

**GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS,
SOBRE LOS DISTINTOS
SISTEMAS DE LIBERACIÓN INTRAUTERINOS
CON LEVONORGESTREL (SLI-LNG) DISPONIBLES**

**Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y
Productos Sanitarios (AEMPS). Octubre - 2023**

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Índice

1. Objetivo

2. Embarazo ectópico
 - a. Tasa
 - b. Síntomas y signos
 - c. Factores de riesgo
 - d. Impacto del embarazo ectópico en la fertilidad futura
 - e. Asesoramiento anticonceptivo y embarazo ectópico

3. Diferencias entre los SLI-LNG disponibles
 - a. Jaydess®
 - b. Kyleena®
 - c. Mirena®
 - d. Levosert® y Levosert® One

Antes de insertar cualquier SLI-LNG, debe asegurarse de que la mujer reciba el prospecto del envase para su lectura.

1. Objetivo

Esta Guía destinada a los profesionales sanitarios, tiene como objetivo informar sobre el posible riesgo de embarazo ectópico en relación con el uso de SLI-LNG.

Además, se explican las diferencias entre los diversos SLI-LNG disponibles, con el fin de reducir los posibles errores de medicación y los posibles riesgos asociados a estos.

2. Embarazo ectópico en mujeres que usan SLI-LNG

a. Introducción y tasa de embarazo ectópico

La tasa absoluta de embarazo observada en mujeres que usan alguno de estos dispositivos, es baja. Sin embargo, en el caso de que una mujer quede embarazada mientras esté usando un SLI-LNG, hay aproximadamente un 50% de probabilidades de que dicho embarazo sea ectópico.ⁱ

Según los datos recogidos de diversas fuentes médicas en Estados Unidos, las tasas de incidencia de embarazos ectópicos fueron de entre 1,7-2,5%ⁱⁱ y de entre 0,11-0,23 por cada 100 mujeres-año^{iii,iv} en mujeres de entre 20-39 años de edad de todos los embarazos en la población general (incluyendo usuarias y no usuarias de anticonceptivos).

b. Signos y síntomas de embarazo ectópico

Es importante que explique a la mujer que va a iniciar el tratamiento con SLI-LNG, los posibles signos y síntomas de embarazo ectópico, para que así ella misma sea capaz de identificarlos y acudir a su médico inmediatamente en caso de presentarlos. Entre estos se encuentran^{v,vi}:

- Dolor lateral en la zona baja del abdomen, que puede ser intenso o persistente. El dolor puede aparecer de forma repentina y aguda, o bien puede empeorar gradualmente a lo largo de varios días.
- Hemorragia vaginal, que puede ser diferente a la asociada a la menstruación (p. ej., la sangre puede ser más oscura).
- Hemorragia persistente que se produce después de un periodo de amenorrea, en particular si está asociada a dolor.
- Síntomas “típicos” de embarazo, pero con hemorragia y sensación de mareo.

- Dolor en el vértice del hombro (debido a una fuga de sangre proveniente del abdomen que irrita el diafragma) ^{vii}.
- Dolor intenso, que puede ir asociado a pérdida transitoria de la conciencia, consecuencia de la fuerte hemorragia interna asociada a ruptura.
- Síntomas generales inespecíficos: diarrea, mareo o dolor al defecar. La presencia de estos síntomas solo sería preocupante si ocurrieran junto con cualquiera de los síntomas más específicos arriba citados.
- Resultado positivo en una prueba de embarazo.

Si una mujer, obtiene un resultado positivo en una prueba de embarazo mientras utiliza cualquiera de estos medicamentos, debe contemplarse la posibilidad de un embarazo ectópico y se le deben realizar pruebas adicionales para confirmar este diagnóstico o excluir dicha posibilidadⁱ.

El diagnóstico precoz del embarazo ectópico puede ser difícil y suele requerir una serie de pruebas diagnósticas adicionales y específicas. El embarazo ectópico se puede confirmar por ecografía transvaginal y por determinación de β hCG en sangre ^{viii}.

c. Factores de riesgo de un embarazo ectópico

Todas las usuarias de un SLI-LNG, son susceptibles de presentar un embarazo ectópico, sin embargo, la probabilidad es mayor en aquellas que presenten alguno de los siguientes factores de riesgo ^{v, vi, ix}:

- Embarazo ectópico previo,
- Pacientes de mayor edad (el riesgo aumenta con la edad),
- Tabaquismo (el riesgo aumenta con el incremento del consumo),
- Historia clínica de aborto espontáneo o inducido (aunque otro estudio ha demostrado que no hay asociación alguna, ver nota al pie de la Tabla 1[†]),
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual,
- Historia de cirugía tubárica previa,
- Antecedentes de infertilidad,
- Pacientes con múltiples parejas sexuales,
- Endometriosis.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles para evaluar los factores de riesgo asociados al embarazo ectópico, basándose en los datos del registro de embarazos ectópicos del estudio Auvernia (Francia) y de otros estudios de casos y controles^{ix}. En total, se incluyeron en el análisis 803 casos de embarazo ectópico y 1.683 partos; con esto se obtuvo una potencia suficiente para investigar exhaustivamente todos los factores de riesgo de embarazo ectópico. Los principales factores de riesgo estadísticamente significativos de embarazo ectópico por análisis de regresión logística se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Factores de riesgo estadísticamente significativos para el embarazo ectópico por análisis de regresión logística final (modelo de efectos aleatorios), registro de Auvernia, Francia, 1993–2000^{ix}

Variables	OR ajustada	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Edad de la mujer (años)			
<20	0,6	0,2- 2,1	
20-24	0,9	0,7 - 1,3	
25-29	1		0,01
30-34	1,3	1,0 - 1,7	
35-39	1,4	1,0 - 2,0	
≥40	2,9	1,4 - 6,1	
Tabaquismo			
Nunca	1		<0,001
Ex fumadora	1,5	1,1 - 2,2	
1-9 cigarrillos/día	1,7	1,2 - 2,4	
10-19 cigarrillos/día	3,1	2,2 - 4,3	

≥20 cigarrillos/día	3,9	2,6 - 5,9	
Abortos espontáneos previos †			
Ninguno	1		0,02
1-2	1,2	0,9 - 1,6	
≥3	3,0	1,3 - 6,9	
Abortos inducidos previos			
Ninguno	1		0,05
Solo Quirúrgicos	1,1	0,8 - 1,6	
Médicos (médicos o quirúrgicos)	2,8	1,1 - 7,2	
Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual			
Ninguna	1		<0,001
Si, sin salpingitis	1,0	0,8 - 1,3	
Si, con probable EIP ‡	2,1	0,8 - 5,4	
Si, con EIP confirmada §	3,4	2,4 - 5,0	
Cirugía tubárica previa			
No	1		<0,001

Si	4,0	2,6 - 6,1	
Uso previo de anticonceptivos orales			
No	1		0,03
Si	0,7	0,5 - 1,0	
Antecedentes de infertilidad			
No	1		<0,001
<1 año	2,1	1,2 - 3,6	
1-2 años	2,6	1,6 - 4,2	
>2 años	2,7	1,8 - 4,2	

Nota: Sólo se muestran los factores de riesgo asociados a una tendencia significativa (valor de p) de embarazo ectópico por regresión logística.

Nota: El embarazo ectópico previo y las múltiples parejas sexuales NO se incluyeron en el análisis de regresión logística final. No obstante, en el análisis monofactorial: para mujeres con 1 embarazo ectópico previo, la OR bruta = 12,5; para mujeres con ≥ 2 embarazos ectópicos previos, la OR bruta = 76,6 (para $p < 0,001$ para la tendencia); para aquellas mujeres con un número de parejas sexuales en toda su vida > 5 , la OR bruta = 1,6, y para aquellas con un número de entre 2-5 parejas sexuales de toda su vida de 2-5, la OR bruta = 1,0 ($p = 0,003$ para la tendencia).

† Otro estudio de casos y controles, no demostró asociación significativa con el embarazo ectópico con aborto espontáneo previo ^x.

‡ Probable enfermedad inflamatoria pélvica, asociación con fiebre, dolor abdominal y flujo vaginal.

§ Enfermedad inflamatoria pélvica confirmada por laparoscopia y/o pruebas serológicas positivas para *Chlamydia trachomatis*.

IC – Intervalo de confianza.

OR - Odds ratio.

EIP - Enfermedad inflamatoria pélvica.

d. Impacto del embarazo ectópico en la fertilidad de la paciente a largo plazo

El embarazo ectópico puede resultar en daño o pérdida de un órgano reproductivo (por ejemplo, una trompa de Falopio), lo que a su vez puede tener un impacto perjudicial en la fertilidad de la mujer a largo plazo.

e. Embarazo ectópico y asesoramiento anticonceptivo

Se debe asesorar a las mujeres sobre los beneficios y riesgos de todas las opciones anticonceptivas disponibles, incluido el SLI-LNG, para que estas puedan tomar una decisión con toda la información disponible. Adicionalmente el médico debe evaluar y asesorar a cada candidata a este tratamiento, sobre su riesgo individual de embarazo ectópico.

