

CAPÍTULO 27 • GINECOLOGÍA



ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON LEVONORGESTREL

Dr. Horacio Croxatto A, Prof. María Elena Ortiz S.
 Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER)
 hcroxatto@icmer.org

1. INTRODUCCIÓN

La anticoncepción de emergencia es un recurso que la mujer puede usar con carácter de urgencia para evitar un embarazo no deseado, luego después de haber tenido una relación sexual en la que no usó método anticonceptivo o el que usó presentó una falla. Fue diseñada en la década de los años 60 para prevenir el embarazo después de una violación y comenzó con el uso de altas dosis de estrógenos que aunque tenían alguna efectividad, provocaban síntomas severos^(1,2). Con el propósito de bajar la dosis de estrógeno, Yuzpe y Lancee propusieron combinar etinil-estradiol con levonorgestrel (LNG)⁽³⁾. Posteriormente, los estudios clínicos comparativos realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostraron que LNG solo, era mejor tolerado y más efectivo que combinado con etinil-estradiol⁽⁴⁾. Consecuentemente el uso de LNG solo, es hoy el método preferido para la anticoncepción hormonal de emergencia (AE). La AE, está aprobada por la OMS, la Federación Internacional de Planificación de la Familia y las agencias reguladoras de la mayoría de los países y muchos la incluyen en las normas para atender casos de violación. La recomendación actual es que la AE debe usarse sólo como método de emergencia y no es adecuada para ser usada en vez de la anticoncepción hormonal de uso regular ya que es mucho menos efectiva y por usar dosis más altas produce más síntomas adversos.

Las situaciones en que está especialmente indicada incluyen:

- Una relación sexual voluntaria desprotegida en la que ni el hombre ni la mujer usaron un método anticonceptivo.
- Cuando el método anticonceptivo se usó en forma incorrecta, por ejemplo, la mujer tuvo relaciones en el período fértil cuando estaba practicando algún método de abstinencia periódica; la mujer olvidó tomar varias píldoras anticonceptivas o cuando el *coitus interruptus* se interrumpió tardíamente.
- La ocurrencia involuntaria de un accidente con

el método anticonceptivo, por ejemplo, si hubo rotura o deslizamiento del condón, desplazamiento del diafragma o expulsión del dispositivo intrauterino.

- En caso de violación, cuando la mujer violada no estaba usando un método anticonceptivo.

Este método presta especial ayuda a las mujeres que han sido violadas y quieren evitar el embarazo. A pesar de ello, la introducción de la AE ha generado controversia en muchos países latinoamericanos por la percepción errónea de que induce aborto y por la oposición de los sectores más conservadores de la sociedad.

2. Productos disponibles y modo de usarlos

El LNG se puede emplear de tres maneras: a) La forma tradicional ha sido tomar una píldora que contiene 750 µg de LNG, dentro de las primeras 72 horas después de ocurrida la relación sexual no protegida, y tomar una segunda píldora 12 horas después de la primera. Por ello los productos dedicados traen dos píldoras en cada envase individual. Los productos dedicados para este fin en América Latina se encuentran bajo nombres como Postinor-2, Inmediat-N, Levonelle-2, NorLevo, Plan B, Vikela, Vika Pozato, Pilen, TACE, Segurite y posiblemente se vayan agregando otros más. Cuando no está disponible el producto dedicado, se puede reemplazar cada comprimido de 750 µg por 25 píldoras que contienen cada una 30 µg de LNG solo, que se emplean como anticonceptivo durante la lactancia y que se pueden comprar sin receta médica. (Microval, Microlut, Norgeston, Levonorgestrel en minidosis). Si se usa Ovrette, que contiene 375 µg de LNG por píldora, basta con usar dos de ellas para reemplazar cada dosis del producto dedicado. Estudios clínicos recientes han demostrado que este método es aún efectivo si se usa hasta 96 horas después del acto sexual, pero también que es menos efectivo mientras más se posterga la ingestión de las píldoras⁽⁵⁾. b) La

modalidad más conveniente es tomar las dos píldoras de una vez, es decir usar una dosis única de 1.500 µg de LNG, lo que es igualmente efectivo que la forma tradicional y no se acompaña de más efectos adversos⁽⁶⁾. c) Otra alternativa más cómoda e igualmente efectiva que el intervalo de 12 horas es tomar las dos píldoras separadas por un intervalo de 24 horas⁽⁷⁾.

3. Eficacia anticonceptiva

Hasta ahora no se ha podido determinar la eficacia anticonceptiva del LNG usado como AE con la precisión con la que se ha determinado la eficacia de los métodos anticonceptivos de uso regular. Esto se debe a la imposibilidad de contar con un grupo control que permita establecer cuántos embarazos se producirían si no se usara la AE. Para el resto de los métodos anticonceptivos los grupos controles son las parejas que intentan embarazarse teniendo relaciones sexuales ad libitum, sin usar ninguna forma de protección. Para llegar a saber con seguridad cuántos embarazos previene la AE, sería necesario hacer un estudio doble ciego, controlado por placebo en el cual las mujeres que solicitan el método se asignan en forma aleatoria a LNG o placebo, lo cual es éticamente inadmisibles. En los estudios clínicos diseñados para evaluar la eficacia de la AE, las estimaciones se basan en dos datos: uno muy impreciso que es una estimación del número de embarazos que se espera que se producirían si no se usara la AE (embarazos esperados) y otro mucho menos impreciso que es el número de embarazos que de hecho se registran (embarazos observados). La imprecisión de este último depende de las pérdidas de seguimiento. En estos estudios hay aproximadamente un 1% de pérdida de seguimiento y como es obvio si se produce algún embarazo entre las pérdidas de seguimiento, éste no se registra y como se producen pocos afecta de modo importante el cálculo final. Con estos datos,

la eficacia anticonceptiva del método, expresada como porcentaje de embarazos que previene, se calcula aplicando la fórmula $[1 \text{ menos la razón embarazos observados/embarazos esperados}] \times 100$. Para estimar el número de embarazos esperados, hay que asignar a cada caso una probabilidad de que la relación sexual que tuvo resulte en un embarazo. La probabilidad que se le asigne depende de si la mujer tuvo el coito no protegido en uno de los días fértiles del ciclo y en cuál de ellos, porque la fertilidad no es la misma para todos ellos. Los días fértiles del ciclo se han establecido en estudios independientes que han determinado la probabilidad de embarazo para cada día del ciclo en que ocurre un coito. De estos estudios, el que más se acerca a un diseño formalmente impecable es el de Wilcox y col^(8,9). Este estudio consistió en determinar en qué días del ciclo menstrual un coito único podía resultar en un embarazo. Para ello enrolaron 221 parejas que querían un embarazo. Cada mujer aportó una muestra de orina diaria todos los días hasta que se embarazó o por un máximo de seis meses. En estas muestras se midió la concentración de pregnandiol glucuronido, estrona glucuronido y hCG. Los cambios en la razón entre los dos metabolitos se usaron para determinar el día de la ovulación. Las participantes registraron además las fechas en las que tuvieron relaciones sexuales. Se obtuvo información de 620 ciclos de los cuales 192 fueron concepcionales. El análisis de los datos mostró que un coito único sólo puede producir un embarazo si ocurre en el mismo día de la ovulación o en cualquiera de los cinco días precedentes. Estos seis días se conocen como los días fértiles del ciclo menstrual. La probabilidad de que se forme un cigoto que llega a producir hCG detectable en la orina y la probabilidad de que se forme un cigoto que llega a producir un embarazo clínico se muestran en la tabla I. Esta tabla se conoce como la tabla de Wilcox y es una de las fuentes que

Tabla I. Probabilidad de concepción y embarazo después de un coito único.

