

REVISIÓN DE TEMA

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

Beatriz Elena Preciado Franco*

RESUMEN

La anticoncepción de emergencia es la administración de un tratamiento luego de un coito no protegido con el fin de evitar un embarazo. En el artículo se hace una revisión de la literatura del tema incluyendo la anticoncepción postcoital continua, la anticoncepción postcoital de emergencia o "Píldora de la mañana siguiente" introducida por Yuzpe (100 ug de etinil estradiol y 500 ug de Levonorgestrel cada 12 horas por 2 dosis administrados dentro de las primeras 72 horas postcoito) así como otros métodos de eficacia variable como el mifepristone (RU 486), dispositivo intrauterino, danazol y levonorgestrel. Se analizan los mecanismos de acción postulados especialmente la alteración en la implantación conocida como intercepción, considerada como el principal mecanismo de acción de la anticoncepción postcoital de emergencia. Finalmente se sumarizan las recomendaciones de la American College of Obstetrics and Gynecology sobre anticoncepción de emergencia basadas en la evidencia.

PALABRAS CLAVES: ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL DE EMERGENCIA, MÉTODO DE YUZPE, ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL.

SUMMARY

Emergency contraception (EC) is the administration of a treatment after an unprotected sexual intercourse in order to prevent unwanted pregnancy. This article reviews the literature about EC including Continuous Postcoital Contraception, Emergency Postcoital Contraception of the "morning-after pill" introduced by Yuzpe (Ethinyl Estradiol 100 ug and Levonorgestrel 500 ug q 12 hours x2, within 72 hours), and other methods with varying efficacy like mifepristone (RU 486), intrauterine device, Danazole and Levonorgestrel. The postulated mechanisms of action are analyzed, especially the alteration in implantation known as interception, thought to be the main mechanism of action of the emergency postcoital contraception. The evidence-based recommendations of the American College of Obstetrics and Gynecology are summarized at the end of the review.

KEY WORDS: EMERGENCY POSTCOITAL CONTRACEPTION, EMERGENCY CONTRACEPTION, YUZPE.

INTRODUCCIÓN

La anticoncepción de emergencia o anticoncepción postcoital ha sido uno de los temas más controvertidos en cuanto a métodos de planificación familiar. La polémica nace debido a que algunos grupos católicos no están de acuerdo con este método, argumentando que se trata de abortivos, pues según el concepto de la Corte Constitucional, la vida comienza desde el momento de la fecundación, por lo tanto el hecho de evitar la implantación podría configurarse como un aborto.

Debido a que no es posible determinar el modo de acción definitivo en cada paciente (ovulación, fecundación o implantación), la polémica de que tan ilegal es, sigue abierta¹

Por qué es importante la anticoncepción de emergencia? Estudios llevados a cabo en E.U. y Canadá, entre mujeres adolescentes y estudiantes universitarias, revelan que el 80% de ellas tienen su primera relación

* Residente de Ginecoobstetricia, Instituto de Ciencias de la Salud CES.

sexual sin ningún tipo de protección contra el embarazo. La capacidad de proveer a estas mujeres un método anticonceptivo "después del acto" para prevenir embarazos no deseados es, por lo tanto, una necesidad absoluta para incluirlo en nuestro armamentario disponible de métodos anticonceptivos como prevención primaria.²

La violación es un problema social en aumento. Si tenemos en cuenta que la mayoría de las víctimas no están protegidas contra un embarazo no deseado por un método de anticoncepción continua, entendemos que la única opción para estas mujeres sería un método postcoital.

Los embarazos no deseados son muy comunes y en el mundo, alrededor de 50 millones de embarazos son terminados cada año. El número de muertes

anuales por aborto en países en desarrollo se acerca a 70.000/año.

En los EE.UU se ha calculado que con el uso de anticoncepción de emergencia, se podrían prevenir 1 millón de abortos cada año y 2 millones de embarazos no deseados que llegan al término³.

Fallas en los métodos de barrera, tales como la ruptura de un condón, la mala colocación de un diafragma o el uso inadecuado de espermicidas, ocurre frecuentemente. Estos casos realzan la necesidad de un agente postcoital, que funcione eficientemente como una segunda oportunidad de prevenir un embarazo cuando surge una emergencia. Diseñado para prevenir el embarazo luego de una exposición específica, dirigida a prevenir la implantación de un óvulo fertilizado.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda a través de la base de datos del Medline, para localizar artículos relacionados con el tema, publicados en los últimos 20 años. Los artículos revisados son resultados de investigaciones originales, artículos de revisión y publicaciones del ACOG (Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología).

PROBABILIDAD DE CONCEPCIÓN

Al calcular la tasa de embarazos esperada dentro de un grupo de pacientes, hay muchos factores que deben ser tenidos en cuenta: el día de la ovulación con respecto al día de exposición para cada ciclo; la regularidad del ciclo; la posibilidad de que la paciente ya este en embarazo al momento del tratamiento; la posibilidad de mas de un coito no protegido durante el mismo ciclo; el estado ovulatorio del ciclo; la fertilidad de la pareja y la probabilidad de concepción. La concepción puede ocurrir sólo cerca del momento de la ovulación. Sin embargo, el número de días fértiles antes o después de la ovulación es incierto. El Dr.Tietze, publica un trabajo donde calcula la probabilidad de concepción resultante de un solo coito no protegido entre 1 en 50 y 1 en 25. El nivel de

fecundabilidad promedio estaría entre 0.2 y 0.3 por ciclo (2% a 3%), si se asume que la concepción es posible durante 12 - 24 horas por ciclo, y la frecuencia coital es de 2 a 3 veces por semana (7 -11 coitos por ciclo menstrual). Esto es sin tener en cuenta la relación entre el día del coito y la ovulación.

Para este estudio el período promedio dentro del ciclo menstrual durante el cual el coito fértil es posible, se tomó entre 12 - 24 horas, aunque espermatozoides móviles han sido observados en el canal vaginal hasta 96 horas después del último coito y hasta 7 o más días luego de inseminaciones⁴.

