

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**RELACIÓN DEL PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL
COMO POSIBLES DETERMINANTES DE LA
ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON
LEVONORGESTREL A NIVEL INTERNACIONAL EN EL
PERIODO COMPRENDIDO DEL 2014 AL 2019**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

YORLIN MARÍA GARITA FALLAS

TUTOR:

DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SAN JOSÉ - COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2020

Contenido

Tablas	4
Figuras.....	5
Dedicatoria y Agradecimientos.....	7
Resumen.....	8
Abstract	9
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del Problema	1
Objetivos	5
Objetivo general.....	5
Objetivos específicos	5
Justificación	6
Antecedentes	9
Historia.....	9
Antecedentes internacionales.....	15
Antecedentes nacionales	23
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	24
Anatomía femenina.....	24
Órganos reproductores externos	24
Vulva.....	24
Labios mayores.	25
Labios menores.	26
Clítoris.....	27
Vestíbulo.	28
Vagina e himen.	29

Órganos reproductores internos.....	31
Útero.	31
Trompas de falopio.	33
Ovarios.....	35
Fisiología de la reproducción femenina	36
Ciclo menstrual	37
Ciclo ovárico.....	37
Indicadores de ovulación.	43
Ciclo uterino.....	44
Fecundación.	48
Implantación.	50
Ciclos anovulatorios.....	51
Sobrepeso y Obesidad.....	51
Implicaciones de la obesidad en la salud reproductiva de la mujer.....	56
Efectos de la obesidad en la producción endocrina.	58
Efectos de la obesidad en el ovario.....	62
Efectos de la obesidad en el endometrio.....	64
Anticoncepción de emergencia	65
Dispositivo intrauterino de cobre.....	73
Anticoncepción de emergencia oral.....	75
Acetato de ulipristal (UPA).	75
Píldoras anticonceptivas orales combinadas (método Yuzpe).....	78
Levonorgestrel (LNG).	80
Farmacocinética.	83
Efectos del peso sobre el medicamento.	84

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	87
Enfoque del estudio.....	87
Diseño de investigación	87
Criterios de inclusión y exclusión.....	88
Estrategias de Búsqueda	88
Fuentes de Información.....	89
Categorías de Análisis.....	95
Categoría 1. Perfil de las mujeres que utilizan anticoncepción de emergencia.	95
Categoría 2. Peso e IMC como determinantes de la efectividad del levonorgestrel.....	95
Categoría 3. Diferencias farmacocinéticas en mujeres con IMC normal vs aumentado.	96
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS	97
Categoría 1. Perfil de las mujeres que utilizan anticoncepción de emergencia	97
Categoría 2. Peso e IMC como determinantes de la efectividad del levonorgestrel.....	123
Categoría 3. Diferencias farmacocinéticas en mujeres con IMC normal vs aumentado	129
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	138
Conclusiones	138
Recomendaciones	139
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	141
APÉNDICES.....	149
Apéndice A: Cronograma de actividades	149
Apéndice B: Bitácoras de atención al estudiante	150

Tablas

Tabla 1. Clasificación del estado nutricional según la OMS	53
Tabla 2. Píldoras anticonceptivas orales combinadas utilizadas para la AE	78
Tabla 3. Notas de información.....	89
Tabla 4. Perfil sociodemográfico de participantes que utilizaron la pastilla anticonceptiva de emergencia en El Progreso, Yoro, Honduras (2014-2015).....	99
Tabla 5. Características del uso de las píldoras anticonceptivas de emergencia en El Progreso, Yoro, Honduras (2014-2015).....	101
Tabla 6. Características demográficas de las mujeres que solicitan AE en el servicio de emergencias del departamento de Ginecología-Obstetricia y Urología de la Universidad Sapienza de Roma	104
Tabla 7. Tasa de embarazo después del LNG como AE según categorías de peso	125
Tabla 8. Tasa de embarazo después del LNG como AE según categorías de IMC.....	125
Tabla 9. Análisis de la combinación de cuatro estudios de la OMS que analizan el número de embarazos y las tasas de embarazo con LNG	126
Tabla 10. Parámetros PK de exposición en mujeres obesas y con IMC normal	130
Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos del LNG como AE en mujeres con IMC normal y obesas (n=32).....	131
Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos de LNG total y libre para cada grupo de IMC.....	133
Tabla 13. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de Cmax libre del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados	134
Tabla 14. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de AUC del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados	135

Figuras

Figura 1. Estructuras vulvares y capa subcutánea del triángulo perineal anterior.....	25
Figura 2. Vagina y anatomía circundante	31
Figura 3. Anatomía y cambios funcionales en el ovario adulto durante un ciclo ovárico	42
Figura 4. Desarrollo del ovocito y correspondiente maduración folicular	43
Figura 5. Anatomía funcional del endometrio	46
Figura 6. Control del ciclo ovárico y uterino por parte de las gonadotropinas.....	47
Figura 7. Escisión del cigoto y formación del blastocisto.	49
Figura 8. Efectos de la obesidad en el eje hipotálamo hipófisis ovario sobre el potencial reproductivo.	64
Figura 9. Esquema de eficacia anticonceptiva.	68
Figura 10. Relación entre la edad y la razón para solicitar la AE.....	106
Figura 11. Relación entre el nivel educativo y la razón para solicitar la AE.....	106
Figura 12. Distribución de IMC para mujeres que toman AE de levonorgestrel	111
Figura 13. Comparación entre edades de pacientes que utilizan anticoncepción de emergencia según los estudios revisados	114
Figura 14. Porcentaje promedio de estudiantes y trabajadoras que utilizan la AE según los estudios revisados	117
Figura 15. Estado civil de las usuarias de AE según los estudios revisados	118
Figura 16. Distribución de peso entre pacientes que utilizan anticoncepción de emergencia en los estudios revisados	120
Figura 17. Peso corporal de las usuarias de anticoncepción de emergencia por grupo de edad..	121
Figura 18. Comparación de tasas de embarazo entre estudios que aseguran menor eficacia del LNG en obesidad	127
Figura 19. Curva de concentración de LNG frente a tiempo en mujeres con IMC normal y obesas	132

Figura 20. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de C _{max} total del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados	133
Figura 21. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de t _{1/2} del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados	136

Dedicatoria y Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a mis padres, quienes siempre fueron mi mayor ejemplo a seguir y me demostraron que con esfuerzo y perseverancia cualquier sueño puede hacerse realidad. Gracias por su amor y apoyo incondicional, por brindarme su ayuda cuando más lo he necesitado y por motivarme a seguir adelante sin rendirme nunca. Agradezco particularmente a mi madre por todo su esfuerzo y sacrificios realizados que me permitieron llegar hasta este punto de mi vida, y a mi padre quien me cuida y guía desde el cielo. Esta tesis va dedicada a ustedes con todo mi corazón.

Así mismo doy las gracias a mi hermano Henry, por ser la principal razón de superación en mi vida y por siempre apoyarme bajo cualquier circunstancia. Con orgullo le dedico esta tesis y le demuestro que con esmero y constancia las recompensas llegan, y aunque aún le quede un largo camino por recorrer dentro de su carrera universitaria, si continúa poniendo todo su empeño sé que se convertirá en un excelente profesional.

De igual forma agradezco a mis amigos, Carlos, Erick y Gary, por darme los mejores años universitarios y apoyarme e impulsarme en todo momento. Doy las gracias por cada uno de sus consejos y ayuda brindada, tanto en la universidad como en la vida diaria.

También debo expresar mi agradecimiento hacia mi pareja Ronald, quien siempre confió en mi capacidad, me apoyó y acompañó en toda esta etapa, me brindó un hombro en el cual descansar y me hizo sentir capaz de lograr cualquier cosa.

Agradezco enormemente al Dr. Honorio Pérez Martínez por ser mi tutor de tesis y acompañarme en este proceso. Gracias por brindarme su tiempo y dedicación, guiarme, regañarme y tenerme paciencia cuando fue necesario. Le agradezco su tutela, consejos y enseñanzas a lo largo de la carrera universitaria y por servirme de ejemplo de cómo ser un buen profesional.

Finalmente debo agradecer a Dios por darme la oportunidad de llegar hasta aquí con el apoyo de tantas personas, por no abandonarme nunca y por permitirme culmitar este proceso bajo su cuidado y protección.

Resumen

La anticoncepción de urgencia es un método de planificación familiar alternativo que puede ser utilizado por las mujeres para evitar embarazos no deseados posterior a las relaciones sexuales. Este puede emplearse ocasionalmente en situaciones inesperadas o de emergencia específicas, como por ejemplo, cuando no se utiliza ningún método anticonceptivo, se usa un método de manera imperfecta o se produce una violación sexual. Dentro de las opciones existentes, el régimen más común para la anticoncepción de emergencia, debido a su eficacia, perfil de seguridad y fácil accesibilidad, es el progestágeno llamado levonorgestrel.

Este medicamento debe administrarse a una dosis única de 1,5 mg o como dos dosis de 0,75 mg en un intervalo de 12 horas. Para mayor eficacia en la prevención de embarazos se recomienda su uso dentro de las 72 horas posteriores a las relaciones sexuales, aunque puede ser eficaz hasta 120 horas después del coito sin protección. El mecanismo por el que actúa este fármaco es previniendo o retrasando la ovulación, o evitando la fertilización del óvulo; no altera la implantación, y por ende, no puede interrumpir un embarazo existente, por lo que no se trata de un método abortivo. Sin embargo, cabe destacar que recientemente se han publicado estudios sugerentes de que el levonorgestrel surte menos efecto en mujeres con altos índices de peso y masa corporal.

En vista de lo expuesto anteriormente, se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos que contenían información sobre la relación del peso e índice de masa corporal con respecto al levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia. Además, a fin de identificar el perfil de usuarias que utilizan la anticoncepción de urgencia, también se recabó información sobre este aspecto. Al concluir dicho trabajo se pudo observar que las pacientes que utilizan la anticoncepción de emergencia suelen ser mujeres jóvenes, universitarias, sin una pareja estable, que emplean el método por rotura del condón o relaciones sexuales totalmente desprotegidas y tienen en promedio sobrepeso. Se determinó también, mediante los artículos revisados, que el peso > 75 kg y el índice de masa corporal ≥ 26 kg/m² tienden a causar una disminución en la eficacia del medicamento, posiblemente explicado por diferencias farmacocinéticas encontradas en las mujeres obesas, quienes se exponen a menores concentraciones séricas del fármaco.

Abstract

Emergency contraception is an alternative family planning method that can be used by women to avoid unwanted pregnancies after sexual intercourse. This may be used occasionally in specific unexpected or emergency situations, such as when no contraceptive method is used, an imperfect method is used, or a rape occurs. Among the existing options, the most common regimen for emergency contraception, due to its efficacy, safety profile, and easy accessibility, is the progestin called levonorgestrel.

This medicine should be given as a single 1.5 mg dose or as two 0.75 mg doses 12 hours apart. For greater effectiveness in preventing pregnancy, its use is recommended within 72 hours after sexual intercourse, although it can be effective up to 120 hours after unprotected intercourse. The mechanism by which this drug acts is preventing or delaying ovulation, or avoiding fertilization of the ovum; it does not alter the implantation, and therefore it cannot interrupt an existing pregnancy, so it is not an abortifacient method. However, it should be noted that studies have recently been published suggesting that levonorgestrel has less effect in women with high body weight and mass indexes.

In view of the foregoing, a bibliographic review of scientific articles containing information on the relationship of weight and body mass index with respect to levonorgestrel as an emergency contraceptive was carried out. Furthermore, in order to identify the profile of users who use emergency contraception, information was also collected on this aspect. At the conclusion of this study, it was observed that the patients who use emergency contraception are usually young women, university students, without a stable partner, who use the method by breaking the condom or totally unprotected sex and are on average overweight. It was also determined, through the reviewed articles, that weight > 75 kg and body mass index $\geq 26 \text{ kg} / \text{m}^2$ tend to cause a decrease in the efficacy of the drug, possibly explained by pharmacokinetic differences found in obese women, who are exposed to lower serum concentrations of the drug.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La salud es un derecho inherente de todo ser humano y tal como lo indica la Organización Mundial de la Salud [OMS] (2014a), se define “como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (p.1). Esta definición no discrimina o aparta la necesidad de un bienestar sexual y reproductivo como pilares esenciales. Cuando se habla de salud sexual y reproductiva no implica únicamente aspectos orgánicos; sino también la posibilidad de tener una sexualidad satisfactoria, responsable y de forma segura, en donde la toma de decisiones puede repercutir directamente sobre la salud de una persona; el decidir si se desea o no un embarazo, el número de hijos, el intervalo entre estos, e incluso el momento y circunstancias en el que se quieren tener, cobra gran importancia en materia de bienestar.

El ejercicio de la sexualidad y la reproducción deberían ser actos planeados en donde ocurran embarazos de manera intencional. Sin embargo, cada año millones de mujeres a nivel mundial presentan embarazos no deseados por variedad de motivos como falta de educación, ausencia de planificación, fallo del método utilizado, limitación de los recursos de salud, actos de violencia sexual, entre otros. Esta situación conlleva, además, a un aumento en la tasa de abortos que en muchos casos, por ser ilegal en diferentes países, se efectúan mediante actos riesgosos para la madre que ponen en peligro su salud e incluso su vida.

Aunado a esto, la morbi-mortalidad relacionada al embarazo continúa siendo un tema de preocupación a nivel mundial y a pesar de los grandes progresos en el tema, el número de casos sigue estando por encima de lo deseado. “La medición exacta de la mortalidad materna sigue constituyendo un reto inmenso, pero el mensaje general está claro: cada año siguen muriendo cientos de miles de mujeres debido a complicaciones del embarazo o el parto.” (Organización Mundial de la Salud, 2015, p.3). Una prueba de ello es que no se logró alcanzar el Objetivo de Desarrollo del Milenio (ODM) a escala mundial, que consistía en reducir la mortalidad materna en un 75% entre 1990 y 2015. Por esta razón, la OMS se ha comprometido a apoyar la reducción de la mortalidad materna para el 2030 como parte de la agenda de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

Cabe mencionar que una gran parte de los embarazos no deseados, e incluso de las muertes maternas, se lograrían evitar si se contara con un adecuado acceso a servicios de planificación familiar. Según Morales, Solanelles, Mora y Miranda (2013):

Planificación familiar es el conjunto de prácticas, que pueden ser utilizadas por una mujer, un hombre o una pareja de potenciales progenitores, orientadas básicamente al control de la reproducción mediante el uso de métodos anticonceptivos en la práctica de relaciones sexuales. (pp.154-155)

Para tener acceso a una planificación familiar de calidad, primero se necesita que el paciente tenga conocimiento de todos los métodos anticonceptivos que tiene a su alcance para que logre tomar una decisión consciente e informada. Gracias a los avances médico-tecnológicos, cada vez existen más herramientas de anticoncepción que se adaptan a la situación de cada persona y sus necesidades.

Sin embargo, en muchos países de bajos y medianos ingresos escasean o no existen métodos anticonceptivos, como preservativos (masculinos y femeninos), anticonceptivos orales, dispositivos intrauterinos (DIU), anticonceptivos inyectables, implantes hormonales y anticonceptivos de emergencia, debido a que las leyes y las políticas son inadecuadas, los sistemas de suministro y la gestión de la logística son ineficientes, o la financiación es insuficiente o no existe. La falta de disponibilidad también puede ser consecuencia de políticas basadas en ideologías con relación a la oferta de medicamentos o servicios. Por ejemplo, en algunos países, la anticoncepción de emergencia no está disponible sobre la base falsa que causa el aborto. (OMS, 2014b, p.13)

La anticoncepción de emergencia ayuda a prevenir embarazos hasta 5 días después de haber tenido relaciones sexuales. El levonorgestrel es uno de los fármacos que puede emplearse de esta forma y es conocido por ser uno de los anticonceptivos de urgencia más seguros y eficaces. Sin embargo, tal y como lo menciona la OMS en la cita anterior, se hace notoria la problemática en cuanto a su accesibilidad y, más preocupante aún, en cuanto a la falta de información existente en lo referente a este tema; la cual está presente no solo en los pacientes, sino también entre los profesionales de la salud. Muchos usuarios no saben cómo se utiliza, sus ventajas y desventajas, la

forma de actuar del medicamento e inclusive muchas personas aún creen que se trata de un fármaco abortivo por lo que surgen controversias éticas respecto a su utilización. Esto puede nublar el juicio de los médicos o variar la decisión del paciente por escasez de información o por tenerla, pero de forma equívoca.

Es aquí donde se hace notoria la necesidad de difundir información fidedigna respecto al tema. La educación sexual necesita impartirse de manera adecuada y se requiere que sea difundida incluso a los lugares de más difícil acceso. Además, los profesionales de salud deben actualizarse respecto a las novedades en materia de anticoncepción, no solo porque día a día se realizan investigaciones para descubrir nuevos métodos anticonceptivos, sino porque también se encuentran nuevas aplicaciones de antiguos métodos, aparecen casos de efectos secundarios, se hallan factores sinérgicos que amplían o mejoran el efecto de un medicamento e incluso otros que interfieren para que ocurra una falla terapéutica. Cada individuo es diferente y es responsabilidad del profesional de salud aplicar una medicina holística e individualista que permita determinar cuál es el mejor método anticonceptivo para cada paciente.

En el caso del levonorgestrel de uso postcoital, en el 2014 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) efectuó una revisión de estudios que indicaban que el medicamento surte menos efecto en mujeres con un peso mayor a 75 kg (165 lb) o en aquellas con obesidad, es decir, que presentan un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m². Sin embargo, se consideró que la evidencia establecida hasta ese momento no era suficientemente sólida como para concluir que no debía utilizarse el medicamento en esta población. “El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia recomendó que estos anticonceptivos de emergencia pueden seguir utilizándose en mujeres de cualquier peso, porque se considera que los beneficios superan a los riesgos” (Agencia Europea de Medicamentos, 2014a, párr.1).

A pesar de lo establecido, se hace sumamente evidente la necesidad de realizar más estudios, y lo mismo opina la Food and Drug Administration (FDA) (2016a), pues indica que “las investigaciones adicionales de los fabricantes de estos productos sobre el posible impacto del peso o el IMC en la efectividad deberían ser una prioridad” (párr.3). Esto se debe a la relevancia del tema, pues las afectadas directas podrían ser las usuarias que emplean el levonorgestrel postcoital como método anticonceptivo, a quienes por falta de información y estudios existentes no se les

puede advertir del riesgo que correrían ante un fallo terapéutico. Además, desde el punto de vista de la cantidad de mujeres que podrían verse limitadas a utilizar este medicamento, cobra aún más importancia, pues a nivel mundial la obesidad es un fenómeno que va en aumento y millones de pacientes se verían afectadas. Al utilizarse este producto en una usuaria con elevado IMC, no solo puede estar exponiéndose a presentar un embarazo no deseado, sino que además debe recordarse que, por el simple hecho de ser obesa, ya acarrea importantes riesgos obstétricos y neonatales.

El sobrepeso y la obesidad materna están asociados a múltiples complicaciones principalmente trastornos hipertensivos y Diabetes Gestacional además de otras como ser [sic] aborto espontáneo, parto pretérmino, muerte fetal intrauterina, macrosomía fetal, alteraciones del trabajo de parto y mayor tasa de cesáreas. (Lozano, *et al.* 2016, p.1)

Es necesario que los profesionales de salud puedan ofrecer este método anticonceptivo con completa seguridad; y para ello, se debe esclarecer la información mediante los nuevos estudios realizados. Por todas estas razones, el presente trabajo de graduación pretende realizar una revisión bibliográfica sobre la relación del peso e IMC como posibles determinantes de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel, con base en una recopilación de información proveniente de 15 artículos científicos publicados del 2014 al 2019 a nivel internacional, de acceso gratuito, redactados en idioma inglés o español y que tratan sobre el tema. La información aquí obtenida se analizará de manera crítica, teniendo en cuenta de cada artículo el tipo de estudio, metodología, resultados, conclusiones, confiabilidad, entre otros, para que los hallazgos de este trabajo sean lo más actualizados, precisos y objetivos posible. Todo esto con el fin de resumir la información reciente, establecer si el peso e IMC son factores que realmente interfieren en la efectividad del medicamento y brindar recomendaciones sobre su uso con base en los hallazgos encontrados.

A partir de lo anteriormente expuesto se plantea la siguiente pregunta: ¿Son el peso e índice de masa corporal factores determinantes de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel?

Objetivos

Objetivo general

Determinar si el peso e índice de masa corporal son factores determinantes para la efectividad de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel a nivel internacional en el periodo comprendido del 2014 al 2019.

Objetivos específicos

- Identificar el perfil característico de las mujeres que utilizan anticoncepción de emergencia desde el punto de vista sociodemográfico e índice de masa corporal.
- Evidenciar si el peso e índice de masa corporal son factores que determinan la efectividad del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia.
- Establecer si existen diferencias farmacocinéticas del medicamento en las mujeres con un índice de masa corporal normal vs aumentado.

Justificación

Es evidente que la planificación familiar, y por ende el uso de métodos anticonceptivos, trae consigo beneficios directos e indirectos para la salud, tanto a nivel individual como colectivo. Esto debido a que refuerza el bienestar y la autonomía de las mujeres al permitirles tomar decisiones importantes sobre su cuerpo y su vida, previene los embarazos no deseados, aminora el crecimiento insostenible de la población y da lugar a una disminución de la morbi-mortalidad materna e infantil. La OMS (2014b), evidencia lo anterior al indicar que:

Facilitar el acceso a todas las mujeres de los países en desarrollo que actualmente tienen una necesidad no atendida de métodos modernos de anticoncepción evitaría 54 millones de embarazos no deseados, 26 millones de abortos (de los cuales 16 millones serían peligrosos) y 7 millones de abortos espontáneos; esto también evitaría 79 000 muertes maternas y 1,1 millones de muertes infantiles. (pp. 4-5)

Toda esta situación sería especialmente beneficiosa para las mujeres obesas, con comorbilidades preexistentes y aquellas en edades extremas ya que los riesgos obstétricos y neonatales que acarrearán son mayores y, por lo tanto, se les debe ofrecer una planificación familiar de calidad. Sin embargo, “según las estimaciones más recientes, hay 222 millones de mujeres cuyas necesidades en materia de anticonceptivos modernos no están satisfechas” (OMS, 2014b, p. 4). Esto se debe a que a nivel mundial aún hay carencias en cuanto a la accesibilidad y datos conocidos respecto a los diferentes métodos anticonceptivos existentes, y aquellos de uso postcoital no escapan de esta realidad.

Los anticonceptivos de emergencia son un método de planificación que ofrece una segunda oportunidad a las mujeres, ya que pueden impedir un embarazo posterior a un acto sexual sin protección, donde falló el método utilizado, se hizo un uso incorrecto del mismo o en casos de coerción o agresión sexual. Este último apartado toma especial relevancia en nuestro país ya que, según datos recolectados de las Naciones Unidas, para el 2019 Costa Rica se posicionó como el octavo país donde más violaciones ocurren, con una cifra de 36.7 casos por cada 100 mil habitantes. Esta información es preocupante ya que no solo se trata de una cifra muy elevada, sino que además se debe tomar en cuenta que esta población no tuvo al alcance “la pildora del día después” sino hasta el 25 de abril del 2019 cuando se permitió la libre comercialización del levonorgestrel.

El levonorgestrel es uno de los anticonceptivos de emergencia más seguros y eficaces que existen. Su comercialización ha sido autorizada en más de 76 países y “es promovida por instituciones como la Organización Mundial de la Salud, la Food and Drug Administration, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, el Consorcio Internacional sobre Anticoncepción de Emergencia, el Consorcio Latinoamericano de Anticoncepción de Emergencia, entre otros” (Soto y Vega, 2015, p. 56). A pesar de ello, la creencia popular lo etiqueta como un medicamento peligroso y causal de abortos por lo que su aceptación se ha visto opacada. Debido a estos mitos existe controversia en cuanto a su prescripción, utilización e incluso legalización en algunos países. Sin embargo, estas creencias no pueden estar más alejadas de la realidad, pues múltiples estudios han demostrado que este fármaco no solo es inocuo en la mayoría de la población, sino que además, no altera la implantación, por lo que no es abortivo.

Es importante conocer todos estos aspectos del levonorgestrel, y por ende, recae en los profesionales de la salud la responsabilidad de actualizarse en este tema a fin de suministrar la información fidedigna disponible para asegurar una planificación familiar de calidad y proteger así los derechos sexuales y reproductivos de las personas. Sin embargo, se debe recalcar que a pesar de las múltiples investigaciones realizadas en el área, aún existe información desconocida respecto al fármaco. Dentro de esos vacíos en el conocimiento se encuentra el tema del impacto que tienen el peso e IMC en su adecuado funcionamiento como anticonceptivo de emergencia.