Día del coito relativo a la ovulación	Concepción % ⁽¹⁾	Embarazo % ⁽²⁾
- 5	8	<4*
- 4	17	13
- 3	8	8
- 2	36	29
- 1	34	27
0 (ovulación)	36	8

1. Porcentaje de casos en los que se detectó hCG en la orina.
 2. Porcentaje de casos que además de presentar hCG positivo, evolucionaron a embarazo clínico (no se suman con los anteriores).
 Datos de referencias 8 y 9.
 * Incierto por el bajo número de casos.

se usa para asignar la probabilidad de embarazo a cada caso en los estudios de eficacia anticonceptiva de la AE. De la tabla de Wilcox se desprende que los espermatozoides depositados en el tracto genital de la mujer pueden retener su capacidad fecundante hasta por cinco a seis días, mientras que el ovocito necesita ser fecundado dentro de las primeras horas después de la ovulación para generar un cigoto que sea viable más allá de la implantación. De lo anterior se deduce que un aspecto crucial en la estimación de los embarazos que previene la AE, es la exactitud con la que se determina si el coito ocurrió en alguno de los días fértiles y en cuál de ellos, ya que la probabilidad de embarazo no es la misma para todos ellos. La fecha del coito la proporciona la mujer. Si la mujer estaba o no en un día fértil cuando ocurrió el coito y en cuál de ellos, lo estima el investigador basándose en la fecha presunta en que debería ocurrir la ovulación en ese ciclo. En los estudios de eficacia de la AE, que son masivos por requerimiento estadístico, sólo se puede estimar en qué fecha podría ocurrir o haber ocurrido la ovulación en el ciclo en que la mujer consulta. Para ello, primero se obtiene de la mujer la duración promedio de sus ciclos menstruales, lo cual no siempre es un dato confiable. A partir de ese dato se estima la fecha probable de su próxima menstruación y a esa fecha se le resta catorce días que es la duración promedio de la fase lútea. Se presume que la fecha resultante corresponde a la fecha probable de la ovulación en ese ciclo. Al intervalo coito-ovulación obtenido de este modo en cada caso se le asigna la probabilidad de embarazo que indica la tabla de Wilcox. Los intervalos que exceden el período de cinco a cero días, siendo el día cero el día de la ovulación, tienen probabilidad cero, mientras aquellos que están dentro de ese período tienen una probabilidad de embarazo clínico que alcanza un máximo de 29% en el día -2⁽⁹⁾. De este análisis resulta obvio, que la estimación del número de embarazos esperados usando esta metodología está sujeta a errores de magnitud desconocida y a una incertidumbre ajena al método científico.

Los métodos usados para estimar la eficacia anticonceptiva de la AE han sido cuestionados⁽¹⁰⁻¹²⁾ porque no consideran adecuadamente algunos factores determinantes en la posibilidad de gestación. Tanto la amplia variabilidad en la duración de ciclos menstruales consecutivos como de las fases lúteas correspondientes están profusamente documentadas en la literatura científica y textos de estudio. En nuestra experiencia, la fase lútea determinada desde la rotura folicular ecográfica hasta el día que precede a la menstruación siguiente dura 9 a 16 días en mujeres sanas fértiles entre

18 y 40 años (Croxatto y col., no publicado). De más está señalar que, debido a la variabilidad fisiológica del ciclo menstrual, cuando se estima que la ovulación habría ocurrido catorce días antes de la fecha probable de inicio de la próxima menstruación, inevitablemente se cometen errores en ambas direcciones, en número y magnitud desconocidos. Con el objeto de simplificar la metodología, algunos investigadores han ideado algoritmos que asignan probabilidad de embarazo al coito según el número de días transcurridos desde el comienzo de la última menstruación, sin necesidad de precisar el día ovulatorio, pero ello no anula los errores intrínsecos de estas formas de estimar la eficacia⁽¹³⁾. Las metodologías descritas prestan utilidad cuando se quiere comparar la eficacia anticonceptiva de distintas drogas o distintas dosis de la misma droga dentro de un mismo estudio^(4, 6, 7, 14, 15), pero es obvio que no tienen la capacidad de determinar con un razonable grado de seguridad cuál es la eficacia absoluta de la AE ni menos contribuir a esclarecer su mecanismo de acción. Los pocos estudios que han intentado verificar el grado de coincidencia entre la estimación del día ovulatorio con los métodos antes señalados y su determinación a través de parámetros objetivos del ciclo menstrual en curso, revelan que hay un grado importante de discrepancia^(10, 16, 17).

En los estudios de eficacia de la AE se presume erróneamente un mayor número de mujeres expuestas al riesgo de embarazo que el número real porque se les atribuye la misma fertilidad que a la población que estudió Wilcox y col.⁽⁸⁾, para establecer la probabilidad de embarazo después de un coito único. Dicha población estaba constituida mayoritariamente por parejas de fertilidad probada y todas sanas, que querían embarazarse, de modo que su probabilidad de embarazo es la más alta que se puede esperar⁽⁸⁾. Esa probabilidad es la que se aplica a las mujeres que acuden a solicitar AE, a pesar de que no son probadamente fértiles y algunas son portadoras de infecciones genitales que reducen la fertilidad. Se sabe que en la población general, 10-15% de las parejas son infértiles de modo que la fertilidad de la población que normalmente acude a solicitar AE está sobrestimada. Por otra parte un estudio que evaluó la presencia de espermatozoides en la vagina de mujeres que solicitaron la AE por haber tenido un deslizamiento accidental o rotura de condón comprobó que en el 45% de los casos no se detectó presencia de espermatozoides en la vagina dentro de las primeras seis horas que siguieron al coito⁽¹¹⁾. Esta situación probablemente conduce a sobre estimar la proporción de mujeres en riesgo y por tanto a sobre estimar la

eficacia anticonceptiva del método.

También hay factores que conducen a subestimar la población en riesgo, que son difíciles de controlar. En varios estudios de eficacia se ha segregado en el análisis un subgrupo de mujeres que después de usar AE volvieron a tener relaciones sexuales desprotegidas en el mismo ciclo menstrual. En los estudios en que se usó mifepristona, antiprogéstina cuya administración aguda en la fase folicular retarda, pero no suprime la ovulación⁽¹⁸⁾, este subgrupo presentó una tasa de falla claramente mayor que el subgrupo que declaró no haber tenido relaciones sexuales adicionales después de tomar la píldora⁽¹⁴⁾. En los estudios de eficacia, las condiciones logísticas habitualmente no permiten documentar objetivamente si la usuaria tuvo o no tuvo relaciones sexuales posteriores al tratamiento, por lo que esto puede ser otra fuente potencial de error en su estimación. En algunos estudios la evaluación ecográfica del saco gestacional ha permitido detectar que algunos embarazos, que sin ella habrían sido calificados como falla del método, eran en realidad

resultado de relaciones sexuales posteriores al uso de la AE⁽¹⁹⁾.

La eficacia anticonceptiva del LNG se ha estimado en numerosos estudios clínicos^(4,6,7,16,20) que han usado diversos criterios para calcular la probabilidad de embarazo en cada caso^(8, 21, 22). Los resultados se resumen en la tabla II. A pesar de las dificultades para estimar la eficacia de la AE en todos los estudios se reconoció que ésta disminuye a medida que aumenta el intervalo coito-tratamiento⁽⁵⁾. Esta disminución se reconoce claramente en la tabla III, que presenta la eficacia anticonceptiva estimada para el LNG de acuerdo al día en que se usa después de una relación sexual no protegida. Los datos se basan en un análisis que combina dos estudios coordinados por la OMS^(4, 6) y que incluye a 3.669 usuarias sanas, la mayoría de las cuales usó las píldoras correctamente⁽²³⁾. En este análisis se recalculó la eficacia del primer estudio⁽⁶⁾ según la probabilidad de embarazo estimada por Trussell y col.⁽²²⁾, de modo que todos los datos fueron analizados usando el mismo criterio. De acuerdo a

Tabla II. Eficacia estimada del levonorgestrel administrado como anticonceptivo de emergencia.

Autores	Número de mujeres	Intervalo coito-tratamiento (horas)	Eficacia estimada %
Ho, Kwan. Hum Reprod 1993; 8: 389 ⁽²⁰⁾	331	≤ 48	60 *
WHO, Lancet 1998; 352: 428 ⁽⁴⁾ (dos dosis de 0.75mg)	450	≤ 24	95 **
	338	25 - 48	85 **
	187	49 - 72	58 **
WHO, Lancet 2002; 360: 1803 ⁽⁶⁾ (dos dosis de 0.75mg)	1.183	≤ 72	79 ***
	164	96 - 120	60 ***
WHO, Lancet 2002; 360: 1803 ⁽⁶⁾ (una dosis de 1.5mg)	1.198	≤ 72	84 ***
	150	96 - 120	63 ***
Hamoda y col, Obstet Gynecol 2004; 104: 1307 ⁽¹⁵⁾	966	0 - 72	64 ***
Ngai y col, Hum Reprod 2005; 20: 307 ⁽⁷⁾ 2ª dosis 24 hrs después de la 1ª	1.038	≤ 120•	72 ***
Ngai y col, Hum Reprod 2005; 20: 307 ⁽⁷⁾ 2ª dosis, 12 hrs después de la 1ª	1.022	≤ 120•	75 ***

En todos los estudios se estimó que la ovulación habría ocurrido catorce días antes de la fecha probable de inicio de la siguiente menstruación

- Intervalo coito 1ª dosis ≤ 72 horas 91.7 % casos.
- * Según la probabilidad de embarazo estimada por Dixon y col., para días antes y después de la ovulación. J Am Med Assoc 244:1336, 1980 (Referencia 21)
- ** Según la probabilidad de embarazo clínico estimada por Wilcox y col., para días antes y después de la ovulación. N Engl J Med 333:1517, 1995 (Referencia 8)
- *** Según la probabilidad de embarazo clínico estimada por Trussell y col., para cada día del ciclo. Contraception 57:363, 1998 (Referencia 22).