Varios investigadores han estimado la probabilidad de embarazo específica para cada día, en relación con el día de la ovulación⁵. Tabla I. Siendo mayor para el día previo a la ovulación, 0.17, lo cual quiere decir que por cada 100 mujeres que tienen coito este día, se espera que 17 queden en embarazo⁵.

Wilcox y cols⁶. realizan un estudio donde sugieren que el período fértil dura alrededor de 6 días, terminando el día de la ovulación. La probabilidad de embarazo va desde 8% desde el día -6, hasta

36% el día de la 0 (ovulación). Se concluye entonces que los espermatozoides pueden ser viables hasta por 5 días. La rápida caída en la probabilidad de concepción luego de la ovulación, sugiere una corta supervivencia del óvulo o cambios en el moco cervical que obstruyen la entrada de nuevos espermatozoides. Aún con el coito diario, la mayoría de los ciclos menstruales ovulatorios (63% en este estudio) son

incapaces de producir un embarazo. La viabilidad del ciclo (ciclos ovulatorios potencialmente capaces de producir un embarazo) se estimó en 37%.

La frecuencia del coito es otro factor importante: El coito diario tiene una probabilidad de concepción del 37%, esta disminuye con una menor frecuencia coital hasta 15% por ciclo con el coito semanal.

HISTORIA

Desde hace muchos años se ha reconocido la necesidad de disponer de agentes anticonceptivos capaces de ejercer su efecto anti-fertilidad “después del acto”. Por cientos de años, las mujeres utilizaron métodos físicos y químicos, con algún grado de éxito: movimientos corporales violentos para expulsar el semen, inserción de objetos en la vagina o duchas vaginales con vinagre, vino o jugo de limón. Con una tasa de fallas del 39%. Desafortunadamente muchas de estas sustancias tenían efectos nocivos e irritativos sobre la mucosa vaginal, causando cicatrización, destrucción o sobreinfección del tracto genital.

No fue sino hasta la época en la que se comprendió la fisiología de la reproducción, que se inició el desarrollo de los métodos anticonceptivos modernos. En 1926 se inician las publicaciones donde se demuestra la capacidad de los estrógenos para prevenir un embarazo, lo cual fue demostrado por Smith e independientemente por Parkes y Bellerby, con dietilestilbestrol y etinilestradiol.

En un esfuerzo por descubrir un agente antifertilidad postcoital efectivo, una variedad de componentes han sido estudiados. Estudios, inicialmente en animales, incluyeron alcaloides y antimetabolitos: colcemida, vinblastina, 5-fluoruracilo⁷; antiestrógenos: clomifeno (MRL-41), ORF - 3858 y otros⁸. Posteriormente se descubre que el 17-B-estradiol, estilbestrol, etinilestradiol, ORF - 3858, no solo previenen la implantación, sino que cuando se administra en conejos a grandes dosis, también resultan en separación de la placenta y muerte fetal. A pesar de tales observaciones en animales, el embarazo humano no puede ser interrumpido en tal

forma por la administración de estrógenos, tampoco parece que produzca anomalías fetales⁹.

Luego de observar estos resultados, se inician los estudios en humanos. Los primeros casos fueron casos de violación. Estas pacientes recibían 50 mg de estilbestrol por 4 a 6 días luego de la exposición. En la mayoría de estos casos hubo una exposición cerca de la mitad del ciclo y se demostró la presencia de espermatozoides en moco cervical. En esta pequeña serie de pacientes, ninguna llegó a estar en embarazo. Sin embargo, estos estudios fueron incompletos y sin significancia estadística.

En 1966, Morris y Wagenen, reportaron que la administración de 25 - 50 mg de dietilestilbestrol o 2 - 5 mg de etinilestradiol, durante los primeros días luego de un coito no protegido durante la mitad del ciclo, fue efectivo en prevenir el embarazo. El interés en este método de anticoncepción se expandió rápidamente, se comenzó a utilizar y continuaron las investigaciones.

Inicialmente se investigaron dosis entre 1 - 5 mg de etinilestradiol (EE - natural, régimen de 5 x 5) o 25 - 50 mg de dietilestilbestrol (DEE - sintético) durante 5 días, iniciando en las primeras 48 a 72 horas de exposición. Haspels en 1970 y Kuchera en 1971, encontraron los mejores resultados con 5 mg de EE y 50 mg de DEE en el régimen propuesto. En el análisis de Kuchera, la tasa de embarazos fue de menos de 2.5 por 1000, con una tasa de embarazos estimada de 1 en 10, 100 en total, entre las pacientes si no hubieran sido tratadas².

Otros estrógenos estudiados: estrógenos conjugados equinos 10 mg V.O. 3 veces al día por 5 días, comenzando en las primeras 72 horas de exposición¹⁰.

Con estas dosis de estrógenos los efectos colaterales eran muy comunes. La mayoría son náuseas (70%) y vómito (33%), que afectan más del 50% de las pacientes tratadas, y a menudo pueden llegar a ser incapacitantes. Otros son: cefalea, mareos, mastodinia y se reportó un caso de edema agudo de pulmón. Muchos de estos síntomas afectan el cumplimiento del tratamiento por 5 días.

Por esto, un curso más corto de tratamiento usando un agente que produzca menos efectos colaterales, sería deseable. Esto estimuló el interés por investigar métodos alternativos y por disminuir la dosis total del estrógeno administrado.

ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL CONTINUA

Es la administración de el anticonceptivo a una dosis específica luego de cada acto coital. Para este efecto se han utilizado esteroides progestacionales con varios grados de eficacia anticonceptiva, dependiendo del agente, la dosis y la frecuencia de administración en cada ciclo. La sustancia más utilizada es el levonorgestrel. La dosis mínima eficaz es de 1 mg luego de cada coito. El número de dosis administrada varía según la frecuencia coital de la paciente durante cada ciclo. El método tiende a causar un pobre control del ciclo con menstruaciones irregulares y sangrado intermenstrual.

