



ANTICONCEPCIÓN HORMONAL DE EMERGENCIA (AHE)

Toda mujer tiene el derecho a controlar el número de embarazos y el momento en que desea quedar embarazada. Para ejercer este derecho debe tener acceso, en cualquier parte del mundo, a una amplia gama de anticonceptivos. (Conferencia Internacional sobre Población y Desarrollo. El Cairo, 1994).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la AHE consiste en un método anticonceptivo que puede ser utilizado después de una relación sexual no protegida para prevenir un embarazo no deseado.

Es un método seguro, efectivo y simple de utilizar para la mayoría de aquellas mujeres que pudieran necesitarlo.

HISTORIA

Los orígenes de la AHE se remontan a los años 20's, cuando los primeros investigadores demostraron que los extractos de estrógenos ováricos interferían con el embarazo en los mamíferos. Inicialmente estos hallazgos fueron aplicados en animales que se habían apareado cuando el dueño quería impedirlo.

El primer caso documentado en seres humanos aparece recién en la década de los 60's, cuando médicos de los Países Bajos la utilizaron en una niña de 13 años violada y quien se hallaba en mitad del ciclo menstrual.

En los primeros ensayos clínicos, Haspels y col. usaron altas dosis de estrógenos. (1)

Posteriormente el uso de un estrógeno se reemplazó por el uso de dosis altas de anticonceptivos orales combinados, etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG), conocido como método de Yuzpe. (2)

El uso de LNG puro se propuso por primera vez en América Latina en 1973, siendo hoy el método de elección de acuerdo a los estudios realizados por la OMS en el que se comparó el régimen de Yuzpe con la administración de LNG solo (3, 4)

En noviembre de 1999 el Comité de Expertos de la OMS en Medicamentos Esenciales incorporó a ambos métodos (Yuzpe y Gestágeno solo) en la lista de Drogas Esenciales. Esta consiste en un listado de aquellos medicamentos "que sirven para satisfacer las necesidades de atención de la salud de la mayoría de la población, por consiguiente deben estar disponibles en todo momento, en las cantidades adecuadas, en las formas farmacéuticas que se requiera, y a un precio asequible para las personas y la comunidad".

También está aprobada por la Federación Internacional de Planificación de la Familia (IPPF), y las agencias reguladoras de Europa, Norte América y muchas de las de Asia y de América Latina. (5)

Actualmente son de venta libre en Albania, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Francia, Holanda, Israel, Marruecos, Noruega, Portugal, Sudáfrica, Suecia, Reino Unido, E.E.U.U, y también está disponible en España, Italia, Austria, Brasil, formando parte, en muchos de ellos, de los Programas de salud reproductiva.

Es categoría 1 en los Criterios de Elegibilidad de la OMS, ya que no posee contraindicaciones para su uso. (6)

INDICACIONES:

La anticoncepción de emergencia consiste en métodos anticonceptivos que pueden ser utilizados por una mujer después de una relación sexual no protegida para prevenir un embarazo no deseado. Son efectivos, seguros y simples de utilizar para la mayoría de aquellas mujeres que pudieran necesitarlo. (OMS, 2000).



Son métodos anticonceptivos que las mujeres pueden utilizar en los cinco días siguientes a una relación sexual sin protección anticonceptiva, con el fin de evitar un embarazo no deseado. Sólo debe usarse como método de emergencia y no en forma regular. Las situaciones en que está indicada son:

- relación sexual sin uso de un método anticonceptivo,
- uso incorrecto o accidente con un método anticonceptivo:
 - ✓ ruptura o deslizamiento del condón
 - ✓ desplazamiento del diafragma
 - ✓ expulsión del dispositivo intrauterino
 - ✓ relaciones en el período fértil
 - ✓ olvido de tomar varias píldoras anticonceptivas
 - ✓ falla del *coitus interruptus*
- en caso de violación, si la mujer no está usando un método anticonceptivo.

DOSIS

Levonorgestrel (LNG) 0.75 mg en dos dosis con un intervalo de 12 horas o una sola dosis de 1,5 mg, dentro de las 72 hs. posteriores al coito de riesgo. La OMS ha evaluado su uso hasta el 5º día, pero su eficacia es menor. (7)

EFFECTIVIDAD

Se ha estimado que ocho de cada cien mujeres se embarazan cuando hay un acto sexual único en la segunda o tercera semana de un ciclo menstrual. Si se usan las AHE se embarazan entre una y tres mujeres.