En el pasado surgieron estudios en donde se observó que el levonorgestrel postcoital, al ser utilizado en mujeres que pesan 75 kg (165 lb) o más y/o en aquellas con un IMC mayor a 30 kg/m² se presentaban mayores tasas de embarazo en comparación con aquellas mujeres con IMC normal o peso menor a 75 kg. Posteriormente, se encontraron estudios que refutaron dichos hallazgos y determinaron que el peso y el IMC no alteran la efectividad del levonorgestrel. Es por esta controversia que en el 2014, la EMA decidió realizar su propia investigación y con base en los diferentes estudios analizados, determinó que no existía suficiente evidencia para concluir de manera definitiva que el peso o IMC son factores que causen falla terapéutica. Por lo tanto, el levonorgestrel debe seguir utilizándose en todas las mujeres, independientemente de su peso o estado nutricional. Sumado a esto, tanto la EMA como la FDA aseguraron que debía estudiarse el tema a profundidad para obtenerse datos confiables a futuro con el fin de emplear el medicamento de la manera más segura y eficaz posible.

Por esta razón, la presente tesis pretende estudiar la relación del peso e índice de masa corporal como posibles determinantes de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel, mediante una revisión bibliográfica de 15 artículos científicos publicados del 2014 al 2019 a nivel internacional. Dicha revisión de la literatura busca establecer si el medicamento realmente surte menos efecto cuando es utilizado en pacientes obesas, con base en las investigaciones realizadas recientemente sobre el tema a fin de resumirlas y analizarlas, por lo cual se trata de un estudio completamente viable. Aunado a ello, este tema lejos de la repetición y el cansancio, es actual y de suma relevancia ya que acarrea una problemática verdadera. Se debe pensar en la increíble cantidad de mujeres que presentan un elevado IMC y a las cuales se les podría ver alterada la efectividad del medicamento, por lo que urge el conocer de igual manera este aspecto con el fin de ofrecer a las pacientes las mejores opciones de anticoncepción de emergencia disponibles para su situación. Por lo tanto, este trabajo tendrá no solo un gran valor teórico en el área, sino que además sus implicaciones prácticas se podrán aplicar al quehacer médico diario.

Agregado a ello, este trabajo pretende llenar esos vacíos existentes en el conocimiento y busca ser un método certero de difusión de información verídica. La información aquí plasmada puede ser de gran utilidad, no solo para la población en general al educarles sobre el tema, sino también para los profesionales y todas aquellas organizaciones dedicadas al cuidado y vigilancia de la salud, los cuales pueden basarse en los hallazgos y conclusiones aquí obtenidos para la realización de nuevas recomendaciones a nivel mundial sobre la utilización del fármaco, por lo que tiene gran utilidad metodológica. Además, este trabajo servirá como motor de búsqueda para futuras investigaciones que ayuden a complementar el tema, obteniendo así resultados más completos para que la información existente se pueda llevar a la práctica clínica y, de esta forma, en el futuro los beneficiados directos sean los pacientes y su salud.

Antecedentes

Historia

Desde el inicio de los tiempos, el ser humano ha soñado con tener la posibilidad de controlar su proceso de fertilidad. Es por ello que, a través de la historia y las diferentes culturas, ha buscado métodos de anticoncepción que rondan desde las fórmulas mágicas y creencias supersticiosas, hasta el empleo de prácticas razonables basadas en conocimientos adquiridos a lo largo del tiempo, relacionados con la reproducción para llevar a nuestra disposición las estrategias actuales de planificación familiar. (Monterrosa, 2018, p. 17)

El documento médico considerado más antiguo es el Papiro de Petri o de Kahum, cuya antigüedad se remonta a 1850 años a.C. y describe tres recetas de aplicación vaginal con el fin de impedir el embarazo, la primera tiene como ingrediente activo el excremento de cocodrilo en un vehículo pastoso; la segunda es una especie de lavativa compuesta por miel y carbonato de calcio; la tercera se refiere a una sustancia gelatinosa. No obstante, el más conocido es el Papiro Ebers que fue redactado alrededor del año 1550 a.C., y es considerado el libro médico más antiguo. Allí se recomienda, con propósitos anticonceptivos, triturar astillas de acacia con miel, luego convertirlas en hilachas y colocarlas en la vagina. A su vez, los Papiros de Berlín, pertenecientes a la XIX dinastía egipcia (1300 años a. C), tienen ocho apartes en los que se enfatiza sobre el reconocimiento de la preñez, la esterilidad y se aconseja realizar fumigaciones vaginales con fórmulas mágicas. (Monterrosa, 2018, pp. 17-18)

Como se nota en la cita anterior, la intención de querer transmitir los conocimientos y prácticas médicas a las personas e incluso a las siguientes generaciones es una acción propia del ser humano que está presente desde los tiempos antes de Cristo. En cuanto al tema de la anticoncepción, esto no se queda atrás. Es un hecho que hasta los más famosos documentos médicos antiguos relatan procedimientos con el fin de evitar embarazos, aunque sin una base científica de fondo que los sustenten.

Con el paso del tiempo fueron surgiendo intelectuales en la época de la antigua Grecia como Aristóteles, Platón, Hesiodo y otros, que discutieron aspectos generales sobre el problema de la población. Además, varios médicos y escritores se refirieron a métodos anticonceptivos, donde gracias a los descubrimientos y avances herbolarios y medicinales del momento a lo largo del globo terráqueo, surgieron nuevas formas de prevenir embarazos que consistieron básicamente en la ingestión de ciertas plantas, dando paso a las formas pioneras de anticoncepción oral. Sin embargo, es posible que muchos de los documentos acerca de estas antiguas formas de anticoncepción medicinal hayan desaparecido. (Monterrosa, 2018, p. 19)

Registros arqueológicos señalan lo que posiblemente fue una cultura oral de la anticoncepción, ejemplo de ello es la planta Silphium, que creció en las colinas cerca de la ciudad griega de Cirene (actual Libia) al norte de África, cuya alta demanda posiblemente acarrió su extinción en los primeros tres siglos a.C. La planta Assafoetida, de la familia de la anterior, también ha sido utilizada, lo mismo que el sauce, la artemisa, la mirra y algunas palmeras. Merece especial atención el cordón de la reina Ana [*Daucus carota*], sobre la cual existen documentos griegos antiguos que especifican sus dosificaciones; recientes estudios han confirmado sus propiedades anticonceptivas con posibilidades como anticoncepción poscoital. El cordón de la reina Ana, desde épocas antiquísimas, es usado por mujeres de la India para el control de la natalidad. (Monterrosa, 2018, p. 19)

Sin embargo, el verdadero punto de partida biológico y científico para el desarrollo de la anticoncepción hormonal es cuando se da paso a la comprensión de la anatomía y fisiología que hacen posible la procreación humana. Este proceso inicia al descubrirse las hormonas femeninas, involucradas en la regulación de la ovulación y el embarazo. De esta forma, se llega a la investigación de las ciencias biológicas de la reproducción, lo que da pie a una época experimental en el tema e hipótesis para evitar la ovulación, con lo que se llegan a crear diferentes sustancias y medicamentos con el propósito de impedir embarazos. Todo esto se puede ver evidenciado en lo mencionado por Monterrosa (2018):

Si bien desde el año 1600 el anatomista Holandés Regnier de Graaf había observado los folículos ováricos, fue solo hasta 1850 cuando el vienés Emil Knauer descubrió que algunas sustancias presentes en los ovarios eran las estrictamente responsables de las características sexuales femeninas. Varios años después, en 1897, J. Beard

propuso que la supresión de la ovulación durante el embarazo se debía a la acción de sustancias presentes en el cuerpo amarillo. Esa hipótesis fue confirmada más tarde por Pearl y Surface, al observar que la producción de huevos disminuía si a la gallina se le inyectaba extracto del cuerpo amarillo de un mamífero.

En las tres primeras décadas del siglo XX, las investigaciones sobre las sustancias presentes en el folículo ovárico y los mecanismos implicados en la reproducción fueron sustanciales y se convirtieron en las bases para la creación de medicaciones que pudieran regular reversiblemente la fertilidad. Con ellas nació la biología de la reproducción, más ampliamente conocida posteriormente como endocrinología de la reproducción. Se popularizó el concepto «hormona», que fue utilizado por primera vez en 1905 por William Bayliss, término que deriva del verbo griego ὀρμᾶω (poner en movimiento, estimular). Con frecuencia la década de 1930 es referenciada como el decenio de las hormonas sexuales, puesto que durante aquellos años las estructuras moleculares de las hormonas implicadas en la reproducción fueron identificadas, se realizaron diseños químicos para elaborar desde ellas algunas presentaciones medicamentosas y se inició la paulatina introducción en la práctica médica. (pp. 21-23)

En cuanto al tema específico de la anticoncepción de emergencia (AE), ya se empezaban a practicar métodos o acciones después de tener relaciones sexuales con el fin de evitar embarazos. Sin embargo, estos se basaban principalmente en creencias populares sin fundamentos científicos, por lo que se encontraban lejos de ser avances médicos válidos. Por ejemplo, existen relatos acerca del uso de emplastos de estiércol de cocodrilo o grasa de conejo, mezclas de raíces, hierbas y vinagre, colocados en la vagina para evitar el embarazo después del coito. También se recomendaba después de una relación sexual sin protección la danza, los saltos y los estornudos para expulsar los espermatozoides. Incluso en 1960 se comentaba sobre el uso de la Coca-Cola en duchas vaginales postcoitales. (Monterrosa, 2018, p. 209)

Sin embargo, cabe destacar que es también en esas épocas del siglo XX, que se empiezan a utilizar los conocimientos científicos ganados sobre la anticoncepción de uso regular, para ser aplicados de manera postcoital. El empleo de hormonas después de tener relaciones sexuales dieron resultados exitosos, pero los avances logrados no se emplearon inicialmente en humanos. Los

veterinarios fueron los primeros en aplicar este hallazgo, administrando estrógenos a ciertos animales domésticos o de granja que se apareaban cuando sus dueños no lo deseaban. (Ellertson, 1996, p.44)

Para los años 40 ya existían informes dispersos que confirmaban la efectividad de utilizar hormona estrogénica posterior a un acto sexual, no solo en animales sino también en humanos para evitar una gestación. Sin embargo, es hasta mediados de la década de 1960 que se documentan los primeros casos donde se da la aplicación práctica de esta información al quehacer médico diario. Esto sucedió “cuando los médicos en los Países Bajos aplicaron la práctica veterinaria de la administración de estrógenos postcoital a una niña de 13 años que había sido violada a mitad del ciclo” (Ellertson, 1996, p. 44). Así surgió el primer régimen de uso de hormonas esteroidales para prevenir un embarazo no deseado.

A principios de la década de los setenta se recomendaba dietilestilbestrol a 25 mg dos veces al día por 15 días (lo cual corresponde a una dosis elevada), iniciados en los primeros tres días después de un coito sin protección. Pronto se señaló que dicho compuesto estaba relacionado con adenosis vaginal y adenocarcinoma de vagina en las hijas de mujeres que lo habían utilizado, lo que llevó a buscar otros estrógenos que no tuviesen efecto teratogénico u oncogénico. Desde entonces, el dietilestilbestrol dejó de ser utilizado como herramienta terapéutica. Posterior a este régimen de altas dosis de estrógenos, cuyos riesgos superaban a los beneficios, se dio la imperiosa necesidad de buscar nuevas alternativas de anticoncepción postcoital, lo que dio paso al descubrimiento de un estándar combinado de estrógeno-progestina. (Monterrosa, 2018, p. 210)

Tal como lo menciona la autora Ellertson (1996):

El médico canadiense Albert Yuzpe y sus colegas comenzaron estudios en 1972 sobre este régimen combinado, guiados por su observación de que una dosis única de 100 mcg de estrógeno junto con 1.0 mg de progestina dlnorgestrel induce cambios endometriales que son incompatibles con la implantación. El "método Yuzpe", como se conoció, reemplazó las formulaciones de estrógenos en dosis altas, principalmente porque ofrecía una menor incidencia de efectos secundarios, pero también porque el DES comúnmente utilizado estaba relacionado con el cáncer vaginal. El régimen ahora comienza dentro de las 72 horas posteriores a la relación

sexual sin protección y generalmente consiste en 200 mcg de etinilestradiol y 1.0 mg de levonorgestrel. (p. 44)

Como se logra apreciar en la cita anterior, gracias a los avances médico-científicos de esa época se establecieron las bases de la anticoncepción hormonal de emergencia con el famoso y muy aplicado método Yuzpe. Este régimen, a diferencia de lo que se disponía en el momento, ofrecía una combinación hormonal que presentaba buena eficacia y seguridad para el paciente al causar menos efectos indeseados; además de que sus beneficios superaban a los riesgos. Posterior al descubrimiento de este régimen se realizaron nuevos estudios que respaldaron sus hallazgos y profundizaron en el tema hasta llegar al momento de su comercialización. “En el año 1994 el método de Yuzpe fue respaldado por la IPPF y en 1995 fue recomendado por la Organización Mundial de la Salud” (Monterrosa, 2018, p. 210). Esto, tomaba en cuenta que la IPPF es la Federación Internacional de Planificación Familiar, por sus siglas en inglés (International Planned Parenthood Federation).

Desde 1997 la FDA de los Estados Unidos estudiaba la administración de anticonceptivos orales combinados según el método de Yuzpe para la AE. En un comunicado de prensa de 1998 anunció que aprobaba la introducción del método de Yuzpe para administrar la AE. La compañía Gynetics lanzó la primera presentación de anticonceptivos orales combinados con cuatro tabletas bajo el nombre de Preven®, el primer producto aprobado por la FDA para prevenir el embarazo, administrado dentro de las 72 horas después del coito. (Monterrosa, 2018, p. 212)

De esta forma, el método Yuzpe pasó a ser la estrategia de anticoncepción de emergencia de primera línea por muchos años. Surgieron a lo largo del tiempo diferentes presentaciones comerciales específicas de anticoncepción de emergencia con este régimen, que se encontraban disponibles en variedad de países, especialmente en Europa occidental. Sin embargo, este método se encontraba lejos de la perfección, pues a pesar de tener menos efectos secundarios, era destacable que aún los presentaba, aunque a menor escala. Esto lo evidencia Monterrosa (2018) citando a Ho (2000):

Aseveró que el método de Yuzpe puede prevenir más del 74% de los posibles embarazos, pero la presencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales,

es alta. El 46% de las mujeres presenta náuseas, el 22% vómitos, el 23% vértigo, el 20% tensión mamaria y es frecuente la cefalea. Estos efectos generalmente no demoran más de 24 horas. (p. 214)

A pesar de estos efectos adversos, se sabe que el método Yuzpe es seguro ya que, aunque la concentración de estrógeno y progestina es alta, por ser muy corto el tiempo de administración se puede utilizar sin ningún temor, incluso en mujeres con patología cardiovascular activa. La OMS asevera que la única contraindicación para usar estas píldoras es la existencia de embarazo, y si el método Yuzpe fracasa no está demostrado efecto deletéreo sobre la organogénesis ni sobre consideraciones neonatales. Además, a pesar de que con el tiempo se han encontrado otros fármacos con mayores ventajas, no existen razones para abandonarlo totalmente y, por lo tanto, su prescripción debe estar siempre entre las opciones terapéuticas por recomendar cuando una mujer ha tenido relaciones sexuales y no tiene planeado quedar embarazada, especialmente si otras herramientas no están disponibles. (Monterrosa, 2018, p. 215)

En los años 70, se comenzó a estudiar la posibilidad de usar solo progestinas como anticoncepción de emergencia, América Latina fue pionera en estas investigaciones. En el año 1973, un informe describe los resultados de un trabajo científico a gran escala donde se probaron cinco dosis diferentes de Levonorgestrel: desde 150 mcg. hasta 400 mcg. Este estudio sentó las bases para los métodos con levonorgestrel que actualmente son ampliamente usados en todo el mundo. En el año 1993 se publica el primer estudio randomizado controlado, llevado a cabo en Hong Kong del uso de dos dosis de 0,75 mg de levonorgestrel tomadas con un intervalo de 12 horas y dentro de las 48 horas posteriores a la relación sexual no protegida. (Castro et al, 2019, p.22)

Tal como lo mencionan los autores Margarita Castro y compañía, en su estudio se ve evidenciado que a partir del momento en que se descubre la efectividad de las progestinas solas como anticonceptivos postcoitales, se realizan exhaustivas investigaciones alrededor del mundo para plantear con seguridad cuál es la dosis efectiva más adecuada del fármaco. De esta forma, se permitió llegar hasta las sólidas bases que tenemos hoy en día para su utilización universal. El esquema de solo levonorgestrel fue aprobado por la FDA en julio de 1999. Inicialmente aparecieron a nivel mundial presentaciones específicas de AE que contenían dos tabletas con 0.75 mg de

levonorgestrel y posteriormente, para asegurar la adecuada adherencia, se decidió incluir la presentación de una tableta de 1.5 mg de levonorgestrel para administrar en dosis única. Esto a partir de un estudio multicéntrico realizado por la OMS, en el que se observó que no existe diferencia significativa en la eficacia entre ambas presentaciones, pues una dosis tuvo fracción de prevención del 82% mientras que las dos dosis obtuvieron un 77%. Debido a esto, se recomendó que una tableta de 1.5 mg podía sustituir las dos dosis de 0.75 mg. Las dos presentaciones actualmente están vigentes, son equivalentes en cuanto a efectos adversos, tolerancia y están presentes en casi todos los países. (Monterrosa, 2018, pp. 215-216)

Posterior a todo lo anteriormente mencionado, se sabe que hoy en día, gracias a todas las investigaciones medico-científicas realizadas con respecto al levonorgestrel para su utilización como anticonceptivo de emergencia, se estableció que este método es más seguro y efectivo que el régimen Yuzpe y con menor tasa de efectos secundarios. Además, cualquiera de las 2 dosificaciones son equivalentes (una dosis única de 1.5 mg o tomar dos dosis de 0,75 mg con un intervalo de 12 horas de diferencia), por lo que queda a criterio de cada usuario escoger el régimen en dependencia de sus circunstancias o preferencias. Todo este proceso de investigación a lo largo de la historia, permitió obtener los conocimientos teóricos-prácticos que se aplican en el área de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel hoy en día.

Sin embargo, cabe destacar que aún quedan vacíos en el conocimiento en cuanto a este fármaco y todos los otros métodos descubiertos que se pueden emplear con el propósito de utilizarse de manera postcoital como por ejemplo el DIU (específicamente hablando de la T de cobre), el danazol, el acetato de ulipristal (UPA) o el mifepristone. Cada uno de ellos tiene sus ventajas y desventajas por lo que, tanto los profesionales de la salud como los pacientes, se necesitan actualizar en el tema con el fin de determinar cuál es el mejor método según cada persona y sus circunstancias. La historia de errores y progreso de la humanidad continúa, por lo que las investigaciones en el área deben continuar para llenar esos vacíos en el conocimiento y aplicar lo aprendido con el fin de llegar a un bien mayor para las personas y sus comunidades.

Antecedentes internacionales

Gracias a que se continuaron las investigaciones de los anticonceptivos de emergencia, se plantea la posibilidad de que exista una relación del peso e IMC como factores que alteran la

efectividad del levonorgestrel. Esto inició cuando HRA Pharma, el fabricante francés de un anticonceptivo de emergencia que contiene levonorgestrel (LNG) llamado Norlevo, presentó datos a los reguladores europeos afirmando que su producto no funcionaba en mujeres que pesan más de 80 kg. En noviembre del 2013, los reguladores en Francia y otros países europeos acordaron etiquetar los cambios propuestos por HRA Pharma, declarando que el fármaco surte menos efecto en mujeres que pesan 75 kg (165 lb) o más; e incluso que no es efectivo en aquellas personas cuyo peso se encuentra por encima de los 80 kg (176 lb). (FDA, 2016b, párr. 7)

Mediante 2 estudios específicos se toma la acción de cambiar el prospecto del Norlevo. Estos estudios son el HRA2914-507 realizado por Creinin *et al.* en el 2006 denominado *Progesterone receptor modulator for emergency contraception* y el HRA2914-513 que corresponde al estudio llamado *Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel*, realizado en el 2011 por Glasier *et al.* Cabe destacar que los hallazgos de ambos estudios fueron incidentales ya que estas investigaciones no fueron realizadas específicamente para determinar si el peso e IMC alteran la efectividad del LNG, sino que se hicieron con el propósito de demostrar la eficacia del acetato de ulipristal (UPA) y en esos casos el LNG únicamente se utilizó como un comparador activo. (EMA, 2014b, p. 3)

Debido a que se presentaron estos datos que informan sobre un posible fallo terapéutico del medicamento en mujeres obesas o con un peso mayor a los 75 kg, se hizo evidente la necesidad de una investigación con el fin de determinar si estos hallazgos eran confiables. Dado que los productos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG están disponibles como medicamentos de venta libre, es importante revisar todos los datos clínicos relacionados con este tema, pues otros anticonceptivos de emergencia que contienen LNG no tienen información incluida del producto con respecto a la eficacia reducida del fármaco con un aumento de peso/IMC. Por ende, los resultados de una investigación pondrían una pauta para ver si es necesario modificar el prospecto de otros anticonceptivos de emergencia de LNG, o en caso contrario, solo el del fármaco Norlevo. (EMA, 2014b, pp. 3-4)

El 16 de enero del 2014, la Agencia Sueca de Medicamentos envió una notificación de procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, en donde se le solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA que investigara respecto

a todos los anticonceptivos de emergencia que contienen LNG o UPA y dictara sus recomendaciones sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse las autorizaciones de comercialización. Se solicitó al CHMP que evaluara si la eficacia de los anticonceptivos de emergencia puede verse afectada por el peso corporal y/o el IMC de la mujer. Con esto, el CHMP se encargó de revisar todos los datos procedentes de los estudios clínicos, las publicaciones científicas y la experiencia posterior a la comercialización, incluidas las respuestas dadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización (TAC) o MAHs, por sus siglas en inglés (Marketing Authorisation Holders). (EMA, 2014c, p. 21)

Para cumplir con tal solicitud, la EMA presentó y analizó los datos provenientes de dos metaanálisis que fueron facilitados por los TAC para investigar la información a fondo y llegar a alguna conclusión sobre el medicamento. El primer metaanálisis estaba compuesto por 3 estudios realizados por la OMS. El primero titulado *Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception* fue realizado por Von Hertzen *et al.* en 1998. El segundo, la investigación del 2002 ejecutada por Von Hertzen *et al.* llamada *Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial* y por último, el trabajo hecho por Dada, Godfrey, Piaggio y Von Hertzen en el 2010 denominado *A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria*. (EMA, 2014c, p. 21)

El segundo metaanálisis estaba compuesto por 2 estudios. Estos eran *Progesterone receptor modulator for emergency contraception*, realizado por Creinin *et al.* en el 2006 y *Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel*, publicado en el 2011 por los autores Glasier *et al.* (EMA, 2014c, p. 21)

Los tres estudios de la OMS incluidos en el metaanálisis comprendían una población de 5859 mujeres y 59 embarazos. Estos se realizaron en África (2679 mujeres, 46%), Asia (1925 mujeres, 33%) y América/Australia/Europa (1255 mujeres, 21%). Las mujeres incluidas en los tres estudios de la OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998; Von Hertzen *et al.*, 2002; Dada *et al.*, 2010) solo tuvieron un acto de relaciones sexuales sin protección. No se incluyeron mujeres con un uso no indicado en la etiqueta (es decir, entre 72-120 horas después de una relación sexual sin protección). El metaanálisis incluyó sujetos que tomaron LNG como anticonceptivo de emergencia en dosis

única o dividida (con 12 horas de diferencia). En los estudios de Von Hertzen y colegas (2002) y Dada y colegas (2010) se incluyó un número comparable de sujetos en estos dos regímenes de dosis. El estudio de Von Hertzen y colegas (1998) solo incluyó el régimen de dosis de 2x0.75 mg de LNG tomado con 12 horas de diferencia.

El metaanálisis presentado inicialmente de dos estudios comparativos sobre LNG de otro TAC incluyó 1731 mujeres y 38 embarazos. Estos se realizaron en Estados Unidos, Reino Unido e Irlanda. Incluyeron además, mujeres que tuvieron múltiples actos de relaciones sexuales sin protección (4,7% de las 1731 mujeres); y otras que usaron LNG fuera de etiqueta, es decir, entre 72-120 horas después de una relación sexual sin protección (UPI). Esto comprendió 106 sujetos (y 3 embarazos que ocurrieron en estas mujeres). De manera similar, este metaanálisis incluye sujetos que habían tomado 2x0.75 mg de LNG con 12 horas de diferencia en el estudio HRA2914-507 y 2x0.75 mg de LNG como una dosis única en el estudio HRA2914-513. (EMA, 2014b, pp. 9-10)

Como se puede observar, existen importantes diferencias entre las investigaciones de ambos metaanálisis. Estos fueron realizados en distintos lugares del mundo, bajo diferentes cantidades de muestra; algunos solo evaluaron un régimen de dosificación de levonorgestrel, mientras otros utilizaron los 2 regímenes existentes (una dosis de 1,5 mg o 2 dosis espaciadas de 0,75 mg). En el análisis de los 3 estudios solo contaron aquellas mujeres que tuvieran únicamente un acto de relaciones sexuales sin protección (UPI, por sus siglas en inglés, unprotected sexual intercourse); mientras que en el otro metaanálisis se incluyeron mujeres con múltiples actos sexuales sin protección. Además, en los estudios de la OMS solo contaron como muestra aquellas mujeres que emplearon el medicamento durante las siguientes 72-120 horas después de la relación sexual, mientras que en el otro metaanálisis sí se contaron las personas que utilizaron la medicación fuera de este rango.