Los mecanismos de acción postulados incluyen: supresión de la ovulación, alteración del moco cervical induciendo hostilidad a la penetración por los espermatozoides y decidualización del endometrio haciéndolo no receptivo para la implantación.

ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL DE EMERGENCIA, MÉTODO DE YUZPE O “PILDORA DE LA MAÑANA SIGUIENTE”

Utiliza estrógenos combinados con progestágenos. El estrógeno más usado es el etinilestradiol (EE) y los progestágenos más estudiados son el DL-norgestrel

Observaciones del Dr. Herbst y cols, son publicadas en 1971, sobre la ocurrencia de adenosis vaginal y adenocarcinoma en hijas de mujeres tratadas con estilbestrol durante el primer trimestre del embarazo.

Sin embargo, continuó utilizándose por algún tiempo, con el argumento de que el tiempo de administración del estilbestrol no necesariamente coincidía con la organogénesis.

El interés y la investigación en la anticoncepción postcoito se ha dividido en dos líneas diferentes: la primera y probablemente menos productiva ha sido el desarrollo de un agente anticonceptivo postcoital, el cual funciona como un método de anticoncepción continuo. La segunda línea ha tratado el uso de anticoncepción postcoito como un método de emergencia, en el caso de un solo acto coital no protegido.

Garmendia y cols¹¹ administraron 400 ug de DL-norgestrel inmediatamente luego de cada coito a un grupo de pacientes encontrando que el efecto antiovulatorio por influencia sobre el eje hipotálamo – ovárico es el principal mecanismo de acción de este método.

El valor de la anticoncepción postcoital continua es cuestionable. La adición y supresión repetida de medicación hormonal altera el ciclo menstrual. Además, si un embarazo resulta de una falla del método, no podría ser diagnosticado rápidamente y existe el peligro de que estas drogas sean administradas con un embarazo temprano y teóricamente, podrían causar algún daño al feto. Por esto debe ser usado solo como una medida de emergencia.

(DL-N) o levonorgestrel (LNG). No existen estudios publicados con los agentes progestacionales de tercera generación como el gestodeno y norgestimato, de tal

manera que su uso como anticonceptivos postcoitales no se puede recomendar aún.

QUIÉNES SON LAS CANDIDATAS PARA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA?

Mujer en edad reproductiva quien ha tenido un coito no protegido dentro de las 72 horas anteriores, independiente del momento del ciclo menstrual en el que se encuentre, incluyendo víctimas de violación. La anticoncepción de emergencia es efectiva en el período periovulatorio y es comunmente prescrita (aunque claramente menos necesaria) durante todo el ciclo menstrual, debido a la pobre predicción de un embarazo cuando se basa en la historia menstrual de la paciente¹². Los estudios indican que la mayoría de mujeres que buscan este tipo de anticoncepción son menores de 25 años, nunca han estado en embarazo, han sido sexualmente activas por un promedio de 2 años y han usado algún tipo de anticoncepción en el pasado¹³.

Las dos principales razones para buscar este método son la falla en los métodos de barrera (ruptura del condón) o la falla en algún otro método.

Hay controversias sobre su indicación cuando una o más píldoras de anticonceptivos orales (ACO) son olvidadas, debido a que hay reglas establecidas y efectivas para el uso de un método de barrera como prevención secundaria bajo estas circunstancias³.

La paciente debe ser interrogada acerca de exposiciones previas en el ciclo y se le debe explicar que debe evitar coitos no protegidos durante el resto del ciclo, debido a que puede ovular posteriormente.

CÓMO SE PRESCRIBE?

Yuzpe y cols¹⁴. reportan el primer estudio con esta combinación en 1974. Realizan un estudio piloto con una dosis empírica de 100ug de EE + 1mg de DL-N (dividida en dos dosis, administradas con 12 horas de diferencia). El tratamiento se administró a 143 mujeres quienes tenían una sola exposición a un coito no protegido, en los 5 días previos. Encontraron una frecuencia de embarazo del 2.4%, que fue conside-

rada no aceptable, pero que ofreció una opción como intercepción del embarazo. Las biopsias endometriales de estas pacientes mostraron una marcada asincronía entre el desarrollo estromal y glandular con retraso del desarrollo de la última.

Se iniciaron entonces estudios con cambios en las dosis y en los criterios de inclusión de las pacientes. En 1977, Yuzpe y cols¹⁴. reportan un nuevo estudio con 200ug de EE y 2 mg de DL-N (dividido en 2 dosis, cada 12 horas), incluyendo pacientes expuestas a un solo coito no protegido en las 72 horas previas. Con una tasa de fallas de 0.16% y es la dosis empleada en la actualidad.

En Europa occidental se manufactura una píldora empacada específicamente para anticoncepción de emergencia: PC4 - Tetragynon (4 tabletas de macrodosis – Laboratorios Schering).

En Febrero de 1997 la Food and Drug Administration de los EE.UU (FDA) aprobó el uso de ciertos anticonceptivos orales para anticoncepción de emergencia, utilizando un cartón de anticonceptivos para uso mensual, así¹³: 2 tabletas de Ovral (cada una contiene 50ug EE + 500ug DL-N) cada 12 horas, por dos dosis. Debido a que el norgestrel contiene dos isómeros, solo uno de los cuales –el levonorgestrel (LNG)– es bioactivo, la cantidad total de progestágeno activo por dosis es de 500ug¹⁵.

Las dosis equivalentes de ACO que contienen levonorgestrel son las siguientes:

- Noral o Neogynon: 50ug EE + 250 ug de LNG/ tableta. Dosis (100ug + 500 ug): 2 tabletas cada 12 horas por 2 dosis.
- Nordette o Microgynon : 30 ug EE+ 150 ug LNG/ tableta. Dosis (120 ug + 600 ug): 4 tabletas cada 12 horas por 2 dosis.
- Triphasil: Dosis (120ug + 500 ug): 4 tabletas amarillas.
- Microgynon suave: 20 ug EE + 100 ug LNG/ tableta. Dosis (100ug + 500 ug): 5 tabletas cada 12 horas por 2 dosis.

