

AOE

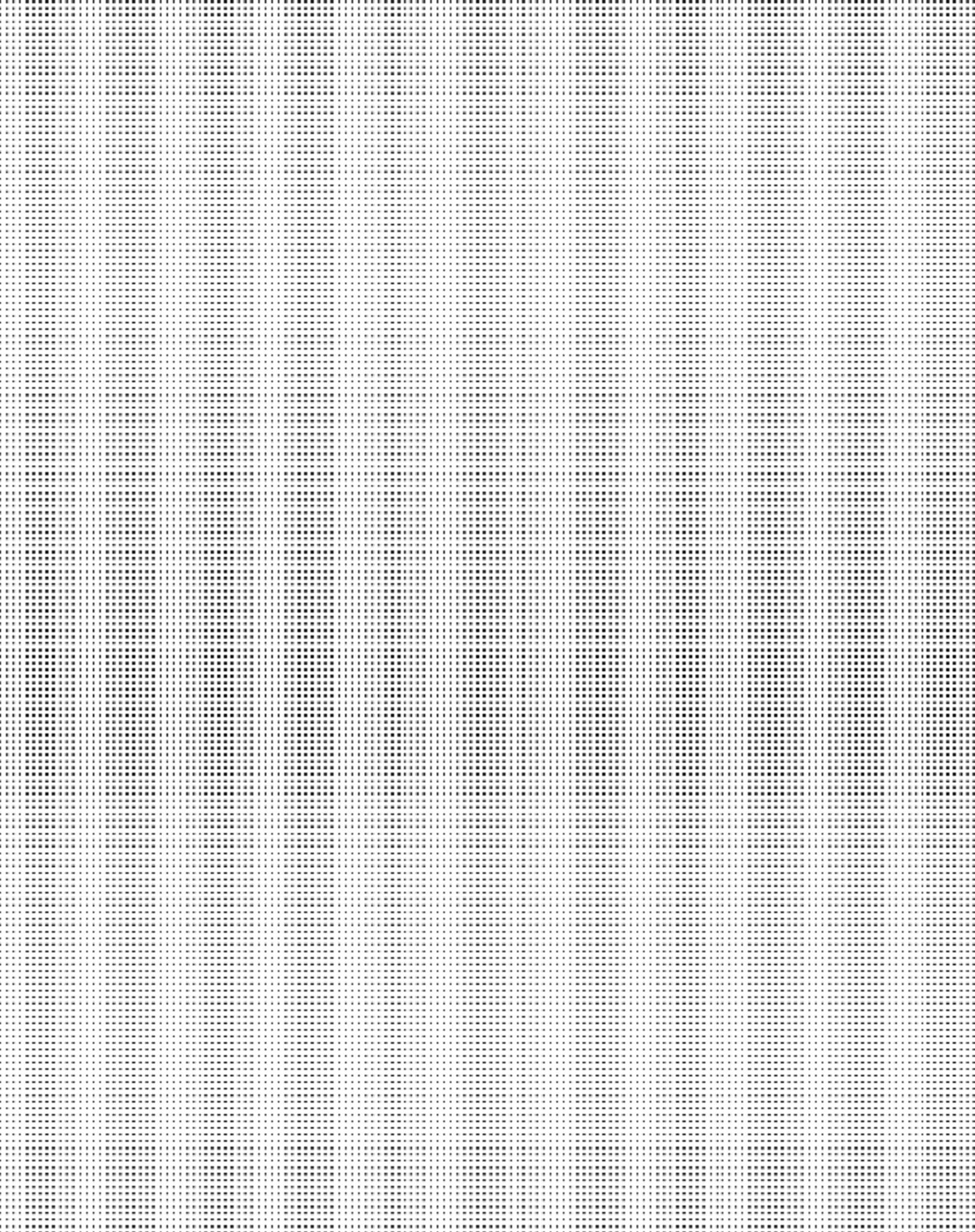
[ANTICONCEPCIÓN ORAL DE EMERGENCIA]

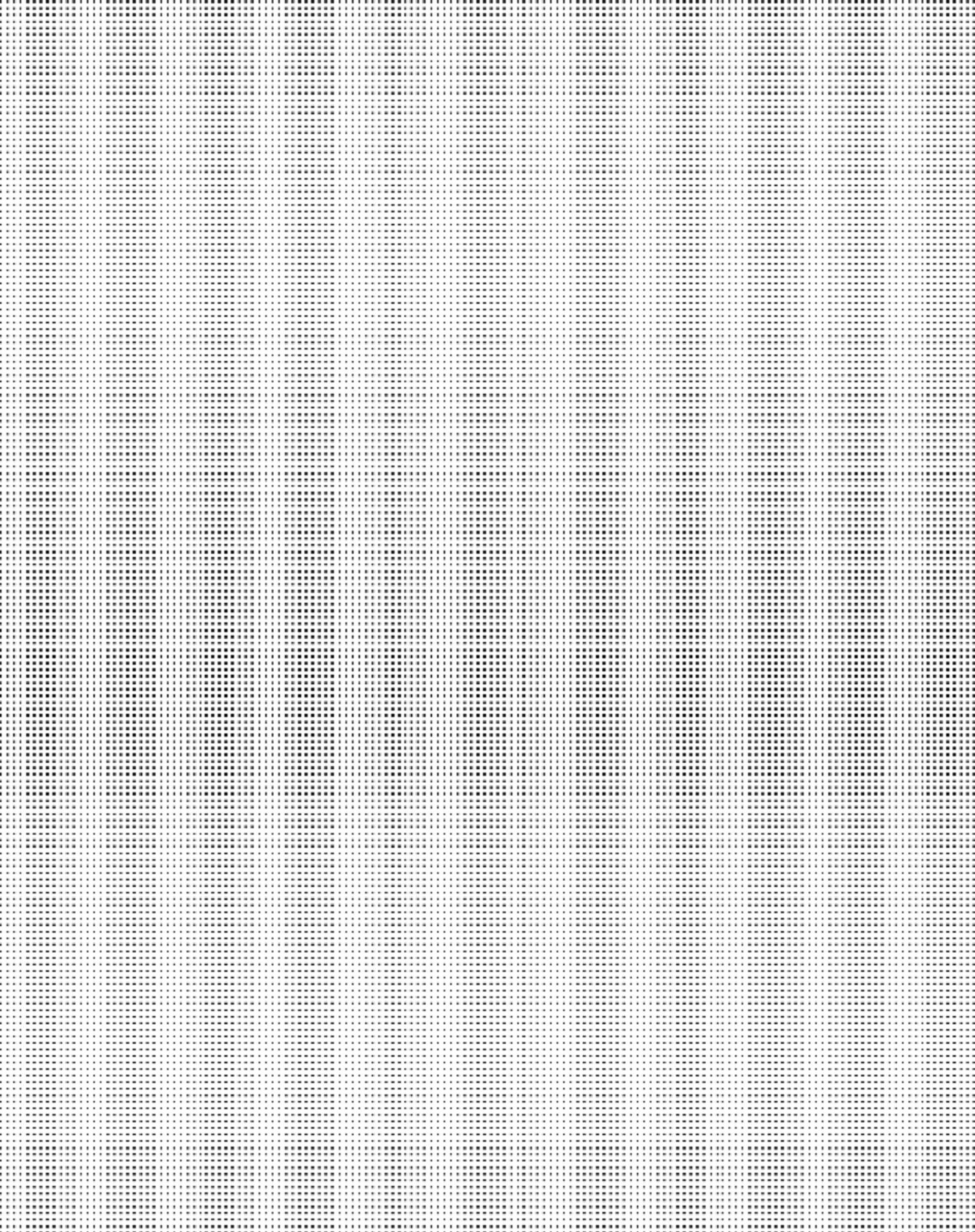
UNA MIRADA CIENTÍFICA



Sociedad
Peruana
de Obstetricia
y Ginecología







ISBN 9972-2905-0-6



Anticoncepción Oral de Emergencia: una mirada científica

Fiorella Ramírez Huaman - - Lima: SPOG, 2006

Proyecto de Fortalecimiento de capacidades de actores locales en AOE.

Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología.
Fondo de Población de las Naciones Unidas.

1. ANTICONCEPCION ORAL DE EMERGENCIA
2. PLANIFICACION FAMILIAR
3. FISIOLOGIA REPRODUCTIVA
4. SALUD MATERNA
5. DERECHOS REPRODUCTIVOS

Publicación en 2006, auspiciado por el proyecto de Fortalecimiento de capacidades de actores locales en Anticoncepción Oral de Emergencia – AOE, de la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología (SPOG), con el auspicio financiero del Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA).

Las opiniones aquí expresadas son las de la autora y no reflejan necesariamente los puntos de vista del UNFPA

Se autoriza la reproducción de cualquier parte del contenido de esta publicación con fines educativos solamente, siempre que se cite y se notifique a la SPOG y a la autora.

Edición: Fiorella Ramírez H.
Corrección de estilo: Sofía Rodríguez
Portada y diseño gráfico: Julissa Soriano
Arte: Julissa Soriano
Imprenta: erre&erre artes gráficas S.A.C.

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú No: 2006-9869

Primera edición, noviembre 2006

AOE

[ANTICONCEPCIÓN ORAL DE EMERGENCIA]
UNA MIRADA CIENTÍFICA

Fiorella Ramírez H.



Contenido

4 [PRÓLOGO]

13 [INTRODUCCIÓN]

15 [CAPÍTULO I] Conceptos relacionados con la fisiología de la reproducción

- 17 **1. Secuencia reproductiva**
- 18 **2. Ciclo reproductor**
 - Ciclo ovárico
 - Ciclo menstrual o uterino
- 21 **3. Ovulación**
- 22 **4. Capacitación espermática**
- 23 **5. Fecundación**
- 23 **6. Desarrollo embrionario**
- 25 **7. Implantación**
- 26 **8. Embarazo**
- 26 **9. Riesgo de embarazo**
- 27 **10. La AOE y el ciclo menstrual**
- 29 **Descripción de la secuencia reproductiva y el debate sobre la AOE**

33 [CAPÍTULO II] Sobre la investigación científica

41 [CAPÍTULO III] Resumen de artículos científicos

- 44 **1. Farmacocinéticos**
- 48 **2. Efectividad y efectos secundarios**
- 50 **3. Efectividad y efectos secundarios en uso repetido**
- 51 **4. Extensión del régimen Yuzpe a 120 horas**
- 52 **5. Embarazos ectópicos**
- 54 **6. Efecto de AOE en sangrado menstrual**
- 55 **7. Mecanismos de acción de levonorgestrel (LNG)**

63 [CAPÍTULO IV] Argumentos opositores y aclaratorios

77 [CONCLUSIONES]

81 [ANEXOS]

- 82 **Índice de publicaciones científicas sobre AOE hasta el 2005**
- 88 **Anticoncepción oral de emergencia en el mundo**
- 90 **Boletín informativo Marzo 2005 de la OMS**

Prólogo

En la última década, ningún método anticonceptivo ha sido objeto de tantos y tan encendidos debates como la Anticoncepción Oral de Emergencia (AOE). Al mismo tiempo, ningún método anticonceptivo es de tanta importancia para la salud pública y para garantizar los derechos reproductivos de las mujeres, como la AOE.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la anticoncepción de emergencia se refiere a métodos que las mujeres pueden usar como una alternativa y solo en caso de emergencia, dentro de los primeros días posteriores a una relación sexual sin protección, con el objetivo de prevenir un embarazo no deseado.

De manera reciente, el Programa Especial de Investigación, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana (HRP)¹, en su Boletín Informativo publicado en octubre del 2005² señala que las píldoras anticonceptivas de emergencia que contienen levonorgestrel actúan inhibiendo o postergando la ovulación y alterando la migración espermática, mecanismos que han sido suficientemente evidenciados en la literatura científica.

La evidencia científica disponible en la actualidad permite afirmar también que una vez ocurrida la fecundación, la AOE no interfiere con el proceso de implantación en el endometrio del óvulo fecundado. De igual manera, dicha evidencia indica que la AOE no interfiere en el desarrollo embrionario de un óvulo ya implantado. Es decir, sólo tiene dos mecanismos de acción.

¹ El HRP creado en 1972 por la OMS con la participación del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD), del Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) y del Banco Mundial (WB), más conocido por su sigla en inglés –HRP–, El HRP promueve, coordina, apoya, conduce y evalúa la investigación en salud reproductiva, a cuyos efectos reúne a los más connotados representantes de los proveedores de salud, a los responsables de políticas, y a los científicos, clínicos y consumidores de todo el mundo. El HRP ha alcanzado una reconocida credibilidad a nivel mundial, porque sus conclusiones y recomendaciones están siempre basadas en la más completa evidencia, que resulta del trabajo de eminentes grupos de expertos provenientes de instituciones del más elevado nivel científico y académico.

² HRP. Boletín Informativo. Octubre 2005. Levonorgestrel para Anticoncepción de Emergencia. Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas 20 Avenue Appia, CH-1211 Ginebra 27, Suiza. E-mail reproductivehealth@who.int, sitio web: www.who.int/reproductive-health.

Por ello, cuando se refiere a los mecanismos de acción, el HRP señala que las píldoras anticonceptivas de emergencia (que contienen levonorgestrel) no tienen un efecto abortivo. De manera literal el HRP en su boletín de octubre 2005, ya citado, indica:

“Se ha demostrado que las píldoras anticonceptivas de emergencia que contienen levonorgestrel previenen la ovulación y que no tienen un efecto detectable sobre el endometrio (revestimiento interno del útero) o en los niveles de progesterona cuando son administradas después de la ovulación. La AOE no es eficaz una vez que el proceso de implantación se ha iniciado y no provocarán un aborto.”

La literatura publicada antes del año 2000 probablemente contribuyó a crear confusiones entre las personas no familiarizadas con la farmacología. En efecto, dicha literatura indicaba una larga lista de posibles mecanismos de acción teóricos o hipotéticos, entre los que se mencionaba varios que sugerían un efecto luego de ocurrida la fecundación. Algunas personas no distinguieron entre lo que es teóricamente posible y lo que está comprobado, y sin prestar mayor atención a esta decisiva diferencia, afirmaron terminantemente que la AOE tenía un efecto sobre la implantación y más aun que era abortiva.

La OMS toma como criterio el estado del conocimiento y la posición de los más destacados especialistas en cada tema. En este sentido, las publicaciones de la OMS anteriores al año 2000 también reflejaban el estado de los conocimientos disponibles para ese momento, expresados en el lenguaje propio de la ciencia.

A menudo en los debates actuales sobre la AOE todavía se cita una publicación de la OMS del año 1988 (publicación WHO/FRH/98.19). En efecto, en esa publicación la OMS indica que la AOE además de interferir en la ovulación y en la marcha espermática, podría también tener un efecto antiimplantatorio. Dicho boletín³ de 1988, basado en información de años anteriores a 1988, indica:

“Los mecanismos de acción de las AOE no han sido claramente establecidos. Algunos estudios han mostrado que estas píldoras pueden inhibir o retardar la ovulación. También se ha sugerido que las AOE podrían prevenir la implantación alterando el endometrio. Sin embargo, la evidencia sobre efectos en el endometrio son mixtas y no se sabe si los cambios del endometrio observados en algunos estudios son suficientes para prevenir la implantación⁴. La AOE también puede prevenir la fertilización o el transporte del espermatozoide o del huevo, pero no existe información sobre estos posibles mecanismos. La AOE no interrumpe el embarazo y por tanto no produce un aborto”.

Como se puede observar, el citado párrafo de la OMS refleja claramente el estado del conocimiento hace apenas poco más de diez años, e ilustra claramente la combinación entre hipótesis y explicaciones teóricas que se confundían con los eventos de la fisiología conocidos en esa época.

³ Emergency contraception. A guide for service delivery. Publicación WHO/FRH/98.19). World Health Organization (WHO/OMS) pag 20

⁴ En 1988 la OMS se refería a los dos regímenes de píldoras conocidas en la anticoncepción de emergencia, es decir al método de píldoras combinadas que contiene estrógenos (etinil estradiol) y progestágenos como el levonorgestrel, conocidas popularmente como método Yuste y a aquellas píldoras que solo contienen progestágenos (levonorgestrel). Se ha encontrado que la píldora combinada afecta levemente el endometrio, pero no se ha encontrado evidencia que indique que este ligero cambio inhiba la implantación. En las numerosas investigaciones recientes no se ha encontrado evidencia de que las píldoras de levonorgestrel afecten en manera alguna al endometrio.

Igual ocurría con los encartes que los laboratorios colocaban a sus productos anticonceptivos, los que, además, trataban siempre de incluir la gama más amplia posible de efectos, reales y supuestos, a fin de cubrir responsabilidades ante posibles demandas y reclamos.

La reacción de los científicos y de instituciones académicas de distintos países, ante los debates sobre la AOE, en los cuales se confundía ciencia con teoría y hechos con ideología, se encaminó a develar la verdad usando la seriedad y la transparencia propias de dichas comunidades. En efecto, entre los años 2000 y 2005 se ha realizado un considerable número de observaciones, estudios e investigaciones, que por su rigurosidad han sido publicados en revistas científicas del más alto crédito y prestigio.

Entre las instituciones que destacan desde el año 2000 en el campo de investigación en el tema de los mecanismos de acción de la AOE se encuentran las siguientes: Instituto Chileno de Medicina Reproductiva – ICMER- adscrito a la Universidad Católica de Chile, Santiago; la División de Obstetricia Y Ginecología del Hospital/Instituto Karolinska en Estocolmo, Suecia; el Servicio de Salud Reproductiva, Instituto Nacional de Pediatría, México; el Departamento de Ginecología y Obstetricia y el Departamento de Patología de la Universidad de Johns Hopkins, Baltimore, MD, USA, y el Laboratorio de Investigaciones sobre Esteroides del Instituto de Biomedicina de la Universidad de Helsinki, en Helsinki, Finlandia.

Los estudios e investigaciones realizados entre el año 2000 y el 2005, publicados por las anteriores revistas, centraron su interés en los mecanismos de acción de la AOE y más concretamente en sus efectos sobre el proceso ovulatorio, sobre la migración espermática y sobre el endometrio. El resultado de esos estudios es contundente: la AOE solo previene la fecundación, no interfiere con la anidación del huevo si se ha producido la fecundación, y tampoco interfiere con el desarrollo de un huevo que se ha implantado.

Son estas investigaciones científicas, publicadas en los últimos cinco años, las que han llevado al HRP a un pronunciamiento difundido en su Boletín Informativo de octubre de 2005, reseñado en un párrafo anterior.

Las contribuciones de la AOE al mejoramiento de la salud pública son relevantes. En el Programa de Acción de El Cairo se exhorta a todos los países a tratar de reducir la mortalidad materna adoptando medidas para impedir, detectar y tratar los embarazos y nacimientos de alto riesgo, en particular entre las adolescentes y las parturientas de más edad. Asimismo, se exhorta a todos los países a que procuren con urgencia modificar el comportamiento sexual de alto riesgo. Según estudios auspiciados por el UNFPA “prevenir los embarazos no deseados mediante el acceso a la planificación de la familia podría evitar entre 20% y 35% de las defunciones maternas”⁵.

En este contexto, la AOE se reconoce como un instrumento de extraordinaria importancia, para prevenir los embarazos no deseados ya que cubre necesidades especiales que no son abordadas por los otros métodos anticonceptivos. El uso de la AOE resulta oportuno para prevenir un embarazo cuando ocurren las relaciones sexuales sin la protección de un método anticonceptivo, o cuando ocurre una falla en el método adoptado, como por ejemplo la ruptura de un condón, olvidos en tomar la píldora o en aplicarse la inyección, un error en el cálculo del método de abstinencia periódica, o la expulsión de un DIU, entre otros.

⁵ UNFPA, Estado de la Población Mundial 2005, Nueva York, p. 3.

En el mismo orden de ideas, la AOE resulta de especial valor para prevenir un embarazo cuando ocurren relaciones sexuales no consentidas, en donde la mujer no tiene ningún control de la situación y además no está protegida con un método anticonceptivo eficaz. Es el caso de las violaciones y de las relaciones forzadas por el marido, en períodos de abstinencia periódica.

La AOE también contribuye a la prevención de los abortos. El Programa de Acción de El Cairo insta a todos los gobiernos y a las organizaciones intergubernamentales y no gubernamentales pertinentes a incrementar su compromiso con la salud de la mujer, y a reducir el recurso del aborto mediante la prestación de más amplios y mejores servicios de planificación de la familia.

Los expertos del UNFPA, de la OMS/OPS y de las instituciones académicas y profesionales relacionadas con salud pública y epidemiología reconocen el valor especial de la AOE para prevenir los embarazos no deseados y por tanto para reducir la ocurrencia del aborto que resulta de la interrupción de esos embarazos. El HRP en su publicación “Social science research policy briefs” serie 2, No 1, de Agosto del 2001, basado en estudios hechos en Shanghai, China, estima que se pudo haber prevenido el 60 por ciento de los abortos inducidos si las mujeres que participaron en el estudio hubieran tenido acceso a la AOE y la hubiesen utilizado correctamente.