Por último, las dos poblaciones de estudio incluidas en este metaanálisis son ligeramente diferentes. La población de eficacia primaria en el estudio HRA2914-507 (Creinin *et al.*, 2006) fue la evaluable que consta de todos los sujetos que tomaron ambas dosis del medicamento sin tratamiento anticonceptivo de emergencia adicional durante el ciclo de estudio y se reunieron con uno de los criterios de tratamiento (es decir, menstruaciones con una prueba de embarazo en orina negativa; amenorrea verificada con una prueba de embarazo negativa; o verificado como embarazo posterior al tratamiento).

En el estudio HRA2914-513 (Glasier *et al.*, 2010), la población de eficacia primaria fue la población mITT definida como fármaco de estudio aleatorizado y recibido; tenía al menos un UPI en el ciclo actual antes de la inscripción; participó por primera vez en el estudio actual; estado de embarazo conocido usando una prueba de embarazo urinario de alta sensibilidad después de la toma de anticonceptivos de emergencia; 35 años de edad o menos; si está embarazada, el embarazo no se identificó como iniciado antes de la ingesta de anticonceptivos de emergencia o como “no compatible” con una falla anticonceptiva de emergencia, según una evaluación independiente según lo evaluado por la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad. (EMA, 2014b, p. 10)

Tal como se nota, la población en estudio fue variada en cuanto a ciertos aspectos comparativos o de selección, y es debido a estas diferencias que se determinó que debían homogenizarse los criterios de inclusión por elegir para la muestra del metaanálisis a fin de realizar un estudio más objetivo. Debido a esto, se hizo una reevaluación del estudio para excluir a las mujeres que tuvieron más de una relación sexual y/o aquellas que utilizaron el medicamento fuera del rango de tiempo establecido (72-120 horas después de la relación sexual sin protección). De esta forma, se modificó la cantidad de sujetos aptos para el análisis y la muestra pasó de ser de 1731 mujeres y 38 embarazos a solo 1548 personas y 29 embarazos. (EMA, 2014b, p. 10)

Cabe destacar además, que en ambos metaanálisis estudiados por la Agencia Europea de Medicamentos se evaluaron los factores del peso y el IMC de las pacientes por separado para determinar su efecto en las tasas de embarazo. En cuanto a la variable específica del peso, se encontró que en el metaanálisis basado en los tres estudios de la OMS se obtuvo una tasa de embarazo ligeramente más bajo en mujeres con un peso entre 75 y 79 kg y en aquellas de más de 80 kg, comparado con el grupo de mujeres con un peso menor a 74 kg. Sin embargo, debe resaltarse que la muestra poblacional no es numéricamente equivalente entre todas las clasificaciones de rangos de peso, ya que en los grupos de 75 a 79 kg y de más de 80 kg se incluyó un número limitado de personas. (EMA, 2014b, p. 10)

Por el contrario, en el otro metaanálisis se encontró una tendencia de mayores tasas de embarazo en las dos categorías de mayor peso seleccionadas, es decir, en el grupo de mujeres de 75 a 85 kg y en el de más de 85 kg. Sin embargo, en este estudio ocurre lo mismo: los límites de

confianza son muy amplios debido al bajo número de sujetos incluidos en estas categorías. A pesar de eso, el número de sujetos con un peso corporal superior a 80 kg incluido en ambos metanálisis es comparable entre sí, pues está formado por 261 sujetos en el primer estudio y 257 personas en el segundo. Empero, las tasas de embarazo para esas mujeres son completamente diferentes, con un 0,41% para la categoría de 75-79 kg y 0,38% para la de más 80 kg en el primer metaanálisis versus 4,35% en la clasificación de 75-85 kg y 5,42% para las de ≥ 85 kg en el segundo metaanálisis, que excluyó el uso fuera de etiqueta. (EMA, 2014b, p. 11)

En cuanto a la variable del índice de masa corporal y su afección en las tasas de embarazo, sobre los tres estudios de la OMS, la EMA (2014b) acota que:

El análisis para mujeres con un retraso del tratamiento de ≤ 120 horas mostró que las tasas de embarazo para las categorías individuales de la OMS son similares en comparación con el análisis de la población para mujeres con un retraso del tratamiento de ≤ 72 horas para las categorías con bajo peso 1.83% para PP (0-72) versus 1.96% para ITT (0-120), normal 0.99% para PP (0-72) versus 1.05% para ITT (0-120), y sobrepeso 0.57% para PP (0-72) versus 0.62% para ITT (0-120). Sin embargo, para la categoría de obesos, la tasa de embarazo en la población ITT (0-120) es más alta que para la población PP (0-72), es decir, 1.17% para PP (0-72) versus 2.08% para ITT (0-120) Esto se debe al hecho de que la diferencia entre ambos análisis es de tres embarazos, 6 en la población ITT (0-120) versus 3 en la población PP (0-72) en la categoría de obesidad. Sin embargo, la tasa de embarazo del 2.08% es comparable a la tasa de embarazo de la categoría de bajo peso del 1.96%. Además, los intervalos de confianza en la categoría de obesos son muy amplios y se superponen a otras categorías, porque solo se incluyeron 282 sujetos con un IMC de 30 o más. (p.12)

De lo anteriormente mencionado se puede entender que en este metaanálisis se evidenció que las tasas de embarazo son similares entre los subgrupos poblacionales de bajo peso, normopeso y sobrepeso sin importar si el fármaco se utilizó ≤ 72 horas postcoitales versus ≤ 120 horas después de una relación sexual; esto quiere decir que los resultados son confiables. Por otra parte, en el grupo de mujeres obesas, a pesar de tener un porcentaje de embarazos similar a las otras categorías, dentro de este subgrupo poblacional se hace notoria una diferencia de casi el doble en las tasas de

embarazo según el momento de ingerir el medicamento. Esto ocurre debido a que la población PP (Per-Protocol) es más pequeña que la población ITT (Intention to Treat) por lo que puede ponerse en duda la validez de este resultado, ya que la muestra de mujeres obesas era muy pequeña en comparación con los otros grupos y esto la hace estadísticamente poco válida.

Por otro lado, en cuanto al otro metaanálisis de los 2 estudios comparativos que excluyen el uso fuera de etiqueta más allá de las 72 horas, se encontró que las tasas de embarazo en mujeres de bajo peso corresponden a 1.56%; para las mujeres normopeso se obtuvo una tasa de 0.96%; en el grupo de sobrepeso la tasa fue del 2.36% y, por último, para la categoría de obesidad se encontró una tasa 5.19%. Al observarse tales datos, y compararlos con el otro metaanálisis, se logra apreciar que, aunque las tasas de embarazo en mujeres normales y de bajo peso son comparables en ambos conjuntos de datos, para las categorías de sobrepeso y obesidad las tasas están en contraste entre sí. (EMA, 2014b, p. 12).

En el primer análisis en mujeres con sobrepeso, la tasa de embarazo fue de solo 0.57%, mientras que en el segundo conjunto de datos que incluyó el uso fuera de etiqueta correspondió a 2.36%. La mayor diferencia se observó en la categoría de obesos (IMC superior a 30), que tiene una tasa de embarazo similar a la categoría normal/bajo peso, pero es mucho más alta (5,19%) en el segundo análisis. Hay una tendencia a una disminución de la eficacia anticonceptiva según el IMC, a medida que aumenta la tasa de embarazo. Aunque los límites de confianza del grupo de obesos (IC 2,62 -9,09) eran amplios, debido al número limitado de sujetos incluidos en esta categoría; no se superponen con la categoría de peso normal (IC 0.44-1.82). (EMA, 2014b, p. 13).

Sin embargo, para ambos metaanálisis se debe recordar que existen muchos otros factores que afectan a la fertilidad de la mujer y, por ende, también alteran la capacidad de los anticonceptivos de emergencia para prevenir el embarazo. Algunos ejemplos son la edad, la etnia, el historial de infecciones del aparato genital, el momento del ciclo, el tiempo transcurrido en que se toma la píldora después del coito, las nuevas relaciones coitales sin protección, la fertilidad del hombre, entre otros. Por ello, incluso si los datos de algunos estudios indican una menor capacidad de los anticonceptivos de emergencia con LNG para prevenir el embarazo en mujeres con elevado peso e IMC, estas variables son solo unas de las tantas que influyen, y por ende, es difícil definir un valor umbral específico de peso/IMC para el cual no exista tal efecto. (EMA, 2014c, p. 22).

En resumen, en los tres estudios de la OMS (Von Hertzen *et al.*, 1998 y 2002; Dada *et al.*, 2010) no se observó una tendencia a una eficacia reducida con el aumento del peso /IMC; mientras que en los otros dos estudios (Creinin *et al.*, 2006 y Glasier *et al.*, 2010) se observó una reducción de la eficacia anticonceptiva al aumentar el peso corporal o el IMC. Debido esta variedad de resultados, el dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión final legalmente vinculante el 30 de septiembre del 2014. De esta forma la EMA (2014a) concluye que: “los datos disponibles son demasiado limitados y no suficientemente sólidos como para concluir con certeza que el efecto anticonceptivo disminuye cuando aumenta el peso corporal” (párr. 3). Por ello: “El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia recomendó que estos anticonceptivos de emergencia puedan seguir utilizándose en mujeres de cualquier peso, porque se considera que los beneficios superan a los riesgos” (EMA, 2014a, párr.1).

En cuanto a la solicitud realizada inicialmente por la Agencia Sueca de Medicamentos, se consideró que era apropiado colocar una advertencia en la sección 4.4 del RCP (resumen de las características del producto), con el fin de reflejar que los datos son limitados y no concluyentes con respecto a una posible reducción de la eficacia en mujeres con elevado peso corporal/IMC. Además, en la sección 5.1 del RCP deben reflejarse los datos de los 2 metaanálisis. Dicha información también debe incluirse en el prospecto. Por otra parte, dado que los limitados datos disponibles no respaldan con certeza la conclusión de que sus efectos anticonceptivos se reduzcan en mujeres con elevado peso corporal, no se recomienda un ajuste de la dosis en el momento actual, y debe eliminarse cualquier información que ya se haya incluido en la sección 4.2 del RCP con referencia al efecto y al peso corporal. (EMA, 2014c, p.23)

Debido a que los datos de todas las investigaciones no fueron satisfactoriamente concluyentes, se hace evidente la necesidad de realizar nuevas investigaciones en relación con el tema, y la EMA no es ajena a este conocimiento. Se necesita esclarecer la información sobre si estos medicamentos realmente se ven alterados cuando el usuario tiene un peso y/o un IMC aumentados, conociendo además el proceso de farmacodinámica (PD) y farmacocinética (PK) implicado de fondo. Esto se evidencia cuando la EMA (2014b) afirma que

El CHMP también acordó que se necesita realizar un estudio adicional de PK/PD para los medicamentos anticonceptivos de emergencia que contienen LNG y UPA para proporcionar más información sobre el tema del alto peso corporal/IMC y la

inhibición de la ovulación. El CHMP recomendó que en el futuro se investigue el efecto farmacodinámico (inhibición de la ovulación) en mujeres obesas. (p.19)

Por ello, alrededor del mundo se ha estado investigando sobre el levonorgestrel y su efecto bajo las circunstancias de un elevado peso e IMC, al igual que la implicación que tiene en su PD y PK; lo que hace que actualmente este fármaco esté sujeto a las advertencias y cambios en la información en dependencia de los nuevos hallazgos. La FDA está en la actualidad llevando a cabo su propia investigación en el tema.

Antecedentes nacionales

Debido a la novedad del tema y que hasta finales del 2019 se inició la libre comercialización de la píldora del día después en Costa Rica, actualmente se carece por completo de investigaciones publicadas en el país sobre la relación del peso e IMC como determinantes en la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel. Únicamente se han publicado tesis sobre la legalidad de la píldora, artículos informativos de su correcta utilización y encuestas que determinan el grado de aceptación y conocimiento de la población respecto al medicamento. Por lo tanto, este es un estudio pionero en el tema a nivel nacional y busca incentivar a los profesionales de la salud a informarse y realizar más estudios alusivos a la índole aquí tratada.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Este trabajo de investigación es de suma relevancia ya que implica múltiples aspectos de la salud. Abarca asuntos como la obesidad, la reproducción humana y la planificación familiar, y se debe tomar en cuenta que cada uno de estos grandes tópicos tiene muchos otros subtemas relacionados, que es necesario conocer y comprender. Por esto, en este capítulo se pretende repasar, aclarar y profundizar ciertos aspectos teóricos, con el fin de conocer lo básico sobre tema y lograr así una mejor comprensión de la lectura. A continuación se procederá a mencionar la anatomía y fisiología de la reproducción femenina.

Anatomía femenina

La anatomía humana implicada en la reproducción es amplia y abarca variedad de estructuras. En cuanto a los órganos reproductores femeninos, estos se pueden dividir en externos e internos. A continuación se resumen las estructuras femeninas básicas.

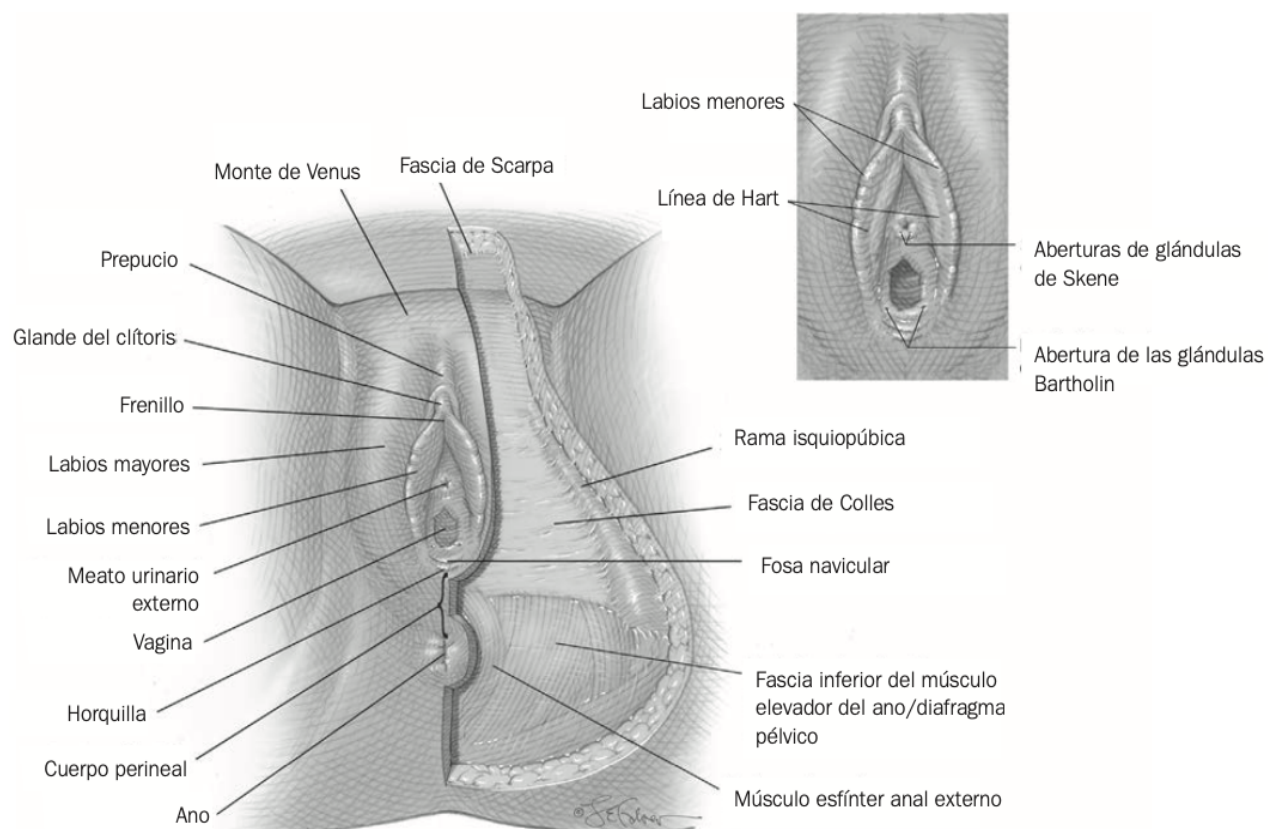
Órganos reproductores externos

Vulva.

La vulva, también llamada región pudenda, consiste en todas las estructuras visibles exteriormente desde la sínfisis del pubis hasta el cuerpo perineal, incluyendo el monte de Venus, labios mayores, labios menores, clítoris, himen, vestíbulo, abertura de la uretra, glándulas vestibulares mayores o de Bartholin, glándulas vestibulares menores y las glándulas parauretrales. La vulva recibe inervación e irrigación de los nervios y vasos pudendos respectivamente. (Cunningham et al, 2019, p. 16)

El tamaño, forma y coloración de las diversas estructuras, así como la distribución del vello, varía entre individuos y grupos raciales. El vello púbico normal en la mujer está distribuido en una forma triangular invertida, con la base centrada sobre el monte de Venus, el cual es un cojín lleno de grasa suprayacente a la sínfisis del pubis. La longitud y tamaño de las diversas estructuras de la vulva se ven influidas por la arquitectura pélvica, así como de la posición de los genitales externos en el área perineal. Los genitales externos de la mujer tienen sus contrapartes exactas en el varón. (DeCherney, Nathan, Laufer y Rman, 2014, p. 22)

Figura 1. Estructuras vulvares y capa subcutánea del triángulo perineal anterior



Nota: Cunningham et al, 2019, p. 17.

Labios mayores.

Los labios mayores son dos montículos redondeados de tejido que se originan anteriormente en el monte de Venus y finalizan en el perineo. Forman los límites laterales de la vulva y por lo general miden cerca de 7-9 cm de largo y 2-4 cm de ancho, aunque varían de tamaño dependiendo de la estatura, peso, raza, edad, paridad y arquitectura pélvica de la mujer. Los ligamentos redondos se insertan en sus bordes superiores. La superficie externa de los labios mayores está cubierta de vellos, y son abundantes las glándulas apocrinas, ecrinas y sebáceas. Las superficies mediales de los labios mayores pueden oponerse entre sí de manera directa o estar separadas por la protrusión de los labios menores. Debajo de la piel, se presentan una densa capa de tejido conectivo con una delgada y poco desarrollada capa muscular llamada la túnica del dartos labial, además de esto es rica en fibras elásticas y grasa. La irrigación arterial hacia los labios mayores proviene de las arterias pudendas interna y externa, con anastomosis extensas. (DeCherney et al, 2014, pp. 22-23)

El drenaje venoso es extenso y forma un plexo con numerosas anastomosis. Además, las venas se comunican con la vena dorsal del clítoris, las venas de los labios menores y las venas perineales, así como con el plexo hemorroidal inferior. A cada lado, las venas labiales posteriores se conectan con la vena pudenda externa, que termina en la gran vena safena (safena magna) justo antes de su entrada (abertura safena) en la fosa oval. Este importante plexo con frecuencia se manifiesta mediante grandes várices durante el embarazo. (DeCherney et al, 2014, pp. 22-23)

Labios menores.

Los labios menores son un pliegue de tejido delgado que se encuentra medial a cada labio mayor. Estos se extienden hacia arriba, donde cada uno se divide en dos laminillas, superiores e inferiores. De cada lado, las laminillas inferiores se fusionan anteriormente para formar el frenillo del clítoris, y las laminillas superiores se fusionan para formar el prepucio. Inferiormente, los labios menores se extienden para acercarse a la línea media como crestas bajas de tejido que se unen para formar la horquilla. Las dimensiones de los labios menores varían mucho entre los individuos, con longitudes de 2 a 10 cm y espesor de 1 a 5 cm. (Cunningham et al, 2019, p. 16)

La piel sobre los labios menores es lisa, pigmentada y carente de vello. El color y distensión pueden variar, dependiendo del nivel de excitación sexual y de la pigmentación de la mujer. Las glándulas de estos labios son homólogas a las glándulas del prepucio (de Littre) de la porción peniana de la uretra masculina. (DeCherney et al, 2014, p. 24)

Internamente los labios menores están compuestos de tejido conectivo con numerosos vasos, fibras elásticas y pocas fibras musculares lisas. Están innervados por muchas terminaciones nerviosas que son extremadamente sensibles. Presenta epitelio escamoso estratificado finamente queratinizado sobre la superficie externa de cada labio y en su superficie interna. La porción lateral está cubierta por este mismo epitelio hasta una línea demarcada denominada línea de Hart. Medial a esta línea, cada labio está cubierto por epitelio escamoso no queratinizado. Los labios menores carecen de folículos pilosos, glándulas ecrinas y apocrinas. Sin embargo, las glándulas sebáceas son numerosas. (Cunningham et al, 2019, p. 16)

Los labios menores y el área del vestíbulo son homólogas a la piel de la uretra y pene en el varón. La principal fuente de irrigación arterial de los labios menores se presenta a través de

anastomosis de la arteria perineal superficial al ramificarse de la arteria dorsal del clítoris, y de la cara medial de la red de los labios mayores. El drenaje venoso es hacia los vasos mediales de la venas perineales y vaginales, directo hacia las venas de los labios mayores, posteriormente a las hemorroidales inferiores y superiormente a las venas clitorídeas. (DeCherney et al, 2014, pp. 24-25)

Clítoris.

El clítoris es el principal órgano erógeno femenino. Se encuentra debajo del prepucio, por encima del frenillo y la uretra, y se proyecta hacia abajo y hacia adentro, en dirección a la abertura vaginal. Mide cerca de 2 cm de longitud y es homólogo a la porción dorsal del pene. Está compuesto por un glánde, un cuerpo y dos pilares. El glánde usualmente mide menos de 0.5 cm de diámetro, está cubierto por epitelio escamoso estratificado y está muy innervado. El cuerpo del clítoris contiene dos cuerpos cavernosos eréctiles, homólogos al cuerpo esponjoso del pene en el varón. (Cunningham et al, 2019, p. 17)

Extendiéndose desde el cuerpo del clítoris, cada cuerpo cavernoso se separa lateralmente para formar un pilar largo y angosto. Cada pilar se encuentra a lo largo de la superficie inferior de la rama isquiopúbica respectiva y en la profundidad del músculo isquiocavernoso. El suministro de sangre del clítoris proviene de las ramas de la arteria pudenda interna, en donde la arteria profunda del clítoris irriga el cuerpo, mientras que la arteria dorsal del clítoris irriga el glánde y el prepucio. (Cunningham et al, 2019, p. 17)

El drenaje venoso del clítoris se inicia en un nutrido plexo que rodea la corona del glánde y que corre a lo largo de la superficie anterior para unirse con la vena profunda y seguir su descenso para ingresar al plexo pudendo de los labios menores, los labios mayores y el perineo, y formar la vena pudenda. La innervación del clítoris se realiza a través de la rama terminal del nervio pudendo, que se origina en el plexo sacro. Las terminaciones nerviosas del clítoris varían de una ausencia total dentro del glánde a una nutrida innervación principalmente localizada dentro del prepucio (DeCherney et al, 2014, p. 26)

Vestíbulo.