Tabla III. Efecto del retardo en la administración de levonorgestrel sobre su eficacia como anticonceptivo de emergencia.

Autores	Número de mujeres	Intervalo coito-tratamiento (horas)	Eficacia estimada %
Piaggio, von Hertzen	1.644	≤ 24	84*
XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2003 ⁽²³⁾	1.075	25 - 48	92*
(Meta análisis de artículos publicados por WHO en Lancet 1998; 352: 428 y Lancet, 2002; 360: 1803)	636	49 - 72	69*
	188	73 - 96	84*
	126	97 - 120	31*

* En estos estudios se estimó que la ovulación habría ocurrido catorce días antes de la fecha probable de inicio de la siguiente menstruación y la eficacia fue estimada según la probabilidad de embarazo clínico estimada por Trussell y col., para cada día del ciclo. Contraception 1998; 57: 363 (Referencia 22).

este análisis, el método es aún efectivo si se usa hasta 96 horas después del acto sexual, pero su eficacia disminuye drásticamente cuando la administración de LNG se posterga hasta el quinto día después del coito⁽²³⁾. Por lo tanto, se recomienda tomar las píldoras lo antes posible después de la relación sexual.

Es evidente que la eficacia de la AE es menor que la de la anticoncepción hormonal de uso regular que, usada correctamente, previene el embarazo hasta en el 99% de las mujeres que tienen relaciones sexuales frecuentes a lo largo de todo un año⁽²⁴⁾.

4. Mecanismos de acción

La mayor parte de las investigaciones que aportan información sobre el mecanismo de acción de la AE con LNG se han publicado en el primer quinquenio del siglo XXI. Anteriormente a estos estudios sólo se habían propuesto hipótesis, las que se pueden resumir en tres principales: que interfiere con la migración de los espermatozoides, con la ovulación y con eventos posteriores a la fecundación, en especial con la implantación. Sin haber evidencias a favor o en contra, estas hipótesis infiltraron la literatura y llegaron a plasmarse en textos de estudio, documentos oficiales de la Agencia de Alimentos y Drogas de Estados Unidos de Norteamérica y de la industria farmacéutica y en la mente de muchos profesionales.

Desentrañar el mecanismo de acción de la AE es una tarea muy compleja porque el efecto de los esteroides administrados depende de la fase del ciclo menstrual en que se usan y la fertilidad de la mujer varía de acuerdo a la etapa del ciclo menstrual en que se encuentre al momento de tener una relación sexual⁽⁸⁾.

Cinco de los seis días fértiles del ciclo menstrual (83%) se ubican antes de la ovulación, sólo uno (17%) en el día de la ovulación y ninguno después de la ovulación (Figura 1). Por lo tanto, en la gran mayoría de los casos en riesgo, los espermatozoides tienen que esperar entre uno y cinco días en el tracto genital femenino hasta que se produzca la ovulación. Este intervalo ofrece una posibilidad real y concreta para que la AE interfiera con el transporte y la vitalidad de los espermatozoides y/o con el proceso ovulatorio y que prevenga por estos mecanismos el encuentro del óvulo con un espermatozoide en la trompa de Fallopio.

A continuación se describen los estudios más relevantes que ilustran los posibles mecanismos por los que LNG puede prevenir el embarazo. La mayoría fue analizada anteriormente⁽²⁵⁻²⁹⁾.

4.1 Efecto del LNG sobre la migración espermática

El LNG no afecta directamente de un modo adverso la motilidad o capacidad fecundante de los espermatozoides *in vitro*, al menos en las concentraciones que ocurrirían *in vivo*^(30,31). Por otra parte, diversos estudios han confirmado que el LNG actúa sobre las células mucosas del cuello uterino alterando su secreción de un modo que la torna muy viscosa hasta el punto de suprimir totalmente el avance de los espermatozoides a través del moco cervical^(32,33). Kesserü y col.,⁽³⁴⁾ reportaron que la administración de 400µg de LNG, 3-10 horas después del coito, produce una marcada disminución del número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina tres horas después del tratamiento. Aumenta el pH del fluido uterino a las cinco horas

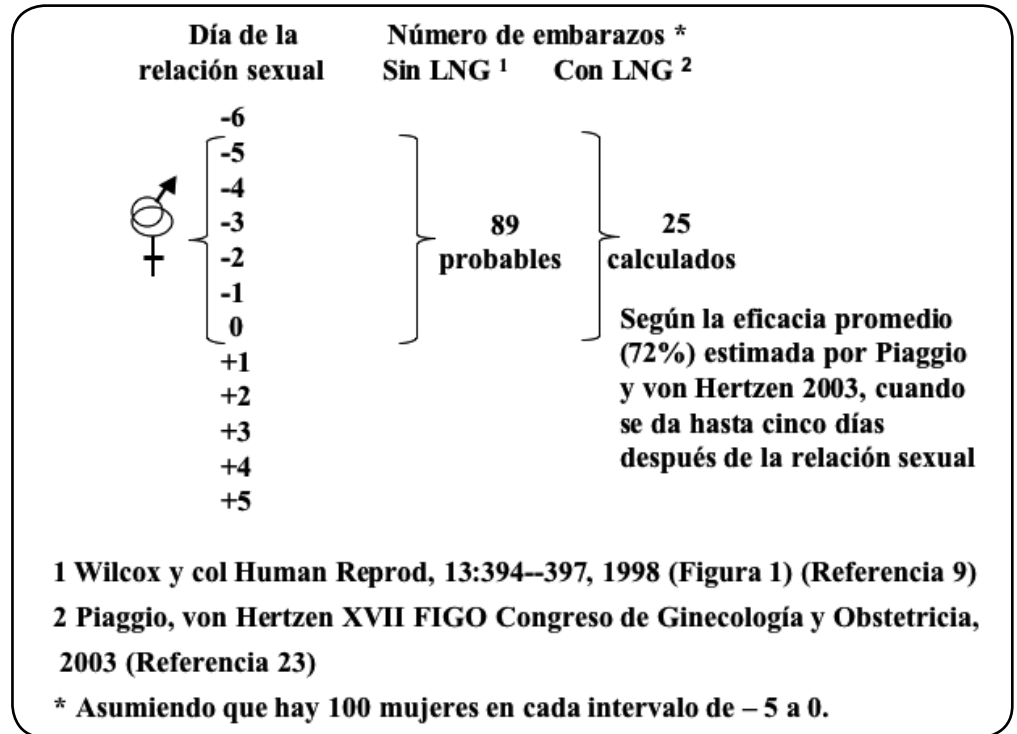


Figura 1. Eficacia anticonceptiva del levonorgestrel (LNG) administrado como anticonceptivo de emergencia hasta cinco días después de la relación sexual.

lo cual inmoviliza a los espermatozoides; y aumenta la viscosidad del moco cervical a partir de las nueve horas impidiendo el paso de más espermatozoides hacia la cavidad uterina. Aunque estas observaciones fueron hechas utilizando el 57% de la dosis que se usa actualmente, son relevantes al modo de acción del LNG usado como AE.

Los espermatozoides pueden conservar su viabilidad y capacidad fecundante hasta por cinco a seis días en las criptas del cuello uterino, donde se forma un reservorio que surte continuamente a la trompa de Fallopio de nuevos espermatozoides durante varios días hasta que se produce la ovulación. Por otra parte, el óvulo necesita ser fecundado pocas horas después de la ovulación para generar un cigoto sano que sea viable más allá de la implantación. Los datos disponibles sobre migración espermática en la mujer, indican que ocurre como en el resto de los mamíferos. Después de una fase rápida y breve en la cual los primeros espermatozoides llegan a la trompa pocos minutos después del coito, hay una fase sostenida en la cual los espermatozoides migran en sucesivas cohortes desde el reservorio cervical hacia la trompa en el curso de varios días. Los únicos experimentos que han evaluado la capacidad fecundante de estas dos poblaciones de espermatozoides revelan que sólo los de la fase sostenida tienen la capacidad de fecundar⁽³⁵⁾. La fase sostenida mantiene en la trompa una población de espermatozoides con capacidad fecundante hasta que se produzca la ovulación ya que después de llegar a la

trompa no se quedan en ella ni persisten viables por mucho tiempo. Algunos pasan directamente a la cavidad peritoneal mientras otros se adhieren al epitelio de la trompa por algunas horas, proceso en el cual adquieren motilidad hiperactivada, después de lo cual pierden en corto tiempo su vitalidad. Mientras se espera que ocurra la ovulación, la población de espermatozoides que se encuentra en la trompa de Fallopio está en constante renovación gracias a nuevos espermatozoides que llegan desde el reservorio cervical. Por lo tanto, para que la fecundación sea posible se requiere que la migración de nuevos espermatozoides desde el reservorio cervical hacia el sitio de fecundación persista hasta que ocurra la ovulación, lo cual no es posible al aumentar la viscosidad del moco cervical.