Se recomienda tener precaución al cuadrar el horario de la primera dosis para evitar el olvido de la segunda (por ejemplo olvido de la segunda dosis a las 3 am).

El uso de un antiemético (i.e. metoclopramida) 1 hora antes de tomar la medicación disminuye el riesgo de náusea, un común efecto colateral.

CUÁLES SON LOS PRINCIPALES EFECTOS COLATERALES?

En cuanto a efectos colaterales, del 30% al 66% de las pacientes presentan náuseas, que dura 2 días o menos. La emesis ocurre en un 12 a 22% de las pacientes¹⁶. Su incidencia disminuye cuando se administra un antiemético una hora antes y no parece ser efectivo si se administra luego del inicio de los síntomas.

Sin embargo, la menorragia (0.3%) y la mastalgia (0.6%), son significativamente menores que con las grandes dosis de estrógenos usados en el pasado (10% y 20%, respectivamente).

No hay evidencia de que la emesis dentro de las primeras tres horas de ingerir la dosis este asociada con un aumento en la tasa de fallas, aunque ninguno de los estudios fue diseñado específicamente para medir esto. No hay evidencia para recomendar el repetir la dosis si hay vómito. Sin embargo, es razonable inferir que si los síntomas gastrointestinales son mediados por estrógenos, secundarios a un efecto sobre el sistema nervioso central, la absorción de la dosis debió de haber ocurrido en el momento del vómito¹³.

CÓMO AFECTA EL PRÓXIMO CICLO MENSTRUAL?

La menstruación comenzó en promedio 6 a 8 días, luego de la administración del tratamiento. El 98% de las pacientes (con ciclos regulares e irregulares) sangraron dentro de los 21 días siguientes. Solo 1.8% tardaron más de 21 días y requirieron evaluación por un posible embarazo. Por lo tanto es razonable esperar 21 días luego del inicio del tratamiento, tiempo en el cual una prueba de embarazo sería positiva¹⁶.

Si el tratamiento es dado antes de la ovulación, el inicio de la menstruación puede ser de 3 a 7 días más temprano a lo esperado. Si este es administrado luego de la ovulación, el inicio puede ser demorado o no.

QUÉ TAN EFECTIVO ES EL MÉTODO EN PREVENIR EL EMBARAZO?

En 1982, Yuzpe y cols.¹⁶ reportan los resultados de un estudio multicéntrico, con el mismo tratamiento. Reportan una tasa de embarazo de 1.6% (11 embarazos entre 692 pacientes). Reduciendo el número esperado de embarazos en un 84%. Pues usando las tasas de probabilidades y la probabilidad total de 0.17 para los días -5 a +1 del ciclo, hubieran sido esperados 31 embarazos entre este grupo de pacientes.

Si evaluamos las tasa de embarazos por grupos, tomando las pacientes con ciclos regulares, vemos lo siguiente:

- Pacientes expuestas antes de mitad del ciclo menstrual (fase folicular): no hay datos concluyentes, ya que 4 pacientes reportaron otro coito no protegido durante el mismo ciclo y fueron incluidas en el estudio.
- Pacientes expuestas a mitad del ciclo, cerca al día de la ovulación (promedio de la longitud del ciclo: 14 ± 3 días): 1.4% (3 embarazos en 217 pacientes).
- Pacientes expuestas luego de mitad del ciclo (fase lútea): no embarazos en 133 pacientes.

En una revisión de 10 estudios, se encontró un promedio de efectividad del 74%. Esto quiere decir que si 100 mujeres son expuestas a un embarazo en las dos semanas de la mitad del ciclo menstrual, aproximadamente 8 quedaran en embarazo. Si estas mujeres usan anticonceptivos de emergencia, este número podría ser reducido a 2 mujeres, una reducción del 75%¹³.

Las pacientes deben entender que aunque este método disminuye el riesgo de embarazo, este es menos efectivo que el uso consistente de otros métodos anticonceptivos. Por lo tanto, este tratamiento debe ser usado sólo en situaciones de emergencia.

CUÁL ES EL MODO DE ACCIÓN DE LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL DE EMERGENCIA?

El Dr. Ling y su grupo de colaboradores¹⁷, inician una línea de investigación donde se proponen estudiar

el modo de acción de la anticoncepción postcoital combinada. Publican 3 trabajos:

En el primero de ellos¹⁷, a 12 pacientes les realizan un seguimiento de los niveles hormonales (LH, prolactina, progesterona y estradiol) durante dos ciclos, en el primero administran un placebo, y en el segundo 2 tabletas de Ovral cerca del día calculado de la ovulación (día 0), repitiendo la dosis a las 12 horas.

Los efectos del tratamiento sobre los niveles hormonales y la longitud del ciclo varió considerablemente entre las pacientes, por lo cual fueron separadas en grupos:

- I. 3 pacientes presentaron un pico de LH disminuido y la fase lútea media se acortó a 2 días (11 días en el ciclo control). La paciente tratada el día -3 no mostró un pico de estrógenos preovulatorio significativo como se ilustra en la Figura 1.
- II. 1 paciente presentó un ciclo más prolongado, con una ovulación que ocurrió 13 días después del tratamiento. Figura 2.
- III. 2 pacientes presentaron acortamiento de la fase lútea a 6 días (12 días en el ciclo control). Aunque el pico de LH disminuyó, el nivel de esteroides no se afectó, pero la menstruación comenzó mientras la progesterona se encontraba en su nivel pico. Figura 3.
- IV. En 2 pacientes el tratamiento dado el día 0 no causó ninguna alteración en la longitud del ciclo ni en los niveles de esteroides, pero suprimió significativamente el pico de LH. Figura 4.
- V. 2 pacientes recibieron el tratamiento luego del pico de LH, el nivel de progesterona disminuyó significativamente, el nivel de estradiol no se vio afectado.
- VI. 1 paciente recibió el tratamiento el día -4, no se observó ningún cambio en los niveles hormonales.