En las mujeres adultas, el vestíbulo es un área en forma de almendra que está limitada a los lados por los labios menores, en la línea media por la cara externa del himen, en la parte anterior por el frenillo del clítoris y en la posterior por la horquilla. El vestíbulo suele estar perforado por seis aberturas: uretra, vagina, los dos conductos de las glándulas de Bartholin y en ocasiones los dos conductos de las glándulas parauretrales más grandes, las glándulas de Skene. La parte posterior del vestíbulo entre la horquilla y la abertura vaginal se llama fosa navicular. (Cunningham et al, 2019, p. 17)

La piel que rodea el vestíbulo es de tipo escamoso estratificado, con una escasez de papilas y crestas interpapilares. La irrigación se lleva a cabo por medio de un extenso plexo capilar que hace anastomosis con la arteria perineal transversa superficial. Una rama proviene directo de la anastomosis pudenda con la arteria hemorroidal inferior en la región de la fosa navicular. También hay un aporte de la vascularización de la uretra en sentido anterior con una rama de la arteria dorsal del clítoris y de la arteria álgos de la pared vaginal anterior. El drenaje venoso es extenso y comprende las mismas áreas descritas para la red arterial. La inervación del área vestibular está dada principalmente por el nervio perineal proveniente desde el plexo sacro. (DeCherney et al, 2014, p. 27)

Las glándulas vestibulares mayores, también denominadas glándulas de Bartholin o Bartolino, miden de 0.5-1 cm de diámetro. En su lado respectivo, cada una se encuentra por debajo del bulbo vestibular y en ubicación profunda con respecto al músculo bulbocavernoso. Cada conducto se extiende medialmente desde cada glándula, mide 1.5-2 cm de largo y 5 mm de diámetro. Se abren en ubicación distal del anillo himeneal, uno en la zona horaria de las 5 y el otro en las 7 del reloj en el vestíbulo. (Cunningham et al, 2019, p. 17)

El epitelio del conducto es de tipo simple y su orificio es escamoso estratificado. La secreción que produce es una sustancia transparente, viscosa y mucoide filamentosa con un pH alcalino que se activa durante la actividad sexual. La glándula vestibular mayor es homóloga a la glándula bulbouretral en el varón (también conocida como glándula de Cowper, de Duverney, de Tiedemann o de Bartholin del varón). Si la abertura de la glándula se bloquea, puede originarse un quiste de Bartolino. (DeCherney et al, 2014, p. 27)

“Por su parte, las glándulas vestibulares menores son glándulas superficiales revestidas de un epitelio cilíndrico simple secretor de mucina y que se abren a lo largo de la línea de Hart” (Cunningham et al, 2019, p. 17). Las glándulas parauretrales son una arborización colectiva de glándulas cuyos pequeños conductos se abren lo largo de toda la cara inferior de la uretra. Las dos más grandes se llaman glándulas de Skene, y sus conductos por lo general se abren distalmente cerca del orificio uretral externo o meato. (Cunningham et al, 2019, p. 17)

El orificio uretral externo, que se encuentra cerca de 2 a 3 cm detrás del clítoris, en una superficie ligeramente elevada e irregular con áreas deprimidas a los lados, puede mostrar una apariencia estrellada o de media luna. Se caracteriza por muchos pliegues mucosos pequeños alrededor de su abertura. A ambos lados y sobre la superficie se encuentran los orificios de las glándulas parauretrales y periuretrales (conductos parauretrales [conductos de Skene y de Astruc]). (DeCherney et al, 2014, p. 26)

Vagina e himen.

En las mujeres adultas, el himen es una membrana de espesor variable que rodea, más o menos por completo, la abertura vaginal. Está compuesto principalmente por tejido conectivo elástico y fibras colágenas. Sus superficies externas e internas están cubiertas por epitelio escamoso estratificado no queratinizado. (Cunningham et al, 2019, pp. 17-18)

La apertura del himen intacto varía en diámetro, desde el tamaño de la punta de un alfiler hasta el que permite el ingreso de la yema de uno o dos dedos. Como regla, el himen se rasga en varios sitios durante el primer coito. Sin embargo, pueden formarse desgarros idénticos mediante otra penetración, por ejemplo, mediante tampones utilizados durante la menstruación. Los bordes del tejido rasgado pronto se reepitelizan. En mujeres embarazadas, el epitelio himeneal es grueso y rico en glucógeno. Los cambios producidos en el himen por el parto son fácilmente reconocibles. Por ejemplo, con el tiempo, el himen se transforma en varios nódulos de varios tamaños, denominados carúnculas himeneales o mirtiformes. (Cunningham et al, 2019, p. 18)

La vagina es un conducto hueco fibromuscular que se extiende desde el vestíbulo hasta el útero y se encuentra localizado internamente entre la vejiga y el recto. Hacia anterior, la vagina está separada de la vejiga y la uretra por tejido conjuntivo que forma el tabique vesicovaginal.

Posteriormente, entre la porción inferior de la vagina y el recto, tejidos similares forman el tabique rectovaginal. La cuarta parte superior de la vagina está separada del recto por el fondo de saco rectouterino, también llamado Fondo de saco de Douglas. (Cunningham et al, 2019, p. 18). “Hacia su extremo inferior, la vagina atraviesa el diafragma urogenital y se encuentra rodeada de los dos músculos y cuerpos bulbocavernosos, que actúan como esfínter (esfínter vaginal)” (DeCherney et al, 2014, p. 36).

En condiciones normales, la pared anterior y posterior de la vagina se encuentran en contacto, con solo un espacio poco profundo entre sus bordes laterales. La longitud vaginal es muy variable, pero por lo general la pared anterior mide 6-8 cm, mientras que la posterior 7-10 cm. El extremo superior de la cúpula vaginal está subdividido por el cuello uterino en fórnix anterior, posterior y dos laterales. (Cunningham et al, 2019, p. 18)

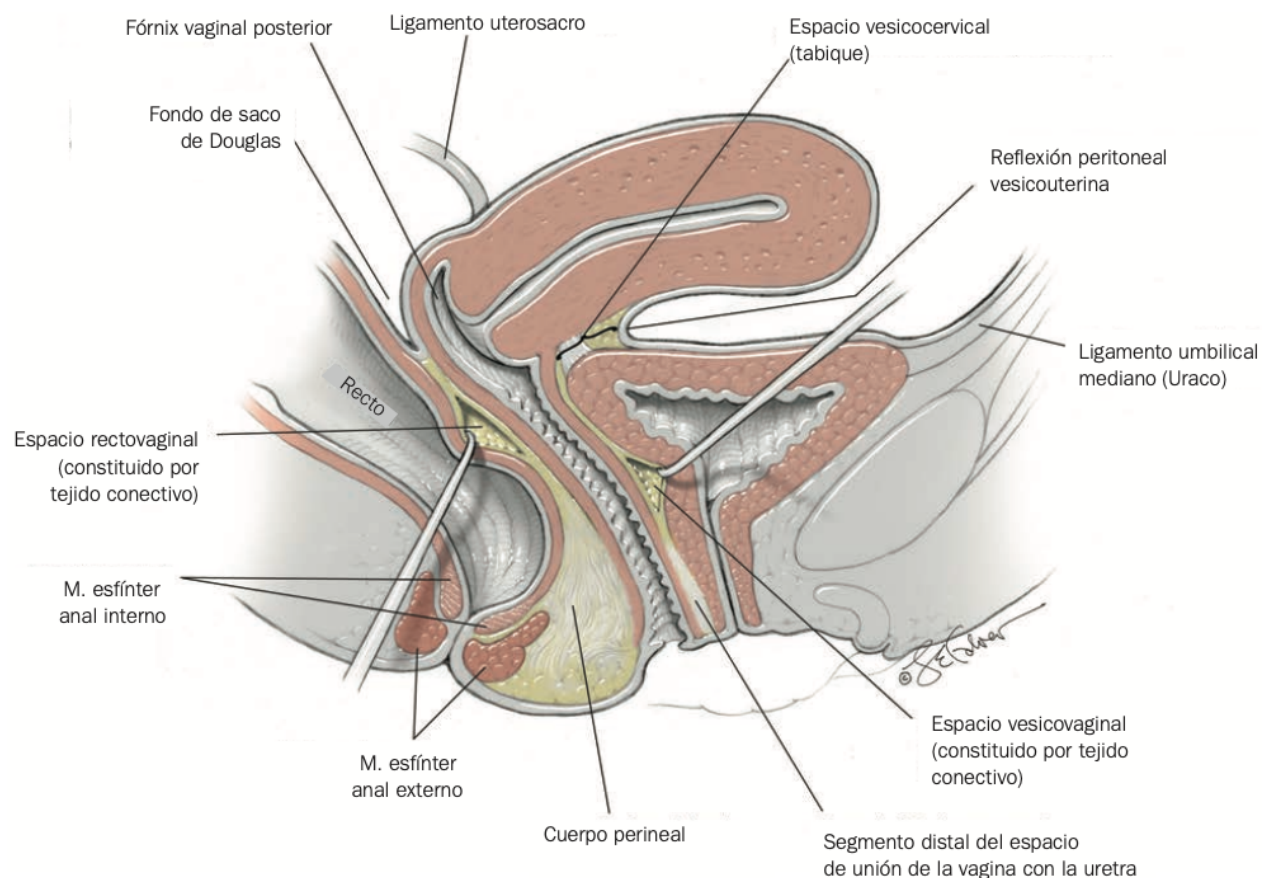
La pared vaginal está compuesta de una capa mucosa y una capa muscular. Las fibras musculares lisas se disponen de forma indiferenciada en tres capas: una capa longitudinal exterior, una capa circunferencial y una capa longitudinal interior poco diferenciada. El área submucosa se encuentra abastecida de un denso plexo de venas y vasos linfáticos. La capa mucosa muestra una diversidad de rugosidades transversales y oblicuas que se proyectan hacia el interior. (DeCherney et al, 2014, p. 36)

El revestimiento vaginal está compuesto por epitelio plano estratificado no queratinizado. Además, se debe recordar que la vagina carece de glándulas, pero hay secreción que consiste en moco cervical, epitelio descamado y, ante la estimulación sexual, se lubrica por un trasudado directo que se origina en el plexo capilar subepitelial vaginal y cruza el epitelio permeable. La vagina tiene un suministro vascular abundante. La porción proximal es irrigada por la rama cervical de la arteria uterina y por la arteria vaginal. La arteria rectal media contribuye a la irrigación de la pared vaginal posterior, mientras que las paredes distales reciben irrigación de la arteria pudenda interna. En cada nivel, los vasos que irrigan cada lado de la vagina se desplazan medialmente a través y forman anastomosis en la línea media. (Cunningham et al, 2019, p. 18)

Tal como se mencionó anteriormente, un extenso plexo venoso también rodea la vagina y este sigue el curso de las arterias. Por otro lado, los linfáticos del tercio inferior, junto con los de la vulva, drenan principalmente hacia los ganglios linfáticos inguinales. Los del tercio medio drenan

hacia los ganglios ilíacos internos, y los del tercio superior drenan hacia los ganglios ilíacos externo, interno y común. (Cunningham et al, 2019, p. 18)

Figura 2. Vagina y anatomía circundante



Nota: Cunningham et al, 2019, p. 18.

Órganos reproductores internos

Útero.

El útero es un órgano muscular de paredes gruesas y en forma de pera que se encuentra situado entre la vejiga y el recto. Se comunica hacia arriba con las trompas uterinas o de Falopio y hacia abajo con la vagina. Consta de dos partes principales, la porción superior y más grande es el cuerpo uterino y la porción menor e inferior es el cuello uterino. El istmo es el sitio de unión entre estos dos. El cuerpo se encuentra aplanado, de modo que su dimensión lateral es mayor que la dimensión anteroposterior. El útero suele ser más grande en mujeres que han estado embarazadas. La superficie anterior o vesical es casi plana; la superficie posterior es convexa. Las trompas de

Falopio se unen al útero en los ángulos supero-laterales. Superiamente, entre los puntos de inserción de ambas trompas de Falopio, se encuentra el segmento redoneado convexo del útero llamado fondo. (DeCherney et al, 2014, p. 32)

El cuello uterino, denominado también cérvix, tiene forma cilíndrica; mide de 2 a 4 cm de longitud y en la porción inferior se une a la vagina, en un ángulo que varía de 45 a 90°. Presenta unas pequeñas aberturas en cada extremo, los orificios cervicales interno y externo. El canal endocervical pasa por el cuello uterino y conecta ambos orificios. El cérvix está dividido en una porción supravaginal y otra vaginal por la línea de unión. En el extremo de la porción vaginal se encuentra la abertura que conduce a la vagina, el orificio externo, que es redondo u ovalado antes del parto, pero toma forma de una hendidura transversal en mujeres que han tenido partos. La cavidad del cuello uterino es fusiforme, con pliegues o surcos longitudinales. (DeCherney et al, 2014, p. 33)

La superficie cervical que rodea radialmente el orificio externo denominado ectocérnix está bordeada predominantemente por epitelio plano estratificado no queratinizado. Por el contrario, el canal endocervical está cubierto por una sola capa de epitelio columnar secretor de mucina. La unión entre estas dos áreas se conoce como la unión escamocolumnar o zona de transformación. Comúnmente durante el embarazo, el epitelio endocervical se mueve hacia afuera del ectocérnix en un proceso fisiológico denominado eversión. (Cunningham et al, 2019, p. 24)

El tamaño del útero varía, bajo condiciones normales, a diferentes edades y en distintos estados fisiológicos. En la mujer adulta nulípara, es de 7 a 8 cm de longitud, de 4-5 cm en su punto más ancho y de 30 a 40 g de peso. En el periodo prepuberal, es considerablemente más pequeño. En mujeres que han dado a luz, es de mayor tamaño. Su forma, tamaño y características durante el embarazo se modifican de manera considerable dependiendo de la etapa de gestación. (DeCherney et al, 2014, p. 33)

La pared del útero es muy gruesa y consiste en tres capas: mucosa, muscular y serosa. La capa serosa (perimetrio) es la cobertura peritoneal. Es delgada y está adherida al fondo y a la mayor parte del cuerpo. La capa muscular (miometrio) constituye la mayor parte del útero, es muy gruesa, mide cerca de 1.5-2.5 cm. Pueden distinguirse dos capas principales en este estrato muscular: una capa externa, que es más débil y está compuesta de fibras longitudinales, y una capa interior más

fuerte, cuyas fibras están entrelazadas y discurren en diversas direcciones, se encuentra entrecruzada por grandes plexos venosos. La capa muscular se hipertrofia con el orificio interno para formar un esfínter. (DeCherney et al, 2014, p. 33)

La cantidad de fibras musculares miométriales varía según la ubicación. Los niveles disminuyen progresiva y caudalmente, de modo que, en el cuello uterino, el músculo constituye sólo 10% de la masa de tejido. En las paredes anterior y posterior, el contenido muscular es mayor que en las paredes laterales. Durante el embarazo, el miometrio superior sufre hipertrofia marcada, pero el contenido muscular cervical no sufre cambios. (Cunningham et al, 2019, p. 24)

La mucosa de la cavidad uterina la recubre el endometrio, que está compuesto por un epitelio columnar ciliado, glándulas invaginadas y un estroma vascular de soporte. Tal como se discutirá más adelante, el endometrio varía mucho a lo largo del ciclo menstrual. Este estrato se divide en una capa funcional, que se desprende con la menstruación, y una capa basal, que sirve para regenerar la capa funcional después de cada periodo menstrual. Durante el embarazo, el endometrio se denomina decidua y sufre alteraciones dramáticas impulsadas por hormonas. (Cunningham et al, 2019, p. 24)

La irrigación arterial del útero proviene de las arterias uterina y ovárica, mientras que el drenaje venoso forma un plexo y drena a través de la vena uterina a la vena hipogástrica. Los vasos linfáticos del cuerpo uterino se distribuyen en dos grupos: un grupo de vasos drena en los nódulos ilíacos internos, el otro conjunto, después de unirse en la región linfática ovárica, termina en los ganglios linfáticos paraaórticos. Los linfáticos del cuello uterino terminan principalmente en los nódulos ilíacos internos, que están situados cerca de la bifurcación de los vasos ilíacos comunes. (DeCherney et al, 2014, p. 34)

Trompas de falopio.

Las trompas de Falopio, también llamados oviductos, son unas estructuras tuburales serpenteantes que se extienden desde los ángulos superiores del útero hasta la región de los ovarios, corriendo por el borde superior del ligamento ancho y tienen la función de conducir los óvulos al útero. Las trompas de Falopio y los ovarios se conocen colectivamente como anexos. Cada trompa

tiene 7 a 12 cm de largo y puede dividirse en cuatro partes: intersticio, istmo, ampolla e infundíbulo. (DeCherney et al, 2014, p. 35)

El intersticio es la porción de la trompa que se encuentra dentro de la pared uterina. Esta porción más interna se observa desde la cavidad uterina como el orificio tubárico. Continuo a esta parte se encuentra el istmo, que es la porción estrecha y casi recta adyacente al útero. Tiene una trayectoria intraparietal relativamente larga y su orificio mide cerca de 1 mm de diámetro. Después del istmo se encuentra la ampolla, más amplia y tortuosa. Esta termina en una dilatación en forma de embudo, el infundíbulo, cuyo orificio mide alrededor de 3 mm de diámetro y conduce a la cavidad peritoneal. Los márgenes del infundíbulo están rodeados de numerosas proyecciones divergentes, las fimbrias, la más larga de las cuales es la fimbria ovárica, que se encuentra adherida al ovario. (DeCherney et al, 2014, p. 35)

En la sección transversal, la trompa de Falopio extrauterina contiene un mesosalpinx, miosalpinx y endosalpinx. La capa más externa, el mesosalpinx, es una capa mesotelial unicelular que funciona como peritoneo visceral. El miosalpinx, es el músculo liso que está dispuesto en una circular interna y una capa longitudinal externa. La musculatura de las trompas se somete constantemente a contracciones rítmicas, cuya frecuencia varía con los cambios hormonales cíclicos ováricos. La mucosa tubárica o endosalpinx es una capa única de epitelio cilíndrico compuesto por células ciliadas, secretoras e intercalares que descansan sobre una pequeña lámina propia. Esta mucosa está dispuesta en pliegues longitudinales que se vuelven progresivamente más complejos hacia la fimbria, donde el lumen está ocupado casi por completo por la mucosa arborescente. La corriente producida por los cilios tubáricos conlleva el flujo en dirección a la cavidad uterina. Se cree que la peristalsis tubárica creada por los cilios y la contracción de la capa muscular es un factor importante en el transporte de los óvulos. (Cunningham et al, 2019, p. 24)

La irrigación de las trompas se deriva de las arterias ováricas y uterinas. La rama tubárica de la arteria uterina discurre por la superficie inferior de la trompa hasta la extremidad fimbriada. La rama ovárica de la arteria uterina corre a lo largo del borde adherido del ovario y proyecta una rama tubárica. Ambas ramas forman anastomosis cruzadas en el mesosalpinx. Las venas acompañan a las arterias. El drenaje linfático se lleva a cabo a través de troncos que corren en dirección retroperitoneal hacia los ganglios lumbares que se encuentran a lo largo de la aorta y por debajo del riñón. (DeCherney et al, 2014, p. 35)

Ovarios.

Los ovarios son órganos pares situados cerca de la pared a cada lado de la pelvis menor, un poco por debajo del borde. En las mujeres adultas son de forma ovalada, miden aproximadamente 2-5 cm de longitud, 1.5-3 cm de ancho y 0.5-1.5 cm de espesor. Durante la edad fértil, su peso es de 5 a 10 g. Estos órganos tienen dos funciones interrelacionadas: la producción de ovocitos y la fabricación de esteroides y péptidos hormonales que crean un ambiente adecuado para la fertilización e implantación ulterior del embrión en el endometrio. (Hoffman et al, 2014, p. 400)

El ovario cuenta con dos superficies: medial y lateral; dos bordes: anterior (o mesoovárico) y posterior (o libre) y dos polos: superior (o tubárico) e inferior (o uterino). Cuando el útero y los anexos se encuentran en posición normal, el eje largo del ovario está casi vertical, pero se inclina un poco medialmente y hacia adelante en su extremo inferior, de modo que el polo inferior tiende a dirigirse hacia el útero. La superficie medial es redondeada y la superficie posterior puede presentar diversas cicatrices o elevaciones que indican la posición de los folículos en desarrollo y los sitios de aquellos ya rotos. (DeCherney et al, 2014, p. 35)

Externamente el ovario se encuentra cubierto de un epitelio cúbico o columnar bajo y estructuralmente consta de una corteza y una médula. Esta última está constituida por fibras de tejido conjuntivo, células de músculo liso y numerosos vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos. La corteza se compone de un estroma areolar fino, con diversos vasos y diseminación de folículos de células epiteliales, dentro de los cuales se encuentran los óvulos definitivos (ovocitos) en diversas etapas de maduración. Tal como se verá más adelante, los folículos más maduros se agrandan y proyectan hacia la superficie libre del ovario, donde son visibles. A estos se les denomina folículos de De Graaf. Cuando maduran por completo, el folículo estalla, liberando al óvulo y transformándose en un cuerpo lúteo o amarillo. A su vez, el cuerpo amarillo se ve reemplazado por tejido cicatricial que forma un cuerpo blanco sino se logra el embarazo en ese ciclo menstrual. (DeCherney et al, 2014, p. 35)

La arteria ovárica es la principal fuente de irrigación del ovario. Se proporciona irrigación adicional a partir de la anastomosis con la rama ovárica de la arteria uterina, que discurre a lo largo del borde adherido del ovario. Los vasos sanguíneos que ingresan al hilio proyectan ramas capilares en un patrón centrífugo. Las venas siguen el mismo curso de las arterias y, al salir del hilio, forman

un plexo bien desarrollado (el plexo pampiniforme). Los conductos linfáticos drenan en sentido retroperitoneal, junto con los de las trompas y con parte de los del útero, hacia los ganglios lumbares dispuestos a lo largo de la aorta inferior hacia el riñón. (DeCherney et al, 2014, p. 36)

Fisiología de la reproducción femenina

Luego de conocer lo básico de algunas estructuras que comprenden la anatomía femenina, se debe mencionar brevemente también el proceso detrás de su funcionamiento. Por ello, a continuación se detalla la fisiología normal de la reproducción femenina, poniendo énfasis en el ciclo menstrual tanto a nivel ovárico, como uterino y su endocrinología implicada. Esto, debido a que es aquí, en el proceso de ovulación, donde actúan los anticonceptivos de emergencia de los que se discutirá más adelante.

El funcionamiento del sistema reproductivo femenino inicia en la pubertad, cuando las gónadas que se encuentran en reposo desde el nacimiento se ven activadas por las gonadotropinas provenientes de la hipófisis, a fin de lograr la maduración final del sistema reproductivo; este proceso de maduración final corresponde al periodo donde las funciones endocrinas y gametógenas de las gónadas se desarrollan al punto donde es posible la reproducción. De esta forma, ocurren cambios periódicos regulares del sistema reproductivo femenino en preparación para el embarazo. (DeCherney et al, 2014, p. 97)

Endocrinológicamente hablando, se debe saber que el control del ciclo normal requiere de la precisa regulación temporal y cuantitativa del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En el hipotálamo, núcleos específicos secretan hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en pulsos, estimulando los receptores de superficie ubicados en la glándula hipofisaria anterior. En respuesta, estos secretan gonadotropinas glucoproteicas, es decir, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) a la circulación periférica. (Hoffman et al, 2014, p. 400)

En los ovarios, la LH y la FSH se unen a las células de la teca y de la granulosa para estimular la foliculogénesis y la producción ovárica de una variedad de hormonas esteroideas (estrógenos, progesterona y andrógenos), péptidos gonadales (activina, inhibina y follistatina) y factores de crecimiento. Entre otras funciones, estas moléculas derivadas de los ovarios

retroalimentan al hipotálamo y a la glándula hipófisis para inhibir o, en el pico de la mitad del ciclo, para aumentar la secreción de GnRH y de gonadotropinas. (Hoffman et al, 2014, pp. 400-401)

Ciclo menstrual

Tal como se mencionó con anterioridad, el aparato reproductor de la mujer muestra cambios periódicos regulares que se pueden considerar en el sentido teleológico como una preparación para la fertilización y el embarazo. A esto se le llama ciclo menstrual y su característica más evidente es el sangrado vaginal cíclico que ocurre con el desprendimiento de la mucosa del útero, a lo que se le denomina menstruación. (DeCherney et al, 2014, p. 99)

El ciclo menstrual típico tiene una duración de 28 ± 7 días desde el inicio de una menstruación hasta el inicio de la siguiente. La hemorragia menstrual dura 4 ± 2 días y el volumen promedio es entre 20 a 60 ml. El primer día de la hemorragia vaginal se considera el primer día del ciclo menstrual. Los intervalos del ciclo menstrual varían entre mujeres y a menudo en una misma mujer en diferentes momentos de la edad fértil, siendo más irregular durante los dos años posteriores a la menarquia y en los tres años anteriores de la menopausia. (Hoffman et al, 2014, pp. 423)

El ciclo menstrual se puede dividir principalmente en ciclo ovárico y uterino. Estos se ejercen y controlan a través de la regulación de las hormonas hipotalámicas, hipofisarias y ováricas. Al tomar como base la función ovárica, el ciclo menstrual se divide en una fase preovulatoria o folicular y una posovulatoria o lútea. Las etapas correspondientes en el endometrio se denominan fases proliferativa y secretora. A continuación se detallan ambos ciclos y sus fases.

Ciclo ovárico.

Por convención, el primer día de la menstruación representa el primer día del ciclo, el cual se divide en dos fases: folicular y lútea. El ciclo inicia con la fase folicular, la cual comienza con el inicio de la menstruación y termina el día anterior al aumento de la LH. La fase lútea comienza el día del pico de LH y finaliza con el inicio de la siguiente menstruación. (Welt, 2019, párr. 3).