La OMS/OPS y el UNFPA recomiendan el uso de la AOE, justamente bajo la evidencia de que no es un medicamento abortivo. Es importante aclarar que en el párrafo 8.25 del Programa de Acción de la Conferencia de El Cairo, relativo al aborto, indica que en ningún caso se debe promover el aborto como método de planificación de la familia. En virtud de lo anterior el UNFPA y la OMS/OPS se abstienen de recomendar y/o proveer medicamentos abortifacientes como parte de los programas de planificación familiar. Sin embargo, ambos organismos incluyen la AOE en el marco de la asistencia técnica y la provisión de insumos anticonceptivos a los países que así lo soliciten, justamente en virtud a que la evidencia científica más completa posible indica claramente que la AOE actúa previniendo la fecundación, no impide la implantación de un óvulo fecundado, no es eficaz una vez que el proceso de anidación se ha iniciado y por tanto no puede provocar un aborto.

A manera de conclusión podemos destacar que la comunidad científica internacional coincide plenamente en que la AOE no es abortiva y tampoco impide la implantación de un óvulo fecundado ya que no tiene efectos sobre el endometrio. Esta afirmación está respaldada por el trabajo científico de numerosos investigadores pertenecientes a instituciones de amplio prestigio nacional e internacional. No existe un solo estudio científico que demuestre que la AOE tiene un efecto abortivo, ni un efecto que impida la implantación.

El acceso a la AOE, además de ser un tema que toca los derechos humanos de las personas, es un asunto de salud pública, en tanto que permite a las mujeres, sobre todo a las más pobres, contar con un método anticonceptivo seguro, para los casos en los cuales se amerite su uso.

Cabe, asimismo, señalar que internacionalmente existe consenso en considerar que “la falta de atención de los derechos reproductivos de la mujer limita gravemente sus oportunidades en la vida pública y privada, incluidas las oportunidades de educación y pleno ejercicio de sus derechos económicos y políticos.” (párrafo 97)⁶

⁶ Plataforma de Acción de la Cuarta Conferencia Mundial sobre la Mujer , Beijing 4 al 15 de septiembre de 1995.

Como queda claramente sentado, la AOE actúa antes de que se produzca la fecundación. En virtud de ello, en el proceso de incorporación de la AOE en los servicios de salud o en la distribución comercial, resultan del todo innecesarias las discusiones sobre el momento en que se inicia la vida humana, o sobre el momento en que el producto de la fecundación es objeto de derechos. De la misma manera en lo relativo a la AOE resulta irrelevante la definición de embarazo y en todo caso cualquier discusión sobre el aborto.

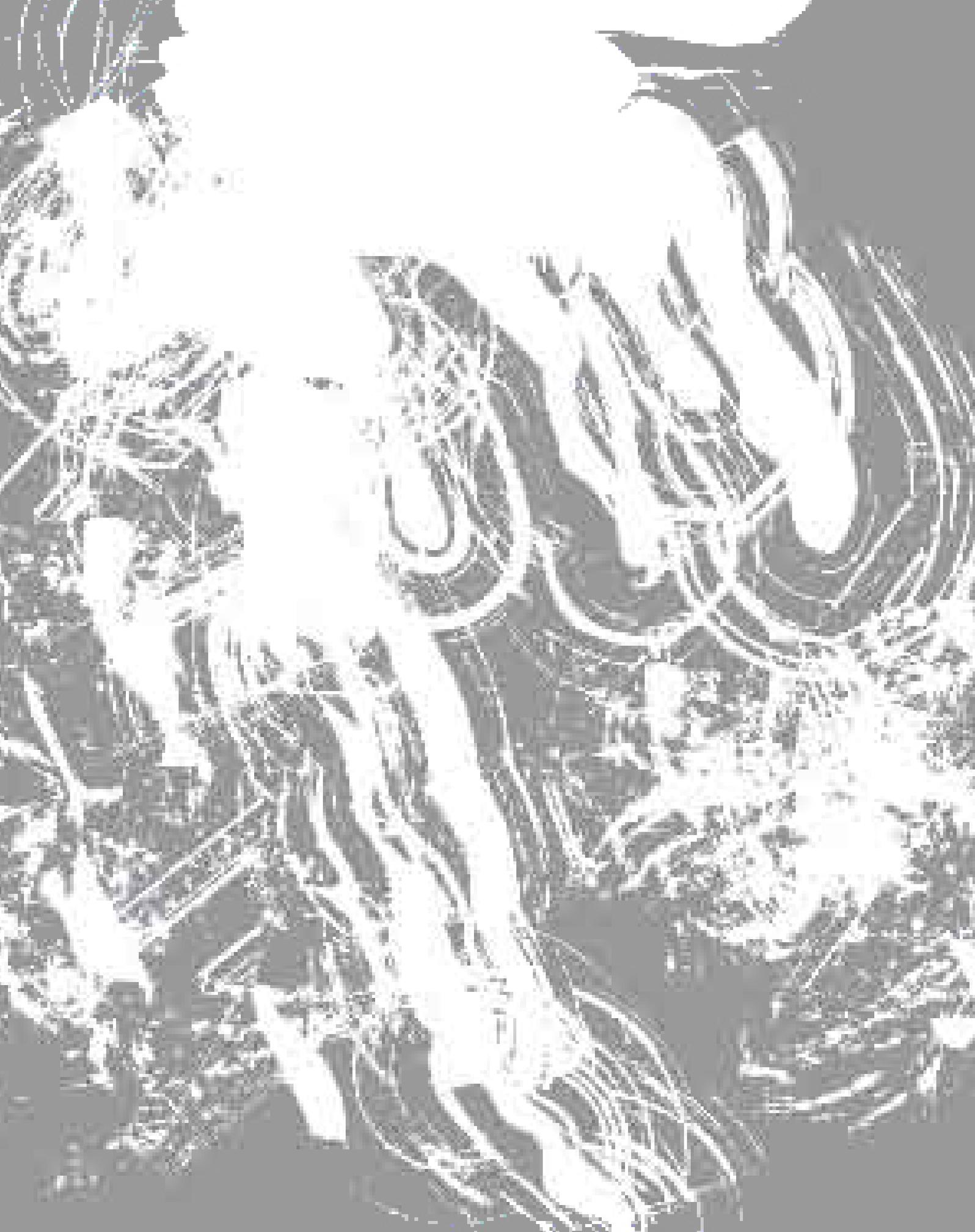
A fin de orientar adecuadamente los debates y las discusiones en materia de AOE, es indispensable que tengamos muy claro el tema de los mecanismos de acción. La presente publicación representa un excelente esfuerzo para presentar a la comunidad científica nacional y a los especialistas interesados en la salud pública, en salud reproductiva y en la anticoncepción, una revisión de la literatura científica sobre mecanismos de acción de la AOE publicada básicamente a partir del año 2000, por investigadores e instituciones de reconocido prestigio.



Miguel Gutiérrez
Presidente de SPOG



Jairo Palacio
Representante del UNFPA



Introducción

La mayoría de los debates que se han suscitado por la Anticoncepción Oral de Emergencia (AOE) circula en el terreno de lo moral y de lo político; sin embargo, poco se ha escrito sobre la fase inicial de este tema, el cual por momentos se pierde de vista: el terreno técnico-científico. El conocimiento científico existente sobre este tema está disperso y puede resultar confuso para el lector que no está familiarizado con los conceptos biomédicos.

Los mecanismos de acción de levonorgestrel 0,75mg, dosis usada como AOE, han motivado un sinnúmero de debates en los últimos tres años y han generado confusión y desinformación. Esto es particularmente relevante cuando ocurre entre personas que poseen decisión política y entre los proveedores de salud, ya que generalmente esta información es tomada por las mujeres y sus parejas, quienes son, finalmente, quienes ejercen el derecho de decidir el método anticonceptivo que prefieran utilizar. Precisamente, para ejercer este derecho es necesario que cuenten con información adecuada y objetiva. Por ello esta publicación pretende ser una herramienta de referencia para que los diferentes representantes del sector público, privado y de la sociedad civil encuentren de manera sistematizada y objetiva la información científica que les permita actualizarse, complementar o cuestionar los argumentos colocados en los debates públicos y privados.

Fiorella Ramírez H.
ramirezfiorella@gmail.com

“El acceso a la AOE, además de ser un tema que toca los derechos humanos de las personas, es un asunto de salud pública, en tanto que permite a las mujeres, sobre todo a las más pobres, contar con un método anticonceptivo seguro, para los casos en los cuales se amerite su uso.”

Jairo Palacio Representante del UNFPA

Capítulo I





Capítulo I

Conceptos relacionados con la fisiología de la reproducción

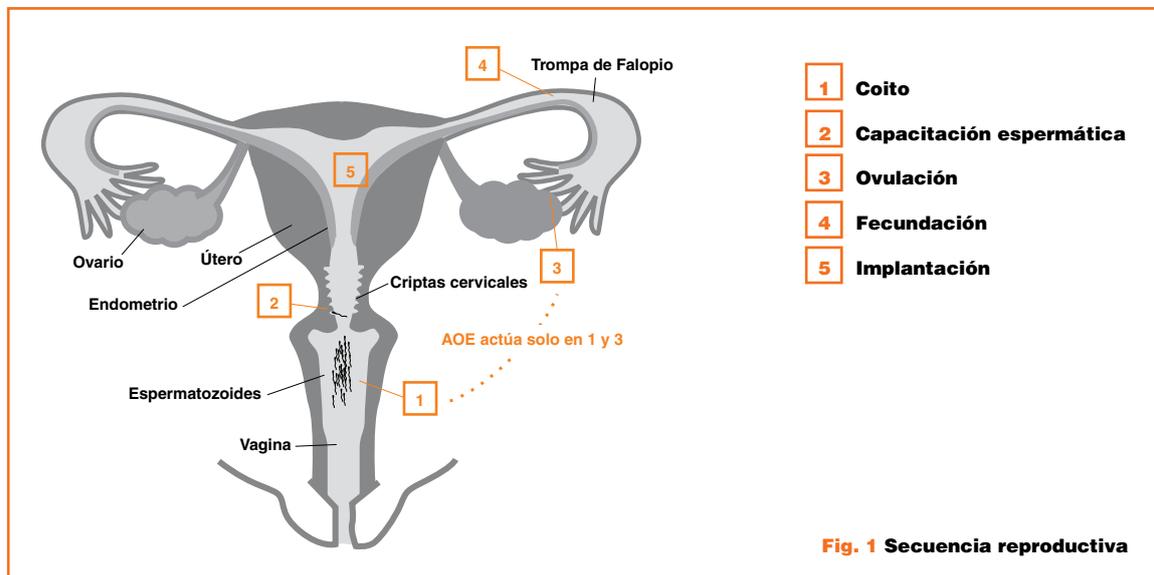
Para entender cómo funciona la anticoncepción oral de emergencia es indispensable conocer primero el ciclo reproductivo femenino, el cual es bastante complejo, pues involucra varios órganos (útero y ovario), además del sistema nervioso central (eje hipotálamo-hipófisis).

La complejidad de los mecanismos involucrados, generalmente, lleva a que el tema sea tratado aisladamente. En el extremo opuesto, cuando se presenta el tema al público, se hace de una manera muy simplificada. En consecuencia es indispensable encontrar un punto medio que sea al mismo tiempo técnicamente riguroso, pero accesible a un público ávido de conocimientos. En este capítulo se intenta lograr ese balance.

1. Secuencia reproductiva

Antes se creía que la relación sexual, la ovulación, la fecundación y la implantación eran eventos simultáneos. Gracias a los avances de la ciencia y la tecnología, por ejemplo, la invención del microscopio, sabemos que no es así.

Para que ocurra un embarazo deben cumplirse una serie de eventos (Fig.1). (1) A través de un coito los espermatozoides son depositados en la vagina; (2) los espermatozoides deben adquirir la capacidad de fecundar; (3) la mujer tiene que estar en el período fértil de su ciclo reproductor, es decir tiene que haber ocurrido la ovulación. El siguiente paso (4) ocurre cuando el óvulo y el espermatozoide ‘capacitado’ se encuentran en el tercio externo de la trompa de Falopio y se unen, dando lugar a la fecundación y con ello al inicio del intercambio de material genético. El óvulo fecundado, también llamado cigoto, inicia una serie de cambios celulares a medida que es transportado hacia el útero, donde ocurre la implantación (5). El período que transcurre entre la fecundación y la implantación es de seis días. En este momento el óvulo fecundado



recibe el nombre de blastocisto. Cuando este inicia su inserción en la superficie del útero (también conocido como endometrio), secreta hacia el torrente sanguíneo de la mujer una hormona llamada gonadotropina coriónica humana (hCG). Dicha hormona estimula la producción de estrógenos y progesterona en la mujer, y de esta manera se mantiene el endometrio nutrido y, por tanto, se crean las condiciones necesarias para el embarazo.

2. El ciclo reproductor

El ciclo reproductor femenino es una secuencia de cambios en los ovarios y en el útero que la mujer experimenta durante sus años fértiles. Estos cambios son el proceso de la maduración de un ovocito¹ y su salida del ovario. Esto se conoce como ciclo ovárico. Simultáneamente, ocurre en el endometrio un proceso de preparación que permite recibir un óvulo fecundado (blastocisto). Si no hubiese ocurrido la fecundación, el nivel de progesterona disminuye y el endometrio que había proliferado entra en un ciclo de degradación celular y se desprende hacia el exterior en un sangrado que es conocido como menstruación. Este proceso se denomina ciclo menstrual o uterino. (Fig.2).

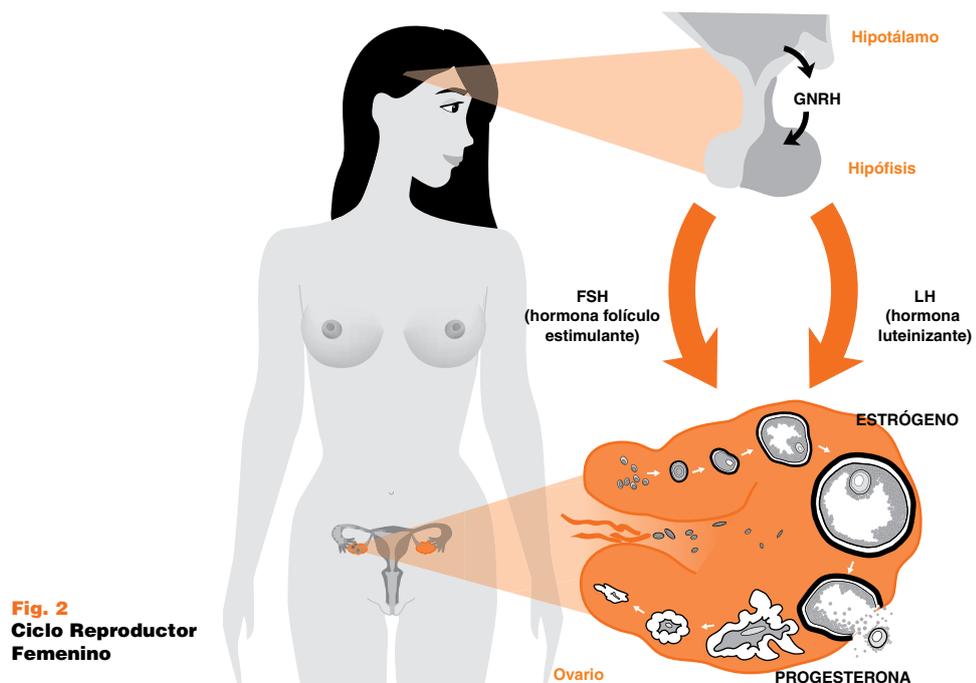


Fig. 2
Ciclo Reproductor Femenino

¹ Ovocito es la célula germinal femenina inmadura que al completar su división celular, después de la ovulación, puede ser fecundada y se denomina óvulo.

a. Ciclo ovárico

El ciclo ovárico es el conjunto de cambios que ocurren en el ovario, se regula de manera coordinada con el hipotálamo y la hipófisis (partes del cerebro que controlan varias actividades biológicas). Estas utilizan las hormonas, que a través del torrente sanguíneo se dirigen hacia los ovarios. Existen varias hormonas que forman parte del sistema reproductor; sin embargo, son algunas las que se pueden monitorear fácilmente en la circulación sanguínea, estas son: la foliculo-estimulante o FSH y la luteinizante o LH (Fig.3).

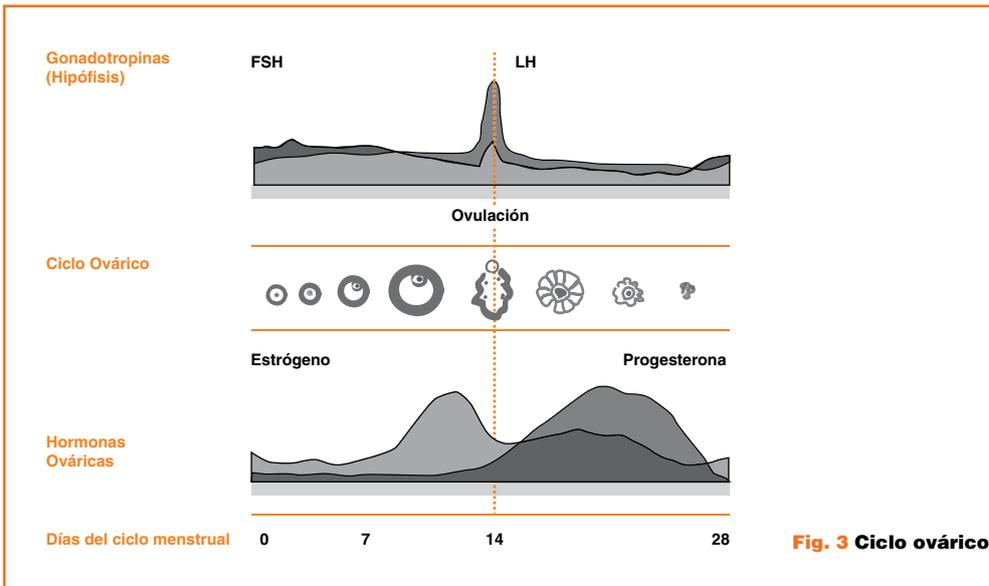


Fig. 3 Ciclo ovárico

La FSH estimula el desarrollo de los folículos ováricos, que son compartimientos donde se aloja el ovocito y desde donde se secretan los estrógenos, que a su vez actuarán sobre el endometrio. Por ello se puede observar una relación directa entre la FSH y el estrógeno. A medida que el folículo crece por la FSH, también crece la cantidad de células que secretan estrógenos y por eso la primera fase del ciclo reproductor es una etapa en la que prevalece la concentración de estrógenos.

Por otro lado, la LH estimula el desarrollo posterior de los folículos ováricos y llega a un pico de concentración un poco antes de la mitad del ciclo. Este pico es activado por la gran cantidad de estrógenos que hay en sangre. Este evento es conocido como 'pico de LH' y es el que desencadena la serie de eventos que darán lugar a la salida del ovocito del folículo ovárico, es decir, activa la ovulación. El residuo del folículo que liberó al ovocito se conoce como *cuerpo lúteo* .

El cuerpo lúteo es una glándula temporal, es decir un órgano secretor de hormonas que en este caso secreta grandes cantidades de progesterona. Al igual que existe una relación directa entre la FSH y los estrógenos, existe una relación directa entre la LH y la progesterona, que favorecería una even-

tual gestación. El cuerpo lúteo tiene un tiempo de vida de 14 días aproximadamente, después de los cuales es reabsorbido por el ovario. Al desaparecer, también cae sustancialmente la concentración de progesterona. Esta caída envía señales al hipotálamo y a la hipófisis, con lo que se reactiva un nuevo ciclo.

b. Ciclo menstrual o uterino

Durante el ciclo menstrual o uterino se producen cambios en el útero, particularmente en su revestimiento interno conocido como endometrio. Estas transformaciones son causadas por las hormonas ováricas. Durante la primera parte del ciclo se produce la menstruación, que es consecuencia de la disminución considerable de la concentración de progesterona, proceso descrito en la sección anterior.

La menstruación es el desprendimiento del endometrio y ocurre a menos que se produzca la implantación de un óvulo fecundado. Este tejido vuelve a crecer por acción del estrógeno, ya que las células del endometrio proliferan formando una capa de 3 mm a 5 mm de espesor. Después de la ovulación y su subsiguiente elevación de progesterona el endometrio se convierte en un tejido secretor de nutrientes y se eleva hasta por lo menos 6 mm de espesor, medida suficiente para recibir a un posible óvulo fecundado y dar inicio a la implantación (Fig.4).