La eficiencia de la migración espermática para lograr la fecundación en la mujer se puede estimar observando la proporción de óvulos que se fecundan después de tener relaciones sexuales en el período fértil. Alvarez y col.⁽³⁶⁾, lograron recuperar el óvulo de la trompa de veinte mujeres de fertilidad probada, que tuvieron al menos una relación sexual en el período fértil. Sólo diez de estos óvulos estaban fecundados, lo cual indica que en las mejores condiciones, la tasa de fecundación *in vivo* en la especie humana es cercana al 50%. Es decir, si cien mujeres de fertilidad probada tienen relaciones sexuales no protegidas en el período fértil, en sólo cincuenta de ellas ocurriría la fecundación. Si es así en condiciones óptimas, es de suponer que en condiciones no óptimas, vale decir

cuando el LNG está interfiriendo con la migración y función espermática, la tasa de fecundación está probablemente muy comprometida. La interferencia del LNG con la fase sostenida de la migración espermática, demostrada por Kesserü y col.⁽³⁴⁾, podría reducir o anular la probabilidad de que ocurra la fecundación, si es que llega a producirse la ovulación.

4.2 Efectos del LNG sobre el proceso ovulatorio

La posibilidad de que LNG administrado como AE interfiera con el proceso ovulatorio en la mujer ha sido explorada por varios autores utilizando diversos diseños experimentales⁽³⁷⁻⁴²⁾. Estos estudios se resumen en la tabla IV. En la mayoría de los estudios, el LNG fue administrado en distintos días respecto del día del pico de LH (LH+0) en la orina, el cual suele ocurrir en el mismo día de la ovulación y por lo tanto es demasiado tarde para inhibirla. De hecho, los datos indican que dado en ese día, el LNG inhibe la rotura folicular o interfiere con la formación de un cuerpo lúteo sólo en una baja proporción de los ciclos tratados. A modo de ejemplo, cinco de doce casos en el estudio de Hapangama y col.⁽³⁸⁾, y cero de once casos en el estudio de Durand y col.⁽³⁹⁾. En algunos casos se intentó administrar el LNG dos días antes del pico de LH (LH-2) pero es difícil acertar y es casi imposible determinar en cuántos casos se logró. En el estudio de Durand y col.⁽³⁹⁾, el LNG usado en el día diez del ciclo menstrual inhibió la ovulación en doce de quince mujeres y en las otras tres se postergó la ovulación más allá del límite máximo de

los seis días que pueden esperar los espermatozoides al óvulo. Después de administrarlo presuntamente entre LH-2 y LH-4 se observó rotura folicular y niveles significativamente disminuidos de progesterona en la fase lútea en 8 de 8 casos. En el estudio de Marions y col.⁽⁴⁰⁾, el tratamiento con LNG en LH-2 suprimió el pico de LH en 5 de 5 casos, no se determinó si hubo o no hubo rotura folicular, pero se detectó fase lútea de características normales en los 5 casos. Posteriormente perfeccionaron el diseño del estudio, agregando evaluación ecográfica del foliculo, y confirmaron que en 7 de 7 casos el tratamiento con LNG suprimió la ovulación⁽⁴¹⁾. Croxatto y col.⁽⁴²⁾ administraron LNG cuando el foliculo dominante tenía 12-14mm, 15-17mm o 18mm de diámetro en un diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo. En este estudio, el tratamiento con LNG coincidiendo con folículos de 12-14mm o de 15-17mm suprimió la ovulación y/o provocó disfunción ovulatoria en 17/18 y 16/22 ciclos respectivamente. La proporción de ciclos en los cuales se observó ausencia de rotura folicular ecográfica o ausencia del pico preovulatorio de gonadotrofinas en los cinco días siguientes al tratamiento disminuyó a 8/17 cuando la administración de LNG coincidió con folículos \geq de 18 mm (Figura 2).

La conclusión que emerge de estos estudios es que LNG administrado durante la fase folicular tiene la capacidad de interferir con el proceso ovulatorio, ya sea suprimiendo el pico de LH, la rotura folicular o la luteinización, lo cual parece depender del momento en que se administra. No se ha evaluado su posible

Días del ciclo relativos a la ovulación	Diámetro folicular	Interferencia (%) con la ovulación ¹
-6	-	
-5	13.8	} LNG 94 %
-4	15.5	
-3	17.2	} LNG 91 %
-2	18.9	
-1	20.1	} LNG 47 %
0	0.13	
+1	+1	
+2	+2	Interferencia \bar{x} : 77%
+3	+3	
+4	+4	
+5	+5	

1 Croxatto y col., Contraception 2004; 70: 442-50. (Ref. 42)

Figura 2. Efecto del levonorgestrel (LNG) administrado en la fase folicular sobre la ovulación.

Tabla IV. Efecto de levonorgestrel sobre la ovulación.

Referencia	Dosis	Grupo () y día del tratamiento estudiados	Grupo () y número de ciclos	Controles	Tipo de estudio	Parámetro estudiado	Verificación de ovulación	Grupo () y efecto en ciclo tratado
1) Landgren y col, Contraception 1989; 39: 275-289 ⁽³⁷⁾	1+1+1+1	(1) 2,4,6,8 (2) 9,11,13,15 (3) 11,12,16,19 (4) 16,18,20,22	(1) 17C, 17T (2) 17C, 17T, (3) 18C, 18T (4) 19C, 19T	*	Abierto	Función ovárica**	Perfiles de E2 y P en muestras de sangre*** obtenidas antes, durante y después del tratamiento.	(1) Postergación ovulación en 17/17 (2) Insuficiencia lútea en 10/17 (3) Insuficiencia lútea en 11/18 (4) Función ovárica normal
2) Hapangama y col., Contraception 2001; 63: 123-129 ⁽³⁸⁾	1 +1	(1) LH-4 a LH+1	(1) 12C, 12T	**	Doble ciego	Ocurrencia de pico de LH y ovulación	Perfiles de E3G, LH y P3G en muestras diarias de orina.	(1) Aumento longitud ciclo por postergación de pico de LH en 5/12, supresión progesterona en 2/12?
3) Durand y col, Contraception 2001; 64: 227-234 ⁽³⁹⁾	1+1	(1) 10 (2) Pico LH (3) LH+ 2 (4) FF tardía	(1) 15C, 15T (2) 11C, 11T (3) 11C, 11T (4) 8C, 8T	*	Ciego	Ocurrencia de ovulación	LH en orina y suero. Ecografía desde pico LH en orina hasta verificar ovulación.	(1) Inhibición de ovulación en 12/15. (2, 3 y 4) No modificó día de la ovulación. (4) Niveles de P significativamente disminuidos en fase lútea en 8 de 8.
4) Marions y col, Obstetrics and Gynecology 2002, 100: 65-71 ⁽⁴⁰⁾	1+1	(1) LH -2 (2) LH+2	(1) 5C, 5T (2) 5C, 5T	*	Abierto	Ocurrencia de pico de LH y ovulación	Ecografías seriadas desde día 10 y perfiles de LH, E3G, P3G y creatinina en muestras de orina.	(1) Supresión de pico LH, en 5/5 (1 y 2) Concentraciones de E3G y P3G iguales a controles. (2) Perfil LH semejante a controles
5) Marions y col, Contraception 2004, 69: 373-377 ⁽⁴¹⁾	1+1	(1) LH -2	(1) 7C, 7T	*	Abierto	Ocurrencia de ovulación y razón hormonas/creatinina	Ecografías seriadas desde día 10 y perfiles de LH, E3G, P3G y creatinina en muestras de orina.	(1) Inhibición, reducción o retardo de pico LH en 7/7. Supresión de ovulación en 7/7 Alteración de la secreción de P4 y supresión de pico E1 en 7/7.
6) Croxatto y col., Contraception 2004, 70: 442-450 ⁽⁴²⁾	1 +1	Coincidente con (1) Folículo 12-14mm (2) Folículo 15-17mm (3) Folículo ≥ 18mm	(1) 18C, 18T (2) 22C, 22T (3) 16C, 17T	**	Doble ciego	Ocurrencia de ovulación 5 días post tratamiento Disfunción folicular según perfiles FSH, LH, E2 y P.	Ecografías seriadas desde día 8 Perfiles de LH, E2 y P en muestras de sangre obtenidas antes, durante y después del tratamiento	Supresión de ovulación y/o disfunción ovulatoria en (1) 17/18 (2) 16/22 (3) 8/17

C: ciclo control, T: ciclo tratado, E3G: Estrona-3-glucuronido, P3G: Pregnanol-3-glucuronido, * Ciclo basal de las mismas mujeres, ** Primer o tercer ciclo de las mismas mujeres ordenados al azar dejando un ciclo de descanso entre ambos, *** Según perfiles de E2 y P de acuerdo a clasificación de Landgren y Diczfalusy. Contraception 1980; 21: 87-113.

interferencia con otros componentes críticos del proceso ovulatorio, como son la maduración del oocito y la expansión del cúmulo oósforo.