El amplio rango de respuestas observadas puede depender del momento del ciclo en el cual se da el tratamiento. Entonces los investigadores deciden realizar nuevos estudios donde se administre el tratamiento al mismo tiempo en todas las pacientes.

Realizan un segundo trabajo¹⁸ y estudian los efectos de la administración de este mismo tratamiento tomado a las 36 y de nuevo a las 48 horas luego del pico de LH. En 12 pacientes saludables, sin riesgo de embarazo.

Aunque todas las pacientes tomaron la droga a las 36 y 48 horas luego de haber detectado el pico de LH, los efectos sobre la función de la fase lútea variaron, las respuestas se agrupan en 4 tipos:

- I. En 5 pacientes no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles hormonales (progesterona, 17-a-hidroxiprogesterona y estradiol). Sin embargo, la fase lútea fue significativamente más corta (11 vs. 14 días).
- II. En 3 pacientes hubo disminución en los niveles de progesterona y estradiol. La fase lútea se acortó (11 vs. 13 días).
- III. En 2 pacientes solo hubo disminución en los niveles de estradiol.
- IV. En 2 pacientes hubo disminución en los niveles de progesterona, con patrón fluctuante en los niveles diarios de estradiol, durante la fase lútea.

En su tercer trabajo¹⁹, estudian como se afecta la función ovárica, cuando se administra el tratamiento 18 y 30 horas luego del pico de LH (tiempo crítico justo antes de la ruptura del folículo). El objetivo era dar el tratamiento luego del pico de LH, pero antes de la ovulación. Estudian 5 mujeres, durante un ciclo control y dos ciclos de tratamiento consecutivos. El criterio para el pico de LH fue el día en el cual el valor fuera > 30 mIU/ml. El tratamiento no causó cambios en la magnitud ni en la duración del pico de LH (en promedio duraba 3 días). Cada paciente mostró una respuesta diferente:

- I. 1 paciente no mostró cambios en los valores hormonales (progesterona, 17-a-hidroxiprogesterona y estradiol).
- II. En 2 pacientes hubo disminución en los niveles de progesterona.
- III. En 2 pacientes hubo disminución de progesterona y alteración en el nivel de estradiol (disminuido o en picos diarios).

Los patrones hormonales en los dos ciclos de tratamiento dentro de cada paciente, fueron similares para todas las mujeres excepto una, quien mostró niveles bajos de progesterona solo en el segundo ciclo. La amplia respuesta al tratamiento, puede ser explicada por una variación individual en la absorción y aclaramiento de la droga y por diferencias en la sensibilidad de los tejidos-blancos a la acción de esta.

En su primer estudio a 6 pacientes se les realizó una biopsia endometrial 7 días luego del tratamiento o el primer día de la menstruación, si esta ocurría antes. En 4 pacientes, quienes presumiblemente habían ovulado, se encontró una alteración en la maduración endometrial y esta no coincidía con el día esperado del ciclo en relación con la ovulación. Hubo asincronía en el desarrollo de los componentes glandular y estromal, con un atraso en la maduración glandular de 2 a 6 días¹⁷.

El tratamiento a mitad del ciclo provocó una alteración en el desarrollo endometrial, creando un ambiente no apto para la implantación. Esto puede resultar de una acción sobre el ovario, causando un desbalance en la relación progesterona / estrógeno (P/E2) crítica necesaria para un adecuado desarrollo endometrial. Otra alternativa es que la medicación interfiera con el nivel de receptores de estradiol y/o progesterona a nivel endometrial.

Las observaciones de bajo nivel de progesterona, fase lútea acortada y endometrio fuera de fase, están en relación con el criterio aceptado de fase lútea deficiente. Mas aún, ha sido demostrado que la fase lútea deficiente puede aparecer en mujeres con niveles de progesterona normales, pero con bajos niveles de estradiol.

Debido a que estas hormonas pueden influir sobre las propiedades físicas y químicas de los receptores esteroideos, también como en la inducción de varias enzimas importantes en las células - blanco, la droga puede ejercer su efecto a nivel celular o subcelular en tejidos blancos como el endometrio. Esto explicaría la fase lútea acortada en el grupo de 5 pacientes sin cambios aparentes en los niveles hormonales circulantes¹⁸.

Otros estudios¹² muestran alteraciones en las proteínas secretoras en la luz uterina (proteína endometrial asociada a la progesterona).

Una alteración en la relación P/E2 puede ser una causa de ciclos infértiles, en este estudio la relación se alteró en 4 de 5 pacientes.

Cuando la droga se da justo antes de la ovulación, esta puede actuar alterando el desarrollo y la función del cuerpo lúteo y el endometrio.

No hay evidencia de que aumente la incidencia de embarazo ectópico, pero no hay estudios específicamente enfocados hacia esto¹³.

A continuación resumimos los mecanismos de acción de los estrógenos como contraceptivos postcoitales propuestos:

• **Efecto antiovulatorio:**

El embarazo solo es prevenido en 1 de 3 mujeres por este mecanismo.

• **Prevención del transporte tubárico:**

Estudios entre 1935 y 1968, revelaron que la interferencia inducida por estrógenos en el embarazo temprano estuvo asociada con prolongada retención del cigoto en el oviducto "tube locking" o un acelerado transporte, efectos que dependen de la dosis y de la especie estudiada.

No hay evidencia de que los estrógenos alteren el transporte del huevo en primates, incluido el hombre. Hay evidencia en animales, que los estrógenos aceleran el transporte del óvulo, llegando al endometrio en un momento no deseable. Pincus⁹ notó que en ratas, el huevo fertilizado no pasa al cuerno uterino hasta el quinto día del embarazo. Pero con un poco de estrona dado el primer día, se lleva a cabo la expulsión del huevo al útero en 20 a 24 horas.

Sin embargo, en mujeres, luego de las operaciones de Estes o Dudley (1934), en las cuales se realizó salpingectomía bilateral y un ovario fue implantado directamente en el útero, el embarazo puede ocurrir, aún eliminando el transporte tubárico. Esto indica que en el primate, el óvulo que pasa inmediatamente al

útero desde el sitio de la ovulación, puede ser fertilizado e implantado²⁰.