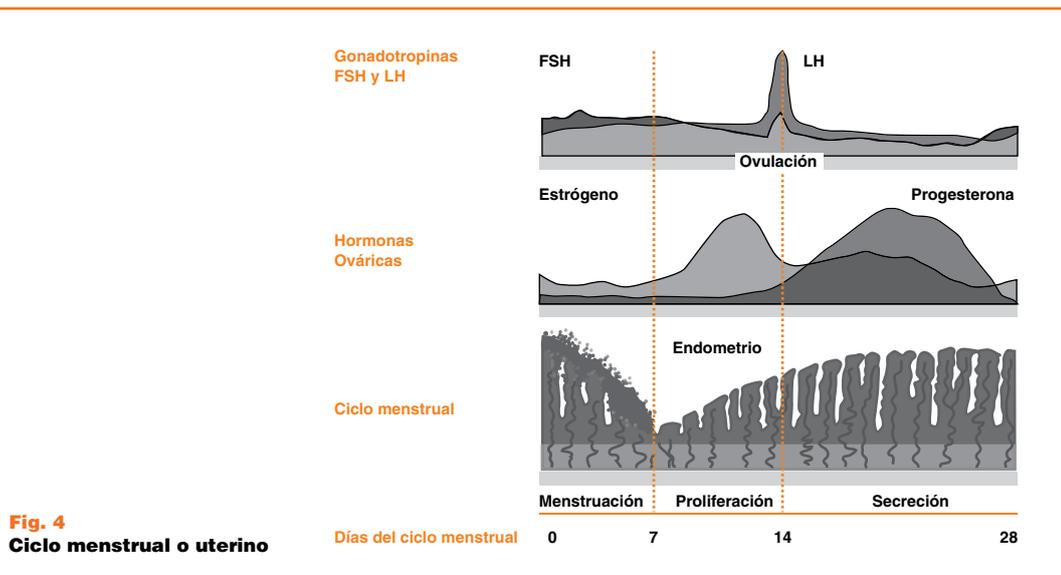


Fig. 4
Ciclo menstrual o uterino

En ausencia de un embrión, el cuerpo lúteo es reabsorbido en el ovario, de manera que la cantidad de progesterona decae y con ella la capa vieja de endometrio, lo que da lugar a una capa nueva. Por el contrario, cuando ocurre la fecundación, el embrión secreta una hormona (hCG) que mantiene al cuerpo lúteo y con ello la secreción de progesterona.

3. Ovulación

La ovulación es el evento por el cual un ovocito sale del folículo ovárico, lo que suele suceder a mitad del ciclo uterino (entre el décimo y vigésimo primer día, contando a partir del inicio de la menstruación), dependiendo de factores propios de cada organismo, así como de factores externos (Fig.5). Si el ovocito liberado no es fecundado en las siguientes 24 horas, pierde su capacidad biológica, es eliminado o tendrá una fecundación tardía, lo que no permitiría un desarrollo apropiado e impediría que logre implantarse. En los humanos, usualmente, la ruptura folicular u ovulación se produce aproximadamente cuando el folículo tiene un diámetro de 22 mm (Fig. 6), pero es inminente cuando el folículo que contiene al ovocito dominante mide 18 mm o más de diámetro. Esto se debe a que la ovulación es activada por la secreción abrupta de la LH, conocida como *pico de LH*.



Fig. 5 Probabilidad de ovulación

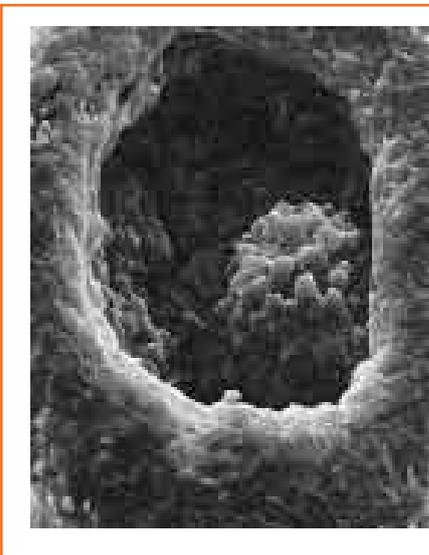


Fig. 6 Ovocito en ruptura folicular

4. Capacitación espermática

Después de la eyaculación, los espermatozoides se depositan en la vagina, ascienden hacia el cuello uterino, atraviesan el moco cervical e ingresan a las cavidades llamadas criptas cervicales. Los espermatozoides necesitan pasar por una serie de modificaciones para completar su capacidad fertilizante (Fig. 7), y culminar la fecundación^{2,3} (Fig. 8). Los cambios fisiológicos ocurridos durante la estancia del espermatozoide en el tracto reproductivo femenino se conocen como capacitación espermática, la cual puede estar dividida en dos eventos: los que inician la capacitación y los que son la consecuencia de este proceso. Los espermatozoides que no pasan por este procedimiento, que puede durar de varias horas hasta cinco 5 días después de la relación sexual⁴, no son capaces de fecundar al óvulo.

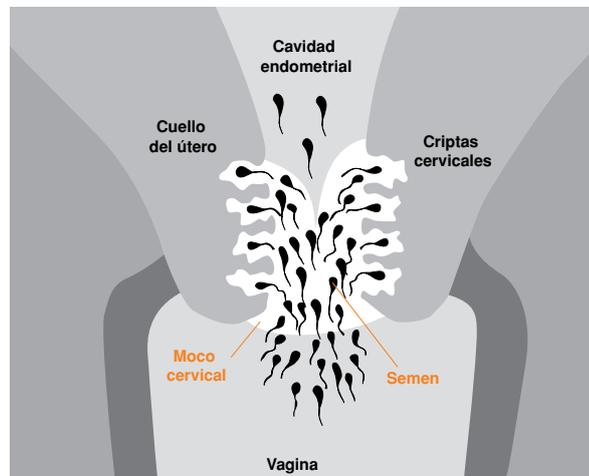


Fig. 7 Capacitación espermática



Fig. 8 Adquisición de capacidad fecundante del espermatozoide en el epitelio de las Trompas de Falopio

² Visconti PE, Westbrook VA, Chertihin O, Demarco I, Sleight S and Diekman AB (2002) Novel signalling pathways involved in sperm acquisition of fertilizing capacity. J Reprod Immunol 53:133-150

³ Baldi E, Luconi M, Bonaccorsi L, Forti G (2002). Signal transduction pathways in human spermatozoa. J Reprod Immunol. 53:121-31.

⁴ Algunos autores dicen que el tiempo mínimo que debe transcurrir para encontrar espermatozoides adecuadamente capacitados para fecundar es de cinco horas; sin embargo, otros dicen que el mínimo es de diez horas.

5. Fecundación

Tanto como el proceso de maduración y capacitación espermática es necesario que el ovocito también pase por una serie de cambios para tener la capacidad de unirse con el espermatozoide. Uno de estos procesos es el reinicio y la culminación de la meiosis o división celular. La activación del ovocito incluye un gran número de cambios morfológicos y bioquímicos bien definidos, los cuales ocurren dentro de los siguientes segundos de la interacción entre las membranas de los gametos, los que pueden durar horas⁵. La fecundación, entonces, es el evento en el que se fusionan los gametos: espermatozoide y óvulo⁶. Ambos gametos deben estar en condiciones óptimas, de modo que esa unión permita el intercambio genético adecuado que garantice su supervivencia. De lo contrario, esta nueva célula denominada cigoto se perderá espontáneamente (Fig.9). Luego del contacto de los gametos, previamente a la fusión, existe un breve período de adhesión en el que intervendrán varios factores fisicoquímicos, de los cuales depende que las células mantengan la adhesión y se fusionen o no.



Fig. 9 Fecundación

6. Desarrollo embrionario

Este tema es bastante amplio y está aún en investigación; sin embargo, por ahora, la mayoría de autores está de acuerdo con algunos conceptos⁷. Durante la fecundación, se determina el genoma humano que establecerá las características únicas de cada ser humano; sin embargo, y solo como ejemplo de los avances de esta especialidad, ahora se discute que el primer evento después de la fecundación no está regulado por el DNA del cigoto formado, sino por la información del ovocito que ha sido almacenada para ser ejecutada en este momento. En ratones se ha visto que el DNA embrionario se activa recién cuando se forman dos células⁸; para el caso de la especie humana, el estadio de dos o cuatro células recién se logra al segundo o tercer día después de la fecundación (Fig. 10).

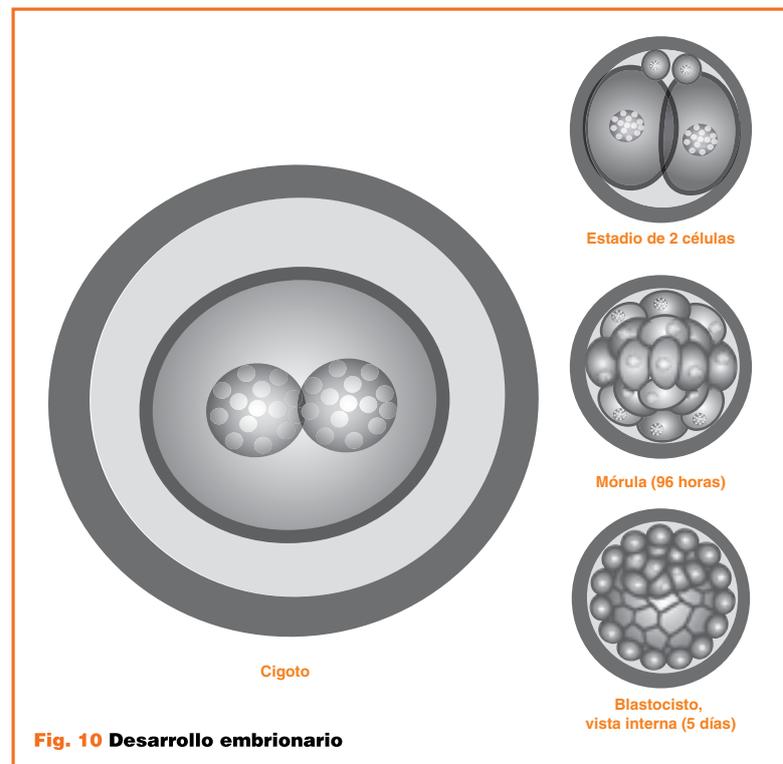


Fig. 10 Desarrollo embrionario

⁵ Schultz R.M. and Kopf G.S. (1995) Molecular basis of mammalian egg activation. In Pederson R.A. and Schatten, G (eds) Current topics in developmental biology. Vol. 30. Academic Press Inc. San Diego. USA. Pp 21-62.

⁶ Después de que el ovocito secundario completa su división celular durante la reacción acrosómica (unión de los gametos), esta célula puede ser fecundada y es conocida como óvulo.

⁷ Existen especialistas que difieren en la conceptualización de algunos términos, principalmente por ser controversiales, además la complejidad de los procesos hace que las definiciones sean arbitrarias. Para mayor información, consultar: Griffin D. The World Health Organization initiative on implantation research. Contraception 71 (2005): 235-238.

⁸ Alikani M, Calderón G, Tomkin G, Garissi J, Kokot M, Cohen J. A. Human reproduction 15(12): 2634-2643, 2000.

Respecto del proceso de proliferación o división celular, es importante conocer que las células son totipotentes, es decir, tienen la facultad potencial de ser aisladas y, al ser colocadas en un medio adecuado, iniciarán nuevamente su proceso de división celular, lo que significa que podrían formar un embrión nuevo a partir de cada una de estas células⁹.

Recién cuatro días después de la fecundación ocurre el proceso de diferenciación celular, es decir, las primeras células embrionarias se desarrollan al séptimo día después de la fecundación llamada blastocisto¹⁰ de aproximadamente 200 células, de las cuales solo el 10% de ellas es embrionario y el resto dará lugar a la placenta (**Fig. 11**).

ICM : Masa celular interna que dará lugar a las células embrionarias.
C : Cavityad.
T : Células que darán lugar a la placenta.

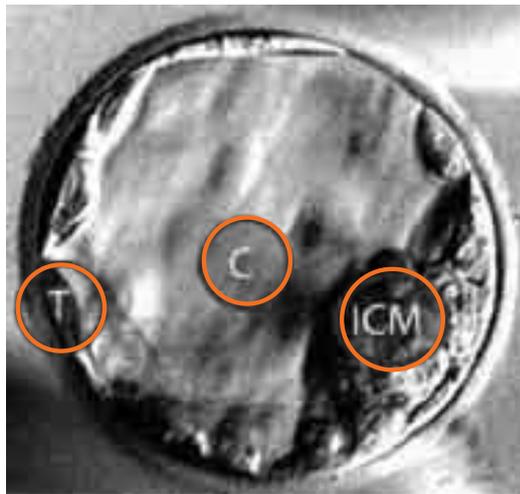


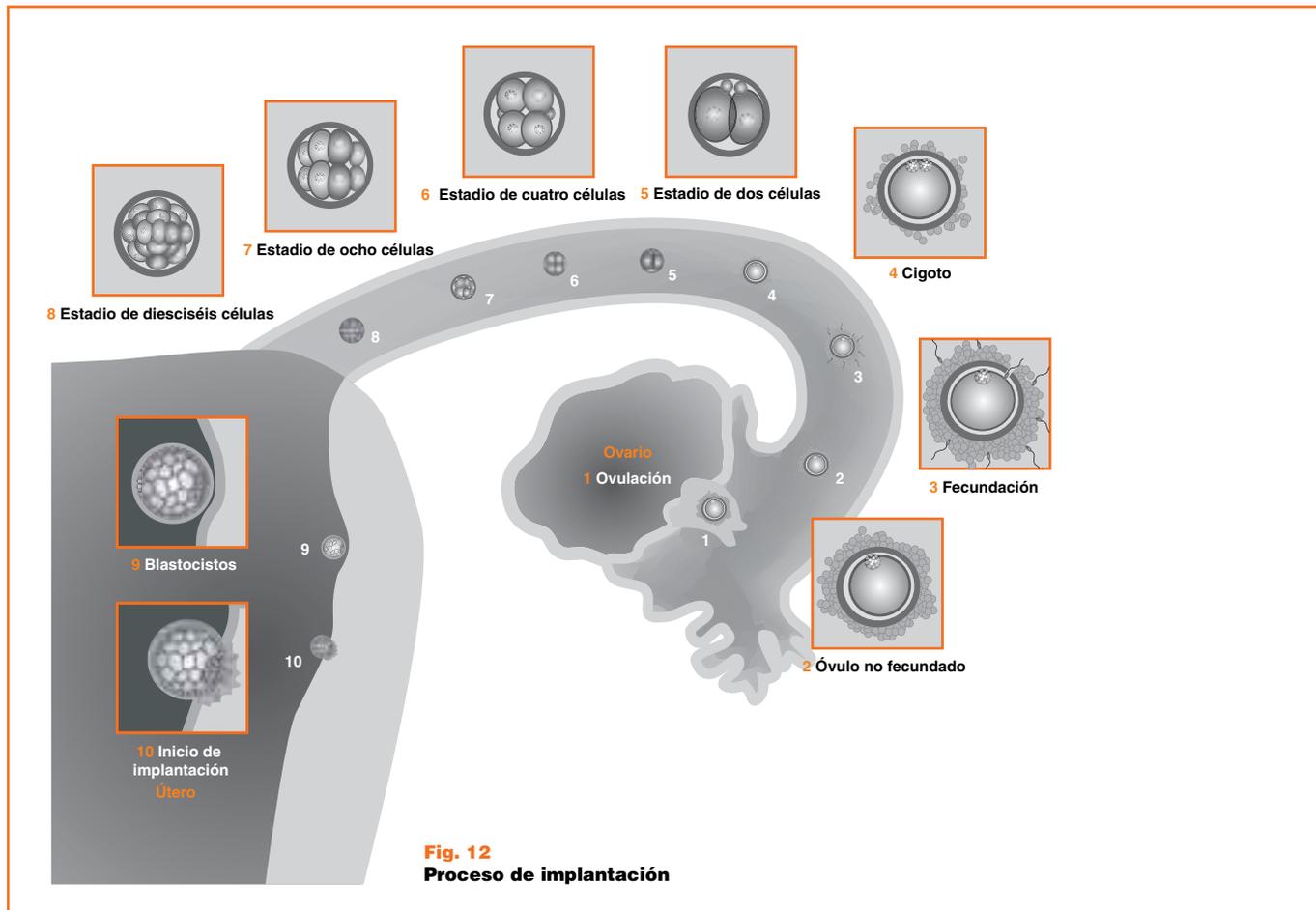
Fig. 11 Blastocisto

⁹ Norwitz E, Schust D, Fisher S. Implantation and the survival of early pregnancy. N Engl. J Med 345 (19), 2001.

¹⁰ Blastocisto es el estadio celular que inicia el proceso de implantación.

7. Implantación

La implantación es el proceso que se inicia con el contacto del blastocisto (fase embrionaria) y el revestimiento interno del útero de la mujer (endometrio). Para ello el endometrio se hace receptivo gracias a las hormonas ováricas (estrógeno y progesterona), lo cual ocurre aproximadamente al sexto día después de la fecundación (**Fig. 12**). Antes de la implantación no hay signos en el cuerpo materno que le permitan reconocer la presencia de un nuevo individuo. Durante la implantación, el embrión¹¹ secreta la hCG (gonadotropina coriónica humana), que al pasar al torrente sanguíneo de la mujer envía señales al cerebro sobre su presencia.



¹¹ Específicamente la secreción de hCG se da por el *sinciotrofoblasto*, que es el grupo celular que dará lugar a la placenta.

8. Embarazo

El embarazo es una condición de la madre y no del nuevo individuo en desarrollo. El embarazo comienza con la implantación, es decir cuando las células que dan origen a la placenta secretan la gonadotropina coriónica humana (hCG), que luego es detectada en la sangre de la mujer, y cuya presencia es vital para la supervivencia del embrión, ya que impide el descenso de la hormona que favorece la gestación, es decir de la progesterona, y así evita que se produzca la menstruación¹².

Para comprender la complejidad de este proceso, debemos saber que la mitad de los cigotos formados, aproximadamente, se elimina natural y espontáneamente; en el 60% de los coitos no se produce la fecundación, aun cuando ocurran en los días más fértiles de la mujer. Además, en el 50% de las fecundaciones no hay embarazo, ya que no todos los óvulos fecundados llegan a implantarse^{13,5}.

9. Riesgo de embarazo

En la figura 5, se observa que los días de mayor probabilidad para que una mujer ovule (es decir, los días de mayor fertilidad) están entre el día 12 y el 14 del ciclo menstrual. Sin embargo, existe esta probabilidad, aunque menor, entre los días décimo y vigésimo primero, inclusive puede haber ovulación en días muy cercanos a la menstruación. Esto se debe a que el ciclo menstrual puede ser afectado por condiciones externas como ansiedad, preocupación, cambios de alimentación o hábitos de sueño y otros.

Esto quiere decir que si una mujer tiene relaciones sexuales sin protección hasta cinco días antes de la ovulación¹⁴, ella puede estar en riesgo de embarazo porque los espermatozoides estarán capacitados y listos para fecundar al óvulo (**Fig. 13**).

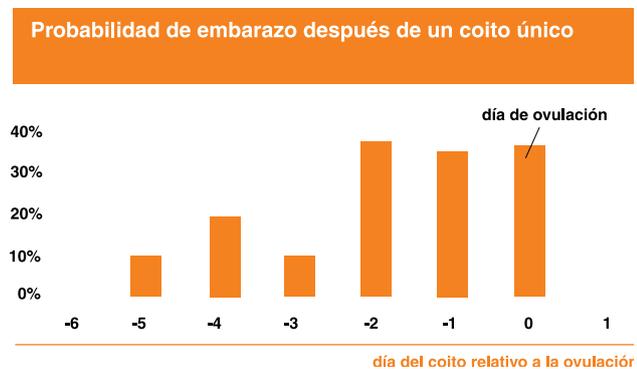


Fig. 13 Probabilidad de embarazo después de un coito único

¹² Se sigue la definición de embarazo de la Organización Mundial de la Salud.

¹³ Estas cifras se extraen de probabilidades de embarazo en clínicas de fertilización asistida.

¹⁴ Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. The New England Journal of Medicine Vol. 333, No 23, 1995.

10. AOE y el ciclo menstrual

Levonorgestrel es una hormona sintética que actúa biológicamente similar a la progesterona, que es la hormona que se eleva y alcanza concentraciones máximas en el cuerpo de la mujer en la segunda parte del ciclo menstrual; de haber fecundación, esta hormona se eleva aun más durante la gestación, por acción de la gonadotropina coriónica humana (hCG)¹⁵ que es la hormona embrionaria que manda señales al cuerpo de la mujer para seguir produciendo progesterona. Si no existiese la hCG, el ovario dejaría de producir progesterona y el endometrio caería ocasionando la menstruación.

¹⁵Tortora, Gerard J. Principios de anatomía y fisiología. México, D.F. : Harla. 1993.



Descripción de la secuencia reproductiva y el debate sobre la AOE

Tomando la información básica de la biología y la medicina, lo que sigue es un raciocinio lógico. De otro lado, resolver la discusión en torno a la AOE, que se centra en la frase “Podría tener efectos abortivos”, abarca puntos más específicos de estas especialidades, que además contemplan las definiciones sobre el aborto y embarazo.

Las ciencias biológicas son complejas para cualquiera que no tenga conocimientos de esta especialidad, como lo sería la ingeniería para los biólogos. Pero lo que es posible conocer o intuir es que las ciencias (excepto las matemáticas) no son tan exactas, por ello en las investigaciones científicas se habla incluso de intervalos de confianza, es decir con cuánto porcentaje de confiabilidad se puede afirmar que un hecho es verdadero. El cuerpo humano, y en este caso particular, la reproducción humana, aún encierra muchos misterios; sin embargo, la comunidad de científicos ha podido llegar a consensos en base a las investigaciones realizadas hasta la fecha; consecuentemente, la reproducción humana no escapa a esta premisa.