4.3 Efectos del LNG sobre el endometrio

Varios grupos han investigado si LNG altera parámetros endometriales que podrían interferir con la receptividad⁽²⁵⁻²⁹⁾. Esta es una aproximación indirecta que difícilmente puede resolver la cuestión pues no está claro aún cuáles son los determinantes celulares y moleculares de la receptividad endometrial en la mujer. En estos estudios se examinaron biopsias de endometrio obtenidas a distintos tiempos después del tratamiento o en el período receptivo^(37,39,40,43-45). Sólo se encontraron mínimas diferencias en los parámetros morfológicos y moleculares examinados en comparación con los ciclos controles de las mismas mujeres sin que se llegue a concluir que lo alteren de un modo inequívoco que pudiera interferir con la implantación del blastocisto (Tabla V). En el estudio de Durand y col.⁽³⁹⁾, se analizaron 24 biopsias de endometrio obtenidas en ciclos controles o tratados con LNG, en los que no se inhibió la ovulación. No se encontró alteración morfológica alguna al comparar ciclo control y tratado en la misma mujer. Marions y col.⁽⁴⁰⁾, examinaron biopsias de endometrio obtenidas en el período de receptividad endometrial en tres mujeres que recibieron LNG en LH-2 y en cuatro que lo recibieron en LH+2. Analizaron ocho parámetros morfométricos al microscopio de luz, uno morfológico al microscopio

electrónico de barrido y cinco parámetros moleculares por inmunohistoquímica y uno por citoquímica. Casi sin excepción, ninguno de estos parámetros mostró diferencias con lo observado en las biopsias obtenidas en los ciclos controles de los mismos sujetos. Durand y col.⁽⁴⁴⁾, examinaron treinta biopsias obtenidas en ciclos ovulatorios controles o tratados con LNG antes (LH -4 a -2), durante o después del pico de LH. Solamente en 3/8 ciclos tratados antes del pico de LH, se observó una disminución en la expresión de glicodelina en comparación con los ciclos controles. En un estudio reciente Vargas y col.⁽⁴⁵⁾, estudiaron la expresión génica endometrial en siete ciclos tratados con placebo y en siete ciclos tratados con LNG al día siguiente de la ovulación en las mismas mujeres. Las biopsias de endometrio se obtuvieron siete u ocho días después del pico de LH. Observaron que el LNG cambia el nivel de un número mínimo de transcritos de ARNm en comparación con los controles (Figura 3). Por la naturaleza, intensidad y dirección de estos cambios, es muy improbable que afecten negativamente la receptividad endometrial. Los resultados de estos estudios confirman que el LNG no interfiere con el desarrollo progestacional del endometrio. Esto no es sorprendente ya que desde un punto de vista fisiológico y farmacológico, parece muy improbable que la administración de esta progestina altere el proceso que normalmente es inducido por la progesterona al actuar sobre el endometrio que ha proliferado. Sólo dos publicaciones^(37,43), fruto de observaciones hechas en mujeres que tomaron una sobredosis de LNG,

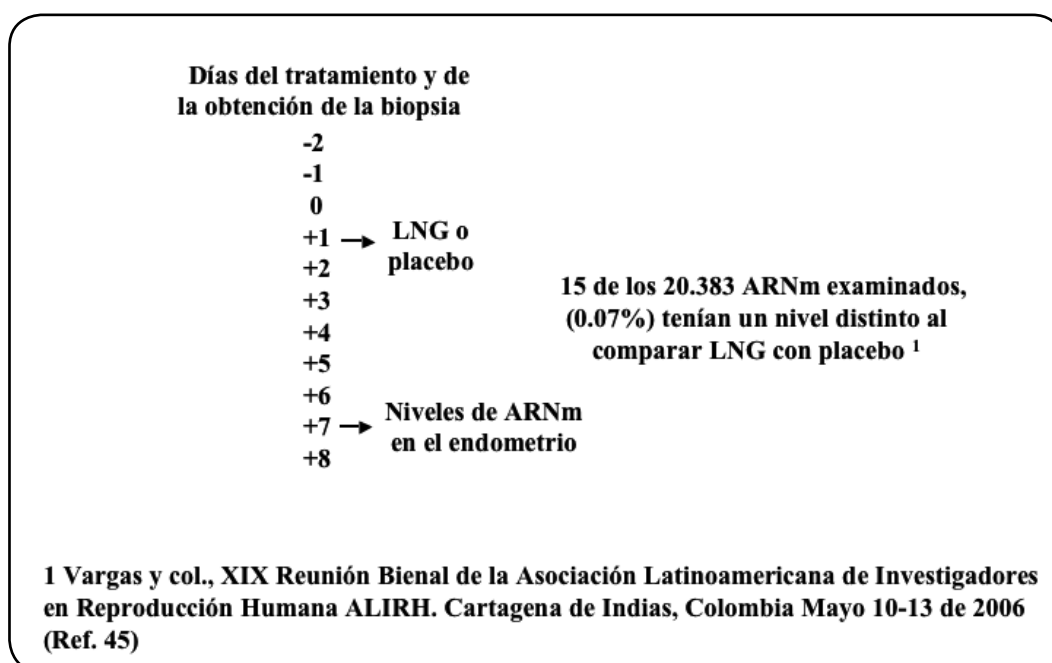


Figura 3. Efecto del levonorgestrel administrado después de la ovulación sobre la expresión génica endometrial.

Tabla V. Efecto de levonorgestrel sobre endometrio.

Referencia	Dosis 0.75mg x	Grupo () y día del tratamiento	Grupo () y número de ciclos estudiados	Controles	Tipo de estudio	Parámetro estudiado	Obtención de biopsia	Grupo () y efecto en ciclo tratado
1) Landgren y col, Contraception 1989; 39: 275-289 ⁽³⁷⁾ .	1+1+1+1	(1) 2,4,6,8 (2) 9,11,13,15 (3) 11,12,16,19 (4) 16,18,20,22	(1) 5C, 4T (2) 5C, 4T, (3) 5C, 6T (4) 6C, 6T	*	Abierto	Número glándulas Diámetro glándulas Altura epitelio glandular	Días 20 - 22 del ciclo	(1 y 2) Alteraciones compatibles con inhibición o retardo de ovulación (3 y 4) cambios sutiles
2) Durand y col, Contraception 2001; 64: 227-234 ⁽³⁹⁾ .	1+1	(1) Pico LH (2) LH+2 (3) FF tardía	(1) 10C, 10T (2) 11C, 11T (3) 3C, 3T	*	Análisis Biopsias en ciego	Número glándulas Edema estroma Arterias espiraladas	Día LH+9	(1, 2 y 3) Tratados = a controles
3) Ugosai y col, Contraception 2002; 66: 433-437 ⁽⁴³⁾ .	3-4+1-2	(1) 7 (2) 14 (3) 20 (4) 8 (5) 20	(1) 1T (2) 1T (3) 1T (4) 1C (5) 1C	**	Abierto	Cilios Microvellosidades Secreción	Día 4 post tratamiento	(1, 2 y 3) < Cilios < Microvellosidades < Secreción
4) Marionis y col, Obstet Gynecol 2002, 100: 65-71 ⁽⁴⁰⁾ .	1+1	(1) LH -2 (2) LH+2	(1) 5C, 3T (2) 5C, 4T	*	Abierto	Morfología de glándulas Expresión de integrinas α 4 y β 3, ciclooxigenasas 1 y 2, receptores de P y lectina DBA, pinópodos	Día LH + 6 - 8	(1) < Cox 2 en 1/3 (2) Retardo glándulas en 1/4 < Cox 2 en 2/4. (1 y 2) Glándulas, integrinas receptores de P, lectina y pinópodos= a controles.
5) Durand y col, Contraception 2005, 71: 451-457 ⁽⁴⁴⁾ .	1+1	(1) LH -4 a -2 (2) Pico LH (3) LH+2	(1) 8C, 8T (2) 11C, 11T (3) 11C, 11T	*	Análisis Biopsias en ciego	Expresión de Glicodelina	Día LH + 9	(1) Disminución de la expresión de Glicodelina en 3/8. (2 y 3) Diferencias sutiles entre controles y tratados.
6) Vargas y col, Alirh ⁽⁴⁵⁾ .	2	(1) Día 1 post ovulación	(1) 8C, 8T	*	Tratamiento y análisis de biopsias en doble ciego	LH y P plasmática, ecografía, histología y patrón de expresión génica en período de receptividad	Día LH + 7- + 8	(1) LH, P e histología = a controles Administración postovulatoria de LNG cambia el nivel de un número mínimo de transcritos de ARNm.