Los estrógenos estimulan la motilidad tubárica y la actividad ciliar en dirección al útero y aumenta el flujo de secreciones del oviducto. Se ha demostrado que la progesterona modifica estas acciones estrogénicas. El efecto de los estrógenos podría reflejar una liberación de las modificaciones impuestas por la progesterona, mas bien que un efecto directo sobre el oviducto, por medio de una acción luteolítica.

En un total de 9000 pacientes, hubo 29 embarazos, de estos 3 fueron ectópicos. Otros reportan que el 10% de los embarazos que resultan de fallas de intercepción del embarazo usando altas dosis de estrógenos, serán tubáricos². Posiblemente, solo es afectada la implantación endometrial y el embarazo tubárico puede ocurrir en la tasa esperada²¹.

• **Prevención de la viabilidad del embrión:**

Efecto citotóxico directo sobre el huevo.

No comprobado. Estudios en animales por Kinel y Dorfman sugirieron una degeneración del blastocisto, en estudios en ratas. Chang (1964) encontró daños similares en conejos. Según el Dr. Morris estos daños pueden ser debidos a cambios en el ambiente mas bien que a un efecto directo. Esta explicación ha sido respaldada por experimentos de transferencia del blastocisto de animales tratados a controles sin tratamiento, sin ningún cambio significativo, lo que sugiere que el blastocisto por él mismo no fue afectado⁸.

No hay evidencia de embriotoxicidad, debido a la resistencia observada por el embrión a altas dosis de estrógenos. Ninguno de los agentes ha demostrado ser teratogénico.

• **Prevención de la fertilización:**

Prevención del transporte de los espermatozoides. Probablemente por hostilidad a nivel del moco cervical, por efecto progestacional.

• **Luteólisis:**

Mediada por una alteración del eje hipotálamo - hipofisario, con alteración de las gonadotropinas, las

cuales parecen ser esenciales para el mantenimiento del cuerpo lúteo de la primera semana de gestación, después de la implantación será la gonadotropina coriónica humana (hCG) la que mantenga la función del cuerpo lúteo.

En una minoría de pacientes se debe a un efecto luteolítico, con disminución en los niveles de progesterona o disminución en la longitud de la fase lútea.

• **Asincronía del endometrio uterino:**

No apto para la implantación. Se altera el balance hormonal requerido para sincronizar los eventos postovulatorios que llevan a la implantación¹⁰. El proceso de prevenir la implantación luego de un coito no protegido se denomina *intercepción*. Se ha visto en humanos, a diferencia de otros primates, que la exposición a altas dosis de estrógenos durante el período postovulatorio temprano previenen la implantación pero no interfieren con la fertilización ni interrumpen una implantación establecida⁹. Cuando los estrógenos se administran en las primeras 72 horas, no pueden afectar un embrión implantado, debido a que la implantación no ha ocurrido aún (esta ocurre 7 días luego de la ovulación). Por lo tanto, no son ni contraceptivos ni abortivos. Por eso ha surgido este nuevo término²¹. La intercepción es considerado el principal mecanismo de acción al administrar estrógenos durante la tercera semana del ciclo²⁰.

HAY UN LÍMITE DE TIEMPO PARA INICIAR EL TRATAMIENTO?

Una vez el límite de las 72 horas ha pasado, sólo hay dos opciones: esperar hasta la próxima menstruación para descartar un embarazo o colocar un dispositivo intrauterino (DIU).

Grou y cols²² analizaron estos mecanismos de acción y concluyen que teóricamente la anticoncepción de emergencia puede ser efectiva más allá de las 72 horas, por lo siguiente:

- El más probable mecanismo de acción es a nivel endometrial.
- Después de la ovulación el óvulo viaja a través de las trompas durante un período de 72 horas antes de llegar al útero.

- El tiempo necesario para la implantación es más o menos de 72 horas una vez el óvulo ha llegado al útero.
- La longitud teórica del tiempo entre la ovulación y la implantación es de 6 días.
- Además, la fertilización puede tener lugar casi inmediatamente después del coito si la ovulación ya ha ocurrido o puede tardar hasta 2 días si el coito precede a la ovulación.

Tasas de falla por días de tratamiento con anticoncepción postcoital: (No diferencias estadísticamente significativas)

- 1er día: 1.58%
- 2º día: 2.23%
- 3º día: 2.01%

No hay sugestión de que el tratamiento luego del límite de las 72 horas sea inefectivo, debido a que no hay un aumento en la tasa de fallas cuando el tratamiento fue iniciado al tercer día después de la exposición.

Teóricamente, “la píldora de la mañana siguiente”, podría en algunos casos prevenir el embarazo aún al 4º o 5º día después del coito.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio donde este grupo de investigadores se propone comprobar su teoría.

CUALES SON LAS CONTRAINDICACIONES?

Los estudios excluyen mujeres que tienen contraindicaciones absolutas para tomar ACO. No hay reportes de efectos colaterales cardiovasculares o neurológicos mayores. No hay evidencia ni de riesgo ni de seguridad para uso en pacientes con contraindicaciones, no hay estudios¹³.

Podría administrarse incluso en mujeres que no pueden tomar anticonceptivos, incluyendo aquellas con patología cardiovascular, pues son dosis altas pero por poco tiempo.

Según la Organización Mundial de la Salud la única contraindicación es el embarazo²³.

OTROS MÉTODOS DE ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL

DANAZOL

Zuliani y cols, reportaron una tasa de embarazo entre 0.8% y 1.7% luego de la administración de 1200 y 800 mg de danazol (400 mg c/12hs x 2 o 3 dosis), dentro de las 72 horas de exposición.

Webb encontró una tasa de embarazos de 4.66%, luego de 600mg de danazol. Sin embargo, cuando el número encontrado de embarazos fue comparado con el número esperado, no hubo diferencias.