Previo a mencionar como transcurre este ciclo, cabe recordar que durante el desarrollo fetal los ovarios contienen más de 7 millones de células germinales; sin embargo, muchos atraviesan

una involución antes del nacimiento. En el momento del parto existen alrededor de 2 millones de folículos primordiales, pero cerca de 50% de ellos son atrésicos. La atresia sigue ocurriendo durante el desarrollo y el número de óvulos en ambos ovarios, en el momento de la pubertad, es menor a 300 000. Es importante saber que durante un ciclo solo se estimula la maduración final de uno de estos óvulos (o alrededor de 400-500 en el curso de una vida reproductiva); el resto degenera. En los humanos no se forman nuevos óvulos después del nacimiento. (DeCherney et al, 2014, p. 100)

Se denominan folículos primordiales a los ovocitos estancados en la primera división meiótica que se encuentran rodeados de una capa única de células planas llamadas células foliculares o granulosa. Como se mencionó anteriormente, desde el momento del nacimiento existen muchos folículos primordiales debajo de la cápsula ovárica y al principio de cada ciclo se estimula el crecimiento y maduración de varios de estos (foliculogénesis) gracias a que existe un aumento en la concentración de FSH circulante al inicio del ciclo, en la fase folicular.

En este proceso de maduración folicular inicialmente las células de la granulosa adquieren una conformación cúbica y su número aumenta para formar una capa pseudoestratificada, que se denomina ahora folículo primario. Un folículo secundario o preantral comprende el crecimiento final del ovocito y el aumento en el número de células de la granulosa; el estroma se diferencia para formar una teca interna y una externa. Posteriormente, durante la maduración, se empieza a acumular líquido folicular entre las células de la granulosa, generando al final un espacio conocido como antro; de esta forma al folículo se le denomina ahora terciario o antral. La acumulación ulterior de líquido antral provoca el crecimiento rápido de la estructura y la maduración de un folículo preovulatorio o de De Graaf. (Hoffman et al, 2014, p. 429).

La maduración folicular es un proceso de varios pasos, que procede a lo largo de tres meses y culmina en la ovulación de un solo folículo. Cada mes un grupo de folículos entra en una fase de crecimiento semisincrónico. El tamaño de este conjunto es directamente proporcional al número de folículos primordiales inactivos dentro de los ovarios, que se calcula en tres a 11 por ovario en las mujeres jóvenes. A medida que crecen, los folículos producen una mayor cantidad de hormonas. Las células de la teca producen andrógenos y las de la granulosa secretan estrógenos e inhibina. Estos últimos reducen la FSH a través de un sistema de retroalimentación negativa. (Hoffman et al, 2014, p. 429).

Dentro de este grupo de folículos que fueron reclutados, se encuentra aquel destinado a la ovulación. Se cree que este descenso de la FSH mencionado anteriormente contribuye a la selección de este folículo, llamado folículo dominante. Los otros sufren una regresión y forman folículos atrésicos, debido a que estos expresan menos receptores de FSH y; por lo tanto, no pueden responder de manera adecuada a la concentración reducida de la hormona. Cabe mencionar además que, a medida que se selecciona el folículo dominante, la FSH induce receptores de LH en el ovario. (Hoffman et al, 2014, p. 430).

Para la maduración folicular es necesario que el microambiente con dominio androgénico se transforme en uno predominantemente estrogénico. Los andrógenos, en concentración reducida, estimulan la aromatización de estrógenos y contribuyen a su producción. Sin embargo, cuando la concentración de andrógenos es mayor, estos se convierten en 5α -andrógenos que son más potentes, como la dihidrotestosterona. Estas moléculas inhiben la actividad de la aromatasa; no pueden ser aromatizadas para formar estrógenos e inhiben la inducción de receptores de LH a través de FSH en las células de la granulosa. De esta forma, los folículos que carecen de suficientes receptores de FSH y del necesario número de células de la granulosa permanecerán con predominio androgénico y, por lo tanto, sufrirán atresia. (Hoffman et al, 2014, p. 430).

Además de lo anteriormente mencionado, se ha sugerido que para ayudar a seleccionar el folículo dominante, la concentración intrafolicular de ciertos miembros de la familia de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, por sus siglas insulin-like growth factor) establece determinada sinergia con la FSH. También se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés vascular endothelial growth factor) aumenta alrededor del folículo que será seleccionado, por lo que al parecer está expuesto a una mayor concentración de ciertos factores circulantes, como por ejemplo a la FSH. (Hoffman et al, 2014, pp. 429-430).

A medida que la FSH induce la proliferación de receptores de LH al final de la fase folicular, las células de la granulosa empiezan a producir pequeñas cantidades de progesterona; la cual reduce la reproducción de células de la granulosa, disminuyendo la velocidad del crecimiento folicular. Además, las concentraciones séricas de estradiol también continúan aumentando hasta que alcanzan un pico aproximadamente un día antes de la ovulación. Entonces, se produce un fenómeno neuroendocrino único: el pico de mitad del ciclo. El aumento representa un cambio del control de retroalimentación negativa de la secreción de LH por las hormonas ováricas, a un efecto

de retroalimentación positiva repentina, lo que resulta en un aumento de 10 veces en las concentraciones séricas de LH y un menor aumento en las concentraciones séricas de FSH. (Welt, 2019, párr. 15-18).

El pico de LH inicia cambios sustanciales a nivel del ovario: el ovocito en el folículo dominante completa su primera división meiótica, se aumenta la secreción local de activador del plasminógeno y otras citocinas necesarias para el proceso de ovulación. Alrededor del décimo cuarto día del ciclo, el folículo distendido se rompe y se expulsa el óvulo hacia la cavidad abdominal; ese es el proceso de ovulación. Las fimbrias de las trompas uterinas (trompas de Falopio) recogen el óvulo y lo transportan dentro del útero. A menos que ocurra la fertilización, el óvulo se degenera o atraviesa el útero y sale por la vagina. (DeCherney et al, 2014, p. 100)

De esta forma, aproximadamente 36 horas después del pico de LH ocurre la ovulación. Este folículo roto se llena rápido de sangre y forma lo que a veces se conoce como cuerpo hemorrágico. Gracias al estímulo de la LH, las células de la granulosa y de la teca empiezan a sufrir cambios morfológicos y funcionales conocidos como luteinización, de modo que la sangre coagulada se ve reemplazada rápidamente por células lúteas, ricas en lípidos y de color amarillento, formando así el cuerpo lúteo. Esta es la fase lútea del ciclo menstrual y el crecimiento de dicho cuerpo lúteo depende de un suministro sanguíneo adecuado, por lo que la VEGF es esencial para este proceso. (DeCherney et al, 2014, p. 100)

Según sus productos esteroidógenos, se considera que la fase lútea es de dominio gestacional, a diferencia de la preponderancia estrogénica de la fase folicular. Sin embargo, debe saberse que, aunque la progesterona es el esteroide ovárico más abundante durante la fase lútea, también se produce estradiol. Su concentración desciende de manera transitoria justo después del pico de LH. La disminución que se presenta en los niveles de estradiol es seguida de un incremento sostenido hasta alcanzar un máximo durante la fase lútea media. (Hoffman et al, 2014, p. 431)

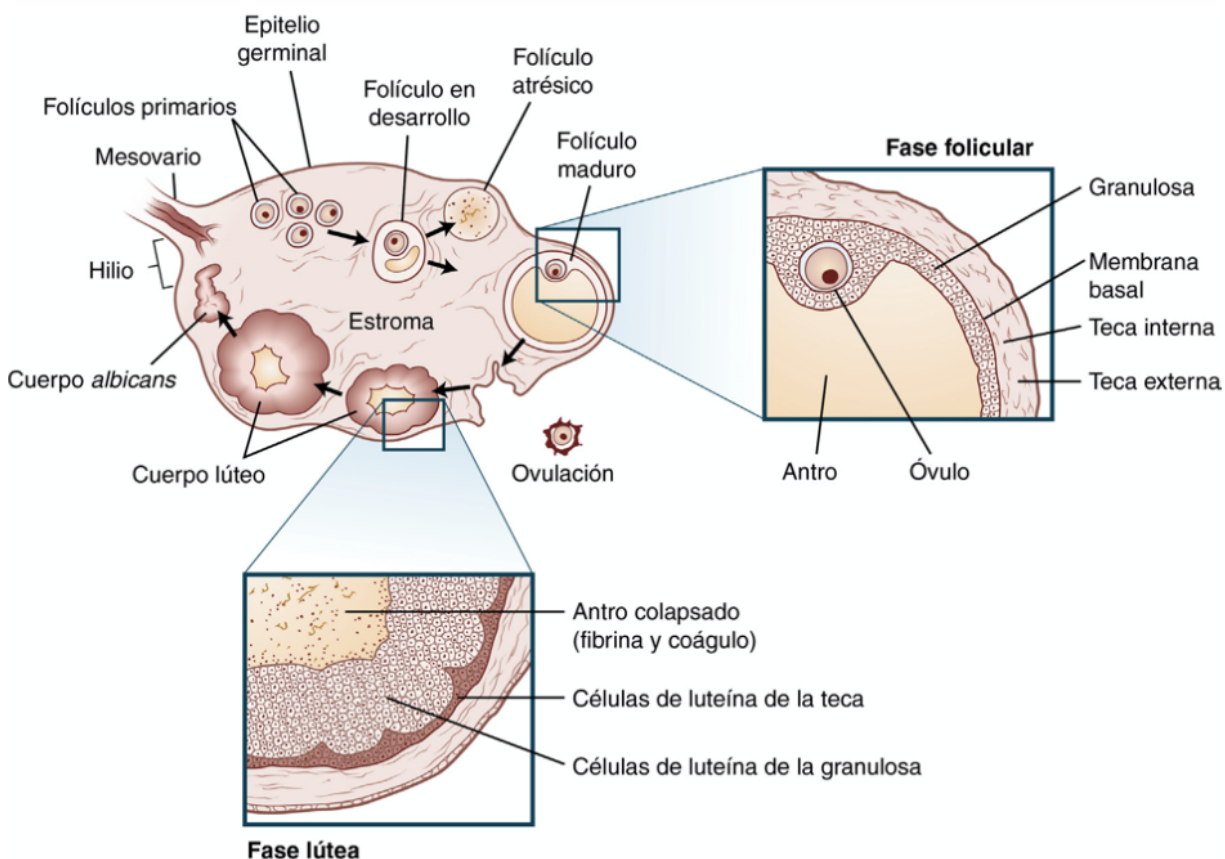
La hipervascularidad, la hipertrofia celular y el mayor número de organelos intracelulares transforman al cuerpo lúteo en el tejido esteroidógeno más activo del cuerpo. La mayor producción de progesterona se observa en la mitad de la fase lútea y se calcula que alcanza hasta 40 mg diarios. Se puede suponer con un gran margen de seguridad que la ovulación ha ocurrido cuando la

concentración de progesterona es mayor de 3 ng/ml el día 21 del ciclo. (Hoffman et al, 2014, p. 431)

La secreción de progesterona por parte del cuerpo lúteo da como resultado una desaceleración progresiva de los pulsos de LH. Además, el cuerpo lúteo también produce grandes cantidades del polipéptido inhibina A, lo que explica el descenso de la FSH circulante durante esta fase. La disminución en la secreción de la LH da como resultado una menor producción de progesterona, estradiol e inhibina A por el cuerpo lúteo en ausencia de un ovocito fertilizado. Cuando la concentración de inhibina A disminuye al final de esta fase, la FSH se eleva de nuevo para empezar la selección del grupo de ovocitos para el siguiente ciclo menstrual. (Welt, 2019, párr. 23-24).

En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo sufre regresión por medio de un proceso llamado luteólisis. Posteriormente la irrigación del cuerpo amarillo disminuye, la secreción de progesterona y estrógenos desciende de manera considerable y las células luteínicas sufren apoptosis y fibrosis, dando origen al corpus albicans (cuerpo blanco). Por el contrario, en presencia de un embarazo, la gonadotropina coriónica humana (hCG) producida se une al receptor de LH de las células luteínicas evitando la degeneración del cuerpo lúteo. Su esteroidogénesis mantiene la estabilidad endometrial hasta que la producción placentaria sea suficiente para asumir esta función al final del primer trimestre. (Hoffman et al, 2014, p. 432)

Figura 3. Anatomía y cambios funcionales en el ovario adulto durante un ciclo ovárico

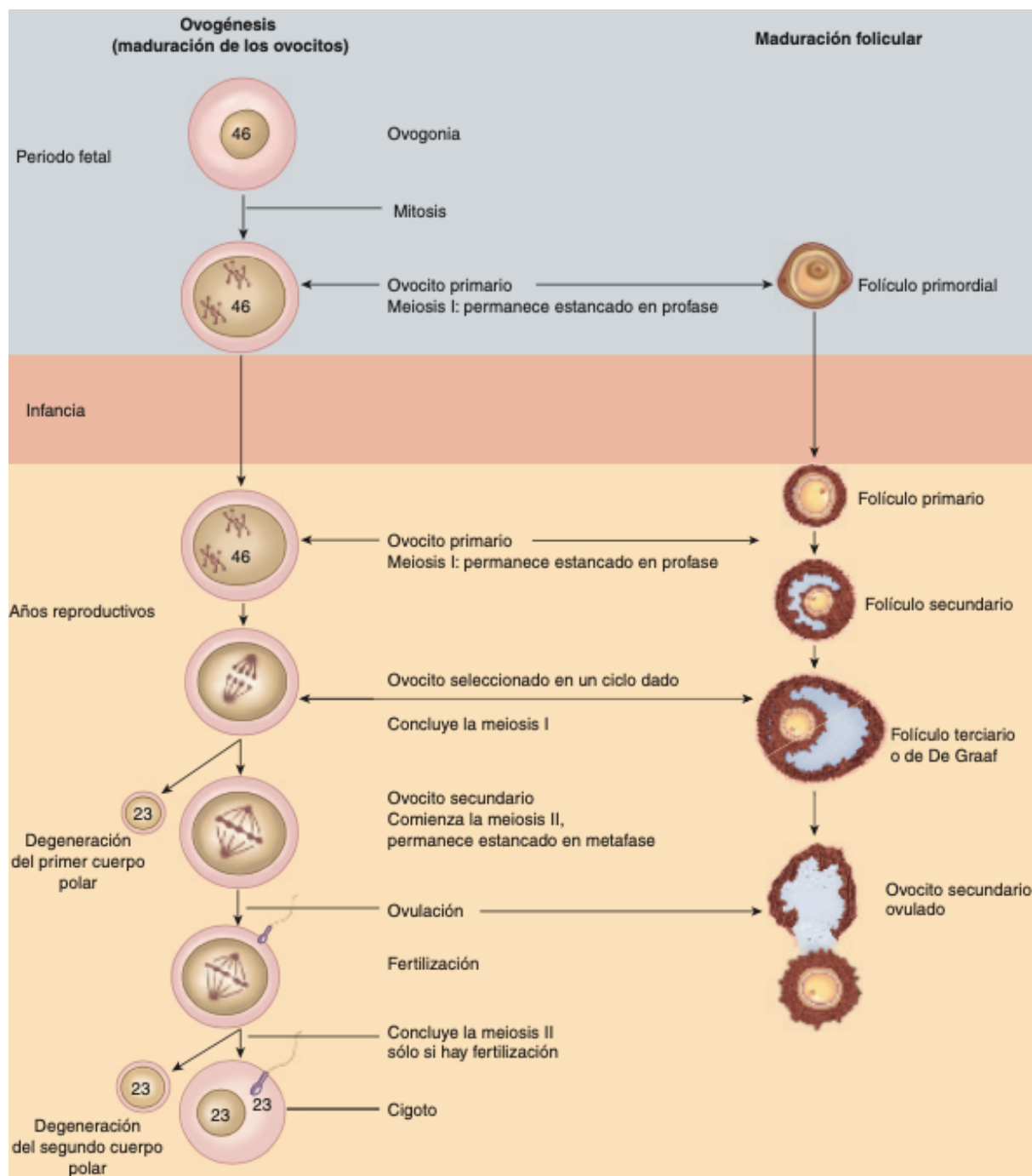


Nota: Melmed, Polonsky, Larsen y Kronenberg, 2017, p. 597.

Es importante recordar que durante la vida fetal de la mujer, la célula germinal femenina (ovogonia) entra en meiosis para convertirse en un ovocito primario, pero su maduración se detiene en profase I. Durante la ovulación, en respuesta al pico de LH, el ovocito primario se convierte en secundario al completarse la primera metafase meiótica. Esta primera división meiótica dentro del ovocito provoca la formación de un cuerpo polar, el cual contiene material cromosómico, pero muy poco citoplasma y termina por degenerarse. (Hoffman et al, 2014, p. 425)

Posteriormente, el ovocito secundario empieza la segunda división meiótica, pero se detiene en metafase y termina solo cuando un espermatozoide penetra el ovocito. Después de la fertilización, se concluye la meiosis y se expulsa un segundo cuerpo polar. El núcleo materno, denominado pronúcleo, se fusiona con el pronúcleo paterno para generar un embrión. Todo este proceso de ovogénesis se ve ejemplificado en la figura 4. (Hoffman et al, 2014, p. 425)

Figura 4. Desarrollo del ovocito y correspondiente maduración folicular



Nota: Hoffman et al, 2014, p. 426.

Indicadores de ovulación.

Es importante saber el momento del ciclo menstrual en que ocurre la ovulación para aumentar la fertilidad o, por el contrario, con propósitos de anticoncepción. Un indicador

conveniente, aunque retrospectivo, del momento de la ovulación es la elevación de la temperatura basal. La mujer debe tomarse la temperatura bucal, vaginal o rectal por las mañanas, antes de levantarse. Se pueden obtener temperaturas precisas por medio de un termómetro que mida la temperatura entre 35.56 y 37.78 °C (96-100°F). Se desconoce la causa del cambio en temperatura durante la ovulación, pero es probable que se deba a la secreción de progesterona, ya que esta hormona es termógena. (DeCherney et al, 2014, pp. 103-104)

Durante la elevación de la LH circulante que causa la ovulación, aumenta la LH en la orina. Este aumento se puede medir y utilizar como otro indicador de ovulación. Existen pruebas que utilizan tiras reactivas o pruebas sencillas de color para detectar la LH en orina y que se pueden utilizar en casa. Por lo general, la ovulación ocurre cerca de 9 h después del aumento máximo de LH a mitad del ciclo. El óvulo vive cerca de 72 h después de salir del folículo, pero es probable que su capacidad de fertilización sea menor a la mitad de ese periodo. (DeCherney et al, 2014, p. 104)

En un estudio sobre la relación entre el coito aislado y el embarazo, 36% de las mujeres tuvieron un embarazo detectado después de haber tenido coito el día de la ovulación, pero cuando el coito ocurrió días después de esta, el porcentaje fue de cero. El coito aislado durante el primero y segundo días posteriores a la ovulación condujo a embarazo en alrededor de 36% de las mujeres. El coito aislado en los días 3, 4 o 5 antes de la ovulación produjo algunos embarazos, aunque el porcentaje fue menor; es decir, 8% en el 5° día antes de la ovulación. De este modo, es posible que algunos espermatozoides sobrevivan en el aparato genital femenino y produzcan fertilización hasta 120 h antes de la ovulación, pero es evidente que el periodo más fértil es 48 h antes de la ovulación. (DeCherney et al, 2014, p. 104)

Ciclo uterino.

Tal como se mencionó en el apartado de la anatomía femenina, el endometrio es el revestimiento mucoso del útero especializado para la implantación del óvulo fecundado y soporte del embarazo. Para ello se requiere que los trofoblastos del blastocisto invadan a las arterias espirales durante la implantación y placentación. Dichas arterias se originan en las ramas radiales de las arterias arciformes, que surgen de las uterinas. Estas arterias espirales del endometrio aportan otro singular proceso, la menstruación, la cual trata de la descamación del endometrio y expulsión

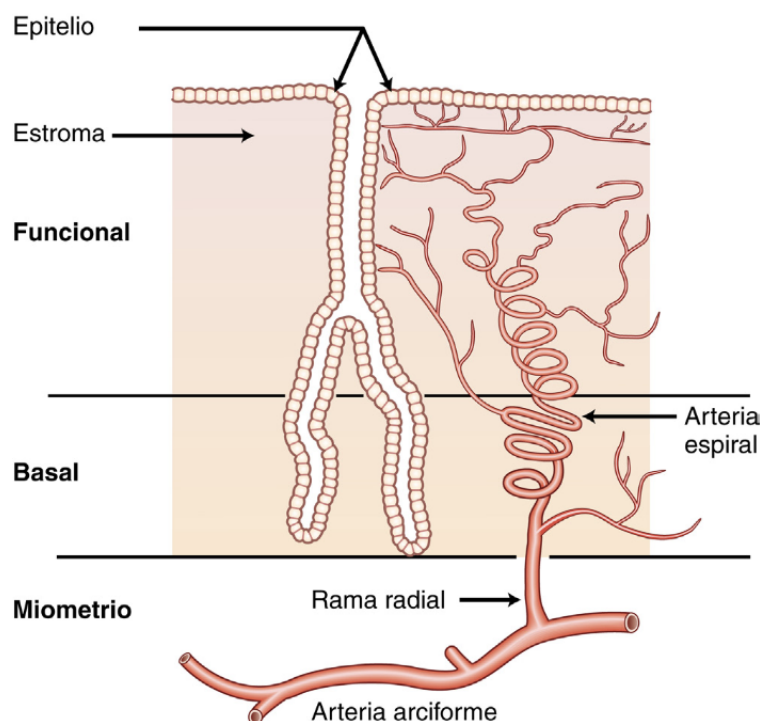
de restos de tejido endometrial con sangre en cada ciclo. (Melmed, Polonsky, Larsen y Kronenberg, 2017, p. 611)

El endometrio se divide en dos regiones: la capa basal, situada en el tercio inferior que yace junto al miometrio y la capa funcional, que se encuentra en los dos tercios superiores junto a la luz uterina. La capa basal no sufre mayores cambios durante el ciclo menstrual y es indispensable para la regeneración del endometrio después de la descamación menstrual. La capa funcional tiene el propósito de preparar al órgano para la implantación del blastocisto y en ella tienen lugar los cambios de proliferación, secreción y degeneración del ciclo. Esta capa funcional se subdivide en una superficial y delgada llamada estrato compacto (que consta de cuellos glandulares y estroma denso), y en un estrato esponjoso subyacente (que contiene glándulas y grandes cantidades de estroma laxo y tejido intersticial). (Hoffman et al, 2014, p. 432)

Los principales componentes histológicos del endometrio son células estromales (que conforman su esqueleto tisular), células epiteliales (en una monocapa que reviste la cavidad endometrial e invaginaciones), vasos sanguíneos e inmunocitos residentes. Las células epiteliales que recubren las invaginaciones relativamente profundas del estroma también se denominan células glandulares. No obstante, estas profundas criptas son extensiones de la luz intracavitaria y no verdaderas glándulas. Las invaginaciones revestidas por células epiteliales se extienden desde la superficie de la capa funcional (epitelio luminal) en profundidad hasta el nivel basal (epitelio glandular). (Melmed et al, 2017, p. 611)

La anatomía funcional básica del endometrio puede apreciarse en la figura 5 situada a continuación. Es de suma importancia recordar que esta morfología del endometrio experimenta modificaciones estructurales que dependen de los cambios regidos por las hormonas esteroideas sexuales durante el ciclo menstrual. De esta forma, puede considerarse que el ciclo endometrial se divide en 2 fases: proliferativa y secretora. Estas etapas endometriales coinciden respectivamente con la fase folicular y lutea del ciclo ovárico.