De lo que la ciencia conoce con 95% de confianza, ¿qué es lo verdadero?: 1) el embarazo y el coito no son simultáneos; y 2) la probabilidad de embarazarse no es del 100%. Entonces podemos ir por partes:

1. Los seres humanos, a diferencia de otros mamíferos, tienen relaciones sexuales en cualquier momento del ciclo, y no solo en la fase fértil. Aquí ya se establece un requisito de sincronía entre el evento coito (relación sexual vaginal con eyaculación) y el momento fértil de la mujer, es decir, las mujeres tienen relaciones sexuales no solo en sus días de mayor probabilidad de fertilidad.
2. Los espermatozoides tienen un tiempo de vida con capacidad de fecundar de hasta cinco días después del momento de la eyaculación. Se podría graficar la situación como que los millones de espermatozoides están “a la espera” de que se libere el óvulo que podría ser fecundado solamente en las siguientes 24 horas, pues este es el tiempo de vida de un óvulo. Este lapso, biológicamente, tiene una razón de ser: se conoce que un grupo de espermatozoides ascienden a las trompas de Falopio (lugar donde normalmente ocurre la fecundación) a los minutos de ser eyaculados, pero nuevamente los avances de la ciencia nos permiten conocer que estos no tienen capacidad de fecundar. Son los que ascienden varias horas después, y hasta el quinto día, los que pueden fecundar al óvulo.
3. Si el coito ocurriese en cualquiera de los cinco días previos a la ovulación o en el mismo día, hay una probabilidad de fecundación. Esta es, a su vez, relativamente baja, incluso algunos especialistas hablan de solo un 40% de probabilidad. Esto se debe que cada fecundación corre el riesgo de no ser óptima, generalmente por causas genéticas, es decir, por una mala conjugación de los genomas del espermatozoide y del óvulo. Algunos llaman a esto “selección natural”. Por ello, aproximadamente el 60% de los óvulos fecundados nunca llega a implantarse en el útero.
4. El paso siguiente y el foco de atención en el debate sobre la legitimidad de la AOE es la implantación. Este evento ocurre al séptimo día después de la fecundación, es decir, la célula que se formó de la conjugación

del espermatozoide con el óvulo va siendo transportado hacia el útero mientras sufre una serie de cambios celulares, proceso que es estudiado por la embriología. Una vez que este conjunto de células desciende hacia el útero (técnicamente es denominado estadio embrionario de blastocisto), comienza a anidarse en el tejido interno del útero llamado endometrio. En este momento es que la comunidad biomédica establece el momento de embarazo.

5. La OMS es el ente técnico mundial en temas de salud, pero no es infalible, aunque definitivamente reúne a los especialistas más reconocidos y lo que le permite ofrecer información objetiva, actualizada y nuevamente con ese 95% de confianza. Es así como la OMS define el embarazo como el estado de la mujer que comienza al terminar el proceso de implantación. Esta definición ha sido cuestionada por los grupos más conservadores; sin embargo, más allá de las creencias e ideologías de cada persona, esta definición es biológicamente plausible, es decir, tiene sentido, ya que es el primer momento en que el cuerpo de la mujer reconoce la presencia de un ser vivo distinto a ella, y esto se debe a la hormona que secreta el propio embrión al torrente sanguíneo de la mujer y que es medida en todas las pruebas de embarazo (hormona gonadotropina coriónica humana – hCG).

¿Cómo actúa la AOE?

Habiendo resumido los eventos relevantes respecto de la reproducción humana, la AOE de solo progestágeno actúa en^{16,17}.

- El moco cervical, espesándolo de modo que dificulta la migración espermática hacia las trompas de Falopio.
- El ovario, inhibiendo o postergando la ovulación.

Mecanismo 1: Inhibe o posterga la ovulación

La alta dosis de hormonas sintéticas inhibe o posterga la ovulación, ya que evita que se dé el pico de LH (hormona luteinizante secretada por una porción del cerebro), el cual es indispensable para que ocurra la ovulación. Este efecto es solo temporal, pues un tratamiento de AOE protege solo de un coito sin protección. La hormona sintética como fármaco solo tiene un determinado tiempo de acción, ya que es degradada por el hígado (metabolización)^{18,19}.

¹⁶ Croxatto HB, Devoto L, Drenad M, Ezcurra E, Larrea F, Tagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 63 (2001): 111-121.

¹⁷ Posicionamientos sobre la anticoncepción de emergencia. Julio 2003. Consorcio Internacional sobre Anticoncepción de Emergencia.

¹⁸ Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of Levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 63 (2001): 123-129.

¹⁹ Grimes D, Raymond E. Emergency contraception. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 180-189.

Mecanismo 2: Espesa el moco cervical

Los anticonceptivos orales, incluyendo la AOE, actúan espesando el moco cervical. Este efecto complementario, de dificultar el ascenso de los espermatozoides hacia las trompas de Falopio y prevenir la fecundación, se da por acción de la progesterona sintética (levonorgestrel)²⁰.

Mecanismo hipotético antiimplantación

Desde que comenzó el uso de levonorgestrel como anticoncepción oral de emergencia, los laboratorios fabricantes han mencionado que levonorgestrel como AOE tiene tres mecanismos de acción, dos que ya fueron descritos y que no representan ninguna controversia; sin embargo, la posibilidad de un mecanismo de acción que impida la implantación de un óvulo fecundado sí causa gran controversia, particularmente en países como el nuestro, donde la legislación protege al concebido y este es en ocasiones sesgadamente interpretado como el óvulo fecundado, a pesar que la ciencia no utiliza el término como sujeto, sino como adjetivo o verbo²¹.

El mecanismo de antiimplantación²² se mantiene desde la farmacopea de las moléculas, donde se concentran todos los mecanismos de acción de la molécula, en este caso de levonorgestrel, sin distinguir sus diferentes formas de administración (oral, subdérmica, intrauterina) ni las diferentes dosis. Levonorgestrel por vía oral es administrada en anticonceptivos de uso regular desde los años 70. Como anticonceptivo de uso regular y de toma diaria tiene un mecanismo de acción que impide el crecimiento óptimo del endometrio, siempre y cuando sea administrada desde la primera fase del ciclo menstrual femenino²³.

A partir de las primeras investigaciones conducidas por la OMS, la comunidad científica presta atención a este posible mecanismo de acción, y empiezan a producirse varios diseños experimentales, tanto en animales de laboratorios como también clínicos (en humanos), los cuales tienen como objetivo evaluar la existencia o no de este mecanismo de acción. La mayoría de investigaciones que datan antes del año 2000 mencionan este mecanismo de acción como un hecho.

Algunas de las últimas investigaciones que evidencian que la AOE de levonorgestrel no tiene un mecanismo de acción sobre la implantación, son descritas en los siguientes capítulos.

²⁰ E. Kessertü, F. Garmendia, N. Westphal, J. Parada. The hormonal and peripheral effects of D-norgestrel in postcoital contraception. Contraception Volume 10, Issue 4, October 1974: 411-424. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Cayetano Heredia e Instituto de Investigación. Lima, Perú.

²¹ Se extrae de manuales y escritos de fertilización asistida.

²² Un mecanismo antiimplantación impide que un óvulo fecundado en su estadio embrionario de blastocisto llegue a implantarse en el endometrio y así iniciarse el embarazo, como es establecido por la OMS.

²³ Vale la pena aclarar que aunque tenga este efecto sobre el endometrio aun así no lo hace antiimplantatorio, ya que las mujeres que toman anticonceptivos hormonales no ovulan y por ello no hay fecundación ni los eventos consecutivos.

La fisiología de la reproducción trata sobre los diferentes mecanismos a través de los cuales se logra la perpetuación de todas las especies. En el caso de la mujer estos procesos se llevan a cabo en patrones complejos; sin embargo, estos son claros y definidos en la actualidad, como son: la secreción hormonal, fecundación, implantación, formación del embrión, gestación y parto. La fertilidad puede ser interrumpida en cualquiera de estos procesos, los cuales son controlados fisiológicamente principalmente por el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios.

Capítulo II





Capítulo II

Sobre la investigación científica

La investigación científica es parte de la formación de calidad de muchos países, en la medida que brinda nuevos conocimientos. Estos encuentran una barrera al pasar del descubrimiento científico al uso práctico; como resultado de esto se da una enorme demora para su implementación²⁴. Uno de los documentos en los que se comunica la investigación es el artículo científico, que se publica en revistas prestigiosas, por considerarse la mejor forma de obtener la información a través de datos de primera mano. Por lo tanto, el objetivo fundamental de una revista científica es ser la fuente prioritaria de difusión y publicación de conocimientos.

Estas revistas suelen ser editadas por sociedades o instituciones científicas de carácter nacional e internacional. The Institute for Scientific Information (ISI) se encarga de confeccionar un índice de impacto o citación para cada revista y, a partir de este índice, el ISI completa una lista internacional de revistas (Science Citation Index, SCI) en el que se establece un de índices que refleja el prestigio y difusión de cada revista²⁵, que además varía de año en año. Por ello, todas las revistas se preocupan por aumentar su capacidad de difusión y la calidad de los artículos que publican. Actualmente, el SCI engloba unas 5 700 publicaciones que cubren 150 disciplinas científicas.

Estas revistas cuentan con la colaboración de científicos que evalúan el interés y rigor de los trabajos recibidos, estos los editores y revisores de la revista, quienes deciden si un trabajo debe ser publicado tal cual lo envía el autor por primera vez. Un revisor puede ser cualquier científico que trabaje en temas y disciplinas similares a la tarea por revisar, y que generalmente ha sido invitado por la editorial de la revista. Algunas de estas revistas científicas en el campo de la salud reproductiva son *Contraception*, *Human Reproduction*, *Lancet*, *Fertility and Sterility*, *Obtetrics and Gynecology*, y otras que son reconocidas por profesionales y personas interesadas que frecuentan estas fuentes bibliográficas (Fig. 14).



Fig. 14 Búsqueda en bibliotecas internacionales

²⁴ Editorial: Making Research Matter. *Contraception* 69 (2004) 87.

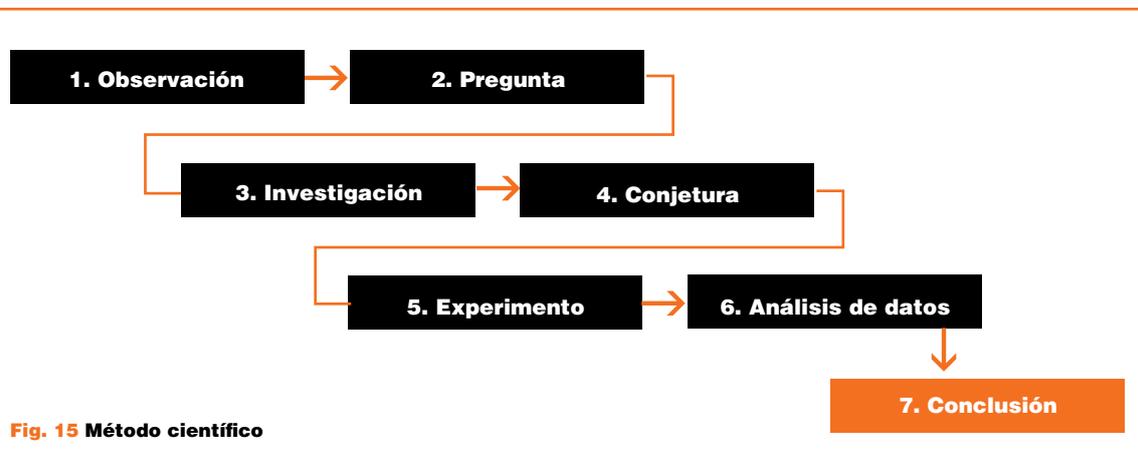
²⁵ La lista de revistas indexadas y su impacto puede verse en: <http://www.isinet.com/products/citation/sci/> o <http://www.sciencegateway.org/impact/>

La evaluación crítica de un artículo científico requiere dos grandes aspectos: la validez interna del estudio y los resultados observados, teniendo en cuenta tanto su magnitud como su generalidad o su aplicabilidad a situaciones concretas. La validez interna es el grado de solidez o rigor de un estudio, de modo que el diseño realizado permita estar razonablemente convencido de que sus resultados no están sesgados y que proporcionan una respuesta correcta a la pregunta planteada en su objetivo²⁶. Por lo tanto, la definición clara y precisa del objetivo del estudio, la elección del diseño adecuado y su realización con el rigor metodológico necesario son los elementos clave para que los resultados sean válidos (Fig. 15).

La medicina basada en evidencia (MBE), asumida por las bibliotecas más serias del mundo como la Cochrane Library²⁷ y la Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS²⁸, ha categorizado por orden de importancia la validez de la investigación científica, considerando que la jerarquía de las fuentes es en el orden siguiente:

- Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos experimentales aleatorios
- Ensayos clínicos experimentales aleatorios
- Revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos de cohorte
- Estudios epidemiológicos de cohorte
- Revisiones sistemáticas de estudios epidemiológicos de casos y controles
- Estudios epidemiológicos de casos y controles
- Serie de casos

Los llamados estudios de revisión no son considerados de validez contundente, por cuanto representan tan solo la opinión del autor que hace la revisión sin el rigor de una revisión sistemática.



²⁶ The Thomson Corporation. Journal self-citation in the Journal Citation Reports® – Science Edition 2002).

²⁷ <http://www.msdc.com.pe/msdpe/jsp/hcp/library/journals.jsp>

²⁸ <http://www.who.int/en/>

Revisión sistemática

Una revisión sistemática es una síntesis de la bibliografía en que la evidencia disponible sobre un tema ha sido identificada, críticamente evaluada y sintetizada de acuerdo con unos criterios estrictos predeterminados. La síntesis estadística de los resultados se denomina metaanálisis.

El primer criterio para valorar una revisión sistemática es si aborda una pregunta clínica concreta e importante, que debe estar definida con mucha claridad para poder evaluar si los estudios que se han incluido son los relevantes. Cuando la pregunta se refiere a la eficacia de una intervención, lógicamente los estudios incluidos en la revisión deben corresponder a los diseños que proporcionan la mejor evidencia, es decir, los ensayos clínicos aleatorios (ECA)²⁹.

La validez de una revisión depende de que haya sido evaluada toda la evidencia disponible y que no se haya excluido estudios relevantes. Una buena revisión debe intentar evitar el sesgo de publicación, cuyo efecto suele ser la sobrestimación del efecto de una intervención. Por lo tanto, es importante que se haya hecho una búsqueda activa de todos los estudios de interés en las bases de datos adecuadas, de las citas de los artículos encontrados, de registros de estudios en curso o de contactos personales con expertos, si es necesario. Recientemente, el grupo QUOROM ha elaborado una propuesta para mejorar la presentación de los datos de una revisión, que incluye un diagrama de flujo que permite evaluar cómo han sido seleccionados los estudios³⁰.

Ensayos clínicos aleatorios (ECA)³¹

La fuerza de los ECA radica en el control del factor de estudio que realizan los investigadores (deciden qué intervención, con qué pauta y durante cuánto tiempo recibirá cada uno de los sujetos del estudio) y en la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio. El estudio puede considerarse válido si permite asegurar que el efecto observado es debido a la diferente intervención que han recibido los grupos y no a otros factores que puedan haber conducido a una falsa conclusión.

²⁹ Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD Report Number 4 . 2nd ed. Marzo 2001.

³⁰ Quality of Reporting of Meta-analyses, Lancet 1999.

³¹ The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Interpretation of clinical trial results. Fertility and Sterility 81(4), 2004.

Estudios de cohorte

Son también llamados de seguimiento o de incidencia, que se inician con un grupo de personas o sujetos de investigación (una cohorte) que están inicialmente sanas y que se clasifican en subgrupos, según la exposición a una causa potencial del evento. Estos estudios proporcionan mejor información para estudiar la causa del evento y medir directamente el riesgo de desarrollo del mismo³². Sin embargo, en la práctica, la ejecución de este diseño es poco frecuente por las dificultades de reclutamiento, costos de mantenimiento de investigación, continuidad de los o las voluntarias y la larga duración del seguimiento.

Investigaciones que evalúan efectos perjudiciales de una exposición

Cuando el objetivo del estudio es investigar posibles efectos perjudiciales de un tratamiento o los riesgos de determinadas exposiciones, la presunta relación causa-efecto que se evalúa puede haberse abordado con diferentes tipos de estudio.

Si se han detectado diferencias en variables relacionadas con el pronóstico o la probabilidad de presentar el efecto adverso de interés, debe haberse realizado un análisis estadístico adecuado de los datos, ajustando la estimación del riesgo mediante un análisis estratificado o multivariado, para evitar que se produzca un fenómeno de confusión debido a la influencia de dichas variables. Sin embargo, no debe olvidarse que, aunque se haya ajustado el análisis por determinadas variables, puede existir un fenómeno de confusión, debido a algún factor desconocido o que no haya sido medido o controlado en el estudio, por lo que siempre hay que ser prudente al interpretar los resultados de este tipo de diseños.

Cuando el efecto perjudicial es muy raro o demora mucho tiempo en producirse, los investigadores pueden recurrir al diseño de casos y controles. Este tipo de estudio, al investigar exposiciones previas a partir de la identificación de sujetos con y sin el efecto de interés, es más sensible a la introducción de sesgos y a la presencia de factores de confusión, por lo que sus resultados deben ser interpretados todavía con mayor cautela que los de los estudios de cohortes.

Serie de casos

A veces pueden existir artículos que presenten casos aislados o serie de casos que informen de efectos perjudiciales importantes. La evidencia proporcionada por estos estudios descriptivos es muy débil, ya que no existe grupo de comparación.

Estudios de estimaciones estadísticas

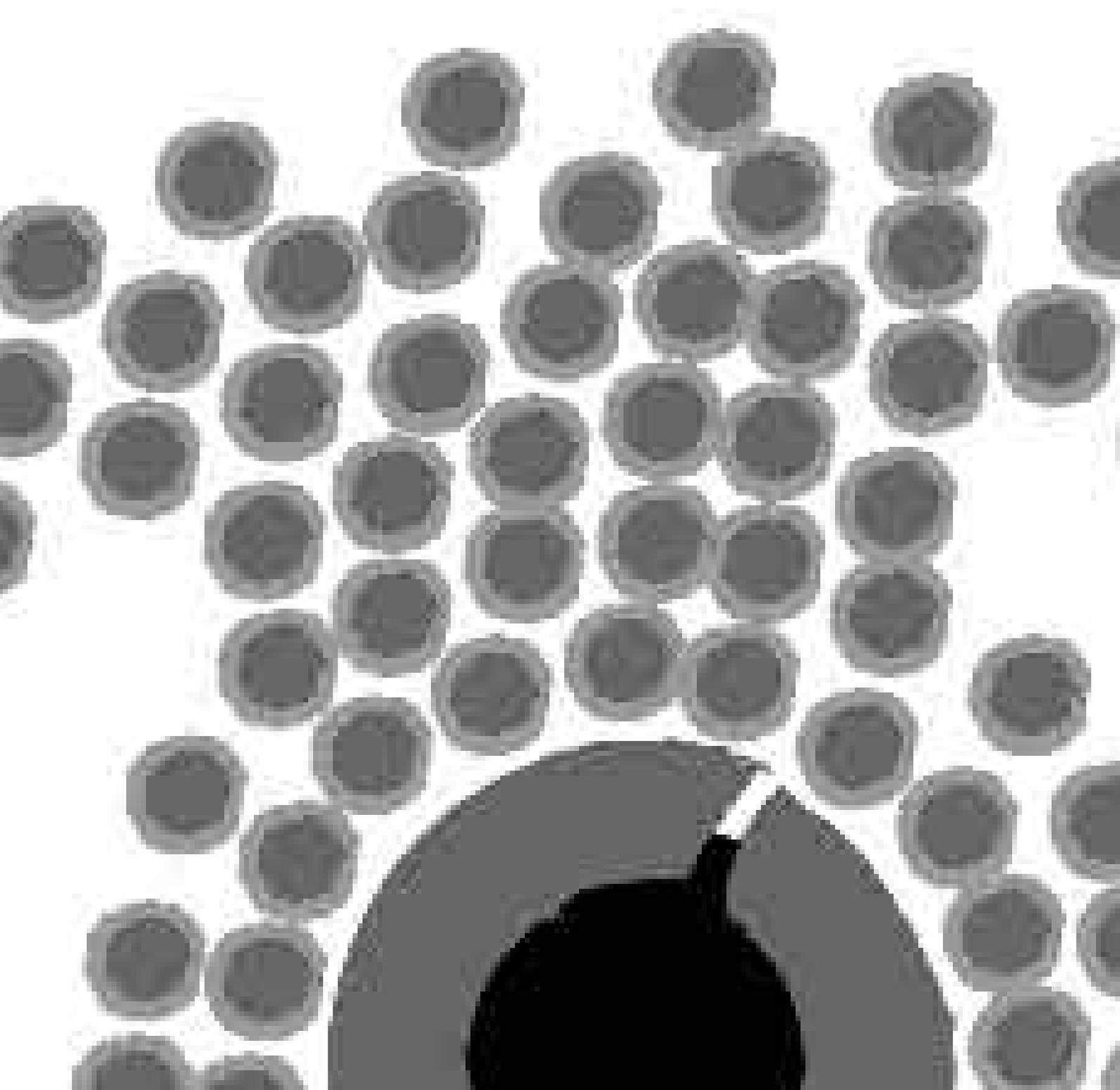
Los métodos estadísticos permiten estimar la probabilidad de que las diferencias observadas entre grupos se deban al azar. En el análisis estadístico nunca se demuestra si una hipótesis es verdadera o falsa; solo se acepta o rechaza la hipótesis basándose en las pruebas estadísticas.

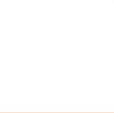
³² <http://servers.medlib.hscbklyn.edu/ebm/2400.htm>.