En un estudio por Swahn y cols²⁴, luego del tratamiento con 600 mg de danazol el día 12 del ciclo, repitiendo la dosis a las 12 horas, el pico de LH no pudo ser detectado en 4 pacientes y en otras 4 estuvo más o menos demorado. Posiblemente pudo deberse a su acción antigonaotrópica.

El tratamiento preovulatorio con danazol inhibe el pico de LH y altera la producción de esteroides ováricos. El tratamiento postovulatorio ni afecta la función ovárica ni el desarrollo endometrial. Esto puede explicar porque el danazol es menos efectivo como anticonceptivo postcoital que los estrógenos.

DISPOSITIVO INTRAUTERINO

El uso del DIU dentro de los 7 días luego de un coito no protegido (5 días después de la ovulación) se introdujo en 1976 (Lippes y cols.).

La inserción postcoital de un DIU es altamente efectiva en prevenir el embarazo, con una tasa de falla inferior al 1%. Mayor efectividad que pastillas anticonceptivas de emergencia.

Cierto grupo de mujeres no son candidatas ideales para el uso de este método: Las mujeres nulíparas, jóvenes, con múltiples compañeros sexuales y particularmente aquellas con historia previa de enfermedades de transmisión sexual (ETS), no son candidatas para usar DIU. Tales pacientes irónicamente, son las que más frecuentemente necesitan anticoncepción postcoital. Tampoco es recomendable utilizarlos en casos de violación. Para este grupo de pacientes, la anticoncepción postcoital hormonal es una mejor respuesta a su problema inmediato.

La ventaja de usar el DIU, es que además sirve como un método aceptable de anticoncepción a largo plazo. Debido al riesgo de introducir una infección pélvica si se coloca en la presencia de una ETS, es recomendable llevar a cabo un examen previo para descartar una infección o dar un antibiótico profiláctico antes de colocarlo³.

EL MIFEPRISTONE (RU 486)

Es un esteroide sintético con potente actividad antiprogestacional y antiglucocorticoide, ha sido utilizado para la terminación temprana del embarazo, con muchos otros usos potenciales, entre ellos la inhibición de la ovulación y la anticoncepción postcoito, teniendo en cuenta que la progesterona es necesaria para el establecimiento y mantenimiento del embarazo.

Actúa como antiprogestágeno por unión competitiva al receptor nuclear de la progesterona.

Glazier y cols²⁵ comparan el método de Yuzpe con el mifepristone en una dosis única de 600mg V.O. dentro de las 72 horas de exposición.

Solo 4 entre 800 mujeres quedaron en embarazo, todas en el grupo del método de Yuzpe, y además todas expuestas a mitad del ciclo (3 días antes o después del día estimado de la ovulación). Ninguna de las pacientes en el grupo del mifepristone fallaron. La tasa total de embarazos en el grupo de Yuzpe fue del 1.0%. El número de embarazos esperado fue de 23 entre las 322 expuestas a mitad del ciclo.

Los efectos colaterales fueron significativamente menores en el grupo del mifepristone.

La mayoría de mujeres tratadas con el mifepristone, tuvieron una demora en el inicio de la menstruación (rango entre 4 y 63 días). Particularmente si se da en la fase folicular por inhibición de la ovulación.

En conclusión, el mifepristone es efectivo, con una sola dosis y menos efectos secundarios. La única desventaja es la demora en el inicio de la menstruación. La dosis de 600mg es posiblemente mayor que la necesaria, pero no hay estudios para determinar la dosis óptima.

PROGESTÁGENO SOLO

Con el levonorgestrel en una dosis de 750 ug cada 12 horas, en las primeras 48 horas³, se han reportado tasas de falla de un 2.4%, comparada con un 2.6% para el régimen combinado (estrógenos más progestágenos), con menos efectos colaterales. Disponible como Postinor, utilizado en Europa.

POR QUÉ LAS MUJERES NO UTILIZAN LA ANTICONCEPCIÓN POSTCOITAL ?

La principal razón es la IGNORANCIA. En un estudio se encontró que el 38% de las mujeres nunca habían oído sobre esta, 41% no saben donde la pueden obtener y hay una gran discrepancia entre el número de mujeres que la conocen (72%) y las que la usan (7%), lo que se traduce en barreras para obtenerla²⁶. Otras razones son la carencia de conocimiento por mujeres que atienden clínicas de aborto y el temor a la relación con el aborto en países en desarrollo.

En países desarrollados como en E.U.²⁷ hay líneas de información de los métodos disponibles y proveedores locales por 24 horas al día a través de líneas telefónicas gratuitas (Toll-free emergency contraception hot line: 1-800-584-9911, 1-888-NOT-2-LATE) o a través de Internet (U. de Princeton, proyecto de información: <http://opr.princeton.edu/ec/>).

En el Consenso de Bellagio - Italia en 1995 se concluyó que lo que falta es información. "Las mujeres de todo el mundo deben tener acceso a estos métodos seguros y eficaces para prevenir el embarazo no deseado" - "Tenemos que hacer el acceso a la anti-concepción de emergencia una realidad"²³.

Las siguientes son las recomendaciones del ACOG (Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología) basadas en la evidencia, según las siguientes categorías¹³:

A: Hay buena evidencia para soportar la recomendación.

B: Hay mediana evidencia para soportar la recomendación.

C: Hay evidencia insuficiente para soportar la recomendación. Sin embargo, las recomendaciones pueden ser hechas sobre otras bases.

EFICACIA

Es 74% efectivo en prevenir el embarazo. (A)

No hay diferencias en cuanto al momento del tratamiento, siempre y cuando se inicie en las 72 horas. (B)

Hay datos insuficientes para evaluar su efectividad entre las 72 y 120 horas. (C).

RIESGOS Y BENEFICIOS

Hay riesgo sustancial de nausea y vomito.(A)

Hay evidencia limitada de que un agente anti-emetico previo disminuya este riesgo.(A)

Hay datos insuficientes para evaluar el riesgo teratogénico, si el tratamiento falla. Mientras no haya estudios se puede asumir que no hay impacto negativo basados en estudios con ACO administrados durante el primer trimestre del embarazo.(A).