Figura 5. Anatomía funcional del endometrio



Nota: Melmed et al, 2017, p. 611

Los sucesos que ocurren en el útero durante el ciclo culminan con el flujo menstrual en caso de no ocurrir la fecundación o la implantación, dando inicio así a un nuevo ciclo. Este sangrado menstrual se debe a una descamación de todo el endometrio, con excepción de la capa profunda (basal). Este desprendimiento endometrial dura de 3 a 6 días. Tal como lo mencionan DeCherney *et al.* (2014):

Debido a la influencia del estrógeno que secretan los folículos en desarrollo, el endometrio se regenera a partir de la capa profunda y aumenta rápido de espesor durante el periodo, desde el quinto hasta el décimo sexto día del ciclo menstrual. A medida que aumenta el espesor, las glándulas uterinas se prolongan, de modo que se estiran, pero no se retuercen ni presentan cualquier grado de secreción. Estos cambios endometriales se denominan proliferativos, y es por ello que esta fase del ciclo menstrual se conoce a veces como fase proliferativa; también se le denomina fase preovulatoria. (p. 101)

Conforme esta fase proliferativa avanza, el espesor endometrial aumenta hasta alcanzar alrededor de los 12 mm en el momento del pico de LH y ya no aumenta de manera significativa. Posteriormente se da la ovulación y gracias a la influencia del estrógeno y la progesterona provenientes del cuerpo lúteo, las glándulas se tornan más tortuosas y el estroma más edematoso. Estas glándulas empiezan a secretar un líquido claro, por ello, esta fase del ciclo se llama fase secretora. (Hoffman et al, 2014, p. 433)

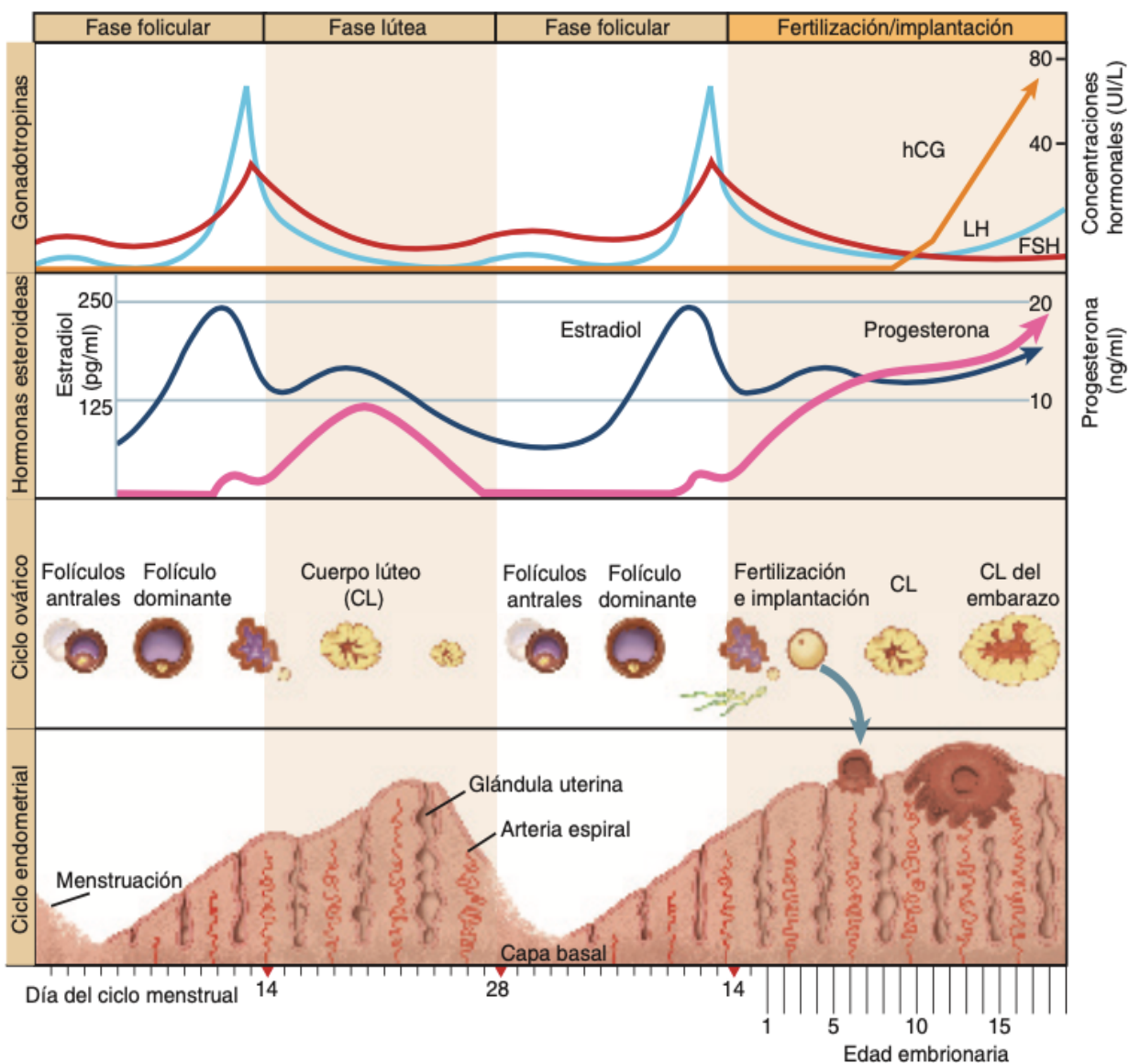
El endometrio se transforma en tejido secretor debido a que en las células que revisten las glándulas aparecen vacuolas subnucleares que, bajo el estímulo de la progesterona, se desplazan desde la base de las células glandulares hasta la luz y expulsan su contenido. Este fenómeno secretor alcanza su punto máximo alrededor del sexto día después de la ovulación. Es importante mencionar además, que durante la fase lútea el número de arterias espirales que alimentan el endometrio aumenta. (Hoffman et al, 2014, p. 433)

En ausencia de implantación, el cuerpo lúteo se degenera; por ende, la progesterona desciende y las glándulas endometriales se colapsan. Numerosos polimorfonucleares y monocitos infiltran al endometrio. Las arterias espirales sufren espasmos vasculares, por lo que se cierran, provocando isquemia local. Los lisosomas liberan enzimas proteolíticas que aceleran la destrucción de los tejidos, iniciándose así la descomposición de la matriz extracelular en la capa funcional. De esta forma aparecen focos de necrosis en el endometrio y en las paredes de las arterias espirales, que llevan a la descamación menstrual ulterior. (Hoffman et al, 2014, p. 433)

“Para que la menstruación sea eficaz, se necesita una vasoconstricción endometrial oportuna con contracción miometrial” (Hoffman et al, 2014, p. 433). En el endometrio y el flujo menstrual existen variedad de prostaglandinas (PG) capaces de contribuir con el vasoespasmo arteriolar. Este vasoespasmo es relevante ya que “sirve para limitar la pérdida de sangre durante la menstruación” (DeCherney *et al*, 2014, p. 102). Además, dentro de estas se encuentra específicamente la prostaglandina F2 α (PGF2 α) que es abundante en la cavidad uterina e: “induce contracciones miometriales que ayudan a expulsar el tejido endometrial” (Hoffman et al, 2014, p. 433).

En la figura 6 se evidencia, a manera de resumen, el ciclo ovárico y uterino en conjunto con los niveles de hormonas que están implicadas en la regulación según el día del ciclo.

Figura 6. Control del ciclo ovárico y uterino por parte de las gonadotropinas



Nota: Hoffman et al, 2014, p. 423).

Fecundación.

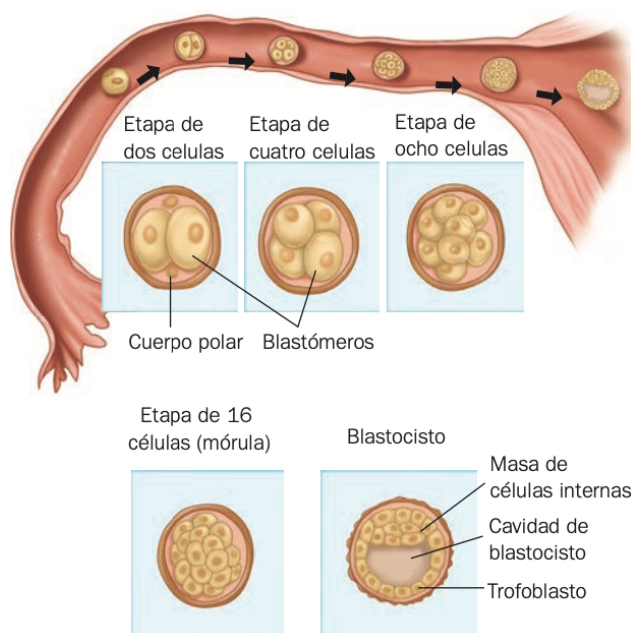
Con la ovulación, el ovocito secundario y las células adheridas del complejo cúmulo-ovocito se liberan del ovario. Aunque técnicamente esta masa de células se libera en la cavidad peritoneal, el ovocito es con rapidez engullido por el infundíbulo de la trompa de Falopio. El transporte adicional a través del tubo se logra mediante el movimiento direccional de cilios y peristalsis tubárica. La fecundación, que normalmente ocurre en el oviducto, debe tener lugar dentro de unas pocas horas, y no más de 1 día después de la ovulación. Debido a esta ventana

estrecha, los espermatozoides deben estar presentes en las trompas de Falopio en el momento de la llegada de los ovocitos. Casi todos los embarazos se producen cuando las relaciones sexuales ocurren durante los 2 días anteriores o el día de la ovulación. (Cunningham et al, 2019, p. 87)

La fertilización es altamente compleja. Los mecanismos moleculares permiten que los espermatozoides pasen entre las células foliculares; a través de la zona pelúcida, que es una capa gruesa de glucoproteína que rodea la membrana celular del ovocito; y en el citoplasma del ovocito. La fusión de los dos núcleos y la mezcla de cromosomas maternos y paternos crean el cigoto. (Cunningham et al, 2019, p. 87)

Después de la fecundación, el cigoto (una célula diploide con 46 cromosomas) se escinde, y las células de cigoto producidas por esta división se llaman blastómeros. En el cigoto de dos células, los blastómeros y el cuerpo polar continúan rodeados por la zona pelúcida. El cigoto sufre escisión lenta durante 3 días mientras permanece en la trompa de Falopio. A medida que los blastómeros continúan dividiéndose, se produce una esfera sólida de células tipo mora, la mórula que ingresa a la cavidad uterina aproximadamente 3 días después de la fecundación. La acumulación gradual de líquido entre las células de la mórula conduce a la formación del blastocisto. (Cunningham et al, 2019, pp. 87-88)

Figura 7. Escisión del cigoto y formación del blastocisto.



Nota: Cunningham et al, 2019, p. 87

Implantación.

Seis o siete días después de la fecundación, los blastocistos se implantan en la pared uterina. Este proceso se puede dividir en tres fases:

- Aposición: contacto inicial del blastocisto con la pared uterina.
- Adhesión: contacto físico incrementado por el blastocisto y la decidua.
- Invasión: penetración e invasión de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto en la decidua, el tercio interno del miometrio y la vasculatura uterina.

La implantación exitosa requiere un endometrio receptivo apropiadamente cebado con estrógeno y progesterona por el cuerpo lúteo. Dicha receptividad uterina está limitada a los días 20 a 24 del ciclo. La adherencia está mediada por receptores de superficie celular en el sitio de implantación que interactúan con los receptores de blastocisto. Si el blastocisto se acerca al endometrio después del día 24 del ciclo, el potencial de adhesión disminuye porque la síntesis de glucoproteína antiadhesiva impide las interacciones del receptor. (Cunningham et al, 2019, p. 88)

En el momento de su interacción con el endometrio, el blastocisto está compuesto de 100 a 250 células. El blastocisto vagamente se adhiere a la decidua por aposición. Esto ocurre con mayor frecuencia en la pared uterina superior posterior. La unión del trofoectodermo del blastocisto a la superficie decidual por aposición y adherencia está estrechamente regulada por interacciones paracrinas entre estos dos tejidos. (Cunningham et al, 2019, p. 88)

El éxito de la adhesión del blastocisto endometrial implica la modificación en la expresión de las moléculas de adhesión celular (CAM, por sus siglas en inglés, cellular adhesion molecules). Las integrinas (una de las cuatro familias de CAMs) son receptores de superficie celular que median la adhesión celular a las proteínas de la matriz extracelular. Las integrinas endometriales están hormonalmente reguladas, y un conjunto específico de integrinas se expresa en la implantación. El bloqueo de las integrinas en el sitio de reconocimiento necesario para la unión evitará el apego del blastocisto. (Cunningham et al, 2019, p. 88)

Ciclos anovulatorios.

En algunos casos, no ocurre ovulación durante el ciclo menstrual por lo que no es posible que ocurra la fecundación. Estos ciclos anovulatorios son comunes durante los primeros 12 a 18 meses después de la menarquia y, de nuevo, antes del inicio de la menopausia. Cuando no ocurre ovulación, no se forma cuerpo lúteo y no hay efectos de la progesterona sobre el endometrio. Empero, por lo general los estrógenos siguen causando crecimiento y el endometrio proliferativo engrosa lo suficiente como para romperse y comenzar a desecharse. El tiempo que se requiere para que ocurra el sangrado es variable, pero en general ocurre en menos de 28 días después del último periodo menstrual. El flujo también es variable y abarca desde escaso hasta relativamente profuso. (DeCherney et al, 2014, p. 103)

Además de las causas normales, existen variedad de etiologías que ocasionan secundariamente ciclos anovulatorios por desequilibrios hormonales o químicos. Para que ocurra anovulación por causas endocrinas o metabólicas debe haber algún fallo en la secreción hormonal a nivel de las glándulas que regulan el ciclo (hipótesis, hipotálamo, ovario). Existen, además, otras anomalías con desequilibrios hormonales que también pueden causar ciclos anovulatorios como la anorexia, el hiper o hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico, la hiperprolactinemia, entre otras.

Como ejemplo de esto Nuñez, Beltrán, López y Bustillo (2015) mencionan que varios desordenes endocrinos llevan a disfunción ovulatoria e infertilidad, entre ellos: amenorrea hipotalámica con patrón anormal de hormona liberadora de gonadotrofina, presencia de adenomas pituitarios funcionales e hiperprolactinemia, acromegalia con daño pituitario con destrucción o aplastamiento de gonadotropos, enfermedad de Cushing con retroalimentación alterada en el eje hipotalámico hipofisario, trastornos tiroideos y ováricos, en este último, el Síndrome de ovarios poliquísticos representa la endocrinopatía mas frecuente en mujeres de edad reproductiva. (p. 82)

Sobrepeso y Obesidad

Posterior a conocer lo básico sobre la anatomía y fisiología de la reproducción femenina, es importante recalcar a la obesidad como una enfermedad que altera sustancialmente todo este proceso normal, pues “se asocia con la anovulación, menstruación irregular, síndrome de ovario

poliquístico e implantación de óvulos fallida; la probabilidad de volverse infértil es tres veces mayor para las mujeres obesas en edad fértil que para las mujeres con peso normal” (Manrique, 2017, p. 609). Adicionalmente, debe recordarse que una mujer obesa tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones durante la gestación, el parto y posparto, por lo que se debe conocer a fondo esta patología y sus implicaciones en la salud.

Además, debido a que el presente trabajo de graduación trata sobre la influencia del peso e índice de masa corporal en la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel, se considera de vital importancia profundizar el tema respecto al sobrepeso y la obesidad. Se debe estar informado sobre sus conceptos básicos, etiología, epidemiología e implicaciones en la reproducción femenina. A continuación, se detallan más a fondo dichos aspectos a fin de obtener una mejor comprensión del tema.

Primeramente debe saberse que la nutrición es uno de los determinantes del estado de salud de un individuo. La OMS (2020a) define el sobrepeso y la obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud” (párr. 8). Para diagnosticar la situación nutricional de una persona adulta, de cualquier sexo, se utiliza un parámetro simple llamado índice de masa corporal (IMC). Este se calcula dividiendo el peso de una persona, en kilogramos, entre el cuadrado de su talla, en metros (kg/m^2). El resultado obtenido se compara con los rangos establecidos por la OMS para determinar si una persona tiene un estado nutricional normal, desnutrición, sobrepeso u obesidad.

La clasificación del estado nutricional establecida por la OMS se resume a continuación en la tabla 1. De manera simplificada, cuando el resultado del IMC es igual o superior a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ se define como sobrepeso, mientras que un IMC de $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ o superior ya corresponde a obesidad. Se debe tener en cuenta que para pacientes pediátricos igualmente se utiliza el IMC, pero sus parámetros son distintos al de los adultos y se requiere saber tanto la edad como el sexo del infante para calcularlo.

Tabla 1. Clasificación del estado nutricional según la OMS

Estado nutricional	IMC (kg/m ²)
Peso bajo	<18,5
Normal	18.5 - 24.9
Sobrepeso	25 - 29.9
Obesidad I	30 - 34.9
Obesidad II	35 - 39.9
Obesidad III	>40

Nota: Pajuelo, 2014, p. 148.

Epidemiológicamente hablando, la obesidad es una patología sumamente preocupante, pues se ha observado un importante aumento en su prevalencia, y se llega a considerar incluso como una epidemia que afecta a casi todo el mundo, incluyendo no sólo a los países industrializados, sino también a aquellos en vías de desarrollo. Según datos de la OMS, en el 2016 más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos. En general, en el 2016 el 39% de los adultos tenían sobrepeso, del cual 40% eran mujeres y 39% hombres. Además, ese mismo año alrededor del 13% de la población adulta mundial eran obesos, en donde el 15% corresponde a mujeres y 11% a hombres. Estas cifras son alarmantes, pues desde 1975 hasta el 2016 la prevalencia mundial de la obesidad prácticamente se ha triplicado. (OMS, 2020a, párr. 24-27)

Al igual que en el resto del mundo, en América Latina y el Caribe, el sobrepeso y la obesidad también muestran una tendencia al alza. Esto debería ser un llamado de atención a los gobiernos de la región para introducir políticas que aborden todas las formas de malnutrición. Este aumento de la obesidad ha impactado principalmente a las mujeres, ya que según datos de la Organización Panamericana de la Salud [OPS] (2017): “en más de 20 países de América Latina y el Caribe, la tasa de obesidad femenina es 10 puntos porcentuales mayor que la de los hombres” (párr. 5).

En América Latina y el Caribe, cerca del 58% de los habitantes de la región vive con sobrepeso (360 millones de personas). Salvo en Haití, Paraguay y Nicaragua (38,5%, 48,5% y 49,4% respectivamente), el sobrepeso afecta a más de la mitad de la población de todos los países

de la región, siendo Chile (63%), México (64%) y Bahamas (69%) los que presentan las tasas más elevadas. Por otro lado, la obesidad afecta al 23% de la población regional (140 millones de personas), y las mayores prevalencias pueden observarse en Bahamas (36,2%) Barbados (31,3%), Trinidad y Tobago (31,1%) y Antigua y Barbuda (30,9%). (OPS, 2017, párr. 2-4)

En Costa Rica, según la última Encuesta Nacional de Nutrición (2008-2009), los adolescentes entre 13 y 19 años de edad presentaron prevalencias de 14,7% en sobrepeso y 6,1% de obesidad. En total, el sobrepeso y obesidad en adultos ascendió al 64,5%. El 66,6% de las mujeres costarricenses entre 20 y 64 años presentaron obesidad o sobrepeso, siendo el grupo más afectado el de las mujeres de 45 a 64 años que representaron un 77,3% de obesidad y sobrepeso. En el caso de los hombres, esta problemática afectó al 62,4 % de la población. (Ministerio de Salud, 2019a, p. 38)

Debe saberse que la obesidad es considerada una patología de causas multifactoriales y no de etiología única, pues involucra factores genéticos, fisiológicos, ambientales y sociales. Sin embargo, la causa fundamental es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. A nivel mundial se ha observado un aumento en la ingesta de alimentos de alto contenido calórico, ricos en grasa, y un descenso en la actividad física, que puede deberse a la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, los nuevos métodos de transporte y la creciente urbanización. A menudo, los cambios en los hábitos alimentarios y de actividad física son consecuencia de cambios ambientales y sociales asociados al desarrollo y de la falta de políticas de apoyo en sectores como la salud, la agricultura, el transporte, la planificación urbana, el medio ambiente, el procesamiento, distribución y comercialización de alimentos, y la educación. (OMS, 2020a, párr. 36)

La mortalidad y la morbilidad asociadas con el sobrepeso o la obesidad son conocidas por la profesión médica desde hace más de 2000 años. La obesidad adulta se asocia con una notable reducción de la esperanza de vida, tanto de hombres como de mujeres. Se ha sugerido que el aumento constante de la esperanza de vida observado durante los dos últimos siglos puede terminar debido a la creciente prevalencia de la obesidad. De hecho, la obesidad ha superado al tabaquismo como la principal causa de enfermedades y discapacidades prevenibles. Se han identificado más de 230 comorbilidades y complicaciones de la obesidad; y la pérdida de peso es una medida que ayudaría a mejorar la mayoría de ellas. (Perreault y Laferrère, 2020, párr. 1-2)

Específicamente, la obesidad y el aumento de la adiposidad central, tanto en hombre como mujeres, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, glucosa en ayunas alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, proteína C reactiva anormal, enfermedad hepática, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, apnea del sueño, síndrome metabólico, varios tipos de cáncer, evento cerebrovascular y muchas otras enfermedades crónicas y debilitantes. En general, se ha visto que a mayor IMC, mayor tasa de muerte. (Perreault y Laferrère, 2020, párr. 4-10)

Tal como se observa, la obesidad es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles causantes de muchas muertes a nivel mundial. Sin embargo, cabe recordar que en el caso de las mujeres, un IMC superior a 30 kg/m² predispone también a un mayor riesgo de sufrir infertilidad o complicaciones durante la gestación, el parto y posparto, incluyendo el desarrollar patologías como diabetes mellitus gestacional, preeclampsia y eclampsia, trastornos tromboembólicos, oligo/polihidramnios y consecuencias fetales como aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, sufrimiento fetal, parto pretérmino, productos con bajo peso para la edad gestacional, síndrome de distress respiratorio, malformaciones genéticas y macrosomía con sus consiguientes riesgos a distocias durante el parto. Debido a todas estas complicaciones, también se aumenta secundariamente el número de mujeres que requieren una intervención quirúrgica para la finalización del embarazo con el fin de preservar la vida de la madre y el feto. (Lozano et al, 2016, p. 2)

Es por todas estas razones que cada vez se hace más notoria la necesidad de interferir con el patrón de desarrollo de la enfermedad a fin de disminuir la prevalencia y, de esta forma, todas las morbilidades que una persona obesa puede llegar a desarrollar. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes obesos es complejo: aborda múltiples aspectos de la práctica médica, requiere un enfoque multidisciplinario e implica la consideración permanente de la demanda del paciente. Sus objetivos son múltiples, basándose principalmente en el control del peso, la detección precoz y el tratamiento de las complicaciones y mejoría de la calidad de vida. (Ciangura, Carette, Faucher, Czernichow, y Oppert, 2017, p. 8)

El tratamiento debe ser individualizado en función del contexto médico: edad, patologías asociadas, esperanza de vida, nivel de IMC, y no se reduce solo al objetivo ponderal. Se trata de un tratamiento a largo plazo e inicialmente se deben ofrecer consejos alimentarios, asociados

siempre que sea posible a la práctica de una actividad física regular y de un apoyo psicológico. Con el tratamiento médico y nutricional, una pérdida de peso entre el 5-10% del peso máximo está considerada como realista y permite una mejoría significativa de las complicaciones. (Ciangura et al, 2017, p. 7-8)

El tratamiento de la obesidad y las afecciones relacionadas con esta patología representa una enorme carga económica. Además de los gastos directos de atención médica, existen otros costos, incluida la pérdida de productividad laboral y la reducción de los ingresos familiares, ya que las personas con obesidad, según un estudio sueco, tienen tres veces más probabilidades de percibir una pensión por discapacidad, usan el doble de días de enfermedad y tienen mayores costos anuales de medicamentos en comparación con las personas no obesas. En 2017, la obesidad le costó a los Estados Unidos un estimado de 1,4 billones de dólares. (Perreault y Laferrère, 2020, párr. 81-82)

En general, la obesidad es un importante problema de salud pública con prevalencia creciente, complicaciones potencialmente graves, repercusión socioeconómica y tratamiento complejo. Para solucionar esta problemática se requieren adecuadas intervenciones en salud, en conjunto con otras disciplinas con el fin de lograr de forma exitosa una prevención primaria, secundaria y terciaria, promoviendo así estilos de vida saludables, detectando la enfermedad y sus complicaciones a tiempo y ofreciendo así un tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, adecuado a cada individuo y su situación.

Implicaciones de la obesidad en la salud reproductiva de la mujer

La obesidad es una patología que puede influir negativamente en la salud reproductiva de las personas. Tanto la iniciación (pubertad) como el mantenimiento de las funciones de la reproducción se relacionan estrechamente con un peso corporal óptimo; por lo que un exceso de grasa corporal podría interferir en el proceso de regulación normal. En el caso de los varones, se ha observado que la obesidad se asocia a disminución de la calidad espermática, hipogonadismo, disminución de la libido y disfunción eréctil. (Novillo et al, 2016, p. 111).

Por otro lado, el sobrepeso y la obesidad pueden afectar mayoritariamente a las mujeres desde un punto de vista reproductivo. Esto debido a que se asocia con pubertad precoz, ciclos

menstruales irregulares, anovulación, disminución de la fertilidad, trastornos de la excitación sexual y el orgasmo. Además, tal como se ha mencionado con anterioridad, en las pacientes obesas se aumenta el riesgo de sufrir una serie de complicaciones maternas y perinatales durante el embarazo y posterior a este, amplificándose los riesgos según los grados crecientes de obesidad materna. (Perreault y Laferrère, 2020, párr. 54-55)

Es importante recalcar que las mujeres obesas no son infértiles; sin embargo, la obesidad tiene un impacto perjudicial en la fecundidad y en la fertilidad. Las mujeres obesas tienen tres veces más probabilidad de tener una disminución de su fertilidad a diferencia de mujeres no obesas, tanto en ciclos naturales de ovulación espontánea como en ciclos de ovulación inducida en reproducción asistida. (Barrios, Barrios y Vergara, 2013, p. 11).