C: ciclo control, T: ciclo tratado, * Ciclo basal de las mismas mujeres, ** Ciclo basal de otras mujeres.

describen alteraciones endometriales. Landgren y col.⁽³⁷⁾, observaron alteraciones compatibles con la inhibición o retardo de la ovulación en las mujeres que recibieron LNG 750 µg x 4 veces en días alternados en la fase folicular temprana o media. Ugocsai y col.⁽⁴³⁾, reportan diferencias entre el endometrio de una mujer tratada con sobredosis de LNG cuyo endometrio se examinó en la fase lutea en comparación con el de otras dos mujeres que no recibieron tratamiento. En conclusión, los resultados de estos estudios, realizados en la mujer, no avalan científicamente que LNG administrado en las dosis que se usan como AE produce cambios en el endometrio que interfieren con la implantación.

4.4 Estudios en modelos animales

El uso de modelos animales para examinar el efecto de drogas sobre etapas críticas del proceso reproductivo que no se pueden examinar en la mujer por limitaciones éticas y logísticas pone al descubierto las formas y latitudes de interacción de la droga con los procesos fisiológicos, pero hay que ser cuidadoso a la hora de extrapolar los resultados a la mujer. Müller y col.⁽⁴⁶⁾, examinaron el efecto de LNG sobre la ovulación, la fecundación y la implantación en la rata. Para esto administraron LNG en distintos momentos del ciclo estral o de la preñez temprana. Observaron que LNG inhibió total o parcialmente la ovulación dependiendo del momento del tratamiento y de la dosis administrada, en tanto que las mismas dosis no interfirieron con la fecundación ni con la implantación. Por lo tanto, en la rata, la administración post coital de LNG en dosis más altas que las usadas como AE en la mujer, y que son capaces de inhibir la ovulación, no interfieren con el desarrollo preimplantacional ni con la implantación.

Ortiz y col.⁽⁴⁷⁾, utilizaron la mona Cebus apella para examinar el efecto del LNG sobre la ovulación y sobre la tasa de embarazo utilizando un diseño en el cual cada hembra fue su propio control, siendo tratada con LNG en dos ciclos y con placebo en otros dos, con ciclos de descanso entremedio, y siendo la secuencia determinada en forma aleatoria. Cada vez que una mona se preñaba se le interrumpía el embarazo con una inyección de mifepristona y volvía a ingresar al estudio hasta completar los cuatro ciclos del estudio. En el primer experimento, se administró LNG 750 µg o vehículo una o dos veces por vía oral o subcutánea dentro de las primeras 24 h después del coito, el que en esta especie ocurre muy próximo a la ovulación. La administración post coital de LNG, cuando se presumía que ya había ocurrido la fecundación tenía

por objeto determinar si el tratamiento podía interferir con etapas posteriores a la fecundación, incluyendo la implantación. La tasa de embarazos (54%) fue idéntica en los ciclos tratados con vehículo o con LNG, descartándose de este modo que interfiera con la implantación. En un segundo experimento, se inyectó dos veces LNG 750 µg o vehículo, en la fase folicular, coincidiendo con folículos menores o mayores de 5 mm de diámetro. En esta mona los folículos pueden alcanzar hasta 8 mm de diámetro antes de ovular⁽⁴⁸⁾. El LNG inhibió o retrasó la ovulación sólo cuando el tratamiento coincidió con un folículo <5 mm diámetro. Los autores concluyeron que en la mona Cebus, el LNG puede inhibir o retrasar la ovulación pero no puede prevenir que se establezca el embarazo cuando ya se ha producido la fecundación.

4.5 Eficacia anticonceptiva del LNG administrado antes o después de la ovulación

En un estudio realizado en Australia⁽⁴⁹⁾ se diagnosticó con ayuda de determinaciones hormonales en qué etapa del ciclo se encontraban 99 mujeres en el momento de tomar LNG como anticonceptivo de emergencia. Diecisiete de las noventa y nueve mujeres habían tenido una relación no protegida hacia el final del periodo fértil (días -2 a 0) y tomaron LNG dos días después de la ovulación. Tres de ellas se embarazaron (Figura 4). De acuerdo a la tabla de Wilcox⁽⁸⁾, si no hubieran tomado LNG debían embarazarse tres o cuatro de estas 17 mujeres. Por otra parte 34 mujeres que tuvieron relación sexual en el periodo fértil tomaron LNG antes de la ovulación. En ellas se esperaba cuatro o cinco embarazos si no hubieran usado LNG y no se produjo ninguno. Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que la administración post coital de LNG prevenga el embarazo interfiriendo con eventos que ocurren después de la fecundación. Al mismo tiempo sugieren que las fallas del método se producen precisamente cuando la administración de LNG es tardía y ya no puede interferir con la fecundación (Figura 5).

4.6 Dudas remanentes

Con frecuencia algunos sostienen que la eficacia del LNG para interferir con el proceso ovulatorio no da cuenta de todos los embarazos que previene pues interfiere con la ovulación en el 77% (Figura 2) de los casos mientras previene hasta el 85% de los embarazos esperados. De los dos datos que se contrastan, el de la ovulación es preciso y basado en mediciones objetivas, mientras el otro, como se

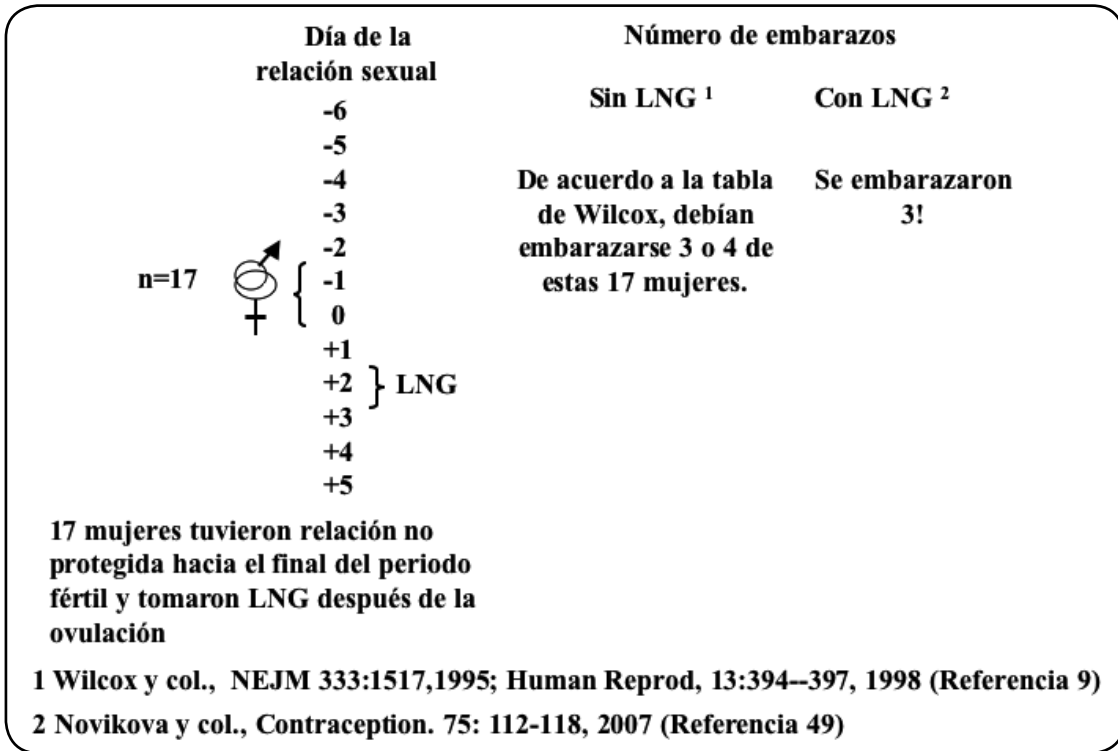


Figura 4. Eficacia anticonceptiva del levonor-gestrel administrado después de la ovulación.