Se debe instruir a las mujeres que eligen un SLI-LNG sobre cómo reconocer los signos y síntomas de embarazo, en particular, de embarazo ectópico, y sobre la importancia de buscar atención médica inmediatamente en caso de presentarlos. También se les debe informar de que en el caso de que se queden embarazadas mientras usan un SLI-LNG, deben contactar inmediatamente a un médico para que proceda a descartar o diagnosticar correctamente un embarazo ectópico.

3. Diferencias entre los SLI-LNG disponibles

Es importante que tenga en cuenta que existen varios SLI-LNG disponibles en el mercado.

En este apartado se explican las diferentes características de cada uno de ellos, para que esté completamente informado sobre estas, y así se minimicen al máximo los potenciales errores de medicación asociados a estos dispositivos.

Actualmente los distintos SLI-LNG que se encuentran disponibles son:

- Jaydess®
- Kyleena®
- Mirena®
- Levosert® y Levosert® One

Para más información sobre cada uno de ellos, consulte la ficha técnica específica. Todas se encuentran disponibles en el siguiente enlace de CIMA:
<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

a. JAYDESS®

Indicación de uso y duración del tratamiento

- Jaydess® está autorizado con la indicación de anticoncepción con duración de hasta 3 años.

Índice de Pearl y Tasa de embarazo ectópico

En los ensayos clínicos con Jaydess, el índice de Pearl a 1 año fue de 0,41 (IC 95%, 0,13-0,96) y a 3 años fue de 0,33 (IC 95%, 0,16–0,60). La tasa de fallo fue de aproximadamente 0,4 % a 1 año y la tasa acumulada de fallo fue de aproximadamente 0,9 % a 3 años.

La incidencia total de embarazo ectópico en los ensayos clínicos fue de aproximadamente 0,11 por cada 100 mujeres-año.

Forma farmacéutica y tasa de liberación

Jaydess® es un dispositivo en forma de T que se coloca dentro de la cavidad uterina y libera levonorgestrel de forma continuada.

Las tasas medias estimadas de liberación *in vivo* de levonorgestrel para Jaydess® se resumen a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: Tasas estimadas de liberación in vivo de LNG (µg/día) de Jaydess®

Tiempo	Tasas estimadas de liberación (µg/día)
24 días después de la inserción	14
A los 2 meses	10
Al año	6
Al finalizar el periodo de uso indicado*	5

* 3 años.

Aspecto físico



Figura 1: Aspecto físico de Jaydess®

La parte superior del eje vertical del cuerpo en forma de T de Jaydess® tiene un anillo de plata para su identificación mediante ecografía.

Los hilos de extracción son de color marrón y se encuentran unidos al asa al final del eje del cuerpo en forma de T.

Visualización Rayos X y ecografía

El cuerpo en T de Jaydess® contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X.

Jaydess® contiene un anillo de plata que es visible mediante ecografía.



Figura 2: Kyleena – plano coronal (Imagen 3D).
Fuente: Dr.S. Massimo Lombardo, Munich



Figura 3: Kyleena – plano sagital (Imagen 2D).
Fuente: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

Tenga en cuenta que estas imágenes corresponden a Kyleena®. No hay diferencia entre las imágenes ecográficas del sistema intrauterino de Jaydess® y Kyleena®.

b. KYLEENA®

Indicación de uso y duración del tratamiento

- Kyleena® está autorizado con la indicación de anticoncepción con duración de hasta 5 años.

Índice de Pearl y Tasa de embarazo ectópico

En los ensayos clínicos con Kyleena, el índice de Pearl a 1 año fue de 0,16 (IC 95%, 0,02-0,58) y a 5 años fue de 0,29 (IC 95%, 0,16-0,50). La tasa de fallo fue de aproximadamente 0,2 % a 1 año y la tasa acumulada de fallo fue de aproximadamente 1,4 % a 5 años.

La incidencia total de embarazo ectópico fue de aproximadamente 0,20 por cada 100 mujeres-año.

Forma farmacéutica y tasa de liberación

Kyleena® es un dispositivo en forma de T que se coloca dentro de la cavidad uterina y libera levonorgestrel de forma continuada.

