRIBUCIÓN TOTAL</b>	<b>363.214</b>	<b>606.803</b>	<b>753.508</b>	<b>624.008</b>
TOTAL DISTRIBUCIÓN MAYORISTAS	312.965	510.761	758.070	820.748
TOTAL DISTRIBUCIÓN INSTITUCIONES	355.304	295.353	113.470	95.530
<b>TOTAL DISTRIBUCIÓN</b>	<b>668.269</b>	<b>806.114</b>	<b>871.540</b>	<b>916.278</b>

**ANEXO IV:** RAM notificadas para LNG según PT (indicación: APC).

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Total</b>	129	100,0
<b>Embarazo no deseado</b>	34	26,4
<b>Náuseas</b>	5	3,9



Dolor abdominal	4	3,1
Fármaco ineficaz	4	3,1
Molestia en mama	3	2,3
Apetito disminuido	3	2,3
Cefalea	3	2,3
Astenia	3	2,3
Hemorragia vaginal	3	2,3
Menorragia	3	2,3
Prurito	3	2,3
Embarazo ectópico	2	1,6
Exposición durante el embarazo	2	1,6
Crisis	2	1,6
Erupción	2	1,6
Diarrea	2	1,6
Dolor anexial uterino	2	1,6
Hipertricosis	2	1,6
Malestar	2	1,6
Trombosis venosa profunda	2	1,6
Vaginositis bacteriana	1	,8
Regla retrasada	1	,8
Dispepsia	1	,8
Alteración del humor	1	,8
Candidiasis vulvovaginal	1	,8
Hemorragia genital	1	,8
Mareo	1	,8
Molestia abdominal	1	,8
Porfiria aguda	1	,8
Hiperbilirrubinemia	1	,8
Insomnio	1	,8
Trombosis venosa cerebral	1	,8
Abdomen agudo	1	,8
Aborto espontáneo	1	,8
Bochornos	1	,8
Dolor de espalda	1	,8
Dolor de mama	1	,8
Dolor en la zona inferior del abdomen	1	,8

Dolor en la zona superior del abdomen	1	,8
Dolor uterino	1	,8
Edema periférico	1	,8
Fatiga	1	,8
Flebitis	1	,8
Hematemesis	1	,8
Hepatitis	1	,8
Herpes simple	1	,8
Hinchazón de cara	1	,8
Hinchazón de la mama	1	,8
Infarto cerebral	1	,8
Infección del tracto urinario	1	,8
Metrorragia	1	,8
Neutropenia febril	1	,8
Parálisis facial	1	,8
Peso disminuido	1	,8
Púrpura trombocitopénica trombótica	1	,8
Secreción inadecuada de hormona antidiurética	1	,8
Transaminasa elevada	1	,8
Trastorno de la piel	1	,8
Trastorno emocional	1	,8
Trastorno menstrual	1	,8
Tromboflebitis	1	,8
Trombosis	1	,8
Trombosis cerebral	1	,8

**ANEXO V.** RAM notificadas para AUP según PT (indicación: APC)

	Frecuencia	Porcentaje
Total	79	100,0
Embarazo no intencionado	26	32,9
Cefalea	5	6,3
Náuseas	4	5,1
Insomnio	3	3,8
Dolor abdominal	2	2,5
Dolor de espalda	2	2,5
Aborto inducido	2	2,5

Dolor de mama	2	2,5
Mareo	2	2,5
Visión borrosa	1	1,3
Embarazo ectópico	1	1,3
Estado de ánimo deprimido	1	1,3
Apetito disminuido	1	1,3
Molestia en mama	1	1,3
Regla retrasada	1	1,3
Influenza	1	1,3
Diarrea	1	1,3
Edema palpebral	1	1,3
Alteración visual	1	1,3
Ansiedad	1	1,3
Coriorretinopatía	1	1,3
Desprendimiento de retina	1	1,3
Dolor de pezón	1	1,3
Fatiga	1	1,3
Flatulencia	1	1,3
Garganta seca	1	1,3
Hemorragia vaginal	1	1,3
Hipertriosis	1	1,3
Infección del tracto urinario	1	1,3
Menorragia	1	1,3
Menstruación irregular	1	1,3
Molestia abdominal	1	1,3
Pirexia	1	1,3
Prolactina en sangre anormal	1	1,3
Prueba de embarazo falsamente positiva	1	1,3
Prueba de embarazo positiva	1	1,3
Prurito genital	1	1,3
Secreción mamaria	1	1,3
Trastorno del gusto	1	1,3
Trastorno emocional	1	1,3