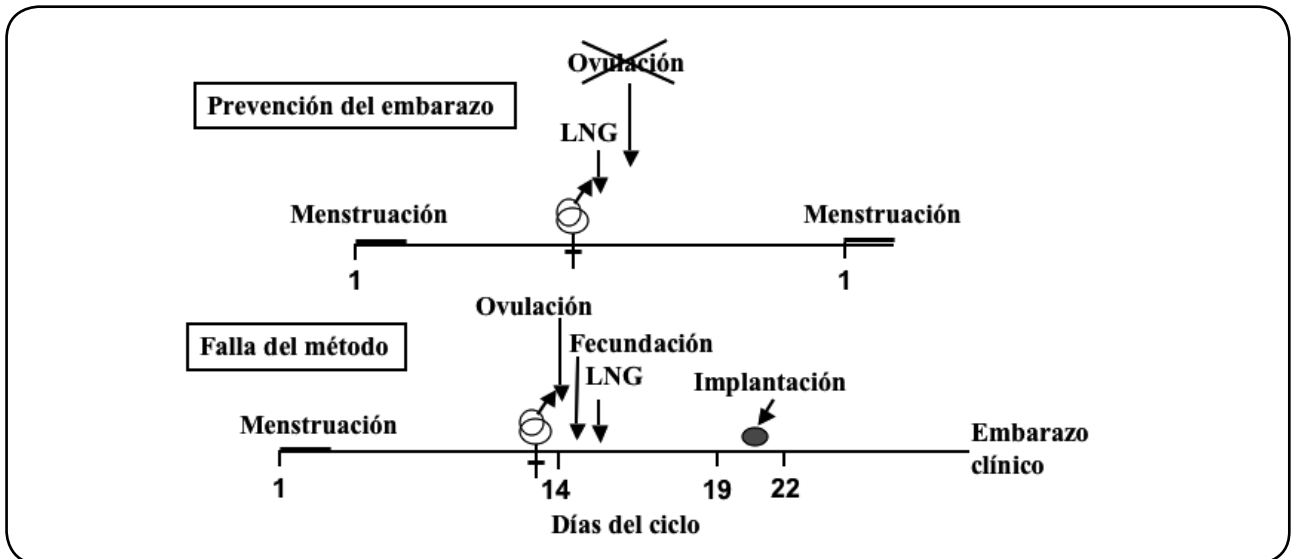


Figura 5. Se ilustra en forma esquemática cómo es que levonorgestrel (LNG) usado como anticonceptivo de emergencia previene algunos embarazos pero no los previene todos. En la parte superior se ilustra que después de tener una relación sexual en el período fértil del ciclo, la mujer toma prontamente LNG, lo que suprime la ovulación y por este mecanismo previene el embarazo. En la parte inferior se ilustra que después de tener una relación sexual en el periodo fértil del ciclo y muy cercano a la ovulación, la mujer toma el LNG, luego que ha ocurrido la ovulación y la fecundación. Tomado en este momento ya no interfiere con los procesos que siguen, la mujer experimenta atraso menstrual y se establece un embarazo clínicamente reconocible.

explicó anteriormente es una mera estimación muy incierta cuyo rango fluctúa en la literatura entre 60 y 85%. Claramente el argumento basado en esta comparación carece totalmente de rigor metodológico

y es inaceptable como evidencia científica de que el LNG tendría un efecto sobre procesos posteriores a la fecundación.

Dado que el LNG aun mantiene algo de eficacia

anticonceptiva cuando se administra entre 96 y 120 horas después de la relación sexual se argumenta que actuaría sobre procesos posteriores a la fecundación. No obstante los datos de Wilcox y col.⁽⁹⁾, muestran que el intervalo máximo teórico entre coito y ovulación es de seis períodos de 24 horas, por lo que en esos casos los espermatozoides tienen que esperar hasta 144 horas desde la eyaculación hasta que se produce la ovulación. Por lo tanto no se puede descartar que aun en esos casos haya una ventana de efectividad que permite actuar al LNG previo a la fecundación.

Hasta ahora no se ha realizado el experimento crucial en mujeres que han tenido una relación sexual desprotegida en el período fértil y que solicitan AE. Luego de constatar ecográficamente que han ovulado y que se presume que la fecundación tendría que haber ocurrido se asignan aleatoriamente a un grupo que recibe LNG o a otro que recibe placebo en un formato doble ciego. La comparación del número de embarazos en ambos grupos permitiría determinar categóricamente si el LNG interfiere o no con procesos posteriores a la fecundación o incluso si los facilita. A falta de este experimento, que no es posible realizar por razones de orden ético, algunos sostienen que aun no se puede descartar definitivamente que el LNG tenga algún efecto que haga perder viabilidad al embrión humano, aun cuando el grueso de la evidencia es abrumadoramente contrario a esta posibilidad. Sobre esta base algunos sostienen que aun no se puede descartar “el posible efecto abortivo del LNG”. Desde que las investigaciones científicas publicadas a partir del 2001 fueron acumulando progresivamente evidencia de que el LNG no es abortivo algunos han abusado extensamente de este argumento para justificar su postura antagónica a la AE⁽⁵⁰⁾. El desarrollo científico en esta área obligó aun a los más recalcitrantes a dejar de afirmar categóricamente, como lo habían hecho en los primeros años, que el LNG es abortivo. Ahora usan el argumento de que “es posible que lo sea”.

En biología todo es posible como lo atestigua el hecho de que cada característica de lo biológico tiene a lo menos una excepción conocida. Por ello el argumento del “posible efecto abortivo del LNG” no pasa más allá de constatar que a nuestra razón no le queda más que admitir que alguna vez o nunca –ambas con el mismo peso– podría ocurrir el hecho, ya que la pura razón no puede negarlo ni afirmarlo a priori. Lo que deja más en claro que el argumento del “posible efecto abortivo” no tiene peso es que lo mismo se puede decir de cualquier droga que se usa en Medicina, sea ésta para tratar una infección,

un dolor, la diabetes, la hipertensión o cualquier otra afección. El “posible efecto abortivo” de todas ellas es posible por cuanto no se ha demostrado empíricamente que lo sean o no lo sean, ni puede la razón negarlo ni afirmarlo *a priori*, pero está claro que su efecto farmacológico habitual es otro.

5. Efectos adversos

Las mujeres que utilizan LNG pueden sentir náusea, dolor de cabeza, mareo, cansancio, sensibilidad en las mamas o experimentar vómito, pero estas molestias son leves o moderadas y rara vez duran más de 24 horas o requieren alguna terapia concomitante para aliviarlas. También puede ocurrir un sangrado o goteo irregular. Se ha sugerido que la administración de las píldoras por vía vaginal podría ser una alternativa para evitar los efectos adversos gastrointestinales. No obstante, los estudios farmacocinéticos indican que la biodisponibilidad del LNG por vía vaginal es un tercio más baja que por la vía oral⁽⁵¹⁾, y no se han publicado estudios de eficacia de LNG administrado por vía vaginal, por lo que por el momento no es una vía de administración recomendable.

No se presentan efectos cardiovasculares asociados al uso de las píldoras de AE, como lo demostró un estudio que evaluó su administración en 73.302 mujeres y 100.615 dosis prescritas sin que se reportaran casos de enfermedad trombo embólica⁽⁵²⁾. No se conocen otros efectos médicos adversos, por lo que no hay riesgos para la salud asociados al uso de píldoras anticonceptivas de emergencia. No se conocen efectos teratogénicos sobre el feto en caso de uso inadvertido durante la fase temprana del embarazo^(53,54).

6. Criterios de elegibilidad de la OMS para la AE con LNG

El LNG no tiene contraindicaciones médicas de acuerdo a la evaluación hecha por el panel de expertos convocado por la OMS⁽²⁵⁾. La historia de enfermedades cardiovasculares severas, de *angina pectoris*, de migraña, y de enfermedades hepáticas severas se han clasificado como categoría 2 (la ventaja de evitar un embarazo no deseado supera los posibles inconvenientes o riesgos de usar el método). En estos casos, el LNG sería la mejor alternativa ya que los progestágenos puros tienen menor efecto sobre el sistema cardiovascular y la función hepática.

Si la mujer está amamantando sería prudente que por las próximas ocho horas reemplazara el pecho por

biberón y se extrajera la leche para descartarla pues podría tener una alta concentración de LNG⁽⁵⁵⁾.

7. Atención y orientación a potenciales usuarias

Es importante asegurarse de que la mujer que solicita AE verdaderamente no desea quedar embarazada, ya que puede tener sentimientos ambivalentes, y además que comprende que es posible que se embarace a pesar de usar este método. Dado que no hay contraindicaciones para su uso, no se requieren evaluaciones de salud como rutina, pero si hay una sospecha fundada de que la mujer podría estar embarazada conviene descartarlo antes de administrar la AE⁽⁵³⁾.