Son muy eficaces para prevenir embarazos en situaciones de emergencia, pero son menos eficaces que los métodos anticonceptivos de uso regular.

Una manera de expresar su eficacia anticonceptiva es la proporción de mujeres que se embaraza a pesar de usar el método. Otra manera de expresarla es la proporción de embarazos que se evitan gracias al uso del mismo, proporción que se calcula a partir de la probabilidad de embarazo de mujeres normales que desean embarazarse.

Debe transcurrir el menor tiempo posible entre la relación sexual no protegida y su toma, pues la efectividad disminuye a medida que el tiempo transcurre: menos de 24 hs. 95%, entre 25 - 48 hs. 85% y 58% entre 49 y 72 hs.

El retraso de la ingestión de la primera dosis incrementa el riesgo de embarazo en un 50% cada 12 hs.

Cuando se usan dentro de las 72 hs, la tasa estimada de embarazos es de:

	Yuzpe	LNG
Tasa de embarazo	3.2%	1.1 a 1.3%
Tasa de efectividad	57 - 75%	85% (riesgo de embarazo)

En el estudio de la OMS, la tasa de embarazos fue 0.5% (2 de 386 mujeres) cuando el método se usó en las primeras 12 horas después de la relación, y aumentó a 4.1% (6 de 146 mujeres) cuando se usó entre 61 y 72 horas después de la relación. Por eso, se recomienda tomar las AHE lo antes posible, después de la relación sexual sin protección anticonceptiva. (4-7)

En la mayoría de los embarazos que se evitan, el acto sexual ha precedido a la ovulación. La AHE no es efectiva si existe un embarazo y no altera su curso. (8)



Tiempo vs Efectividad (% de embarazos prevenidos)

	<24 hs	25-48 hs	49-72 hs	Total
Yuzpe	77%	36%	31%	57%
LNG	95%	85%	58%	85%

Eficacia estimada de la AHE (embarazos que se evitarían según día de uso)

	LNG *	Yuzpe **
Día 1 - 3:	91 -69%	día 1- 3: 72.8% (uso correcto) 66.5% (uso típico)
Día 4:	83%	día 4-5 77.2% (uso correcto) 54.6% (uso típico)
Día 5:	31%	

* 3757 usuarias sanas que la mayoría la usaron correctamente

** 812 usuarias: solo 116 tomaron la pastilla después de las 72 hs (7-9)

MECANISMO de ACCIÓN

El LNG es un derivado de la 19 - nortestosterona que actúa a través del receptor de la progesterona e imita los efectos de la hormona natural por lo que se clasifica como agonista o progestina, por lo tanto inhibe la ovulación cuando se administra en la fase folicular.

El mecanismo de acción de la AHE continúa siendo un tema controversial. Los esfuerzos por descubrir con exactitud el porque la AHE puede prevenir un embarazo ha sido y es motivo de diferentes investigaciones con diversos diseños.

La fertilización en los humanos no es un proceso eficiente; idealmente cuando el coito se realiza durante los días fértiles la probabilidad de fertilización es sólo de un 50% y es posible que mínimas alteraciones en los procesos previos puedan disminuir más esas probabilidades.

Los días fecundantes del ciclo menstrual son seis, el día de la ovulación y los cinco días previos a la ovulación, los días previos o posteriores a ellos no son fecundantes.

En la mayoría de los casos los espermatozoides tienen que esperar de uno a cinco días en el tracto genital antes de encontrar el óvulo. Este intervalo considerado como "la ventana de oportunidad para la AHE" proporciona la oportunidad de interferir con la migración y la función del espermatozoide y/o con el proceso de ovulación.

El efecto de los esteroides administrados depende del día en que se usan y la fertilidad de la mujer varía de acuerdo a la etapa del ciclo menstrual en que se encuentre. (10)

- **ACCION SOBRE EL OVARIO**

Los conocimientos actuales del proceso de ovulación indican que las gonadotropinas actúan sobre los folículos ováricos maduros y desencadenan una serie de respuestas locales coordinadas que eventualmente llevan a la expulsión del ovocito fertilizable y a la formación del cuerpo lúteo.

Distintas investigaciones utilizando diferentes diseños experimentales han explorado la posibilidad que la AHE altere el proceso ovulatorio. Los resultados parecen depender del momento de administración de la AHE en relación al ciclo ovárico.

La AHE administrada durante la fase folicular tiene la capacidad de interferir en el proceso ovulatorio ya sea suprimiendo el pico de LH, la ruptura folicular o la luteinización.