Las tasas medias estimadas de liberación *in vivo* de levonorgestrel para Kyleena® se resumen a continuación en la Tabla 4:

Tabla 4: Tasas estimadas de liberación in vivo de LNG (µg/día) de Kyleena®

Tiempo	Tasas estimadas de liberación (µg/día)
24 días después de la inserción	17,5
A los 2 meses	15,3
Al año	9,8
Al finalizar el periodo de uso indicado*	7,4

*5 años

Aspecto físico

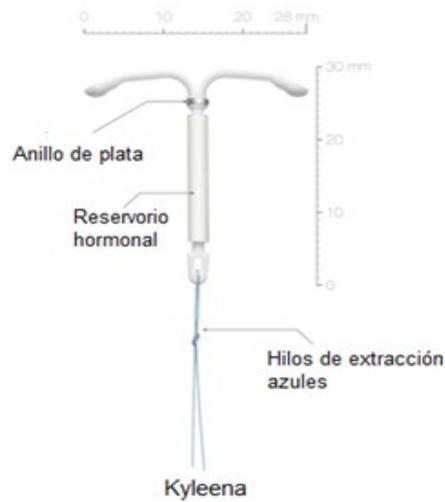


Figura 2: Aspecto físico de Kyleena®

La parte superior del eje vertical del cuerpo en forma de T de Kyleena® tiene un anillo de plata para su identificación mediante ecografía.

Los hilos de extracción son de color azul y se encuentran unidos al asa al final del eje del cuerpo en forma de T.

Visualización por Rayos X y ecografía

El cuerpo en T de Kyleena® contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X.

Kyleena® contiene un anillo de plata que es visible mediante ecografía.



Figura 2: Kyleena – plano coronal (Imagen 3D).
Fuente: Dr.S. Massimo Lombardo, Munich



Figura 3: Kyleena – plano sagital (Imagen 2D).
Fuente: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

No hay diferencia entre las imágenes ecográficas del sistema intrauterino de Jaydess® y Kyleena®.

c. MIRENA®

Indicación de uso y duración del tratamiento

- Mirena® está autorizado con la indicación de anticoncepción con duración de hasta 8 años.
- Mirena® también está autorizado para el tratamiento de la menorragia idiopática con duración de hasta 5 años. Mirena debe retirarse o sustituirse en caso de reaparición de los síntomas de menorragia idiopática. Si los síntomas no vuelven a aparecer después de 5 años de uso, se puede considerar el seguir utilizando Mirena. Retirar o sustituir después de 8 años como máximo.

Índice de Pearl y Tasa de embarazo ectópico

En los ensayos clínicos con Mirena para la indicación en anticoncepción, el índice de Pearl fue aproximadamente de 0,21 al año 1 (IC 95%, 0,08-0,45) y la tasa acumulada de fallo fue de aproximadamente 0,71% a los 5 años (IC 95%, 0,37-1,33). Durante los años 6 a 8 de uso de Mirena, el índice de Pearl fue de 0,28% [(IC 95%, 0,03-1,00).

La tasa absoluta de embarazos ectópicos con Mirena fue de aproximadamente 0,1% al año.

Forma farmacéutica y tasa de liberación

Mirena® es un dispositivo en forma de T que se coloca dentro de la cavidad uterina y libera levonorgestrel de forma continuada.

Las tasas medias estimadas de liberación *in vivo* de levonorgestrel para Mirena® se resumen a continuación en la Tabla 6:

Tabla 6: Tasas estimadas de liberación in vivo de LNG (µg/día) de Mirena®

Tiempo	Tasas estimadas de liberación (µg/día)
24 días después de la inserción	21
a los 2 meses	21
al año	19
al finalizar el periodo de uso de 5 años*	11
al finalizar el periodo de uso de 8 años**	7

*Para la indicación menorragia idiopática

**Para la indicación anticoncepción.

Aspecto físico



Figura 3: Aspecto físico de Mirena®

Mirena® no tiene anillo de plata.

Los hilos de extracción son de color marrón y se encuentran unidos al asa al final del eje del cuerpo en forma de T.

Visualización por Rayos X y ecografía

El cuerpo en T de Mirena® contiene sulfato de bario, que lo hace visible en un reconocimiento por rayos X.

Mirena no tiene anillo de plata.



Figura 4: Mirena – plano coronal (Imagen 3D).
Fuente: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich



Figura 5: Mirena – plano sagital (Imagen 2D). Fuente:
Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

d. LEVOSERT® y LEVOSERT® ONE

Indicación de uso y duración del tratamiento

- Levosert® y Levosert®One están autorizados con la indicación de anticoncepción durante un periodo máximo de 6 años.
- Levosert® y Levosert®One también están autorizados para el tratamiento del sangrado menstrual abundante durante un periodo máximo de 6 años.