MANEJO

Tomar un agente antiemético 1 hora antes. (A)

Evaluación médica si la menstruación no ha comenzado dentro de los 21 días de tratamiento. (A).

La búsqueda de consejería en anticoncepción de emergencia provee solución no sólo al problema inmediato, prevención del embarazo, sino que además es una oportunidad ideal para consejería a la mujer joven en cuanto a sus motivaciones y responsabilidad en su sexualidad y para educar en métodos de anticoncepción continua y prevención de enfermedades de transmisión sexual. (C).

Tabla I. Probabilidad de concepción por día de coito con respecto al Día esperado de la ovulación.

Día	Barrett y Marshall	Schwartz et al	Vollman	Promedio
-8	.000	.000	.005	.001
-7	.008	.004	.015	.007
-6	.023	.018	.036	.025
-5	.054	.042	.071	.055
-4	.111	.087	.099	.104
-3	.157	.130	.129	.140
-2	.181	.149	.152	.169
-1	.185	.158	.151	.173
0	.143	.141	.133	.141
1	.087	.108	.087	.091
2	.043	.074	.042	.049
3	.014	.036	.017	.019
4	.003	.014	.003	.005
5	.000	.004	.000	.001

BIBLIOGRAFÍA

1. *El Tiempo*. ¿Microabortivos o anticonceptivos? Noviembre 2 de 1997. Santafé de Bogotá.
2. Yuzpe AA. Postcoital contraception. *Clin. Obstet Gyn* 1984;11(3):787-796.
3. Glasier A. Emergency Postcoital Contraception. *N Engl J Med* 1997;337(15):1058-64.
4. Tietze C. Probability of pregnancy resulting from a single unprotected coitus. *Fertil Steril* 1960;11(5):485-8.
5. Dixon G, Schlesselman J, Ory H, Blye R. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *JAMA* 1980;244(12):1336-9.
6. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 1995;333(23):1517-21.
7. Morris J, Wagenen G, Hurteau G, Johnston D, Carlsen R. Compounds interfering with ovum implantation and development. I. Alkaloids and antimetabolites. *Fertil Steril* 1967;18(1):7-17
8. Morris J, Wagenen G, McCann T, Jacob D. Compounds interfering with ovum implantation and development. II. Synthetic estrogens and antiestrogens. *Fertil Steril* 1967;18(1):18-34.
9. Morris J, Wagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. III. The role of estrogens. *Am J Obst. & Gynec.* 1966;96(6):804-15
10. Blye R. The use of estrogens as postcoital contraceptive agents. *Am J Obst. & Gynec.* 1973;116(7):1044-50.
11. Garmendia F, Kesseru E, Urdanivia E, Valencia M. Luteinizing hormone and progesterone in women under postcoital contraception with D-norgestrel. *Fertil Steril* 1976;27(11):1250-55.
12. Young D, Wiehle R, Joshi S, Poindexter A. Emergency contraception alters progesterone - associated endometrial protein in serum and uterine luminal fluid. *Obstet Gynecol* 1994;84:266-71
13. American College Obstetrics and Gynecology. Emergency oral contraception. Dec. 1996.
14. Yuzpe A, Lancee W. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977;28(9):932-6
15. Trusell J, Ellertson C, Rodriguez G. The Yuzpe regimen of emergency contraception: How long after the morning after? *Obstet Gynecol* 1996;88:150-4.
16. Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a postcoital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982;37:508
17. Ling W, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979;32:297.
18. Ling W, 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;39:292.
19. Ling W, Wrixon W, Acorn T, Wilson E, Collins J. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. III. Effect of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1983;40:631.
20. Dennis J, Morris JM. The estrogenic activity of postcoital antifertility compounds. *Fertil Steril* 1969;20(2):211-22
21. Morris JM, Wagenen G. Interception: The use of postovulatory estrogens to prevent implantation. *Am J Obst Gynec.* 1973;115(1):101-6
22. Grou F, Rodriguez I. The morning - after pill - How long after? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1529-34
23. Lynn C. Los AO: una opción de emergencia. *Network en español*. 1996,16(4):14-17.
24. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of postcoital contracep-

- tive methods on the endometrium and the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75:738-744*
25. *Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepristone (RU 486) compared with high - dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception. N Engl J Med 1992;327:1041-4*
26. *Abstract. Emergency contraception - Why women don't use it. N Z Med J 1995 Apr 26; 108(998):145-148.*
27. *Public uninformed about, and Physicians underutilizing emergency oral contraception. June highlight in Obstetrics & Gynecology. ACOG. May 31 1997.*



La excelencia en la medicina de sus ojos

54 oftalmólogos a su servicio, lo mejor en equipo humano,
la más avanzada tecnología, las mejores y más cómodas instalaciones
el más amable y rápido servicio.

- * Cirugía con Excimer Láser para la corrección de la miopía, hipermetropía y astigmatismo en equipos CHIRRON y SCHWIND de última generación en convenio con SAO.
- * Consulta especializada
- * Todas las cirugías oftalmológicas de la especialidad
- * Exámenes de diagnóstico: Campimetría, Ecografía, Biometría, Angiografía, Microscopía Especular, Topografía Altitudinal Orbscan, Fotos de fondo de ojo y de papila, Paquimetría, Potenciales Visuales Evocados, Electroretinogramas.
- * Farmacia con drogas de la especialidad
- * Óptica, monturas importadas. Entrega de trabajos en una hora y descuentos especiales para usuarios de EPS
- * Laboratorio clínico general
- * Procedimientos con Argón Yag - Láser y Endoláser
- * Parqueadero vigilado gratuito
- * Consulta de oftalmología sin cita

PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN DE LA SALUD VISUAL

Carrera 43 No. 30-28
(A 4 cuadras del Centro Comercial Sandiego hacia El Poblado)
Commutador: 262 63 63. Fax: 262 6778. Medellín - Colombia.

L
o
m
e
j
o
r