Wilcox y col. observaron que la posibilidad de embarazo de una mujer es de un 30 - 35%. Se estima que cuando se usa LNG en los primeros 4 días que siguen a la relación sexual, se previene 79-85% de los embarazos esperados y cuando se usa en el 5º día previene sólo el



31%. Por lo tanto si su mecanismo fuese antiimplantatorio su efectividad debería rondar el 100%. (10-11)

El principal mecanismo de acción del LNG como lo demuestra la exhaustiva bibliografía publicada hasta el momento, es la luteinización del folículo ovárico.

Croxatto y col. ponen de manifiesto que al administrar LNG antes del pico de LH, se suprime el mismo y se altera el proceso ovulatorio. La evaluación ecográfica del folículo, permite confirmar que en estos casos, el tratamiento con LNG suprime o posterga la ruptura folicular más allá del límite máximo de los 6 días que pueden esperar los espermatozoides al óvulo.

En un estudio de diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado, se administró LNG o placebo en la fase folicular cuando el folículo dominante tenía 12 - 14 mm, 15 - 17 mm o >18 mm de diámetro (n=16 - 22 por grupo). Hubo muy buena correlación entre el diámetro folicular al momento de la administración y la ausencia del pico preovulatorio de gonadotrofinas y ausencia de ruptura folicular ecográfica en los cinco días siguientes al tratamiento. Esto se observó en el 94%, 91% y 47% de los ciclos tratados con LNG, respectivamente, versus 61%, 46% y 12% en los ciclos controles. (12)

Marions y col. estudiaron 12 mujeres, que en los 3 meses previos habían utilizado métodos de barrera y una de ellas tenía ligadura tubárica. 6 fueron tratadas con LNG 0,75 mg (2 dosis) y el otro grupo recibió 10 mg de mifepristone, antes y después de la ovulación. En el período que correspondía a la implantación se tomaron muestras endometriales y se midió receptividad endometrial. Se estudiaron los marcadores: integrinas α 4 y β 3, ciclooxigenasa, receptores de progesterona y pinópodos. Se midió la excreción urinaria de LH, estrona y pregnanodiol.

Se observó que el grupo tratado con LNG antes de la ovulación (LH -2) inhibió el pico de la LH, en 7 de 7 casos. Solamente los niveles de glucurónido de estrona y de pregnanodiol eran similares a los del ciclo de control. (13)

Un pico disminuido de LH a mitad del ciclo con una excreción normal del pregnanodiol también ha sido divulgado por Kesserü y Spona después del tratamiento con el LNG en la fase folicular. Cuando trataron a las participantes con 0.75 mg LNG los días 9, 11, 13 y 15 del ciclo, tres mujeres demostraron actividad folicular con carencia completa de la función luteal, siete mujeres tenían función luteal incompleta, y seis mujeres tenían función ovulatoria normal. Cuando el LNG fue administrado después de la ovulación, sólo se encontraron efectos de menor importancia. (14-15)

Novikoka y col. basaron su estudio en los datos hormonales para determinar el momento relativo a la ovulación en que tomaron el LNG. Se realizó con 99 mujeres que solicitaron AHE, se obtuvo una muestra

de sangre inmediatamente antes de tomar 1.5 mg LNG, y se midió LH, estradiol y progesterona. 51 de las 99 mujeres tuvieron la relación sexual en los 5 días anteriores a la ovulación y ese mismo día; de acuerdo a la tabla de Wilcox se esperaban 7-8 embarazos, pero solamente se observaron 3, teniendo el método una eficacia de 60,5% para prevenir el embarazo. Estos datos se aproximan al número de embarazos esperados según la tabla de Wilcox. (16)

Durand y col. concluyeron que el LNG usado el día 10 del ciclo menstrual inhibió la ovulación en 12 de 15 mujeres y en las otras 3 se postergó la ovulación más allá del límite máximo de los 6 días que pueden esperar los espermatozoides al óvulo.