Índice de Pearl y Tasa de embarazo ectópico

En el ensayo clínico con Levosert® -estudio ACCESS-, el índice de Pearl a 1 año en mujeres de entre 16 a 35 años, inclusive, fue de 0,15 (IC 95%, 0,02-0,55); y el Índice de Pearl acumulado a 6 años fue de 0,18 (IC 95%, 0,08-0,33).

La incidencia total de embarazo ectópico fue de aproximadamente 0,12 por cada 100 mujeres-año al final del año 6.

Forma farmacéutica y tasa de liberación

Levosert® y Levosert®One es un dispositivo en forma de T que se coloca dentro de la cavidad uterina y libera levonorgestrel de forma continuada.

Las tasas de liberación media de LNG in vivo de los productos se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 8: Tasas de liberación in vivo de LNG (µg/día) de Levosert® y Levosert®One

Tiempo	Tasas estimadas de liberación (µg/día)
Liberación inicial	20,1
Al año	17,5
Al finalizar el periodo de uso indicado*	8,6

*6 años

Aspecto físico con escalas y colores

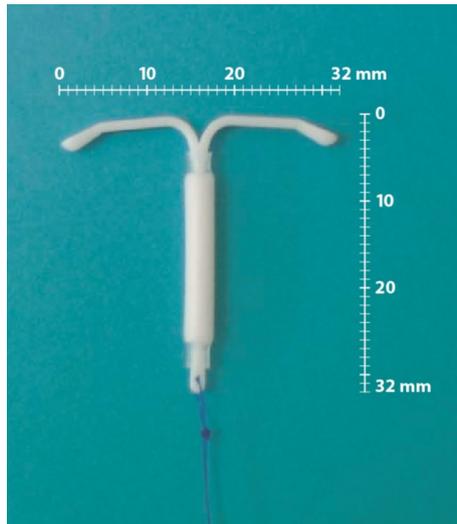


Figura 6: Aspecto físico de Levosert® /Levosert® One

Levosert® y Levosert®One no tienen anillo de plata.

Los hilos de extracción son de color azul y se encuentran unidos al asa al final del eje en forma de T.

Visualización por Rayos X y ecografía

El cuerpo en T de Levosert® y Levosert®One contiene sulfato de bario, un medio de contraste radiológico, por lo que es visible en las imágenes radiológicas.

En la Figura inferior se muestra el aspecto ecográfico del dispositivo.



Figura 7: Plano sagital de Levosert® /Levosert® One (imagen 2D)

Resumen

	<i>Jaydess</i>	<i>Kyleena</i>	<i>Mirena</i>	<i>Levosert y Levosert One</i>
Duración máxima de uso (años)				
<ul style="list-style-type: none"> • Anticoncepción • Menorragia idiopática • Sangrado menstrual abundante 	3	5	8	6
	-	-	5*	-
	-	-	-	6
Contenido total LNG [mg]	13,5	19,5	52	52
Dimensión del cuerpo en forma de T [mm]	28 x 30	28 x 30	32 x 32	32 x 32
Diámetro del tubo de inserción [mm]	3,80	3,80	4,40	4,8
Anillo de plata para mejorar la visibilidad/detección ecográfica	Sí	Sí	No	No
Color de los hilos de extracción	Marrón	Azul	Marrón	Azul

*Si los síntomas no vuelven a aparecer después de 5 años de uso, se puede considerar el seguir utilizando el sistema. Retirar o sustituir después de 8 años como máximo.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Referencias:

- ⁱ Fichas técnicas de Mirena[®], Kyleena[®], Jaydess[®], Levosert[®] y Levosert One [®]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- ⁱⁱ Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, et al.. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7.
- ⁱⁱⁱ Trabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May;40(5):556-60.
- ^{iv} Trabert B et al: Erratum on Trabert B et al, Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med* 2012;42(1):107–108.
- ^v Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.
- ^{vi} NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (accedido el 17/04/2020).
- ^{vii} Crochet JR, Bastian LA, Chireau MV. Does this woman have an ectopic pregnancy?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA.* 2013 Apr 24;309(16):1722-9.
- ^{viii} Elson CJ, Salim R, Potdar N, et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016;.123:e15–e55.
- ^{ix} Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185–194.
- ^x Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006;86:36–43.