En el campo de las ciencias de la salud, el conocimiento de las causas de un evento no solo es importante para su prevención, sino también para el diagnóstico y la aplicación del tratamiento adecuado. El concepto de causalidad implica que la causa debe preceder al evento, y que exista una explicación biológicamente plausible de la relación observada, compatible con los conocimientos existentes sobre la actividad y los efectos biológicos del factor de exposición. La evidencia a favor de una relación causa-efecto aumenta si puede demostrarse una gradiente dosis-respuesta, es decir a mayor intensidad o duración de la exposición se produce un incremento del efecto. La evidencia también aumenta si existe documentación según la cual el efecto desaparece o disminuye si se retira la exposición y reaparece o recrudece cuando se reinstaura. Cuando se dispone de diferentes estudios, la idea de causalidad también se refuerza si los resultados son coherentes entre ellos, a pesar de haberse realizado en lugares y con poblaciones diferentes. Este último criterio es especialmente importante en las revisiones sistemáticas.

Actualmente, las profesiones que tratan aspectos de la salud del ser humano integran la experiencia clínica como la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, después de haber realizado una revisión crítica y exhaustiva de la misma. Esto es conocido como la medicina basada en evidencia.

Capítulo III





Capítulo III

Resumen de artículos científicos

En este capítulo se presenta una sistematización de algunas de las investigaciones sobre la anticoncepción oral de emergencia que han sido publicadas en revistas científicas cuya rigurosidad es bastante alta, ya que muchas de ellas se tratan de diseños experimentales, de ensayos clínicos y de modelos de animales que evalúan parámetros morfológicos, hormonales y a nivel molecular (Fig. 16).

No se intenta hacer una revisión sistemática propiamente dicha, sin embargo, se han tomado ciertas herramientas de la misma, como la selección de artículos solo de revistas indexadas, especificación e identificación de los objetivos, formulación de plan de búsqueda a través de palabras claves, entre otros. Los objetivos de estas investigaciones han sido estimar la eficacia de varios regímenes de anticoncepción de emergencia, determinar los mecanismos de acción y comprobar la existencia del hipotético efecto anti-implantación.



Fig. 16
Revistas científicas

Es necesario recordar que algunas investigaciones científicas de tipo experimental no pueden ser realizadas en humanos por limitaciones logísticas y éticas, por ello se recurre a pacientes voluntarias y/o evidencias indirectas a través de animales de laboratorio para la comprobación de la hipótesis.

Se ha incluido algunos artículos según temas relevantes y no necesariamente son todos los publicados.

1. Farmacocinéticos

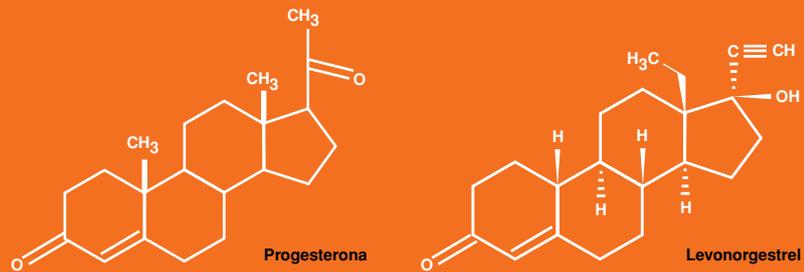
Los ensayos o estudios farmacocinéticos evalúan el proceso a través del cual una droga es absorbida, distribuida, metabolizada y eliminada del cuerpo. Levonorgestrel es la progesterona sintética que se sintetiza a partir de la testosterona natural. Esta molécula es muy parecida a la progesterona natural, tanto en su estructura como en su función biológica (Fig.17).

Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women
Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N.
Human Reproduction (2002). 17(6): 1472-1476.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio farmacocinético en mujeres.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ N = 5 mujeres; c/u contribuyó con 3 ciclos.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los ciclos de tratamiento fueron: a) dos dosis de 0,75 mg de LNG con un intervalo de 12 horas; b) dos dosis de 0,75 mg de LNG con un intervalo de 24 horas; c) 1,50 mg de LNG en una sola dosis.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comparar el comportamiento farmacocinético de los tres regímenes en sangre.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Niveles de concentración máxima de LNG en suero. ■ Tiempo de concentración máxima.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se encontró que la farmacocinética del régimen estándar con LNG como AOE (0,75 mg x 2) y la dosis única de 1,5 mg de LNG son similares, por lo que se sugiere hacer un ensayo clínico comparando ambos tratamientos.

Estudio farmacocinético de diferentes regímenes en dosis de levonorgestrel usado como anticoncepción de emergencia en mujeres sanas.

Fig. 17
Moléculas de progesterona
natural y levonorgestrel



Bioavailability of the Yuzpe and levonorgestrel regimens of emergency contraception: vaginal vs. oral administration

Kives S, Hahn PM, White E, Stanczyk FZ, Reid RL.

Contraception 2005 Mar; 71(3): 191-201

Diseño

- Estudio farmacocinético en mujeres.
- N = 9 mujeres; c/u contribuyó con 2 tratamientos, separados por una semana.
- Los ciclos de tratamiento fueron: a.1) dosis doble del régimen Yuzpe vía vaginal; b.1) dosis doble del régimen de solo levonorgestrel vía vaginal; a.2) dosis Yuzpe estándar vía oral; b.2) dosis estándar de solo levonorgestrel.

Objetivos

- Comparar la farmacocinética del régimen Yuzpe y del régimen de solo levonorgestrel administrado vía oral versus vía vaginal.

Indicadores

- Concentración hormonal en sangre en un periodo de 24 horas.

Conclusiones

- Se encontró que la farmacocinética de la administración por vía oral es mayor, por lo que se sugiere que si cualquiera de los dos regímenes es administrado vía vaginal, hacerlo con dosis estándar por triplicado.

Biodisponibilidad de los regímenes de Yuzpe y de solo levonorgestrel como anticoncepción de emergencia: administración oral versus vaginal.

The pharmacokinetics of 750 mcg levonorgestrel following administration of one single dose or two doses at 12- or 24-h interval

Dominique Tremblay, Erin Gainer, Andre Ulmann

Contraception 64 (2001) 327–331

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio clínico, aleatorizado, de doble ciego. ■ N = 31 mujeres; c/u contribuyó con 3 ciclos. ■ Los ciclos de tratamiento fueron: a) dosis estándar de 0,75 mg LNG por dos con intervalo de 12h; b) dosis estándar 0,75 mg de LNG con un intervalo de 24h; c) 0.75mg de LNG.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comparar el comportamiento farmacocinético de los tres regímenes en sangre.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Concentración de levonorgestrel en suero.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ La farmacocinética de levonorgestrel fueron similares en los tres regímenes, demuestra que se mantiene suficiente concentración de LNG a las 12 o 24h después de la primera dosis.

Farmacocinética de 750 mcg de levonorgestrel después de la administración de una dosis única o de dos dosis con un intervalo de 12 o 24 horas.

Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing levonorgestrel

Chang-hai h, Yong-en S, Ding-ling L, Yue-hua Z, Jian-qiu X, Vince PM, Fotherby K, Van Look PFA.

Contraception May 119 Vol .41 No 5.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio farmacocinético en mujeres. ■ N = 10 mujeres; 2 tratamientos con producto húngaro, y otro con producto chino. ■ Los ciclos de tratamiento fueron: 1) Dosis estándar de solo levonorgestrel chino 2) dosis estándar de solo levonorgestrel húngaro.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comparar la farmacocinética del levonorgestrel 0.75mg de dos procedencias diferentes: húngaro y chino.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Concentración de levonorgestrel 0,75 mg en sangre en un período de 24 horas. ■ Concentración de SHBG (inmunoglobulina ligadora de hormonas sexuales).
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ No se encontraron diferencias significativas, sin embargo, la concentración máxima y el tiempo de concentración máxima fue mayor para el producto húngaro.

Estudio comparativo cruzado de dos tabletas de anticoncepción postcoital que contienen levonorgestrel.

2. Efectividad y efectos secundarios

Los estudios que evalúan la efectividad y los efectos secundarios de una droga en humanos son llamados ensayos clínicos de fase III, estos involucran un número grande de voluntarios que participan en un estudio multicéntrico adecuadamente controlado. En este caso la droga a evaluar es levonorgestrel en dosis de 0,75 mg (Fig. 18a) por dos dosis o una sola de 1,5 mg (Fig. 18b).

Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception

Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation.
The Lancet Vol352 No9126:428-33, 1998

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo, multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego ■ N= 1 998 mujeres
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comparar eficacia y efectos secundarios del régimen Yuzpe o combinado con el régimen de solo progestágeno o levonorgestrel 0,75 mg por dos dosis. ■ Hallar si existe una relación entre el momento de inicio de tratamiento con la eficacia del mismo.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tasa de embarazo: <ul style="list-style-type: none"> ■ Yuzpe 31/979 = 3,2% ■ LNG 11/976 = 1,1% ■ Proporción de embarazos prevenidos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Yuzpe = 76% ■ LNG = 89% ■ Efectos secundarios: <ul style="list-style-type: none"> ■ Yuzpe: náusea (50,5%); vómitos (18,8%); mareos (16,7%); cefaleas (20,2%). ■ LNG: náusea (23,1%); vómitos (5,6%); mareos (11,2%); cefaleas (16,8%).
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ El régimen con levonorgestrel es mejor tolerado que el régimen combinado o Yuzpe; y la eficacia de LNG también fue mayor. ■ Para ambos métodos, se observó que la eficacia es inversamente proporcional al tiempo de inicio de tratamiento, es decir que en cuanto antes se inicie el tratamiento después de una relación sexual sin protección mayor será su eficacia.

Ensayo aleatorizado controlado de levonorgestrel versus el régimen Yuzpe orales combinados usados como anticoncepción de emergencia.

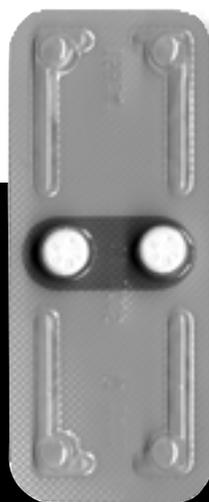


Fig. 18a
0,75 mg de LNG
por dos dosis

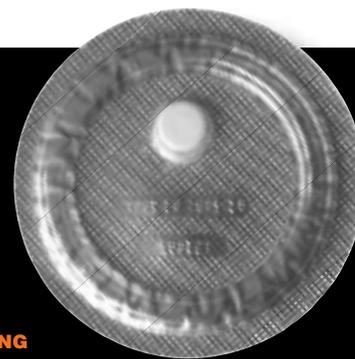


Fig. 18b
1,5 mg de LNG

Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial

Von Hertzen H y col.

The Lancet Vol 360, Dec7, 2002.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego. ■ N = 4136 mujeres.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Comparar eficacia y efectos secundarios de tres regímenes de AOE: (a) dosis estándar de AOE con LNG (0,75 mg x 2); (b) una sola dosis de 1,5 mg LNG; (c) 10 mg de mifepristone.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tasa de embarazo. ■ Incidencia de efectos secundarios. ■ Momento de la siguiente menstruación.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Los tres regímenes estudiados fueron bastante eficaces en prevenir un embarazo no planificado si es dado dentro de los 5 días después de una relación sexual. ■ La dosis única de 1,5 mg LNG puede reemplazar la de dos dosis de 1,75 mg LNG.

Baja dosis de mifepristone y dos regímenes de levonorgestrel usados como anticoncepción de emergencia: un ensayo aleatorizado multicéntrico de la OMS.

3. Efectividad y efectos secundarios en uso repetido

El uso repetido es una de las distorsiones más frecuentes de sus indicaciones para casos de solo emergencia y que generalmente está acompañada por una ausencia de información adecuada a las usuarias.

Efficacy and side effects of immediate post-coital levonorgestrel used repeatedly for contraception

UNDO/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), Task Force on Post-ovulatory methods for fertility regulation.

Contraception 2000; 61:303-308.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio observacional. ■ 295 mujeres por 6 meses consecutivos.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar la eficacia e incidencia de efectos secundarios siguiendo por seis meses consecutivos a mujeres que usaban anticoncepción de emergencia de LNG repetidamente, como único método anticonceptivo.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Número de embarazos (9/295). ■ Efectos secundarios y malestares menstruales.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ El índice de Peral para LNG como AOE es de 6,8% embarazos por 100 mujeres en un año de uso; sin embargo, la muestra podría sesgar este resultado, ya que se escogió una población de mujeres con baja frecuencia de relaciones sexuales. ■ No se encontraron efectos secundarios serios. La mayor queja estuvo relacionada como los disturbios en la menstruación.

Eficacia y efectos secundarios del uso repetido de levonorgestrel como anticoncepción postcoital inmediata.

4. Extensión del régimen Yuzpe a 120 horas

La Organización Mundial de la Salud extendió su recomendación en el uso de anticoncepción de emergencia hasta **5 días**; sin embargo, es necesario resaltar que después del tercer día posterior al coito, la efectividad anticonceptiva está por debajo del 50%.

Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse

Rodrigues I, Grou F, Joly J.

Am J Obstet Gynecol March 2001

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio observacional comparativo ■ N = 300 mujeres
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar la efectividad del régimen Yuzpe administrado entre las 72 y 120 horas después de la relación sexual.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tasa de embarazo
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ La tasa de embarazo fue ligeramente mayor para el grupo que inició el tratamiento entre las 72 y 120 horas después de la relación sexual. ■ Si la mujer requiriese anticoncepción de emergencia en estos entre los 72 y 120 horas debe administrarse; sin embargo, es preferible el uso del DIU en los países donde este es utilizado como anticoncepción de emergencia.

Efectividad de píldoras anticonceptivas de emergencia entre las 72 y 120 horas después de una relación sexual no protegida.

5. Embarazos ectópicos y efectos teratogénicos

El embarazo ectópico (Fig. 19) es aquel cuya implantación ocurre fuera del útero, generalmente en las trompas de Falopio, esta es una condición peligrosa para la mujer. El efecto teratogénico de un agente es el que causa un defecto físico en el embrión en desarrollo. Estos estudios buscan evaluar la existencia de una asociación de causa y efecto entre el uso de levonorgestrel como anticoncepción oral de emergencia y la presencia de uno de estos dos eventos.

Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception

Sheffer-Minmouni G, Puzner D, Maslovitch S, Lessing J, Gamzu R.
Contraception 67 (2003) 267-9

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reporte de casos ■ N = 3 casos
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Observar y describir casos de embarazos ectópicos en mujeres que han tomado anticoncepción de emergencia.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Embarazo ectópico y uso de levonorgestrel como AOE
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ No se puede determinar que el uso de AOE aumenta el riesgo de embarazo ectópico (Incidencia baja). ■ La hipótesis se recoge por un posible mecanismo sobre la función tubal de los AC de rutina. ■ Los autores recomiendan advertir de manera preventiva a las usuarias.

Embarazos ectópicos después de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel.

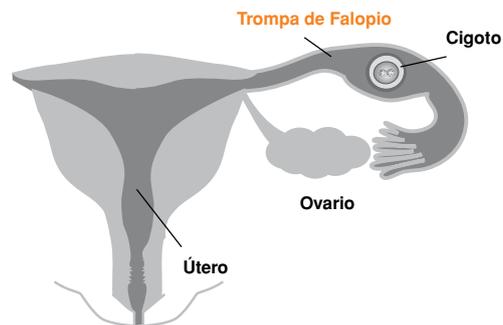


Fig. 19 Embarazo ectópico

Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study

Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A.

Fertility and Sterility 84(2) 296-9.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Observacional retrospectivo de cohorte ■ N = 36 mujeres
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Determinar el resultado de embarazos y nacimientos después de la falla de levonorgestrel usado como anticoncepción de emergencia.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tasa de anomalías congénitas, complicaciones preparto y periparto, y embarazos.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ La falla de levonorgestrel como anticoncepción de emergencia no estaría asociado a un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas ni complicaciones preparto ni periparto, así como tampoco estaría asociado a resultados adversos en el embarazo.

Falla de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel y el riesgo de efectos adversos en embarazo y en el desarrollo del feto: un estudio de cohorte observacional.

6. Efecto de AOE en sangrado menstrual

Una manera de confirmar si la anticoncepción de emergencia habría evitado la ovulación es la presencia de leve sangrado o la llegada de la menstruación en la fecha indicada, cuando esto no ocurre las usuarias se sienten angustiadas pudiendo este estado de estrés contribuir al retraso de la fecha de menstruación (Fig. 20).

Effect of hormonal emergency contraception on bleeding patterns

Webb A, Shochet T, Bigrigg A, Loftus-Grnaberg B, Tyrer A, Gallagher J, Hesketh C. *Contraception* 69 (2004) 133-135

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Revisión de artículos ■ N = 2 artículos con 2 157 mujeres
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar si existe una correlación entre el factor de sangrado y el tratamiento de AOE.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Presencia y características de sangrado menstrual.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ La mayoría de mujeres menstrúa antes o a tiempo. ■ Las que presentaban spotting generalmente tenían retraso menstrual.

Efecto de la anticoncepción de hormonal de emergencia sobre los patrones de sangrado.

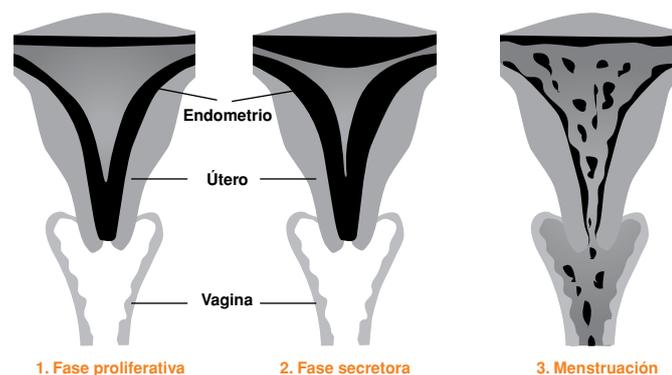


Fig. 20 Menstruación

1. Fase proliferativa

2. Fase secretora

3. Menstruación

7. Mecanismos de acción de levonorgestrel (LNG)

Desde el año 2000 los mecanismos de acción de levonorgestrel han sido estudiados de manera más rigurosa, principalmente con investigaciones clínicas y con modelos de animales, estos han evaluado parámetros morfológicos, bioquímicos y moleculares. De esta manera se descarta los mecanismos de acción hipotéticos que se habían basado en el uso de progestinas en los anticonceptivos de rutina como píldoras anticonceptivas o inyectables (Fig. 21).

Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature

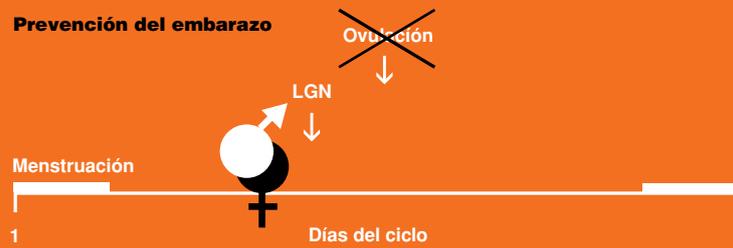
Croxatto HB, Devoto L, Drenad M, Ezcurra E, Larrea F, Tagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H.

Contraception 63 (2001) 111-121.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Revisión de artículos relacionados con los mecanismos de acción de la anticoncepción de emergencia. ■ 102 artículos.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar las investigaciones publicadas sobre anticoncepción de emergencia, desde los estudios en animales, hasta los realizados en humanos.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mecanismos de acción comprobados
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Para la AOE con levo-norgestrel (LNG) y con régimen Yuzpe, los estudios demuestran que el mecanismo anticonceptivo es a través de la interferencia de eventos prefecundación (fertilización). ■ En el caso de Mifepristone en dosis como AOE se muestra una mayor efectividad anticonceptiva porque tendría efectos postfecundación (posible impacto sobre endometrio).

Mecanismo de acción de preparaciones hormonales usadas como anticoncepción de emergencia: una revisión de la literatura.

Fig. 21
Mecanismos de acción de AOE con LNG



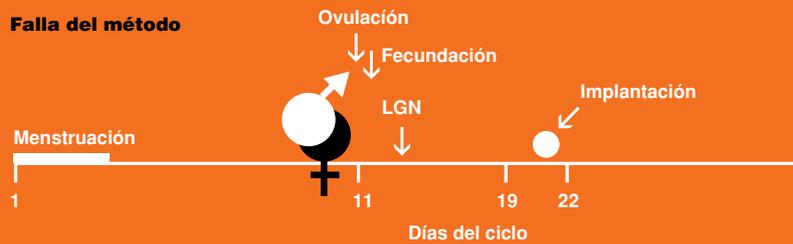
On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception

Durand M, Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F.

Contraception 64 (2001) 227-234.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo clínico, aleatorizado, de doble ciego. ■ N = 45 mujeres; c/u contribuyó con 2 ciclos. ■ Se analizó dos ciclos menstruales en cada mujer, uno como control y otro de tratamiento. Los grupos de tratamiento fueron: (A) 0.75mg LNGx2 en el día 10 del ciclo menstrual; (B) 0.75mg LNGx2 en el mismo día del pico de LH; (C) 0.75mg LNGx2 48 horas después del pico de LH.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar el efecto de la LNG como anticoncepción de emergencia a tres diferentes momentos del ciclo menstrual de la mujer: preovulatorio, ovulatorio y postovulatorio.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Niveles hormonales (LH, P4 y E2) ■ Características del ciclo (duración del ciclo y de cada fase, día de ruptura folicular. ■ Morfología endometrial
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ La interferencia de LNG para prevenir el pico de LH necesario para la ovulación dependerá del desarrollo folicular, y será efectiva la interferencia solo en fase preovulatoria. ■ La administración peri o post ovulatoria de LNG como anticoncepción de emergencia no altera la función del cuerpo lúteo ni la morfología endometrial.