Entre LH -2 y LH -4 (preovulatorio) fue seguido de ruptura folicular y niveles significativamente disminuidos de progesterona en la fase lútea en 8 de 8 casos. Por lo tanto la anovulación resulta de la interrupción del normal desarrollo y/o actividad folicular sobre el crecimiento del folículo solo cuando el LNG se da preovulatoriamente. (17)



Croxatto y col, 2004 en un estudio controlado por placebo, doble ciego y randomizado, en el que cada mujer contribuyó con un ciclo placebo y un ciclo tratado con LNG, separados por un ciclo de descanso, demostró que el LNG puede inhibir la ovulación y producir disfunción ovulatoria en un porcentaje de casos que es proporcional al diámetro folicular en el momento en que se administra el tratamiento. La ovulación se inhibió en 15/18 (83%) de las mujeres que usaron LNG cuando el folículo aun estaba en desarrollo. (12)

Por todo lo expuesto:

- **El LNG evita el embarazo cuando interfiere con el proceso ovulatorio y falla en los casos que lo reciben cuando ya es demasiado tarde para interferir con la ovulación.**
- **Queda claro que la administración de LNG durante la fase folicular tiene la capacidad de interferir con el proceso ovulatorio, ya sea suprimiendo el pico de LH, la ruptura folicular o la luteinización, lo cual parece depender del momento de su administración.**

- **ACCION SOBRE LOS ESPERMATOZOIDES**

La migración de los espermatozoides en la mujer ocurre en dos fases. En la primera pocos minutos después del coito algunos espermatozoides ayudados por contracciones del tracto genital llegan a la trompa de Falopio. En la segunda fase a lo largo de varios días, los espermatozoides que han sido almacenados en las criptas del cuello uterino migran en grupos sucesivos hacia la trompa. Solamente los de la segunda fase tienen la capacidad de fertilizar. Una vez capacitados los espermatozoides en el tracto genital no permanecen viables por mucho tiempo en la trompa, es así que para mantener una población de espermatozoides capacitados en la trompa a la espera del momento de la ovulación es necesario que cohortes frescas de espermatozoides se mantengan migrando desde el cuello del útero a la trompa.

Kesserü y col. ya en el año 1974, describía como el moco cervical se espesa y luego de su administración no se recuperan espermatozoides de la cavidad uterina. La administración de 400 µg de LNG luego del coito afectó la migración del esperma entre 3 - 10 horas después del tratamiento. Redujo el número de espermatozoides recuperados de la cavidad peritoneal, aumentó el pH del fluido uterino lo cual inmovilizó a los espermatozoides e incrementó la viscosidad del moco del cuello uterino impidiendo el paso de más espermatozoides a la cavidad uterina. Los investigadores solamente utilizaron el 57% de la dosis actual de

LNG que contiene la AHE siendo estos resultados sumamente relevantes en cuanto a su mecanismo de acción. Si la AHE no interfirió en el proceso ovulatorio, éste actuaría sobre la migración espermática impidiendo la fertilización. (14)

- **ACCION SOBRE EL ENDOMETRIO**

Las investigaciones hasta la fecha no han evidenciado que la dosis de LNG contenido en la AHE altere la receptividad endometrial e impida la implantación.

Desde el punto de vista fisiológico y farmacológico es muy poco probable que la administración de progestágenos sintéticos utilizados en la AHE puedan reducir la receptividad endometrial, dado que los progestágenos naturales o sintéticos son así llamados por su capacidad de "sostener el embarazo" en animales ovariectomizados.



Marions y col. en biopsias de endometrio obtenidas en el período de receptividad endometrial en 3 mujeres que recibieron LNG en LH -2 y en 4 que lo recibieron en LH +2 analizaron parámetros morfométricos, morfológicos y moleculares del endometrio. Casi sin excepción, ninguno de estos parámetros mostró diferencias con lo observado en las biopsias obtenidas en los ciclos controles. (13)

Durand y col. no encontró alteraciones morfológicas con los ciclos controles en 24 biopsias obtenidas de ciclos en los que se administró LNG y no se inhibió ovulación.

Los estudios realizados en animales de experimentación, tanto en monas como en ratas, señalan claramente que el LNG no interfiere con el desarrollo del embrión ni con la implantación, es decir, no altera los procesos que ocurren después de la fecundación. (17)

La investigación de Ortiz y col. estudió el efecto de la administración del LNG en la mona *Cebus apella*. En el 1er experimento, se administró 0.75 mg LNG o un vehículo 1 ó 2 veces por vía oral o subcutánea dentro de las primeras 24 hs después del coito, el que ocurrió muy cerca de la ovulación, encontrándose que la tasa de embarazos fue idéntica en los ciclos tratados con vehículo y LNG.

En un 2do. experimento, se inyectó 2 veces LNG 0.75 o vehículo, en la fase folicular, coincidiendo con folículos menores o mayores de 5 mm, encontrándose que el LNG inhibió o retrasó la ovulación solo cuando el tratamiento coincidió con un folículo < 5 mm. Los autores concluyeron que en la mona *Cebus apella*, el LNG puede inhibir o retrasar la ovulación pero no puede prevenir que se establezca el embarazo cuando la fecundación se ha producido.

Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que el LNG poscoital prevenga el embarazo cuando la fecundación se ha producido. Este estudio es interesante ya que esta especie de mona representa el modelo animal más similar a la mujer, en quien no puede realizarse un experimento de este tipo. (18)

Los estudios llevados a cabo hasta ahora no han determinado plenamente los mecanismos de acción de la AHE. La información científica hasta el presente proporciona evidencia a favor de la acción pre-fertilización de la AHE y no ofrece evidencia que impida el embarazo por interferencia con la implantación de los huevos fertilizados.

“La inhibición de la ovulación y la alteración de la migración espermática son los únicos mecanismos comprobados hasta el momento”.

La Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana (ALIHR) formuló en el 2001 una declaración en la cual establece:

1. La anticoncepción de emergencia es un método que la población de América Latina necesita a su disposición, como una nueva herramienta para la prevención del embarazo no deseado, en aquellas circunstancias en las cuales los otros métodos no fueron de utilidad.
2. La anticoncepción hormonal de emergencia inhibe el proceso reproductivo antes de que ocurra la fecundación, lo que explica su eficacia anticonceptiva. No existen evidencias científicas que permitan afirmar que la anticoncepción de emergencia actúa impidiendo la implantación.

La OMS en su Boletín informativo de marzo/2005 informa: “*Se ha demostrado que las píldoras anticonceptivas de emergencia (AHE) que contienen levonorgestrel previenen la ovulación y que no tienen un efecto detectable sobre el endometrio o en los niveles de progesterona*”



cuando son administrados después de la ovulación. Las AHE no son eficaces una vez que el proceso de implantación se ha iniciado y no provocarán un aborto”.

La anticoncepción de emergencia no interrumpe un embarazo. Si la mujer estuviera embarazada en el momento de su administración, esta no ejercerá ningún daño sobre el embrión en formación.

El uso de las AHE permite evitar embarazos no deseados, cuando no se han usado otros métodos anticonceptivos, siendo en estos casos, el último recurso para evitar un aborto en condiciones de riesgo o las consecuencias que tiene para un niño, la mujer y la familia un nacimiento no planificado.

Dra. Silvia Oizerovich
Enrique P. Bagnati
Secretaria
Presidente

Dra. Carlota López Kaufman

Dr.
Vicepresidente

Dra. Inés de la Parra
Ex – Presidente

Dra. Eugenia Trumper
Ex – Presidente

BIBLIOGRAFIA

1. Haspels AA. Interception. Postcoital estrogens in 3.016 women. Contraception 1976; 14:375-81
2. Yuzpe AA, Lance WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. Fertil Steril 1977; 28:932-6
3. Kesserü E, Larrañaga A, Parada J. Postcoital contraception with dl-norgestrel. Contraception 1973; 7:367-79



4. World Health Organization (WHO, 1998b). 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.
5. International Planned Parenthood Federation (IPPF). Declaración del Panel Médico Asesor (IMAP) sobre Anticoncepción de Emergencia. *Boletín Médico IPPF Med Bull.* 2004, 38 (1):1-2.
6. 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
7. Ellerston C, Evans M, Ferden S, Leadbetter C, Spears A, Johnstone K, Trussell J. Extending the time limit for starting the Yuzpe regimen of emergency contraception to 120 hours. *Obstet Gynecol* 2003, 101:1168-71
8. Croxatto H. Anticoncepción de emergencia. *Tratado Anticoncepción del siglo XXI.* AMADA. Edit. Ascune Hnos. 1^o Ed. 2005, 460-74, Argentina.
9. 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
10. Wilcox AJ et al. 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;333:1517-21
11. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Postovulatory ageing of the oocyte and embryo failure. *Human Reprod*, 1998; 13:394-7
12. Croxatto y col. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 70 (6), Dec 2004
13. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Xiaoxi X, Ståbi B, Danielsson KG. Emergency Contraception With Mifepristone and Levonorgestrel: Mechanism of Action. *Obstetrics & Gynecology* 2002; 100:65-71
14. Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-24.
15. Spona J, Matt K, Schneider WHF. Study of the action of D-norgestrel as a post-coital contraceptive agent. *Contraception* 1975; 11:31-43.
16. Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F., Croxatto HC, Fraser I. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation - a pilot study. *Contraception*, en prensa
17. Durand M y col. On the mechanisms of action of short term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 63 (2001), 227-234
18. Ortiz ME et al. Post-coital administration of LNG does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Human Repr* 2004: 19 (6) 1352-56