Las alteraciones causadas por la obesidad tienen una explicación científica. El tejido graso, también llamado tejido adiposo: “es un tejido conectivo especializado que se encuentra constituido por células adiposas: los adipocitos. Estos pueden estar aislados o en grupos, rodeados de fibras de colágeno, fibroblastos, vasos sanguíneos, preadipocitos, pericitos, macrófagos, y otras células del sistema inmune” (Barrios, Barrios y Vergara, 2013, p. 11). Por un lado, los adipocitos cumplen funciones mecánicas como servir de protección y amortiguación para las estructuras del cuerpo; por el otro, desempeñan un papel fundamental en la homeostasis energética y regulan la producción de diversas sustancias y hormonas involucradas en el metabolismo, la homeostasis y la reproducción.

De esta forma, cuando el tejido adiposo se encuentra en exceso se perturba el balance hormonal y químico de las moléculas, lo que afecta las funciones reproductivas. Se ha visto que los efectos de la obesidad en la fecundidad de la mujer se pueden dar:

- A nivel endócrino, donde hay un efecto en la producción de hormonas
 - A nivel del ovario, donde hay un efecto en la calidad/cantidad de óvulos/embriones producidos
 - A nivel del útero/endometrio, donde hay un efecto en las tasas de implantación del embrión.
- (Barrios, Barrios y Vergara, 2013, p. 11).

Efectos de la obesidad en la producción endocrina.

Tal como se mencionó anteriormente, los adipocitos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis energética, ya que el organismo necesita asegurar que el aporte de energía sea constante para su supervivencia, aunque la disponibilidad de sustancias nutritivas desde el medio externo sea variable. Para cumplir con las exigencias energéticas del organismo, el tejido adiposo almacena con eficiencia el exceso de energía para cuando escasean los alimentos. La capacidad corporal de almacenar carbohidratos y proteínas es limitada, por lo que las reservas de energía se almacenan dentro de los adipocitos en gotitas de lípidos en forma de triglicéridos y colesterol. La energía almacenada en los adipocitos puede liberarse con rapidez para su uso en otros sitios del organismo que así lo requieran. (Barrios et al, 2013, p. 11).

En el tejido adiposo se sintetizan diversas adipocitocinas que constituyen una vía de comunicación entre los tejidos periféricos y el sistema nervioso central. Cuando hay una acumulación excesiva de energía y/o una disminución en el gasto energético, se incrementa el número o tamaño de los adipocitos en el compartimento subcutáneo. Si esta hiperplasia e hipertrofia es sustancial, existe dificultad para mantener una adecuada vascularización para irrigar el exceso de tejido adiposo. Esto produce cierto grado de hipoxia dentro del adipocito, lo cual genera estrés, y por ende, desencadena una respuesta inflamatoria que induce la liberación de adipocitocinas como leptina, adiponectina y resistina, las cuales, junto con la enterocina y la grelina influyen en los procesos reproductivos. (Soderlund, 2016, p. 66)

Explicado más microscópicamente, intracelularmente la hipoxia provoca un estrés en el retículo endoplásmico (RE) del adipocito. Debe recordarse que el RE es el sitio de síntesis, plegamiento y control de calidad de las proteínas recién formadas. Dentro del lumen del RE, algunas proteínas chaperonas tales como BiP (GRP78), calnexina y calreticulina, participan en el plegamiento correcto de las proteínas recién sintetizadas y a su vez previenen un mal plegamiento. Ahora bien, como consecuencia del estrés provocado por la hipoxia, el RE elabora y almacena proteínas mal plegadas, esto activa una serie de eventos inflamatorios mediante la producción de citocinas y quimiocinas que, tal como se mencionará más adelante, se encuentran involucradas en el desarrollo de resistencia a la insulina. (Barrios et al, 2013, pp. 11-12)

Es decir, los adipocitos no solo son receptáculos para el almacenamiento de grasas, sino que producen y secretan estas citocinas que tienen acciones hormonales involucradas en el metabolismo, la homeostasis y la reproducción de las personas. “Estas funciones secretoras y moduladoras de los adipocitos han cambiado el conocimiento sobre el tejido adiposo, considerándose en la actualidad como el órgano endócrino más abundante del organismo” (Barrios et al, 2013, p. 12).

La principal hormona secretada y sintetizada por los adipocitos es la leptina que interviene en la regulación de la homeostasis energética, pues juega un papel esencial en el control del peso corporal y la regulación del metabolismo. Esto debido a que actúa en el hipotálamo y otras regiones del cerebro para suprimir el apetito y aumentar el índice metabólico. Además, varios conjuntos de datos indican que la leptina podría servir de señal para el sistema nervioso central con información sobre la cantidad crítica de reservas de tejido adiposo que es necesaria para la secreción de GnRH y activación puberal del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal; sin embargo, la leptina es más un factor permisivo y no un desencadenante del inicio de la pubertad humana. (Melmed et al, 2017, pp. 1221-1222)

De igual forma, la leptina actúa como marcador de las reservas energéticas del organismo, a nivel óseo favorece la densidad y la mineralización ósea, y se le atribuyen además funciones a nivel reproductor e inmune. Tiene una secreción pulsátil y sigue el ciclo circadiano, con mayor amplitud de onda en sujetos obesos y en consecuencia con niveles mayores circulantes en sangre (≥ 15 ng/mL) frente a personas con IMC normal (1 a 15 ng/mL). Es transportada parcialmente unida a proteínas plasmáticas y su eliminación es renal. (Gómez, Palacio, Jaramillo y Rosero, 2018, p. 29)

La leptina tiene un efecto estimulador de la foliculogénesis cuando se encuentra dentro de los valores de referencia y puede ser inhibitoria de esta cuando sus concentraciones están elevadas. Los niveles séricos de leptina varían sutilmente a lo largo del ciclo menstrual, con una concentración máxima cercana al medio ciclo. También se han encontrado receptores para leptina en el hipotálamo y en la hipófisis, por lo que se la ha implicado en la regulación de la secreción de gonadotropinas. La leptina regula directa o indirectamente la foliculogénesis mediante el control de la secreción de la LH y la FSH. (Manrique, 2017, pp. 610-611)

Las células foliculares y el ovocito también tienen receptores para leptina, por lo que se piensa que tiene un papel fisiológico en la regulación de la maduración folicular, en el desarrollo del ovocito y en el proceso de segmentación embrionaria al inicio del desarrollo. La mayoría de las personas obesas presentan un aumento en los niveles de concentración sérica de leptina. Sin embargo, esta hiperleptidemia no reduce el apetito ni incrementa el gasto de energía en los obesos, por lo que se cree que existe una resistencia a la acción de la leptina en estos pacientes. (Barrios et al, 2013, p. 14).

Entre otros moduladores secretados por los adipocitos se puede mencionar el angiotensinógeno (Agt), hormona encargada de regular la tensión arterial; la adiponectina, que estimula la oxidación de ácidos grasos, disminuye los triglicéridos plasmáticos y aumenta la sensibilidad de las células a la insulina (esta adipocitocina se encuentra disminuida en obesidad); la resistina, la cual vincula la obesidad con la diabetes mellitus tipo 2, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y citocinas (interleucina 6 y prostaglandinas). (Barrios et al., 2013, p.12)

De esta forma, la obesidad se vincula fisiopatológicamente con variedad de enfermedades y alteraciones metabólicas, como lo son la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo sus funciones no se limitan a la secreción de estas sustancias, pues además producen hormonas esteroideas (testosterona, estrógenos y glucocorticoides) las cuales no se sintetizan de novo dentro del adipocito, sino que surgen de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipocitos e influyen en el perfil de esteroides sexuales en los obesos. Esto lo aclaran Barrios *et al.* (2013) al mencionar que:

En el tejido adiposo se encuentran dos enzimas involucradas en el metabolismo de esteroides sexuales: la 17 β -hidroxiesteroide oxidoreductasa (17 β -reductasa) y la p450 citocromo aromataza (p450arom). La androstenediona, un andrógeno producido en las glándulas suprarrenales, es convertido a testosterona por la 17 β -reductasa. A su vez, esta enzima transforma algunos estrógenos como la estrona en estradiol. La aromatización es el mecanismo por el cual los andrógenos son transformados en estrógenos mediante la enzima p450arom en el tejido ovárico y en el tejido adiposo. (p.13)

Además de esto, la obesidad está relacionada con la supresión de los niveles de gonadotropina sérica, y se informa de asociaciones inversas entre el índice de masa corporal (IMC). Una serie de estudios ha mostrado consistentemente niveles de LH disminuidos en fase folicular y una supresión de la amplitud del pico del pulso de LH y supresión sutil de FSH en mujeres eumenorreicas con obesidad mórbida que son clínicamente normoandrógenas. Estas gonadotropinas séricas disminuidas tuvieron un efecto sutil pero importante en la función folicular y en el momento del pico ovulatorio a mitad del ciclo disminuyen significativamente, después de lo cual se produce insuficiencia del cuerpo lúteo. Además, el exceso de citocinas inflamatorias relacionadas con la obesidad median la supresión de gonadotropina hipofisaria. (Manrique, 2017, p. 610)

“El más importante cambio endocrino en las mujeres con sobrepeso u obesidad es la elevación del nivel basal de insulina y la resistencia periférica a la insulina. En respuesta a la resistencia a la insulina hay un incremento en la secreción de insulina” (Manrique, 2017, p. 610). “A su vez, la hiperinsulinemia mencionada es consecuencia de una mayor secreción de adipocinas proinflamatorias adipocitarias y de resistina, que provocan resistencia a la insulina mediante la alteración de sus mecanismos de señalización” (Novillo et al, 2016, p. 112). Este metabolismo alterado de la insulina afecta secundariamente a las funciones reproductivas de la mujer, puesto que reduce las concentraciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), promueve el hiperandrogenismo y de esta forma incrementa la posibilidad de alteraciones en los ciclos menstruales y ovulatorios.

Esta alteración a nivel de la fertilidad tiene una explicación fisiopatológica. La síntesis de SHBG se ve regulada por varios factores, tanto estimulantes como inhibitorios. Entre estos últimos, se encuentran los andrógenos y la insulina. Las modificaciones en las concentraciones de SHBG son secundarias a una disminución en su síntesis hepática, resultante de la hiperinsulinemia que caracteriza a los cuadros de obesidad. Dado que la SHBG posee mayor afinidad con los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) que por los estrógenos, la reducción de la concentración de SHBG afecta mayormente los complejos SHBG-andrógenos. Este efecto es compensado, especialmente en las mujeres que presentan obesidad central, por una elevación en las tasas de síntesis de estos esteroides sexuales que resultan en un hiperandrogenismo. (Novillo et al, 2016, p. 112)

El ovario, como muchos otros, es un órgano diana para la insulina. Esta actúa mediante la interacción con los receptores de insulina y los receptores de factores de crecimiento similar a insulina (IGF) que se encuentran tanto en las células de la teca y de la granulosa, como en el estroma ovárico. De esta forma, la insulina estimula la síntesis de esteroides en las células de la teca y la granulosa, y además, se aumenta la expresión de receptores de LH; por lo que en obesas se aumenta su efecto. La insulina también actúa a nivel de la hipófisis, aumentando la sensibilidad de los gonadotropos a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y por lo tanto, incrementa secundariamente la esteroidogénesis ovárica. (Barrios et al., 2013, p.13)

En otras palabras, en las mujeres con sobrepeso u obesidad, la resistencia a la acción de la insulina condiciona un estado de hiperinsulinismo endógeno, el cuál actúa, tanto estimulando la producción de andrógenos por las células de la teca del ovario, como inhibiendo la liberación hepática de la globulina transportadora de andrógenos, lo que provoca un incremento de la testosterona libre circulante. Todo lo anterior modifica la liberación de progesterona que se traduce en anovulación crónica e inhibición de la función del cuerpo lúteo, y condiciona una mayor posibilidad de infertilidad en este grupo de mujeres. (Soderlund, 2016, p. 67)

En general, se puede establecer que los efectos del sobrepeso y la obesidad en mujeres a nivel endocrino son los siguientes: resistencia a la acción de la insulina, que condiciona a un estado de hiperinsulinismo endógeno, el cual actúa tanto estimulando la producción de andrógenos por las células de la teca del ovario como inhibiendo la liberación hepática de la globulina transportadora de andrógenos, lo que provoca un incremento de la testosterona libre circulante. Todo lo anterior modifica la liberación de progesterona que se traduce en anovulación crónica e inhibición de la función del cuerpo lúteo, y condicionan una mayor posibilidad de infertilidad en este grupo de mujeres. (Manrique, 2017, p. 609).

Efectos de la obesidad en el ovario.

Si bien no existe consenso, algunos grupos han descrito una asociación entre el sobrepeso/obesidad y la calidad y/o madurez ovocitaria. Por ende, para observar los efectos de la obesidad en el ovario, hay que recurrir a los estudios elaborados en clínicas de infertilidad, donde la función del ovario se evalúa mediante la producción de óvulos, tasas de fecundación y calidad embrionaria. Según Barrios *et al.* (2013), se ha observado que las mujeres obesas o con sobrepeso:

- Requieren mayores dosis o responden menos a la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas
- Tienen un deterioro significativo en la calidad embrionaria incluyendo una disminución en el número de ovocitos obtenidos tras la punción folicular
- Presentan un menor número de ovocitos maduros (en Metafase II)
- Tienen una menor calidad de ovocitos reflejada en una menor tasa de fecundación
- Presentan un menor número de embriones transferidos
- Obtienen menores tasas de embarazo así como nacimientos de productos vivos que las mujeres con rangos de IMC normales. (p.14)

Por otro lado, los autores Novillo *et al.* (2016) mencionan que otro marcador de la calidad ovocitaria en el área de la fertilización asistida es el porcentaje o tasa de fertilización. Algunos estudios informaron acerca de una disminución en este parámetro en mujeres obesas comparadas con aquellas de peso normal; otros grupos no encontraron relación alguna entre estas variables. (p. 112)

Por ejemplo, los investigadores Van Swieten y colegas demostraron que las mujeres obesas presentan una tasa de fecundidad 45% menor. Otro estudio demostró una reducción significativa en la tasa de fecundidad comparado con mujeres con peso dentro de los intervalos normales (46.2% vs 61.3% respectivamente). Por el contrario, un estudio reporta una reducción en la implantación, en la tasa de embarazo y en los nacimientos de productos vivos de mujeres obesas, concluyendo que la obesidad femenina tiene un efecto en el éxito de la FIV (fertilización in vitro), sin ser afectada la calidad embrionaria, por lo que apuntan más a una alteración del ambiente uterino. Esta heterogeneidad en los resultados puede ser debida al empleo de diferentes diseños de estudio y variaciones en la definición de obesidad. (Barrios et al., 2013, p.14)

Por otra parte, el aumento del IMC se ha relacionado con un mayor número de abortos recurrentes. Algunos autores sugieren que las altas tasas de abortos y pérdidas en el embarazo temprano en las obesas son debido a una disminución en la calidad de los ovocitos obtenidos. Las alteraciones en el ovocito pudieron conllevar a defectos en el embrión, y con ello errores en la implantación. Esto ha sido observado en ratones obesos cuyos ovocitos fueron fertilizados y cultivados in vitro. Los embriones provenientes de ovocitos de ratones obesos tuvieron un

desarrollo más lento, una menor calidad embrionaria, sobrevivencia de blastocistos y diferenciación celular embrionaria. (Barrios et al., 2013, p.14)

Efectos de la obesidad en el endometrio.

Con respecto al posible efecto de la obesidad sobre el desarrollo o función endometrial, por el momento, los trabajos realizados no han arrojado resultados definitivos. Hasta ahora el modelo empleado para observar los efectos de la obesidad en el endometrio es la donación de óvulos, donde los ovocitos de mujeres jóvenes, no obesas y sanas donan sus óvulos a mujeres con diferentes IMC. Un estudio retrospectivo con 2656 ciclos de donación de óvulos describe el efecto de la transferencia de embriones (clasificados de buena calidad) a úteros de otras mujeres. Las mujeres que recibieron los embriones se subdividieron con base en su IMC. (Barrios et al., 2013, p.15)

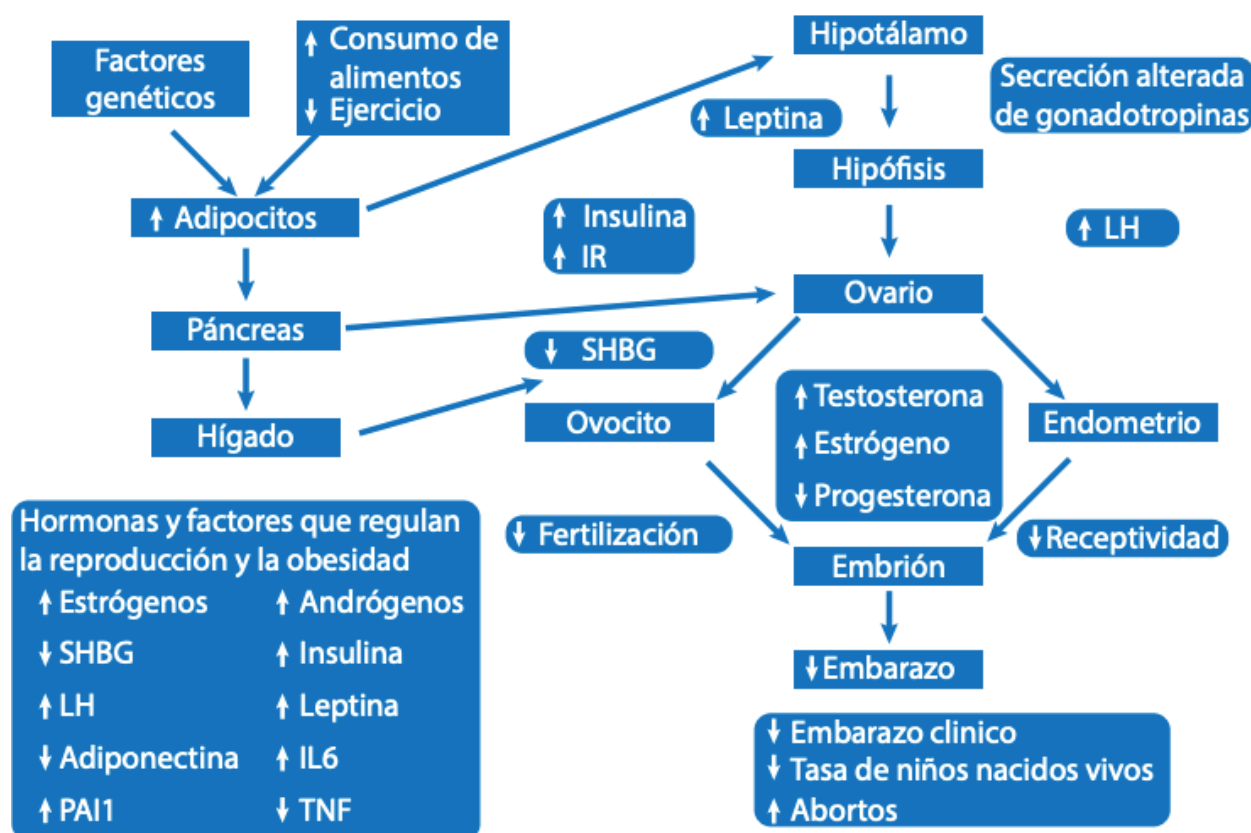
Según Novillo *et al.* (2016), en los resultados de este estudio se observaron que las receptoras con obesidad (IMC >30) presentaban una reducción significativa en las tasas de embarazo. El punto de corte que presenta un factor negativo para el éxito del tratamiento es de 30 kg/m². A pesar de que la validez del modelo de ovodonación fue cuestionada, estos estudios demostrarían que el endometrio está comprometido en las mujeres obesas. (p. 112)

De igual forma, trabajos recientes han estudiado la receptividad endometrial (durante la ventana de implantación) mediante el análisis de la expresión génica endometrial en mujeres obesas frente a controles normopeso, e informan que las pacientes con obesidad mostraban una expresión génica endometrial alterada. Finalmente, cabe aclarar que la obesidad ha sido asociada a complicaciones obstétricas, e incluso a efectos deletéreos a largo plazo sobre la morbilidad de la descendencia. (Novillo et al, 2016, p. 112).

En resumen, actualmente se le considera al tejido adiposo un órgano complejo cuyas funciones van más allá de ser una reserva y almacén de lípidos implicado en los procesos de termorregulación, almacenamiento y liberación de ácidos grasos. Las funciones endócrinas del tejido adiposo involucran una serie de vías de señalización hormonal que controlan el metabolismo del individuo. Por ende, el origen de los efectos deletéreos provocados por la obesidad sobre la reproducción femenina es secundario al exceso de tejido adiposo, el cual con su secreción diferencial de factores y hormonas metabólicas alteran los perfiles de hormonas reproductivas y

por consiguiente, el funcionamiento de sus órganos diana. Todos estos efectos potenciales de la obesidad en el eje hipotálamo-hipofisiario-ovárico se resumen en la siguiente imagen.

Figura 8. Efectos de la obesidad en el eje hipotálamo hipófisis ovario sobre el potencial reproductivo.



Nota: Manrique, 2017, p. 609.

La nomenclatura de la Figura 8 corresponde a lo siguiente: IR= resistencia a la insulina, LH= hormona luteinizante, SHBG= globulina transportadora de hormonas sexuales, IL6= Interleucina-6, PAI1= inhibidor del activador de plaquetas, TNF= factor de necrosis tumoral. Las flechas hacia arriba indican un incremento en el potencial o la concentración del regulador, mientras que las flechas hacia abajo representan disminución en el potencial o en la concentración.

Anticoncepción de emergencia

Debido a que el presente trabajo de graduación corresponde al tema de la relación del peso e índice de masa corporal como posibles determinantes de la anticoncepción de emergencia con

levonorgestrel, para el momento del análisis de los 15 artículos se necesita tener claros algunos conceptos básicos sobre este tópico a fin de tener una mejor comprensión del tema. Por ello, posterior a conocer lo básico de la anatomía y fisiología de la reproducción femenina, aunado a una mejor comprensión de la obesidad como patología y sus efectos en la salud reproductiva de la mujer, se considera de vital importancia, repasar algunos aspectos sobre los métodos existentes para prevenir la reproducción. Esto con especial énfasis en cuanto a la anticoncepción de emergencia, dando mayor hincapié al fármaco denominado levonorgestrel (LNG).

En primer lugar se debe saber que un anticonceptivo es cualquier método, medicamento o dispositivo que se emplea para prevenir embarazos. Garantizar que todas las personas tengan acceso a métodos anticonceptivos refuerza varios derechos humanos, incluidos el derecho a la vida y a la libertad, además de reportar importantes beneficios para la salud y de otros tipos. Por ejemplo, el uso de anticonceptivos previene los riesgos para la salud relacionados con el embarazo. Además, cuando el intervalo entre nacimientos es inferior a dos años, la tasa de mortalidad infantil es mayor por lo que la anticoncepción juega un papel fundamental. También brinda una serie de beneficios potenciales no relacionados con la salud como mayores oportunidades de educación y más autonomía para las mujeres, así como crecimiento demográfico y desarrollo económico sostenibles para los países. (OMS, 2020b, párr. 2)

Existe gran cantidad de métodos anticonceptivos alrededor del mundo. En líneas generales, estos son los principales: píldoras anticonceptivas orales, implantes, inyectables, parches, anillos vaginales, dispositivos intrauterinos, preservativos, esterilización masculina y femenina, método de la amenorrea de la lactancia, coito interrumpido y métodos basados en el conocimiento de la fertilidad. Cada uno ellos tiene diferentes mecanismos de acción y eficacia a la hora de evitar embarazos no deseados. En cuanto a la eficacia de un anticonceptivo, este se mide por el número de embarazos habidos en un año por cada 100 mujeres que utilizan el método. Según su grado de eficacia empleándolos de forma habitual, los métodos se clasifican en muy eficaces, eficaces, moderadamente eficaces y menos eficaces. (OMS, 2020b, párr. 4)

Tal como se puede ver en la figura 9, actualmente los métodos de anticoncepción se agrupan con base en su eficacia y no según el tipo de técnica o mecanismo por el cual evitan embarazos. Los métodos de primer nivel o del primer tipo son los más eficaces y se caracterizan por su facilidad de uso. Estos métodos necesitan motivación o intervenciones mínimas por parte de las usuarias. Su

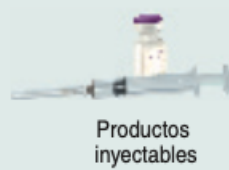
tasa de embarazos no voluntarios es menor a 2 por cada 100 mujeres en el primer año de utilización. Dentro de este grupo se incluye

- Dispositivo intrauterino (DIU) con T de cobre
- DIU que libera progestágeno, el cual es el dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel (DIU-LNG)
- Un sistema de implante subdérmico monocilíndrico
- Múltiples métodos de esterilización para varones y mujeres. (Hoffman et al, 2014, p. 132)

Los métodos del segundo tipo comprenden los anticonceptivos hormonales sistémicos que se expenden en la forma de inyecciones intramusculares, parches transdérmicos, anillos transvaginales o píldoras orales (combinando estrógenos y progestágenos o solo con progestágeno). Cuando su uso es voluntario, son muy eficaces, pero su utilidad depende en gran medida de la usuaria puesto que se necesita la colaboración y el cumplimiento de la mujer que debe ingerir una píldora diariamente, cambiar parches o anillos transdérmicos o acudir al personal de atención de salud para que reciba una inyección. Por ello, la tasa de ineficacia calculada va de 3 a 9% por cada 100 usuarias durante el primer año de uso. Esto se refleja en parte por el hecho de que las mujeres no reciben siempre las dosis hormonales regulares a los intervalos apropiados. (Hoffman et al, 2014, p. 148)

Los métodos del tercer tipo comprenden los de barrera para varones y mujeres (diseñados para evitar que los espermatozoides funcionales lleguen al óvulo y lo fecunden), así como el conocimiento de las fechas de fecundidad y el recuento en los ciclos menstruales. No obstante, la tasa prevista de ineficacia es de 10 a 20% por 100 usuarias en el primer año, pero la eficacia mejora si el uso es constante y correcto. Por último, los métodos del cuarto tipo comprenden preparados espermicidas cuya tasa de ineficacia va del 21 a 30% por cada 100 mujeres usuarias en el primer año. El método del coito interrumpido es tan impredecible que algunos expertos han concluido que no pertenece a ninguna de las otras categorías de técnicas anticonceptivas. (Hoffman et al, 2014, pp. 132-133)

Figura 9. Esquema de eficacia anticonceptiva.