Sobre los mecanismos de acción de la administración de corta duración de levonorgestrel como anticoncepción de emergencia.

Falla del método

Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of action

Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K.
Obstetrics and Gynecology 2002. 100(1):65-71.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio observacional, clínico. ■ N = 12 mujeres; c/u contribuyó con 3 ciclos. ■ 6 mujeres se les dieron LNG antes y después de la ovulación y a las otras 6 se les administró mifepristone antes y después de la ovulación.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar el efecto de la LNG como anticoncepción de emergencia a tres diferentes momentos del ciclo menstrual de la mujer: preovulatorio, ovulatorio y postovulatorio.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Marcadores de receptividad endometrial (integrinas, ciclooxygenasa, receptores de progesterona, proteínas ligadoras y pinópodos) ■ Concentración hormonal.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ambos tratamientos (LNG y mifepristone) inhibieron el pico de LH necesario para la ovulación, lo cual demuestra el primer mecanismo de acción que es inhibir la ovulación. ■ Encontraron que el ciclo tratado con LNG no tenía diferencias significativas en los marcadores evaluados del endometrio por lo que concluye que no actúa a nivel endometrial. ■ En el ciclo tratado con mifepristone se observó cambios en el endometrio.

Anticoncepción de emergencia con mifepristone y levonorgestrel: mecanismo de acción.

Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function

Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faundes A.
Contraception 65 (2002) 121-128.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo clínico, aleatorizado, placebo/control. ■ N = 30 mujeres; c/u contribuyó con 3 ciclos. ■ Los ciclos de tratamiento fueron: a) dos completa de régimen Yuzpe (100µg EE/ 500µg LNG); b) mitad de dosis (50µg EE/ 250µg LNG); c) placebo.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar hasta qué punto el régimen combinado de anticoncepción de emergencia dado en fase folicular previene la ovulación durante los 5 días subsiguientes a la toma.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diámetro folicular ■ Concentración hormonal en suero (FSH, LH, E2, P4) ■ Incidencia de efectos adversos.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ El régimen Yuzpe puede suprimir la ovulación por un periodo de tiempo que excede el tiempo de vida de los espermatozoides. ■ Los datos no garantizan este efecto cuando se administra la mitad de la dosis recomendada.

Efecto del régimen Yuzpe sobre la función ovárica dado durante la fase folicular.

Scanning electron microscope (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception

Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P.

Contraception 66 (2002) 433-437.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Estudio observacional de reporte de casos. ■ N = 5 mujeres
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluar las biopsias endometriales en mujeres que voluntariamente habían tomado dosis de 4 a 6 mayor de LNG a la recomendada como AOE.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diámetro folicular ■ Concentración hormonal en suero (FSH, LH, E2, P4) ■ Incidencia de efectos adversos.
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se observó la alteración de la superficie endometrial con 3 mg de LNG, cinco veces mayor que la dosis del preparado autorizado para AOE ■ No concluye que exista impedimento en el proceso de implantación.

Cambios del endometrio en mujeres han tomado altas dosis de levonorgestrel como anticoncepción postcoital de emergencia observado con microscopio electrónico de barrido.

The effects of levonorgestrel on various sperm functions

Yeung W, Chiu P, Wang CH, Yao YQ, Ho P.

Contraception 66 (2002) 453-457.

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo tratamiento/control in vitro. ■ N = 10 muestras de semen
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Determinar si levonorgestrel en dosis de anticoncepción de emergencia influye sobre las funciones espermáticas.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Motilidad espermática ■ Reacción acrosómica ■ Unión de espermatozoide y zona pelúcida
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se observó que LNG como AOE disminuyó la velocidad del espermatozoide, y que este era dosis dependiente. ■ LNG no afecta la reacción acrosómica, pero inhibía la fusión espermatozoide-ovocito y esta también era dependiente de la dosis. ■ Los datos presentados concluyen que la interferencia en la función espermática no contribuye significativamente a la eficacia anticonceptiva del método.

Efecto de levonorgestrel sobre varias funciones espermáticas.

Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle

Durand M, Seppala M, Cravioto MC, Koistinen H, Koistinen R, Gonzales-Macedo J, Larra F.
Contraception 71 (2005) 451-457

Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ensayo clínico tratamiento/control tomando muestras de una investigación anterior. ■ N = 60 ciclo en 30 mujeres ■ Tres grupos de mujeres a las que se les administró dos dosis de 0.75mg de LNG con 12 horas de intervalo en: (1) 3-4 días antes de pico de LH; (2) al momento del pico de LH; (3) después de haber detectado el pico de LH.
Objetivos	<ul style="list-style-type: none"> ■ Determinar si levonorgestrel en dosis de anticoncepción de emergencia altera la expresión de Glycodeilin-A en el endometrio y/o en suero, ya que esta glicoproteína es un potente inhibidor de la unión del espermatozoide con la zona pelucida del ovocito.
Indicadores	<ul style="list-style-type: none"> ■ Expresión de Glycodeilin-A endometrial
Conclusiones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Se observó que LNG como AOE administrado antes del pico de LH aumentó los niveles séricos de glycodeilin inhibiendo la unión de gametos y contribuyendo a la efectividad anticonceptiva. ■ Cuando LNG como AOE es dado durante o después del pico de LH, la expresión de glycodeilin no varía significativamente.

La administración de levonorgestrel como anticoncepción de emergencia en la fase folicular tardía cambia el patrón secretor de glycodeilin en suero y en endometrio durante la fase luteal del ciclo menstrual.

“Las píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE) de levonorgestrel han demostrado prevenir la ovulación y que no tienen un efecto detectable sobre el endometrio (recubrimiento uterino) o en los niveles de progesterona, cuando son dadas después de la ovulación. Las PAE no son efectivas una vez que el proceso de implantación ha comenzado y no causarán un aborto”

OMS, 2005





Capítulo IV

Argumentos opositores y contraargumentos

En el mes de junio del año 2004 se lanzó un portal web con argumentos en contra de la anticoncepción oral de emergencia AOE, como parte de una campaña de desinformación a la población con respecto a sus mecanismos de acción, así como su implementación en el programa de planificación familiar del Estado y el manejo que se ha tenido del tema en las organizaciones de la sociedad civil y la actual titular del Ministerio de Salud.

Se estuvo tolerando la presencia de la AOE en farmacias, pero el anuncio de incorporarla en la oferta de servicios públicos desató una reacción en las autoridades eclesiásticas y diversas organizaciones afines, como diversos grupos conservadores y fundamentalistas en el Perú y de otros países vecinos.

Aunque el trasfondo corresponde a los que deciden las políticas en salud pública, parte de los argumentos que presentan los detractores del método en este sitio web son comentarios que intentan descalificar las investigaciones científicas – algunas de tipo experimental – que estudian los mecanismos de acción de la AOE de solo levonorgestrel, particularmente aquellas en las cuales se comprueba que no existe el llamado “tercer efecto” o efecto de antiimplantación.

En este capítulo queremos difundir de manera contrastante los argumentos científicos que se manejan para ambas posiciones. Se ha enumerado los párrafos a comentar para facilitar su ubicación.

Emergency Contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of Action³⁵

Lena Marions, Kjell Hultenby, Ingrid Lindell, Xiaoxi Sun, Berit Stabi, Kritina Gmezell Danielsson Obstetrics and Gynecology.

Vol 100, No. 1, July 2002

Lo que dicen los opositores al método:

De las seis mujeres que recibieron LNG solo cuatro pudieron ser analizadas (Comentario 1). Esto significa que los investigadores perdieron el 33% de su muestra original y ya se implica un sesgo. Adicionalmente, de las cuatro muestras analizadas, una sí mostró cambios en el endometrio (marcador COX-2) (2). La muestra es insuficiente para descartar consistentemente el error tipo II, este es conocido por los especialistas como la imposibilidad de detectar diferencias importantes dentro de una investigación (3).

Conclusión del estudio completo:

En conclusión, nuestra información sugiere que el proceso de ovulación es el principal blanco de la anticoncepción de emergencia con Mifepristone y levonorgestrel. Sin embargo, el efecto en el endometrio y en la trompa de Falopio puede también contribuir a la eficacia contraceptiva de Mifepristone (4).

“In conclusion, our data suggest that the ovulation process is the main target for emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel. However, the effect on the endometrium and on the fallopian tube may also contribute to the contraceptive effectiveness of mifepristone”.

Como se aprecia, las investigadoras hablan de un efecto principal, pero no dan por descartada la posibilidad de que el LNG afecte al endometrio (5).

³⁵ Puede revisarse el resumen de artículo en el capítulo anterior.

Comentarios aclaratorios:

1. Las mujeres analizadas del grupo que recibieron LNG fueron cinco, ya que una fue retirada del estudio por presentar concentraciones hormonales anormales y a cada una se las siguió por 12 meses.
2. Una de las cinco muestras de biopsias obtenidas mostró cambios en uno de los siete marcadores endometriales denominado COX-2 o ciclooxigenasa 2 (Una forma de enzima que a diferencia de otras es focalizada y que usualmente se producen durante las respuestas inflamatorias y son responsables de la síntesis de prostaglandinas que median la inflamación. Cuando la actividad de Cox-2 es bloqueada, con ibuprofeno por ejemplo, la inflamación se reduce). En los restantes 6 parámetros no se observó cambios significativos entre el ciclo tratado con LNG y el control.
3. El error tipo II (refiere aceptar una hipótesis nula siendo falsa), no siempre se puede aplicar para todos los estudios, se debe considerar que en el caso de estudios clínicos, éstos afrontan obstáculos de tipo ético y logístico. Por ello, es que en todos los casos son mujeres voluntarias. Aunque estos errores nunca están totalmente ausentes, el investigador los puede reducir aumentándole número de individuos o el tamaño de muestras y también manejando en forma adecuada el diseño y las mediciones. No significa que el estudio quede inválido.
4. Justamente es en este párrafo donde se concluye que el efecto endometrial es solo de mifepristone y NO de LNG.
5. Es una apreciación errada, incompleta y tergiversada de lo que los autores mencionan (tal como se puede confirmar en las conclusiones de la revisión de artículos realizada por la misma autora, Dra. Marions y publicada en la revista Human Reproduction Update de Julio 2004).

On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception³⁶

Marta Durand, Ma. Del Carmen Cravioto, Elizabeth Raymond, Ofelia Durán-Sánchez, De la Cruz-Hinojosa, Andrés Castell-Rodríguez, Rafaela Schiavon, Fernando Larrea.
Contraception 64 (2001) 227-234.

Lo que dicen los opositores al método:

El resumen de este artículo habla de cuatro grupos de asignación y en la sección del diseño del estudio se mencionan solo tres grupos, y luego en la sección de resultados dividen toda su población en cuatro grupos

(1). No es un estudio aleatorio (2).

No se respeta la asignación original a cada grupo lo que puede introducir sesgo. Se debe recordar que en los estudios experimentales es muy importante mantener la aleatoriedad de la muestra para garantizar la calidad del estudio, de perderse la misma se pierde la rigurosidad científica y por ende no se puede llegar a conclusiones creíbles (3). De los 33 controles que debieron evaluados solo se obtuvieron solo 24 muestras analizables. En otras palabras el estudio pierde el 27% de sus casos lo cual incrementa aún más el sesgo (4). Finalmente la muestra es demasiado pequeña para descartar consistentemente el error tipo II (5).

Conclusión del estudio completo:

Los resultados pueden ofrecer una explicación plausible de los efectos contraceptivos del LNG entregado después del coito, antes que surja el LG* o se desarrolle el mecanismo que involucra el desarrollo del cuerpo lúteo. Además, este estudio no apoya el efecto contraceptivo de antiimplantación del LNG en la anticoncepción de emergencia; sin embargo, deberían considerarse e investigarse blancos adicionales, además de los descritos aquí, para (determinar) los efectos anticonceptivos del LNG (6).

“Our results may offer a plausible explanation for the contraceptive effects of LNG given postcoitally prior to LH surge or the mechanism involving corpus luteum development. In addition, this study does not support an antiimplantation contraceptive effect of LNG in EC; however, additional targets, besides those described herein, should also be considered and further investigated for the contraceptive effects of LNG”.

Una vez más, los autores no dicen haber logrado descartar el efecto antiimplantatorio (7), además reconocen que faltan investigaciones (8).

³⁶ Puede revisarse el resumen de artículo en el capítulo anterior.

* Corrección de autor.

Comentarios aclaratorios:

1. Los detractores no mencionan que son 45 mujeres en total y se evalúan dos ciclos en cada una, es decir que la unidad de análisis es de 90 ciclos. En la misma investigación se explica la razón por la cual se forma el cuarto grupo (grupo D) que es mencionado en el resumen inicial o o. De los tres grupos formados inicialmente (A, B y C), al analizar a las mujeres se dieron cuenta que a cuatro del grupo B y cuatro del grupo C, se les administró LNG antes del pico de LH (3 ± 1), por lo que los autores decidieron poner a las 8 mujeres en un cuarto grupo (grupo D) justamente para no caer en un sesgo en los grupos inicialmente asignados. Entonces para el análisis de resultado los grupos quedan: control = 45; A = 15; B = 11; C = 11; D = 8
2. El estudio **sí** es aleatorio; está claramente mencionado en materiales y métodos. El único grupo que no fue asignado desde un inicio fue el grupo D; sin embargo, este también fue resultado del azar.
3. No se pierde la designación al azar, la inserción de un cuarto grupo es para el análisis de los resultados. Por ello no se pierde la rigurosidad de la investigación habiendo sido claramente explicado por los mismos autores.
4. Efectivamente se analizaron 24 de 33 biopsias de las mujeres que habían recibido tratamiento y habían ovulado. Se excluyeron 9 por considerarlas muestras insuficientes. Esto no contribuye al supuesto sesgo, por el contrario no se consideran con la finalidad de obtener resultados más cercanos a lo real.
5. En investigación clínica se acepta tradicionalmente una $P < 0.05$, cuyo valor significa que la probabilidad de observar una diferencia como la hallada o más extrema por efecto del azar, es de 5 en 100. En sentido práctico cuando la diferencia encontrada se atribuye al reducido número de observaciones (falsos negativos) se designa como error tipo II o beta. Esto ocurre para todas las investigaciones; no se puede evitar cierto grado de error. No por ello se priva a la población de gozar de la disponibilidad de nuevos fármacos que permiten mejorar la calidad de vida.
6. Es correcto, a esta misma conclusión llegan los autores. En el resumen dice de manera más explícita:

“...La administración pre y post ovulatoria de LNG no perjudicó la función del cuerpo lúteo ni la morfología endometrial.”

7. No se refieren a un efecto antiimplantatorio porque no es parte de los objetivos; sin embargo si descartan los daños a nivel de la morfología endometrial.
8. Efectivamente, siempre hacen falta investigaciones con respecto al mecanismo de acción de LNG por la cantidad de parámetros relacionados, pero la hipótesis de que actúa causando daño en la morfología endometrial queda virtualmente descartada.

Se hizo también comentarios sobre las investigaciones que se conducen en animales de laboratorios.

Lo que dicen los opositores al método:

Los modelos con animales tienen limitaciones para ser extrapolados a los humanos y tienen resultados aun más controversiales (1). Entre sus diez referencias para “descartar” el efecto antianidatorio, el informe Távara³⁷ presenta los dos estudios más recientes que se hicieron sobre el LNG en animales y que solo aportan evidencia indirecta.

Los dos estudios fueron realizados por un grupo de investigadores, que tienen como participante común al Dr. Horacio Croxatto. Este médico lideró una revisión hecha en el año 2003 sobre estudios publicados en relación con el efecto antiimplantación y en esa revisión no dan por resuelto el debate (2). Dice textualmente:

“The 25% failure rate of HEC* and the fact that it works best when used soon after sexual intercourse are further reasons for doubting that this method impedes pregnancy by interference with post-fertilization events”.

³⁷ El informe Távara se refiere al informe preparado por el asesor del Ministerio de Salud de ese entonces, el Dr. Luis Távara, médico gineco-obstetra de larga trayectoria, quien tuvo a su cargo sistematizar la información científica disponible sobre la anticoncepción oral de emergencia.

* HEC: Hormonal Emergency Contraception.

Comentarios aclaratorios:

1. Los modelos de investigación en animales son ampliamente utilizados, ya que en estos se evalúan parámetros específicos cuyas características han sido previamente evaluadas para valorar si la similitud con el ser humano es ese parámetro es similar y proporcional. Los diseños controlados aleatorios que requieren trabajar con embriones humanos, por ejemplo para evaluar el efecto de LNG sobre el punto de implantación en el endometrio durante el evento de anidación es éticamente conflictivo, no solo por tratarse de embriones humanos, sino por la designación al azar de mujeres a un grupo sin tratamiento para evitar un embarazo no deseado cuya eficacia ha sido ampliamente demostrada.
2. El Dr. Horacio Croxatto es un reconocido investigador en el tema de fisiología de la reproducción de la mujer, en particular sobre los mecanismos de acción de la AOE. La revisión referida, efectivamente menciona que no está completamente investigado; sin embargo, las investigaciones disponibles indican que no existe el efecto antiimplantación. El mismo autor lo reitera en la cita que se presenta en la pág. web www.tercerfecto.com que dice:

“La tasa de falla de 25% de la AOE hormonal y el hecho que funciona mejor cuanto antes se use, son más que suficiente razón para dudar que este método impida la gestación por interferencia de eventos post-fertilización”.

Post-coital treatment with levonorgestrel does not disrupt post fertilization events in the rat.³⁸

Muller AL, Llados CM, Croxatto HB.

Contraception. 2003 May; 67(5)

Lo que dicen opositores al método:

Si bien el rigor científico de este estudio es aceptable, su extrapolación al modelo humano es dudoso (1), ya que usa una dosis varias veces mayor que la sugerida para humanos (2) y toma como indicador el porcentaje de fecundación (3). Si consideramos a las ratas como modelos para probar esta hipótesis tendríamos que considerar también el estudio de Shirley y colaboradores publicado en 1995 en el que se encontraron embriones momificados como evidencia de la acción post ovulatoria y abortiva de levonorgestrel http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8585883 Obviamente este estudio no ha sido siquiera mencionado por el Informe Távora (5).

³⁸ Puede revisarse el resumen de artículo en el capítulo anterior.

Comentarios aclaratorios:

1. En ningún momento se intenta extrapolar los resultados a humanos, tanto así, que se presenta como una limitación del estudio. Pero es un indicio de cómo LNG en dosis de AOE actúa. Estudios clínicos que controlan y evalúan variables donde se involucren embriones humanos no están permitidos y se tienen que recurrir a modelos de animales.
2. La dosis de LNG está en función de los individuos del estudio – validado en otras investigaciones – de modo que el comportamiento farmacocinético sea proporcional a las dosis y a la farmacocinética del ser humano. Por otro lado hay que recordar que considerar que el tratamiento por inyección es distinto al tratamiento oral.
3. Los indicadores evaluados son: porcentaje de animales que ovulan, promedio de huevos ovulados, porcentaje de huevos fertilizados y promedio de embriones implantados. Estas son justamente variables pertinentes para evaluar los mecanismos de acción de LNG. Las variables son apropiadas para el objetivo del estudio.
4. El estudio de Shirley fue realizado en el año 1995 con implantes subdérmicos, los cuales tienen otra dinámica química en el organismo (inclusive en un ratón).
5. Por lo anterior y debido a que es considerado un estudio antiguo, obviamente no fue incluido en el reporte ni en el informe que se presentó al Ministerio de Salud.

Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*.³⁹

M.E. Ortiz, R.E. Ortiz, M.A. Fuentes, V.H. Parraguez y H.B. Croxatto
Human Reproduction Vol.19, No. 6 pp. 1352 - 1356, 2004.

Lo que dicen los opositores al método:

Este es un pésimo estudio para sostener la hipótesis que el LNG no interfiere con lo que ocurra después de la fertilización. Los resultados han sido malinterpretados para llegar al título del estudio (1), ya que, la tasa de embarazos no es diferente cuando la copulación se da, ni antes ni después de la ovulación (2). Además, al final de estudio los mismos investigadores reconocen que sus resultados no pueden extrapolarse a los humanos (3): “Sin embargo, el LNG administrado después del coito, no previene el embarazo de esta especie primate, aparentemente porque el *C. apella* tiene un patrón de apareamiento distinto al de los humanos” (4).

“However, LNG given post-coitally does not prevent pregnancy in this primate species, apparently because *C. apella* has a different mating pattern from that of humans”.

³⁹ Puede revisarse el resumen de artículo en el capítulo anterior.