Las mujeres deben ser informadas sobre los posibles efectos colaterales y cómo manejarlos y que si se produce vómito dentro de dos horas después de haber tomado las píldoras, hay que repetir la dosis. También deben saber que la AE no protege de un embarazo si se repite el contacto sexual sin protección en los días o semanas siguientes. Después de usar la AE, la próxima regla puede adelantarse, atrasarse o llegar en el día esperado. Se aconseja que la mujer vuelva a control si experimenta un retraso menstrual de más de una semana; si tiene algún motivo para preocuparse; o lo antes posible después del período menstrual para recibir orientación sobre anticoncepción regular. Si el método falla y se embaraza, no hay razones para temer que la AE perjudicará al feto⁽⁵⁶⁾.

La orientación sobre otros métodos anticonceptivos es importante, pero no debe ser un requisito para entregar o prescribir la anticoncepción de emergencia. La anticoncepción regular puede iniciarse inmediatamente después de usar la AE si se trata de métodos de barrera, o en el próximo período menstrual de acuerdo al método elegido.

Se considera también que, dada la situación de emergencia en que se necesita el método y no teniendo contraindicaciones, las mujeres pueden usarlo sin necesidad de prescripción por parte del personal de salud⁽⁵³⁾. Aunque, el uso repetido no es aconsejable porque la AE es menos efectiva que los métodos anticonceptivos de uso regular, no hay contraindicación para usarla nuevamente, si es necesario.

La AE no previene las infecciones que pueden transmitirse a través del coito, incluyendo el VIH. Por ello, en casos de violación y en otras situaciones de riesgo deben tomarse las medidas terapéuticas específicas para proteger de la infección.

8. Conclusiones

El conjunto de resultados obtenidos en la mujer, en la rata y en la mona indica fuertemente que el LNG administrado como AE previene el embarazo interfiriendo con procesos previos a la fecundación y no da sustento alguno a la hipótesis de que pueda hacerlo interfiriendo con la implantación del embrión. Esto explicaría que la eficacia del método para prevenir potenciales embarazos, estimada por diversos estudios, fluctúa entre 60 y 79% y que falle en prevenirlos entre 40% y 21%.

Podemos concluir que, cuando la mujer toma la AE en un momento de su ciclo menstrual en que aun puede interferir con la función de los espermatozoides o con la ovulación, previene la fecundación. Si la toma cuando ya es muy tarde para ejercer estas acciones, el método falla y la mujer se embaraza si es que ese ciclo era fértil (Figura 5). Esto explica que sea menos eficaz que los métodos anticonceptivos modernos cuyo uso se inicia mucho antes de la ovulación, y es una de las razones para recomendar su uso solamente en la situación de emergencia que se presenta después de una relación sexual no protegida, ya que en este momento no hay otras alternativas anticonceptivas

BIBLIOGRAFÍA

- McLean JM, Van Vagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. III The role of estrogens. *Am J Obst Gynecol* 1966; 96: 804-15.
- Haspels AA. Interception. Postcoital estrogens in 3.016 women. *Contraception* 1976; 14: 375-81.
- Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinylestradiol and dlnorgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977; 28: 932-6.
- World Health Organization Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. On behalf of the Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.
- Von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Oyunbileg A, Wu S, Cheng W, Ludicke F, Pretnar-Davorec A, Kirkman R, Mittal S, Khomassuridze A, Apter D, Peregoudov A. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1.803-10.

7. Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng I, Ding J, Jing X, Ng EHY, Ho PC. A randomized trial to compare 24h versus 12h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception *Human Reprod.* 2005; 20: 307-11.
8. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 1.517-21.
9. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post ovulatory ageing of the oocyte and embryo failure *Human reproduction* 1998; 13: 394-7.
10. Espinos JJ, Rodríguez-Espinosa J, Senosiain R, Aura M, Vanrell C, Gispert M, Vega C, Calaf J. The role of matching menstrual data with hormonal measurements in evaluating effectiveness of postcoital contraception. *Contraception* 1999; 60: 243-7.
11. Espinos-Gómez JJ, Senosian R, Mata A, Vanrell C, Bassas LI, Calaf J. What is the seminal exposition among women requiring emergency contraception? A prospective observational comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* En línea desde el 8 de Junio 2006.
12. Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner MJ. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of contraception. *Contraception* 2004; 69: 79-81
13. Trussell J, Ellertson C, von Hertzen H, Bigrigg A, Webb A, Evans M, Ferden S, Leadbetter C. Estimating the effectiveness of emergency contraception pills. *Contraception* 2003; 67: 259-65.
14. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 607-702.
15. Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E and Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1.307-13.
16. Stirling A, Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception-how reliable is the data? *Contraception.* 2002; 66: 19-22.
17. Severi FM, Bocchi C, Florio P, Cobellis L, Ignacchiti E, Petraglia F, Transvaginal ultrasonography in women receiving emergency contraception. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1.074-7.
18. Croxatto HB, Salvatierra AM, Fuentealba B, Leiva L. Follicle stimulating hormone-granulosa cell axis involvement in the antifolliculotrophic effect of low dose mifepristone (RU486)”. *Hum. Reprod.* 1995; 10: 1.987-91.
19. Rodrigues I, Grou F, Joly J. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 531-7.
20. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.
21. Dixon GW, Schlesselman JJ, Howard WO, Blye RP. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *J Am Med Assoc,* 1980; 244: 1.336-39.
22. Trussell J, Rodríguez G, Ellerston C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception,* 1998; 57: 363-9.
23. Piaggio G, von Hertzen H. Effect of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception. XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2-7 November 2003, Santiago, Chile.
24. World Health Organization, Reproductive Health and Research. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edition. Geneva, 2003. www.who.int/reproductive-health.
25. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle 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* 2001; 63: 111-21.
26. Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mechanism of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68: 1.095-8.
27. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update,* 2004; 10: 341-8.
28. Croxatto HB, Ortiz ME. Mecanismo de acción del levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69: 157-62.
29. Croxatto HB, Ortiz ME. Cómo y cuándo el levonorgestrel previene el embarazo cuando se administra como anticonceptivo de emergencia. *Población y Salud en Mesoamérica.* Revista electrónica publicada por el Centro Centroamericano de Población Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/> 2007; 4: artículo 3.
30. Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66: 453-7.
31. Bahamondes L, Nascimento JAA, Munuce MJ, Fazano F, Faundes A. The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception* 2003; 68: 55-9.
32. Brache V, Faundes A, Johansson E, Álvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985; 31: 261-73.
33. Croxatto HB, Díaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebersperger C, Brandeis A. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception* 1987; 36: 193-201.
34. Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in

- postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24.
35. Croxatto H.B. Gamete Transport. Cap. 18. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z. (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. New York, USA: Lippincot-Raven, 1996; pp 386-402.
 36. Álvarez F, Brache V, Fernández E, Guerrero B, Guiloff E, Hess R, Salvatierra AM, Zacharías S. New insights on the mode of action of intrauterine contraception devices in women. *Fertil Steril* 1988; 49: 768-73.
 37. Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39: 275-89.
 38. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
 39. Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
 40. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
 41. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7.
 42. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Álvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. 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.
 43. Ugocsai G, Rozsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002; 66: 433-7.
 44. Durand M, Seppala M, Cravioto MC, Koistinen H, Koistinen R, González-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71: 451-7.
 45. Vargas M Tapia A1, Henríquez S1, Quezada M1, Reyes P1, Cárdenas H1, Noe G2, Salvatierra A2, Gangi L3, Monroe D3, Velásquez L1, Croxatto HB2 Efecto de la administración postovulatoria de levonorgestrel sobre el perfil de expresión de 20.383 genes durante el período de receptividad endometrial analizado por microarreglos de ADN. XIX Reunión Bional de la Asociación latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana ALIRH. Cartagena de Indias, Colombia Mayo 10-13 de 2006.
 46. Muller AL, Lladós C, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-9.
 47. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes M, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1.352-56.
 48. Ortiz RE, Ortiz AC, Gajardo G, Zepeda AJ, Parraguez VH, Ortiz ME, Croxatto HB. Cytologic, hormonal, and ultrasonographic correlates of the menstrual cycle of the New World Monkey *Cebus apella*. *Am J Primatol* 2005; 66: 233-44.
 49. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser, IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-18.
 50. Davidoff F, Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *JAMA* 2006; 296: 1775-8.
 51. 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; 71: 197-201.
 52. Vasilaskis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59: 79-83.
 53. International Planned Parenthood Federation (IPPF). Emergency contraception. In: *Medical and Service Delivery Guidelines for Family Planning*, 2nd ed. London, IPPF, 1997.
 54. World Health Organization. *Emergency Contraception: a guide for service delivery*. Geneva, 1998.
 55. Díaz S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception* 2002; 65: 39-46.
 56. De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertil Steril* 2005; 84: 296-9.