Comentarios aclaratorios:

1. Los estudios no han sido mal interpretados, por el contrario el título manifiesta correctamente los hallazgos de esta investigación. Por otro lado hay que recordar que para la publicación de estos artículos en revistas científicas prestigiosas, como Human Reproduction, deben primero pasar por una revisión de pares, es decir, por otros investigadores y expertos en el tema del que sea objeto la publicación.
2. No es diferente la tasa de preñez entre los grupos tratados con LNG que la del grupo control. En los casos que el tratamiento se aplicó cuando el folículo dominante era menor a 5 mm de diámetro, el método inhibió la ovulación. Sin embargo cuando la ovulación era inminente (mayor o igual a 5 mm de diámetro) el fármaco no tuvo efecto alguno (el embarazo continuó). Esto sucede porque a diferencia de los seres humanos, los primates copulan en momentos muy cercanos a la ovulación por instinto.
3. Los investigadores reconocen las limitaciones de extrapolar los resultados a los seres humanos. Lo rescatable es que la proporción de embarazos que continuaban no difería del grupo control y por tanto no habían efectos post fertilización.
4. Efectivamente, esta conclusión sobre el patrón de apareamiento explica por qué la AOE hormonal no funciona en las primates *Cebus apella* pero no invalida las demás conclusiones.

“La evidencia científica disponible en la actualidad permite afirmar también, que una vez ocurrida la fecundación, la AOE no interfiere con el proceso de implantación en el endometrio del óvulo fecundado.”

Miguel Gutiérrez *Presidente SPOG*

Conclusiones



Conclusiones

La anticoncepción oral de emergencia (AOE) de tipo hormonal es el único método disponible en nuestro país que permite evitar un posible embarazo tras una relación sexual no protegida, sea porque no se usó ningún método, porque se usó y falló o por haber sido víctima de una violación sexual. Actualmente, en el Perú, están disponibles el régimen combinado de dos hormonas (estrógeno y progesterona) y el de solo progestágeno, tal como es mencionado en las Guías Nacionales de la Salud Integral de Salud Sexual y Reproductiva vigentes.

Es necesario resaltar que las investigaciones científicas se diseñan para responder preguntas muy específicas y en muchas ocasiones no responden con absolutos; sin embargo, esto no quiere decir que su aplicabilidad no se pueda dar una vez comprobada su seguridad. Levonorgestrel es una progesterona sintética usada por las mujeres en fórmulas anticonceptivas desde hace tres décadas, tiempo en el que ha demostrado no causar daño a la salud. Las investigaciones indican que levonorgestrel en dosis de anticoncepción de emergencia no daña la morfología ni las características moleculares del endometrio, tampoco impide el funcionamiento del cuerpo lúteo, principal órgano productor de progesterona, hormona necesaria para la manutención del endometrio^{40, 41, 42, 43, 44}, lo mismo para el régimen Yuzpe^{45, 46}, aunque las investigaciones son en menor cantidad, ya que se prefiere el régimen de solo levonorgestrel.

.....
⁴⁰ Durand M, Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term Levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 64 (2001) 227-234.

⁴¹ Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and Levonorgestrel: Mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002. 100(1):65-71.

⁴² Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Post coital treatment with Levonorgestrel does not interrupt post fertilization events in the rat. *Contraception* 67 (2003) 415-9.

⁴³ Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of Levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 2004; 19(6):1352-1356.

⁴⁴ Croxatto H, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Slavatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard Levonorgestrel emergency contraception dose or a single 0.75mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 70 (2004) 442-450.

⁴⁵ Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Slavatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faundes A. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 65 (2002) 121-128.

⁴⁶ Grimes D, Raymond E. Emergency contraception. *Ann Intern Med.* 2002; 137:180-189.

Ahora se sabe que el componente de la AOE moderna de solo progestágeno (levonorgestrel) funciona en forma similar a la progesterona (hormona que favorece la gestación) producida por el ovario. Además, el efecto del fármaco es temporal y después de 48 horas la concentración disminuye, pues se va metabolizando en el hígado. Si se usa a destiempo, el riesgo de ovulación es mayor. Pero si ya hubo fecundación, la progesterona, que de manera natural ya se encuentra elevada, no dañará ni dificultará el proceso de implantación del embrión.

La OMS, en marzo del 2005, se pronunció estableciendo que la AOE con levonorgestrel tiene como mecanismo de acción inhibir la ovulación y que no tiene ningún mecanismo de acción sobre el endometrio⁴⁷. Después de la revisión y lectura de las publicaciones de investigaciones científicas sobre el uso de levonorgestrel en dosis de AOE, se puede concluir que sus mecanismos de acción son previos a la fecundación, y que no tienen efectos adversos sobre la mujer ni sobre el embrión, en caso de tomarlo estando inadvertidamente embarazada.

.....
⁴⁷ WHO. Levonorgestrel for emergency contraception. Fact Sheet – March 2005.

Después de la revisión y lectura de las publicaciones de investigaciones científicas sobre el uso de levonorgestrel en dosis de AOE, se puede concluir que sus mecanismos de acción son previos a la fecundación, y que no tienen efectos adversos sobre la mujer ni sobre el embrión en caso de tomarlo estando inadvertidamente embarazada.

Anexos



Anexo 1

Índice de publicaciones científicas sobre anticoncepción oral de emergencia hasta el 2005

Publicaciones del 2005

1. Munuce MJ, Nascimento JAA, Rosano G, Faundes A, Saboya-Brito K, Bahamondes L. **In vitro effect of Levonorgestrel on sperm fertilizing capacity and mouse embryo development.** *Contraception* 72 (2005) 71-76.
2. Wynn L, Trussell J. **The morning after on the internet: usage of and questions to the emergency contraception website.** *Contraception* 72 (2005) 5-13.
3. Wan RSF, Lo ST. **Are women ready for more liberal delivery of emergency contraception pills?** *Contraception* 71(2005) 432-437.
4. Duran M, Seppala M, Cravioto MC, Koistinen H, Koistinen R, Gonzales-Macedo J, Larrea F. **Late follicular phase administration of Levonorgestrel as an emergency contraceptive changes secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle.** *Contraception* 71 (2005) 451-457.
5. Kives S, Hahn PM, White E, Stanczyk FZ, Reid RL. **Bioavailability of the Yuzpe and Levonorgestrel regimens of emergency contraception: vaginal vs. oral administration.** *Contraception* 2005 Mar; 71(3): 191-201.
6. Pruitt SL, Mullen PD. **Contraception or abortion? Inaccurate descriptions of emergency contraception in newspaper articles, 1992-2002.** *Contraception* 71 (2005) 14-21.
7. Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X, Ng EH, Ho PC. **A randomized trial to compare 24h versus 12h double dose regimen of Levonorgestrel for emergency contraception.** *Hum Reprod* 2005 Jan; 20(1): 307-11.
8. Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausener JD, Darney PD. **Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2005 Jan 5; 293(1): 54-62.

Publicaciones del 2004

1. Cheng L, Gülmezoglu AM, Ezcurra E, Van Look PFA. **Interventions for emergency contraception (Cochrane Review).** In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Oxford: Update Software.
2. Weismiller D. **Emergency contraception.** *American Family Physician* 2004; 70(4):707-714. Brody School of Medicine at East Carolina University, Greenville, North Carolina.
3. Coe AB. **From anti-natalist to ultra-conservative: restricting reproductive choice in Peru.** *Rep Health Matters* 2004; 12(24): 56-69.
4. Croxatto H, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Slavatierra AM. **Pituitary-ovarian function following the standard Levonorgestrel emergency contraception dose or a single 0.75mg dose given on the days preceding ovulation.** *Contraception* 70 (2004) 442-450.
5. Fairhurst K, Zieblnad S, Wyke S, Seaman P, Glasier A. **Emergency contraception: Why can't you give it away? Qualitative findings from an evaluation of advance provision of emergency contraception.** *Contraception* 70 (204) 25-29.
6. Mehrotra PK, Kitchclu S, Dwevedi A, Agnihotri PK, Srivastava S, Roy R, Bhaduri AP. **Emetine ditartrate: a possible lead for emergency contraception.** *Contraception* 69 (2004) 379-387.
7. Marions L, Cekan S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. **Effect of emergency contraception with Levonorgestrel or mifepristone on ovarian function.** *Contraception* 69 (2004) 373-377.
8. Golden M, Whittington L, Handsfield H, Clark A, Malinski C,

- Helmerts J, Hogben M, Holmes K. **Failure of family-planning referral and high interest in advances provision emergency contraception among women contacted for STD partner notification.** *Contraception* 69 (2004) 241-246.
9. Glasier A, Fairhurst K, Wyke S, Ziebland S, Seaman P, Walker J, Lakha F. **Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates.** *Contraception* 69 (2004) 361-366.
10. Gemzell-Danielsson K, Marions L. **Mechanism of action of mifepristone and Levonorgestrel when used for emergency contraception.** *Human Reproduction Update* 2004; 10(4): 341-348.
11. Abuabara K, Becker D, Ellertson C, Blanchard K, Schiavon R, Garcia S. **As often as needed: appropriate use of emergency contraceptive pills.** *Commentary. Contraception* 69 (2004) 339-342.
12. Romo L, Berenson A, Wu H. **The role of misconceptions on Latino women's acceptance of emergency contraception.** *Contraception* 69 (2004) 227-235.
13. Webb A, Shochet T, Bigrigg A, Loftus-Grnaberg B, Tyrer A, Gallagher J, Hesketh C. **Effect of hormonal contraception on bleeding patterns.** *Contraception* 69 (2004) 133-135.
14. Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner M. **Minimum effectiveness of the Levonorgestrel regimen of emergency contraception.** *Contraception* 69 (2004) 79-81.
15. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. **Post-coital administration of Levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*.** *Human Reproduction* 2004; 19(6):1352-1356.
16. Killick SR, Irving G. **A national study examining the effect of making emergency hormonal contraception available without prescription.** *Hum Reprod* 2004 Mar; 19(3): 553-7.
17. Arowojolu AO, Okewole IA. **Vaginal bleeding following the use of a single dose of 1.5mg Levonorgestrel (LNG) for emergency contraception.** *West Afr J Med* 2004 Jul-Sep; 23(3): 191-3.
18. Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. **The effect of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors.** *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2004) 17:87-96.
19. International Consortium for Emergency Contraception. **Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines.** Second Edition 2004.
20. Harper C, Rocca C, Darney PD, von Hertzen H, Raine T. **Tolerability of Levonorgestrel emergency contraception in adolescents.** *Am J Obstet Gynecol* (2004) 191(4): 1058-63.
21. Foster D, Harper C, Bley JJ, Mikanda JJ, Induni M, Saviano EC, Stewart F. **Knowledge of emergency contraception among women aged 18 to 44 in California.** *Am J Obstet Gynecol* (2004) 191(1): 150-156.
22. Trussell J, Ellertson C, Stewart F, Raymond E, Shochet T. **The role of emergency contraception.** *Am J Obstet Gynecol* (2004) 190, S30-8.
23. Robles E, Murillo M. **Bases Científicas de la Anticoncepción de Emergencia.** *Revista ecuatoriana de ginecología y obstetricia* Vol XI N°1-2, 2004.
24. Wallace J, Wu J, Weinstein J, Gorenflo D, Fetters M. **Emergency contraception: Knowledge and attitudes of family medicine providers.** *Clinical research and methods* Vol 36 N°6, June 2004.
25. Croxatto HB, Zegers F. **Anticoncepción de Emergencia, ciencia y moral.** *El Mercurio* 16 mayo, 2004.
26. Roble E, Murillo M. **Bases científicas de la anticoncepción de emergencia.** *Revista ecuatoriana de ginecología y obstetricia* Vol XI N°12 Enero-Agosto 2004.

Publicaciones del 2003

1. Faundes A, Brache V, Alvarez F. **Emergency contraception – clinical and ethical aspects.** *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 82 (2003) 297-305.
2. Leminen R, Ranta S, von Hertzen H, Oehler J, Heikinheimo O. **Pharmacokinetics of 10 mg of mifepristone.** *Contraception* 68 (2003) 427-429.
3. Heikinheimo O, Kekkonen R, Lähteenmäki P. **The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveals insights into differential mechanisms of antiprogesterone action.** *Contraception* 68 (2003) 421-426.
4. Bennett W, Petraitis C, D'Anella A, Marcella S. **Pharmacists' knowledge and the difficulty of obtaining emergency contraception.** *Contraception* 68 (2003) 261-267.
5. Bahamondes L, Nascimento JAA, Munuce MJ, Fazano F, Faundes A. **The in vitro of Levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men.**

- Contraception 68 (2003) 55-59.
6. Busquets M. **Contracepción de emergencia: efecto post fertilización del Levonorgestrel.** Rev Chil Obstet Ginecol (2003). 68(2):163-180.
 7. Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. **Mechanism of action of emergency contraception.** Steroids 68 (2003) 1095-1098.
 8. Sarkar NM. **Levonorgestrel as an emergency contraception drug.** Int J Clin Pract. 2003 Nov; 57(9):824-8.
 9. Stewart HE, Gold MA, Parker AM. **The impact of using emergency contraception on reproductive health outcomes: a retrospective review in an urban adolescent clinic.** J Pediatr Adolesc Gynecol 2003 Oct; 16(5): 313-8.
 10. Gemzell-Danielsson K, Mandl I, Marions L. **Mechanisms of action of mifepristone when used for emergency contraception.** Contraception 67 (2003) 471-476.
 11. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. **Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action.** Contraception 67 (2003) 167-171.
 12. Sam Rowlands. **Commentary on repeat emergency contraception.** Letter. Contraception 67 (2003) 421-422.
 13. Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. **Post coital treatment with Levonorgestrel does not interrupt post fertilization events in the rat.** Contraception 67 (2003) 415-9.
 14. Blanchard K, Bungay H, Furedi A, Sander L. **Evaluation of an emergency contraception advance provision service.** Contraception 2003 May; 67(5):343-8.
 15. Mikolajczyk R, Standford JB. **False risk attribution results in misleading assessment of the relationship between suppression of ovulation and the effectiveness of the Yuzpe regimen for emergency contraception.** And Croxatto HB. Response to letter from Rafael Mikolajczyk and Joseph B. Standford. Letter. Contraception 67 (2003) 333-7.
 16. Sheffer-Minmouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing J, Gamzu R. **Ectopic pregnancies following emergency Levonorgestrel contraception.** Contraception 67 (2003) 267-9. (2 letters).
 17. Trussell J, Ellertson C, Con Herten H, Bigrigg A, webb A, Evans M, Ferden S, Leadbetter C. **Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills.** Contraception 67 (2003) 259-265. (1 letter).
 18. Gainer E, Sollét C, Ulmann M, Lévy D, Ulmann A. **Surfing on the morning after: analysis of an emergency contraception websites.** Contraception 67 (2003) 195-199. (1 letter)
 19. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. **Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action.** Contraception 67 (2003) 167-171.
 20. Raymond EG, Chen PL, Dalebout SM. **"Actual use" study of emergency contraceptive pills provided in a simulated over-the-counter manner.** Obstet Gynecol 2003 Jul; 102(1): 17-23.
 21. Ellertson C, Evans M, Ferden S, Leadbetter C, Spears A, Johnstone K, Trussell J. **Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours.** Obstet Gynecol 2003; Jun; 101(6): 1168-71.
 22. Lindberg CE. **Emergency contraception for prevention of adolescent pregnancy.** MCN AM J Matern Child Nurs 2003 May-Jun; 28(3): 199-204.
 23. Heimbürger A, Gras C, Guedes A. **Expanding access to emergency contraception: The case of Brazil and Colombia.** Reproductive Health matters 2003; 11(21):150-160.
 24. Diaz S, Hardy E, Alvarado G, Ezcurra E. **Acceptability of emergency contraception in Brazil, Chile and Mexico. 2-facilitating factors versus obstacles.** Cad. Saude Publica, 19(6):1729-1737, 2003.
 25. Jackson R, Schwarz E, Freedman L, Darney P. **Advance supply of emergency contraception: effect on use and usual contraception – a randomized trial.** Am Coll Obstet Gynecol 102(1), July 2003.
 26. Ellertson C, Webb A, Blanchard K, Bigrigg A, Haskell S, Schochet T, Trussell J. **Modifying the Yuzpe regimen of emergency contraception: A multicenter randomized controlled trial.** Am Coll Obstet Gynecol 101(6), June 2003.

Publicaciones del 2002

1. Von Hertzen H y col. **Low dose mifepristone and two regimens of Levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial.** The Lancet Vol 360, Dec7, 2002.
2. Yeung W, Chiu P, Wang CH, Yao YQ, Ho P. **The effects of Levonorgestrel on various sperm functions.** Contraception

- 66 (2002) 453-457.
3. Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P. **Scanning electron microscope (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of Levonorgestrel as emergency postcoital contraception.** *Contraception* 66 (2002) 433-437.
 4. Gould H, Ellertson C, Corona G. **Knowledge and attitudes about the differences between emergency contraception and medical abortion among middle-class women and men of reproductive age in Mexico City.** *Contraception* 2002 Dec; 66(6): 417-26.
 5. Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faundes A. **Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function.** *Contraception* 65 (2002) 121-128.
 6. Shelton JD. **Repeat emergency contraception: facing our fears.** *Contraception* 66 (2002) 15-17.
 7. Hamel R, Panicola M. **Emergency contraception and sexual assault.** *Health Progress* sep-oct 2002.
 8. Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. **Pharmacokinetic study of different dosing regimens of Levonorgestrel for emergency contraception in healthy women.** *Human Reproduction* (2002). 17(6):1472-1476.
 9. Pham A. **Emergency contraception (post-coital contraception).** *J Okla State Med Assoc.* 2002 Jun; 95(6):371-4.
 10. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. **Emergency contraception with mifepristone and Levonorgestrel: Mechanism of action.** *Obstetrics and Gynecology* 2002. 100(1):65-71.
 11. Kahlenborn C, Standford JB, Larimore WL. **Post fertilization effect of hormonal emergency contraception.** *The annals of Pharmacotherapy* 2002 March, Vol 36.
 12. Grimes D, Raymond E. **Emergency contraception.** *Ann Intern Med.* 2002; 137:180-189.
 13. SST Lo. **Current perspectives on emergency contraception.** *Hong Knog Med J* 2002; 8:438-9.
- Publicaciones del 2001**
1. Cook RJ, Dickens BM, Ngwena C, Plata ML. **The legal status of emergency contraception.** *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 75 (2001) 185-191.
 2. UNDO/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP). **Use of emergency contraceptive pills could halve the induced abortion rate in Shanghai, China.** *Social science research policy briefs. Series 1.* No. 4, June 2001.
 3. Gonzalo Herranz. **Incertidumbres científicas y retos éticos de la píldora del día siguiente.** *Departamento de Humanidades Biomédicas. Universidad de Navarra. Diario Médico.* 4 y 5 de abril, y 15 de mayo del 2001.
 4. Durand M, Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. **On the mechanisms of action of short-term Levonorgestrel administration in emergency contraception.** *Contraception* 64 (2001) 227-234.
 5. Wilcox AJ, Dunson DB, Weinberg CR, Trussell J, Baird DD. **Likelihood of conception with a single act of intercourse: providing benchmark rates for assessment of post-coital contraceptives.** *Contraception* 63 (2001) 211-215.
 6. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. **The effects of peri-ovulatory administration of Levonorgestrel on the menstrual cycle.** *Contraception* 63 (2001) 123-129.
 7. Croxatto HB, Devoto L, Drenad M, Ezcurra E, Larrea F, Tagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. **Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature.** *Contraception* 63 (2001) 111-121.
 8. Rodrigues I, Grou F, Joly J. **Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse.** *Am J Obstet Gynecol* March 2001.
- Publicaciones del 2000**
1. UNDO/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (HRP), Task Force on Post-ovulatory methods for fertility regulation. **Efficacy and side effects of immediate post-coital Levonorgestrel used repeatedly for contraception.** *Contraception* 2000; 61:303-308.
 2. Wertheimer RE. **Emergency postcoital contraception.** *American Family Physician*, Nov 15, 2000.
 3. Raymond E, Lovely L, Chen-Mok M, Seppälä M, Kurman R, Lessey

- B. **Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity.** Human Reproduction 2000; 15(11):2351-2355.
4. Raine T, harper C, Leon K, Darney P. **Emergency contraception: advance provision in a young, high-risk clinic population.** Obstet Gynecol 2000 July 96(1): 1-7.
 5. Cataldo P, Moraczewski A, Pellegrino E. **A Manual for ethics committees.** Catholic health Care Ethics. June26, 2001.
 6. Hayes M, Hutchings J, Hayes P. **Reducing unintended pregnancy by increasing access to emergency contraception.** Maternal and Child Health Journal, vol 4, N°3, 2000.

Publicaciones de los 90

1. Chang-hai h, Yong-en S, Ding-ling L, Yue-hua Z, Jian-qiu X, Vince PM, Fotherby K, Van Look PFA. **Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing Levonorgestrel.** Contraception May 119 Vol. 41 N° 5
2. Wilcox A, Baird D, Weinberg C. **Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy.** The New England Journal of Medicine Vol340, N°23, June 1999.
3. Trussell J, Raymond E. **Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception.** Obstetrics and Gynecology vol93, N°5, part 2, May 1999.
4. Piaggio G, Von Herten H, Van Look PFA. **Timing of Emergency contraception with Levonorgestrel or the Yuzpe regimen.** The Lancet Vol353, Feb 1999.
5. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. **Randomized controlled trial of Levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception.** The Lancet Vol352 N°9126:428-33, 1998.
6. Kubba A, Wilkinson C. **Emergency contraception update.** Br J Fam Plann 1998 Jan; 23(4): 135-7.
7. Glasier A. **Emergency Postcoital Contraception.** The New England Journal of Medicine Vol337 N°15, 1997.
8. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. **Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle.** Acta Obstet Gynecol Scand 1996 Sep; 75(8): 738-44.
9. Helena von Hertzen, Van Look PFA. **Research on New Methods of Emergency Contraception.** International Family Planning Perspectives vol22, N°2, June 1996.
10. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. **Timing of sexual intercourse in relation to ovulation.** The New England Journal of Medicine Vol333, N°23, 1995.
11. Shirley B, Bundren JC, McKinney S. **Levonorgestrel as a postcoital contraceptive.** Contraception 1995 Nov; 52: 277-81.
12. Young DC, Wiehle RD, Joshi SG, Poindexter AN 3rd. **Emergency contraception alters progesterone-associated endometrium protein in serum and uterine luminal fluid.** Obstet Gynecol 1994 Aug; 84(2): 266-71.
13. Taskin O, Brown RW, Young DC, Poindexter AN, Wiehle RD. **High doses of oral contraceptives do not alter endometrial alpha 1 and alpha V beta 3 integrins in the late implantation window.** Fertil Steril 1994 May; 61(5): 850-5.
14. Cheng-hai He, Yong-en Shi, Ding-Ling L, Yue-Hua Z, Jian-qiu X, Matlin SA, Vince PM, Fotherby K, van Look PFA. **Comparative cross-over pharmacokinetic study on two types of postcoital contraceptive tablets containing Levonorgestrel.** Contraception may 1990, 41(5): 557-67.

Publicaciones de los 80 y 70

1. Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Yong-en S. **The effect of Levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology.** Contraception Vol 39(3): 275-289, 1989.
2. Percival-Smith RK, Abercrombie B. **Postcoital contraception: some characteristics of women who use this method.** Contraception 1988 Apr; 37(4): 425-9.
3. Percival-Smith RK, Abercrombie B. **Postcoital contraception with dl-norgestrel/ethinylestradiol combination: six years experience in a student medical clinic.** Contraception 1987 Sep; 36(3): 287-93.
4. Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. **The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol.** Fertil Steril 1986 Apr; 45(4): 512-6.

5. Yuzpe AA. **Postcoital contraception.** Clin Obstet Gynaecol 1984 Dec; 11(3): 787-97.
6. Ugocsai G, Resch B, Traub A, Sas M. **Biological, microscopic and scanning electron microscopic investigations of the effects of Postinor/ d-norgestrel in rabbits.** Contraception 1984 Aug; 30(2): 153-9.
7. Schilling LH. **Awareness of the existence of postcoital contraception among students who have had a therapeutic abortion.** J Am Coll Health 1984 Jun; 32(6): 244-6.
8. Ling WY, Wrixon W, Zayid I, Acorn T, Popat R, Wilson E. **Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception.**
9. Ling WY, Wrixon W, Zayid I, Acorn T, Popat R, Wilson E. **Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium.** Fertil Steril 1983 Mar; 39(3): 292-7.
10. Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. **A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combines with dl-norgestrel as postcoital contraceptive agent.** Ferti Steril 1982 Apr; 37(4): 508-13.
11. Schilling LH. **An alternative to the use of high-dose estrogens for post-coital contraception.** J Am Coll Health Assoc 1979 Apr; 27(5): 247-9.
12. E. Kesserü, F. Garmendia, N. Westphal, J. Parada. **The hormonal and peripheral effects of D-norgestrel in postcoital contraception.** Contraception Volume 10, Issue 4, October 1974, Pages 411-424. Departamento de obstetricia y ginecología, Universidad "Cayetano Heredia" y Instituto de Investigación Marcelino, Lima, Perú.
13. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. **Post coital contraception – A pilot study.** J Reprod Med 1974 Aug; 13(2):53-8.

Anexo 2

Anticoncepción oral de emergencia en el mundo

(a) : No hay producto dedicado disponible

(b) : Sin receta médica

(c) : EE:UU sin receta médica en Alaska, California, Hawái, Maine, New México y Washington

NC : no se conoce

Región/País	AOE	Región/País	AOE	Región/País	AOE
America y El Caribe		Rep. Dominicana	Si	Malta	Si (a)
Antigua	Si (a)	Surinam	Si (a)	Moldava	Si
Antillas Holandesas	Si (b)	Trinidad y Tobago	Si	Mónaco	NC
Argentina	Si	Uruguay	Si	Noruega	Si (b)
Aruba	Si	Venezuela	Si	Países Bajos	Si (b)
Bahamas	Si (a)			Polonia	Si
Barbados	Si	Europa		Portugal	Si (b)
Belice	Si (a)	Albania	Si (b)	Reino Unido	Si (b)
Bermuda	Si (a)	Alemania	Si	Republica Checa	Si
Bolivia	Si	Andorra	NC	Rumania	Si
Brasil	Si	Austria	Si	Rusia	Si
Canada	Si (b)	Belarus	Si	Serbia y Montenegro	Si
Chile	Si	Bélgica	Si (b)	Suecia	Si (b)
Colombia	Si	Bosnia-Herzegovina	NC	Suiza	Si (b)
Costa Rica	Si (a)	Bulgaria	Si	Ucrania	Si
Cuba	Si	Croacia	Si (a)		
Dominica	Si (a)	Dinamarca	Si (b)	África	
Ecuador	Si	Eslovaquia	Si	Angola	Si
EE.UU.	Si (c)	Eslovenia	Si	Argelia	Si
El Salvador	Si	España	Si	Benin	Si (b)
Granada	Si (a)	Estonia	Si (b)	Botswana	Si (a)
Guatemala	Si (a)	Finlandia	Si (b)	Burkina Faso	Si
Guyana	Si (a)	Francia	Si (b)	Burundi	Si (a)
Guyana Francesa	Si (b)	Grecia	Si (b)	Cabo verde	Si (a)
Haití	Si (a)	Hungría	Si	Camerún	Si (b)
Honduras	Si (a)	Irlanda	Si	Chad	Si (a)
Jamaica	Si (b)	Islandia	Si	Comoros	Si (a)
México	Si	Italia	Si	Costa de Marfil	Si (b)
Nicaragua	Si	Letonia	Si (b)	Djibouti	Si (a)
Panamá	Si (a)	Liechtenstein	NC	Egipto	Si
Paraguay	Si	Lituania	Si (b)	Eritrea	Si (a)
Perú	Si	Luxemburgo	Si (b)	Etiopía	Si
Puerto Rico	Si	Macedonia	Si	Gabón	Si (b)

Fuente: Consorcio Internacional de Anticoncepción de Emergencia y <http://ec.princeton.edu/mundial/paisquery.asp>

Región/País	AOE	Región/País	AOE	Región/País	AOE
Gambia	Si (a)	Zambia	Si	Macao	NC
Ghana	Si (b)	Zimbabwe	Si	Macao	NC
Guinea	Si (b)			Malasia	Si (b)
Guinea Ecuatorial	Si (a)	Asia		Maldivas	Si (a)
Guinea-Bissau	Si	Afganistán	Si (a)	Mongolia	Si
Kenia	Si (b)	Arabia Saudita	Si (a)	Myanmar	Si
Lesotho	Si (a)	Armenia	Si	Nepal	Si (a)
Liberia	Si (a)	Azerbaiyán	Si	Omán	Si (a)
Libia	Si	Bahrain	Si (a)	Pakistán	Si
Madagascar	Si (b)	Bangladesh	Si	Palestina	Si (a)
Malawi	Si (a)	Brunei	Si (a)	Qatar	Si (a)
Malí	Si (b)	Bután	NC	Singapur	Si
Marruecos	Si	Camboya	Si (a)	Siria	Si (a)
Mauricio	Si (b)	China	Si (b)	Sri Lanka	Si (b)
Marruecos	Si	Chipre	Si	Tailandia	Si (b)
Mauricio	Si (b)	Corea del Norte	Si (a)	Taiwán	Si
Mauritania	Si (b)	Corea del Sur	Si	Tayikistán	Si
Mozambique	Si (a)	Emiratos Arabes Unidos	Si (a)	Timor Oriente	NC
Namibia	Si (b)	Filipinas	Si (a)	Turkmenistán	Si
Níger	Si (b)	Georgia	Si	Turquía	Si
Nigeria	Si	Hong Kong	Si	Uzbekistán	Si
Rep. Congo	Si (b)	India	Si (b)	Vietnam	Si
Rep. Demo. Congo	Si	Indonesia	Si	Yemen	Si
Ruanda	Si (a)	Irak	Si (a)		
Senegal	Si (b)	Irán	Si (a)	Oceanía y Australia	
Sierra Leona	Si	Israel	Si (b)	Australia	Si (b)
Somalia	Si (a)	Japón	Si (a)	Fiji	Si (a)
Sudáfrica	Si (b)	Jordania	Si (a)	Micronesia	NC
Sudán	Si (a)	Kazajstán	Si	Nueva Zelanda	Si (b)
Tanzania	Si (a)	Kirguizistán	Si	Papúa Nueva Guinea	Si (a)
Togo	Si (b)	Kuwait	Si (a)	Polinesia Francesa	Si (b)
Túnez	Si (b)	Laos	Si (a)		
Uganda	Si (b)	Libano	Si		

Anexo 3

Boletín informativo de la OMS respecto de levonorgestrel como AOE – Marzo 2005



World Health Organization



UNDP•UNFPA•WHO•WORLD•BANK•Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction

Levonorgestrel para anticoncepción de emergencia

La anticoncepción de emergencia se refiere a los métodos que las mujeres pueden usar como respaldo para emergencias contraceptivas, dentro de los primeros días después de una relación sexual sin protección, para prevenir un embarazo no deseado. La anticoncepción de emergencia no es adecuada para uso regular.

El régimen recomendado por la OMS como anticoncepción de emergencia es:

- 1,5 mg de levonorgestrel como una dosis única.

¿Quién necesita anticoncepción de emergencia?

Cualquier mujer en edad reproductiva puede necesitar de anticoncepción de emergencia en algún momento, para evitar un embarazo no deseado. Está destinada para ser usada en situaciones como:

- Cuando no se ha usado un método anticonceptivo;
- Cuando ha habido una falla del método anticonceptivo o un uso incorrecto, incluyendo:
 - Rotura, deslizamiento o uso incorrecto del condón.
 - Olvido consecutivo de tres o más píldoras anticonceptivas orales combinadas.
 - Atraso por más de tres horas de la píldora de sólo progestágeno (minipíldora)
 - Retraso por más de 2 semanas en la aplicación de la inyección anticonceptiva de solo progestágeno (acetato de medroxiprogesterona de depósito o

enantato de noretisterona)

- Retraso por más de 7 días para la aplicación de la inyección mensual anticonceptiva combinada de estrógeno con progestágeno.
- Descolocamiento, retraso en la colocación o discontinuación temprana de anticonceptivos hormonales como parche o anillo vaginal.
- Descolocamiento, rotura o discontinuación temprana del diafragma o capuchón cervical.
- Fallo del coito interrumpido (ej: eyaculación en vagina o genitales externos).
- Fallo en el proceso de disolución de la tableta espermicida u óvulo antes del coito.
- Mal cálculo del método de abstinencia periódica o falla de abstinencia en los días fértiles del ciclo.
- Expulsión del DIU.
- En caso de agresión sexual cuando la mujer no ha estado protegida con algún método anticonceptivo eficaz.

Mecanismo de acción

Las píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE) de levonorgestrel han demostrado prevenir la ovulación y que no tienen un efecto detectable sobre el endometrio (recubrimiento uterino) o en los niveles de progesterona, cuando son dadas después de la ovulación. Las PAE no son efectivas una vez que el proceso de implantación ha comenzado y no causarán un aborto.

Efectividad

Basado en reportes de cuatro estudios incluyendo casi 5000 mujeres, el régimen de levonorgestrel usado dentro de los 5 días después de relaciones sexuales sin protección, reduce el riesgo de embarazo en la mujer en 60 – 90 por ciento- El régimen es más efectivo cuanto antes se utilice después de la relación sexual.

Criterios de elegibilidad médica

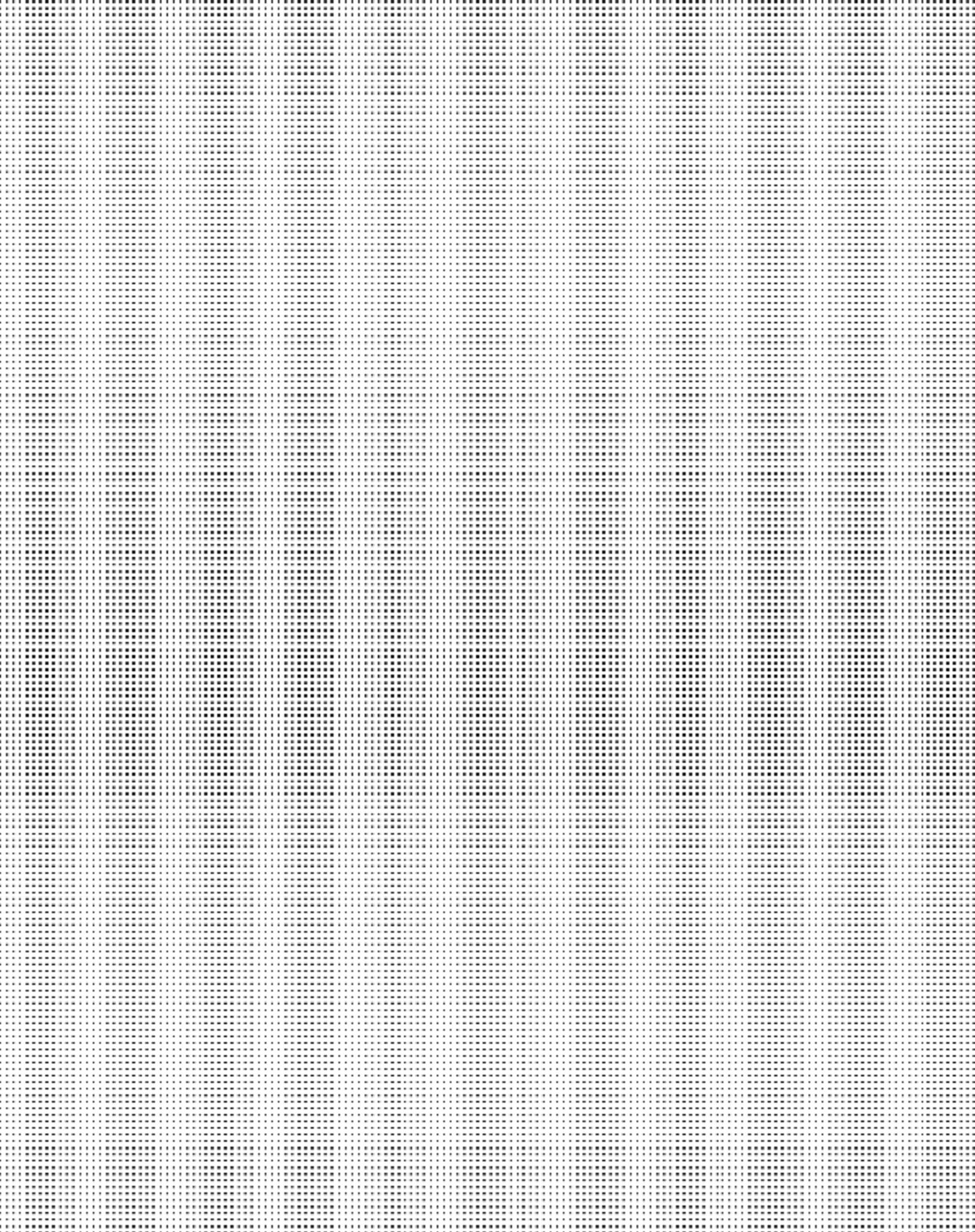
Las píldoras anticonceptivas de emergencia no deben darse a mujeres que tienen un embarazo confirmado, por que ya es muy tarde para prevenir un embarazo. Los expertos creen que no hay daño para la mujer embarazada o al feto si las píldoras anticonceptivas de emergencia son usadas inadvertidamente durante el embarazo temprano.

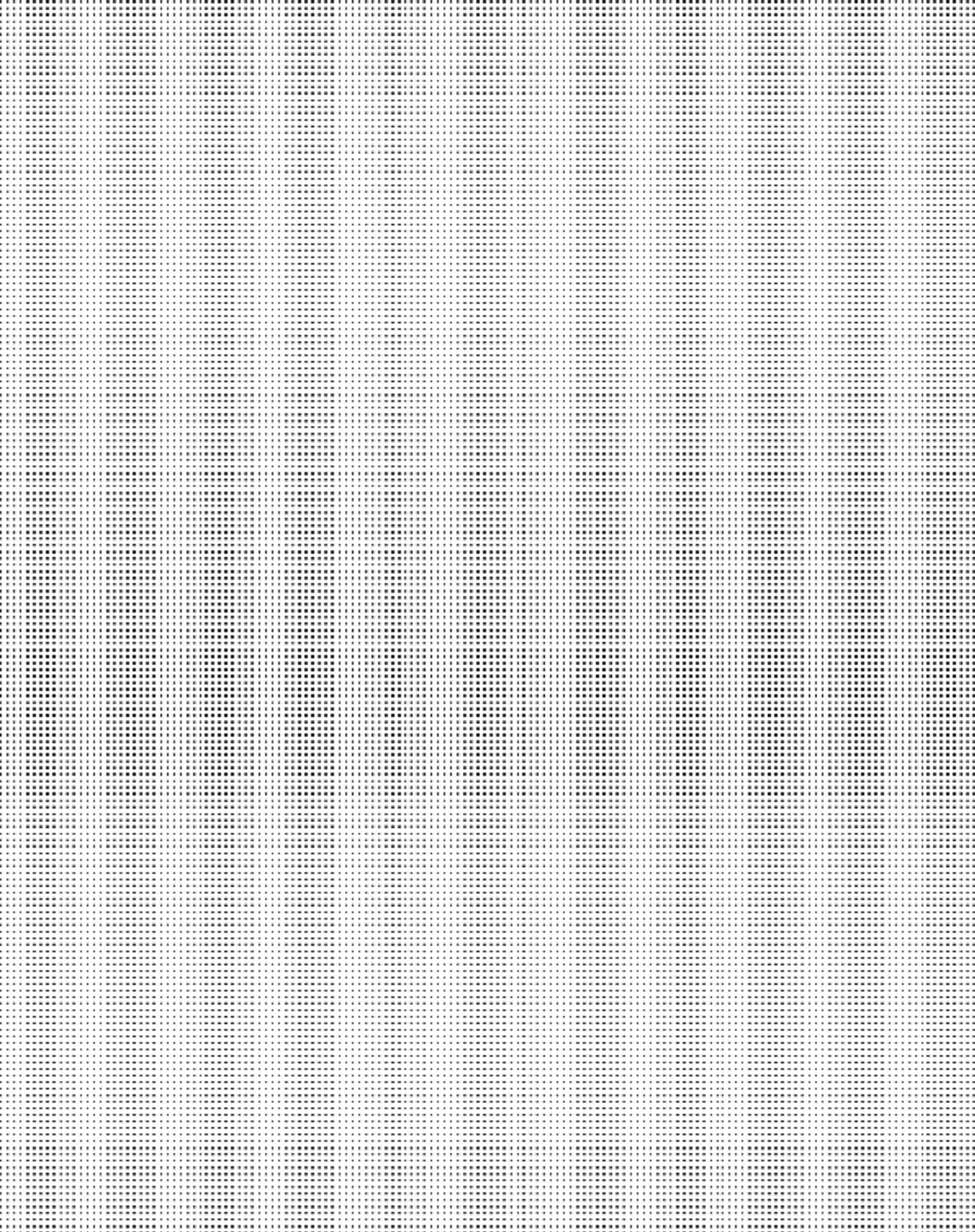
Las píldoras anticonceptivas de emergencia son sólo de uso de emergencia y no son apropiadas para uso regular como un método anticonceptivo rutinario, por su alta posibilidad de falla en comparación con los métodos anticonceptivos modernos. Además, el uso frecuente de la anticoncepción de emergencia resulta en mayores efectos secundarios, como irregularidades menstruales. Sin embargo, su uso repetido no representa riesgos conocidos para la salud.

Lectura complementaria:

1. Marions L, Hultenby K, Lindell I et al. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology*, 2002; 100:65-71.
2. Durand M. del Carmen Cravioto M. Raymond EG et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*, 2004; 64:227-34.
3. Croxatto HB, Branche V, Ravez M et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception*, 2004; 70:442-50.
4. Emergency Contraceptive Pills: Medical and service delivery guidelines. Second Edition, 2004. International Consortium for Emergency Contraception, Washington DC. USA.
5. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J. et al. Low dose mifepristone and two regimen of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet*, 2002; 360:1803-10.
6. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Third edition. Geneva, 2004.
7. WHO. Selected practice recommendations for contraceptive use. Second edition. Geneva, 2005.

Esta publicación consta
de 2000 ejemplares
impresos en erre&erre artes gráficas
Lima, Perú 2006





“El acceso a la AOE, además de ser un tema que toca los derechos humanos de las personas, es un asunto de salud pública, en tanto que permite a las mujeres, sobre todo a las más pobres, contar con un método anticonceptivo seguro, para los casos en los cuales se amerite su uso.”

Jairo Palacio Representante del UNFPA



Sociedad
Peruana
de Obstetricia
y Ginecología