Descripción	Ejemplos de métodos	Embarazos por 100 mujeres por año
Métodos más eficaces	 Implantes  IUD  Esterilización de la mujer  Vasectomía	<2
Métodos muy eficaces	 Productos inyectables  LAM  Píldoras  Parche  Anillo vaginal	3-9
Métodos eficaces	 Preservativo del varón  Diafragma  Preservativo para la mujer  Método de conocimiento de fechas de fecundidad	10-20
Métodos menos eficaces	 Espermicidas	21-30

Nota: Hoffman et al, 2014, p. 133

La elección de un método anticonceptivo es una decisión compleja. Los proveedores médicos tienen un papel importante en el suministro de información y apoyo a la toma de decisiones de los pacientes sobre los métodos anticonceptivos mediante el asesoramiento sobre anticoncepción. Esta provisión de atención de planificación familiar no debe tener un único enfoque en la prevención de embarazos no deseados, ya que esto no es consistente con las preferencias de todos los pacientes, ni es óptimo para mejorar los resultados de salud. Más bien,

los proveedores deben enfocarse en ayudar a hombres y mujeres a alcanzar los resultados reproductivos deseados apoyándolos para que tomen decisiones informadas sobre su fertilidad y el uso de anticonceptivos que estén alineados con sus preferencias y metas reproductivas. (Dehlendorf, 2020, párr. 1-3)

Las preferencias por las características de los métodos anticonceptivos por considerar al brindar asesoramiento incluyen aquellas relacionadas con la eficacia del método, la frecuencia con la que se toma o usa, la manera en que se toma o usa el método, posibles cambios menstruales ocasionados, otros efectos secundarios, beneficios no anticonceptivos, retorno a la fertilidad y privacidad. Además se deben tomar en cuenta otros aspectos del paciente como el género, la edad, momento reproductivo (por ejemplo en caso de mujeres postparto, postaborto o en periodo de lactancia), índice de masa corporal, comorbilidades, antecedentes médicos, uso de sustancias o medicamentos y discapacidad intelectual o física. (Dehlendorf, 2020, párr. 33-34).

Gracias al avance de la tecnología, los metodos de anticoncepción ya no quedan sujetos únicamente a aquellas opciones que debían contemplarse o planearse con anterioridad al acto sexual para tenerlos a disposición con el fin de evitar embarazos no deseados. Esto debido a que actualmente se encuentran disponibles en gran variedad de países ,los llamados anticonceptivos de emergencia (AE). Según la OMS (2018a):

La anticoncepción de urgencia se refiere a los métodos anticonceptivos que pueden utilizarse para prevenir un embarazo después de una relación sexual. Se recomienda su uso dentro de los 5 días posteriores a la relación sexual, pero cuanto antes se utilicen después de la relación, mayor es su eficacia. (párr. 2)

En otras palabras, la AE se refiere a las opciones anticonceptivas que pueden disminuir el riesgo de embarazo utilizadas después del coito, pero antes del establecimiento de un embarazo. Está indicado su uso posterior a las relaciones sexuales en casos de emergencia cuando no se empleó ningún método anticonceptivo; es decir, se tuvieron relaciones sexuales sin protección (UPI, por sus siglas en inglés: unprotected intercourse); se usó un método anticonceptivo de manera imperfecta (por ejemplo cuando se desliza o rompe un condón, o si se omite la toma de píldoras o la colocación de la inyección), o si se forzó el sexo sin usar anticoncepción. No está destinado a

ser utilizado como un método anticonceptivo regular, sino como un método secundario en los escenarios discutidos anteriormente. (Turok, 2019, párr. 1-5)

Básicamente los anticonceptivos de emergencia se pueden clasificar en dos grupos: los dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre y las píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE). En cuanto a la cantidad de métodos disponibles en total, según la OMS existen cuatro: las píldoras anticonceptivas de urgencia que contienen acetato de ulipristal (UPA), las píldoras anticonceptivas de urgencia que contienen levonorgestrel (LNG), las píldoras anticonceptivas orales combinadas y los dispositivos intrauterinos de cobre. De estos métodos, se hace referencia a que el DIU de cobre es el más efectivo pues su prevención de embarazo superior al 99%. (OMS, 2018a, párr. 11-12)

Las PAE también reducen el riesgo de embarazo considerablemente (más del 95%). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la eficacia de cada método varía según las circunstancias particulares, lo que incluye el tipo de PAE elegida, el día del ciclo menstrual y el tiempo transcurrido entre el coito sin protección y el inicio del uso de las píldoras. Además, la eficacia de las PAE puede verse reducida en caso de coito sin protección durante el mismo ciclo, si se las combina con el uso de otros medicamentos que interaccionen (p. ej., inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4) o en caso de mayor peso o índice de masa corporal (IMC). (OMS, 2018b, pp. 58-59)

Las píldoras anticonceptivas de emergencia deben tomarse lo antes posible después del coito sin protección, en un lapso de 120 horas. Sin embargo, se le debe informar a las pacientes que la eficacia se reduce cuanto más se prolongue el intervalo entre el coito sin protección y la toma de las píldoras. Esto lo evidencia la OMS (2018b) al mencionar que:

Las PAE son más eficaces cuanto antes se tomen después del coito sin protección, idealmente en un plazo de 72 horas. La evidencia también indicó que las PAE siguen siendo eficaces entre 72 horas y 120 horas, pero la eficacia se ve reducida, particularmente, después de las 96 horas. (p. 59)

El mecanismo mediante el cual la anticoncepción de emergencia en general logra prevenir un embarazo es evitando o retrasando la ovulación, o impidiendo como tal la fertilización del óvulo. Es importante saber que ningún AE puede interrumpir un embarazo establecido ni dañar a un

embrión en desarrollo, por ende, este no se trata de un método abortivo. Toda mujer o niña en edad de procrear puede necesitar anticoncepción de urgencia en algún momento de su vida para evitar un embarazo no deseado. Por suerte, el uso de este método no tiene ninguna contraindicación médica ni tampoco ningún límite de edad, por lo que no hay restricciones para la elegibilidad de las usuarias de píldoras anticonceptivas de urgencia. (OMS, 2018a, párr. 3-4)

Esto quiere decir que todas las mujeres pueden utilizar las PAE de manera segura y eficaz, incluidas aquellas mujeres con situaciones o trastornos que normalmente contraindicarían el empleo de productos hormonales continuos (por ejemplo: mujeres mayores de 35 años fumadoras, o que tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, trastornos de la coagulación, migrañas o enfermedad hepática, o que están en periodo de lactancia). Esto debido a que las PAE se emplean por corto plazo y la duración de su acción es breve. Sin embargo, su uso frecuente y repetido sí podría ser perjudicial para estas mujeres debido a la continua exposición de hormonas. Además, si la anticoncepción de urgencia se usa con demasiada frecuencia se puede dar lugar a una intensificación de los efectos secundarios (como las irregularidades menstruales). Por otro lado, el uso repetido (pero poco frecuente) no plantea riesgos conocidos para la salud en ninguna mujer. (OMS y Hopkins, 2018, p. 53)

Los efectos secundarios derivados del uso de las píldoras anticonceptivas de urgencia son similares a los de las píldoras anticonceptivas orales de uso rutinario: náuseas y vómitos, dolor abdominal, dolor de cabeza, cambio en el momento de la menstruación o leve sangrado vaginal irregular durante 1 a 2 días después de tomar las píldoras, sensibilidad en los senos, mareos y fatiga. Estos efectos secundarios son en realidad leves, poco frecuentes y normalmente se resuelven sin necesidad de ninguna otra medicación. Además, los fármacos utilizados para la anticoncepción de urgencia no dañan la fertilidad futura. Después de tomar píldoras anticonceptivas de urgencia se recupera la fertilidad sin demora alguna. (OMS, 2018a, párr.17-19)

Es de suma importancia recordar que la anticoncepción de emergencia no protege contra infecciones de transmisión sexual por lo que se debe hacer hincapié a las pacientes sobre la importancia del uso del condón en futuras situaciones. Además, debe recordarse que una mujer puede quedar embarazada inmediatamente después de tomar PAE. Esto debido a que las PAE previenen el embarazo solo por actos sexuales que tuvieron lugar en los 5 días anteriores a la toma del medicamento. Por lo tanto, la AE oral no protegerá a una mujer de un embarazo no deseado

generado de los actos sexuales posteriores a las 24 horas de haber tomado la AE. Para mantenerse protegida del embarazo, las mujeres deben comenzar a usar otro método anticonceptivo. (OMS y Hopkins, 2018, p. 51)

Si bien la mayoría de las mujeres no requieren una visita de seguimiento específica al servicio de salud por utilizar la anticoncepción de emergencia, se debe sugerir a las pacientes que consulten nuevamente al médico en caso de que ocurran las siguientes situaciones: usuarias de AE que no menstruen en las tres semanas posteriores a la administración de AE oral, ya que deben realizarse una prueba de embarazo en orina; si experimentan sangrado abundante con dolor abdominal, ya que puede ser un posible signo de embarazo ectópico; si tienen propiamente una prueba de embarazo positiva, ya que deben dar inicio a su control prenatal; o en caso de que tengan alguna inquietud con respecto a la falta de retorno de la menstruación, sangrado o cualquier otra pregunta para ser aclarada por el profesional de salud. (Turok, 2019, párr. 76).

Independientemente de si una paciente está solicitando la AE directamente, tiene derecho a estar informada y obtener el método en caso de serle útil y si lo desea. En variedad de países, la venta de las píldoras anticonceptivas de urgencia es de libre comercialización; sin embargo, algunos preparados sí requieren receta médica para su obtención. En estos casos se recomienda (si es posible) que se proporcione el medicamento o la receta por adelantado a todas las mujeres que puedan necesitar las PAE. Esto es útil ya que la paciente puede conservarlas hasta el momento en que lo necesite. Además, tenerlos a mano permite a las usuarias tomar la PAE lo antes posible después de tener relaciones sexuales sin protección, justo cuando es más efectiva para evitar embarazos no deseados. (OMS y Hopkins, 2018, p. 53)

La anticoncepción hormonal de emergencia está aprobada por la Federación Internacional de Planificación de la Familia (IPPF), las agencias reguladoras de Europa y Norte América, al igual que múltiples de las agencias reguladoras de Asia y América Latina. Según el Consorcio Internacional sobre Anticoncepción de Emergencia (ICEC), la AE está disponible en más de 140 países, como España, Italia, Austria y Brasil, formando parte, en muchos de ellos, de los programas de salud reproductiva. Es de venta libre en Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Francia, Holanda, Israel, Marruecos, Noruega, Portugal, Sudáfrica, Suecia, Reino Unido, Alemania, Nicaragua, entre otros. (Marín, 2019, p. 3)

En el caso específico de Costa Rica, también se ha autorizado la comercialización de la anticoncepción de emergencia oral en categoría de libre venta al consumidor. Para la dispensación de este método, en teoría únicamente se requiere del consejo farmacéutico del trabajador de salud que labora en la farmacia de la comunidad. Esto lo establece el Decreto Ejecutivo N0 41.722 denominado “Dispensación de los anticonceptivos orales de emergencia”, que se encuentra vigente desde el 23 de abril del 2019 y responde de manera certera al mercado y farmacoepidemiología nacional. (Marín, 2019, p. 3)

Cabe recalcar que la anticoncepción hormonal de emergencia ha sido objeto de debate en muchos países por las creencias que han surgido en torno a su uso y mecanismo de acción. Por ello, resulta de vital importancia una adecuada y certera educación en sexualidad y afectividad a la población. Ello con el fin de informar adecuadamente y eliminar los mitos y prejuicios existentes sobre estos métodos, ya que como se mencionó con anterioridad, son seguros, eficaces, no son causal de abortos y sus efectos secundarios son leves, transitorios y no requieren intervención alguna. Además, numerosos estudios han demostrado que hacer que la AE esté más disponible no fomenta un comportamiento sexual de riesgo ni aumenta el riesgo de el embarazo. Es por estas razones que, en caso de que se considere necesario su empleo, se recomienda su uso en cualquier paciente femenina en edad fértil para evitar embarazos no deseados.

La prevención de embarazos no deseados es una emergencia, como implica la "E" en "AE" y debe tratarse en consecuencia. Todas las mujeres y niñas que corran el riesgo de un embarazo no deseado tienen derecho a la anticoncepción de urgencia. Estos métodos deberían integrarse sistemáticamente en todos los programas nacionales de planificación familiar. Es más, idealmente la anticoncepción de urgencia debería integrarse en los servicios de salud que se prestan a las poblaciones con mayor riesgo de relaciones sexuales sin protección, incluida la atención posterior a una agresión sexual y los servicios dirigidos a mujeres y niñas que viven en entornos de emergencia o de ayuda humanitaria. (OMS, 2018a, párr. 30-31)

Dispositivo intrauterino de cobre

El DIU de cobre es un dispositivo en forma de T compuesto por plástico y cobre que debe ser insertado dentro del útero por un proveedor de atención médica capacitado. Este es un método de planificación regular pero funciona como AE al colocarse entre las 120 horas (5 días) posteriores

a una relación sexual sin protección. Su mecanismo de acción es impedir la fertilización, pues provoca un cambio químico en el espermatozoide y el óvulo para evitar que lleguen a unirse. Actualmente, solo existe evidencia disponible para el DIU de cobre como anticonceptivo de urgencia ya que “los estudios que evalúan el papel potencial del DIU de LNG como AE están en proceso” (Turok, 2019, párr. 21).

La colocación de la T de cobre como anticonceptivo de emergencia tiene ventajas significativas, pues esta es la forma más eficaz de AE que existe, con tasas de embarazo del 0,1% (reduce el riesgo de embarazo después de la UPI en más del 99%). Además, una vez colocado, la mujer puede continuar utilizándolo como método anticonceptivo regular (es muy eficaz para prevenir el embarazo hasta por 10-12 años), o decidir cambiarlo por otro método. No se ve afectada por la medicación inductora de enzimas hepáticas (citocromo P450), existen muy pocas contraindicaciones para su uso, funciona bien independientemente del peso de la paciente y el momento del ciclo menstrual en relación con la UPI, y continúa proporcionando anticoncepción para episodios posteriores de relaciones sexuales en el mismo ciclo en el que se usa la AE. (Turok, 2019, párr. 10-14)

Como desventajas de este método se pueden mencionar que requiere indispensablemente de la visita presencial al consultorio médico, es más costoso a corto plazo en comparación con la AE oral, y se debe pasar por un procedimiento de inserción potencialmente incómodo y con posibles riesgos. Entre sus efectos secundarios se pueden incluir dolor abdominal o pélvico como resultado de la inserción del DIU, sangrado, perforación uterina y, en raras ocasiones, infección. Está contraindicada la colocación del DIU de cobre en casos de embarazo, enfermedad pélvica inflamatoria actual o en presencia de una anomalía anatómica uterina; en estos casos deben recibir métodos alternativos. (Turok, 2019, párr. 35, 40)

Es preferible evitarse en mujeres con alguna infección ginecológica debida a una enfermedad inflamatoria pélvica, sepsis puerperal o sangrado vaginal sin causa aparente. Esto debido a que, según los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la OMS, la inserción de un DIU puede elevar aún más el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica (especialmente dentro de los primeros 30 días después de la inserción) en mujeres que presentan mayor riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual (ITS), aunque los datos disponibles hasta el momento indican que ese riesgo es bajo. (OMS, 2018a, párr. 29)

Además, la T de cobre tampoco es recomendada para utilizarse como anticonceptivo de urgencia después de una agresión sexual. Eso debido a que la mujer puede estar expuesta a una infección de transmisión sexual como la clamidia o la blenorragia. Tampoco debería usarse si la paciente ya está embarazada. Por lo tanto, aunque a muchas mujeres con riesgo de ITS se les puede insertar un DIU, en el caso de algunas pacientes que presentan un mayor riesgo de ITS que la población general, es preferible esperar hasta que se hayan realizado las pruebas pertinentes para confirmar o descartar el diagnóstico de ITS y en caso afirmativo esperar hasta que se les haya administrado el tratamiento adecuado. (OMS, 2018a, párr. 29)

Antes de colocar el DIU de cobre en pacientes con alto riesgo de ITS, es preferible realizar una prueba de embarazo para comprobar que no se encuentra embarazada en el momento de la consulta. Esto debido a que, tal como se mencionó anteriormente, está contraindicada su colocación durante el embarazo pues no ejerce acción anticonceptiva alguna y aumenta el riesgo de infección pélvica grave. Esta situación sería alarmante durante un embarazo debido a que la infección contraída podría llevar secundariamente a un aborto séptico espontáneo. En resumen, no está indicado el uso del DIU durante el embarazo debido a ausencia de beneficios y existencia de potenciales riesgos graves (a pesar de la baja probabilidad de que estos riesgos ocurran). (OMS, 2018b, p. 62)

Anticoncepción de emergencia oral

Las PAE, denominadas también “píldoras del día después” o “píldoras poscoitales”, incluyen aquellos productos hechos y comercializados específicamente para la anticoncepción de emergencia (acetato de ulipristal y levonorgestrel), así como el régimen de dosificación alternativo de píldoras anticonceptivas orales combinadas, que contienen tanto estrógeno como progestina (conocido como el método Yuzpe). Anteriormente se señalaron todas las características de las PAE en general, por lo que a continuación se comentarán brevemente algunos aspectos en particular sobre cada uno de estos fármacos.

Acetato de ulipristal (UPA).

Este fármaco es un modulador selectivo del receptor de progesterona (es decir, se trata de una antiprogestina) que puede utilizarse como anticonceptivo de urgencia al ingerir una tableta de

30 mg en dosis única en un periodo de hasta 120 horas (cinco días) después de una UPI. Los nombres comerciales de esta píldora incluyen Ella, ellaOne y Fibrystal. Este medicamento requiere receta médica para su obtención y no está disponible en todas las farmacias ni en todos los países. Mediante su mecanismo de acción de antiprogestina logra retrasar la ovulación tanto en el período preovulatorio como después de que ha comenzado el pico de LH. Sin embargo, no previene la ovulación si se toma propiamente el día del pico de LH o después de esta, pues la ovulación ya habrá ocurrido de manera irreversible. (Turok, 2019, párr. 7, 17)

Grandes estudios prospectivos de UPA como AE, informan tasas de embarazo del 1,2% al 1,8%. Por ello, este fármaco se le considera el método de AE oral más eficaz que existe. En la práctica clínica, si 100 personas usan el medicamento, una o dos tendrán una prueba de embarazo positiva en las próximas dos o tres semanas. En estos estudios, la eficacia del UPA no disminuyó durante el período de tiempo de 120 horas después de la UPI. Por esto mismo se sabe que este medicamento tiene mayor eficacia para prevenir el embarazo entre las 72 horas y las 120 horas después del coito sin protección en comparación con los otros preparados de AE oral. En las evaluaciones farmacocinéticas, el UPA prevenía la ovulación de forma más eficaz en todo momento, en relación con otras píldoras y continuó previniendo la ovulación al inicio de la aparición del pico de hormona luteinizante (LH), evento que las otras PAE no logran, lo que explica su mayor eficacia para prevenir los embarazos. (Turok, 2019, párr. 31)

En cuanto a sus efectos secundarios, se ha observado que la reanudación de la menstruación una semana después del inicio previsto es más común con la toma de UPA que con las otras PAE. Además, con ninguna píldora anticonceptiva de urgencia se recomienda el uso rutinario de medicamentos contra las náuseas o vómitos; sin embargo, las mujeres que han tenido vómitos con el uso previo de PAE pueden tomar algún antiemético 30 minutos a una hora antes de tomar la AE. En el caso específico del UPA, si la mujer vomita dentro de las 3 horas posteriores a su ingesta debe tomarse otra dosis. Se puede usar un antiemético con esta dosis repetida. Por otro lado, si el vómito ocurre más de 3 horas después de tomar el comprimido de acetato de ulipristal, entonces no necesita tomar más píldoras. (OMS y Hopkins, 2018, p. 56)

Todos los métodos de anticoncepción de emergencia son aceptables para su uso durante la lactancia. Los criterios de elegibilidad médica de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades no imponen restricciones sobre el uso de UPA para mujeres que amamantan. Sin

embargo, recomiendan extraer y desechar la leche materna durante 24 horas según la evidencia del medicamento en la leche de ratas. No hay datos en humanos sobre la exposición infantil al UPA. (Turok, 2019, párr. 83)

Es importante recalcar que los anticonceptivos que contienen progestina no deben utilizarse al mismo tiempo que UPA, ni durante cinco días después de la administración de esta píldora, porque la exposición a progestágenos desde siete días antes hasta cinco días después del uso de este AE oral puede disminuir la capacidad de la píldora de UPA para bloquear la ovulación. Cinco días también es la duración de la viabilidad del espermatozoide después del coito. Es por ello que se debe aconsejar a las pacientes que utilicen un método de barrera (condones) o se abstengan de tener relaciones sexuales durante al menos cinco días después de tomar el acetato de ulipristal, y posterior a este lapso ya se pueden emplear anticonceptivos rutinarios que contengan progestágenos si la paciente así lo desea, para planificar. (Turok, 2019, párr. 49)

Teóricamente, los medicamentos que inducen la enzima hepática 3A del citocromo P450 (CYP450) podrían reducir la eficacia del UPA (al igual que la del LNG), pero aún no se disponen por completo de datos clínicos y farmacológicos que aborden este problema. Sin embargo, los fabricantes aconsejan evitar los inductores de CYP450 3A, como la rifampicina, en el momento de la administración de UPA porque la concentración plasmática de este AE oral se puede ver afectada (disminuida). Hasta que se disponga de más datos para informar la atención clínica en esta situación, un enfoque razonable es duplicar la dosis de UPA para las mujeres que utilizan medicamentos inductores de CYP450 3A. (Turok, 2019, párr. 80)

Actualmente, existen estudios que sugieren que la eficacia de la AE para el acetato de ulipristal (al igual que con el LNG, pero en menor medida) disminuye con el aumento del índice de masa corporal, tanto para mujeres con sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9 kg/m²) como para mujeres obesas (IMC $\geq$ 30 kg/m²). Sin embargo, la realidad es que el grado de efectividad y los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos del medicamento en esta población obesa no se encuentran claros del todo, por lo que no se pueden sacar conclusiones definitivas aún; por ende, en estos momentos no se debe restringir el uso del acetato de ulipristal como anticonceptivo de emergencia en estas pacientes. (Turok, 2019, párr. 36)

Píldoras anticonceptivas orales combinadas (método Yuzpe).

El método Yuzpe consiste en una alternativa eficaz y accesible de AE en donde se utilizan píldoras con combinación hormonal de estrógeno y progesterona, administradas postcoitalmente. La dosis de AE indicada es de 100 mcg de etinilestradiol (EE) y 0,5 mg de LNG (o su equivalente). Esta dosis debe repetirse a las 12 horas. No existe una versión comercial con esta combinación hecha específicamente para la AE, por lo que las mujeres que desean utilizar este método deben conseguir las píldoras anticonceptivas hormonales combinadas de uso regular y tomar cierta cantidad para llegar a la dosis adecuada de AE. (Turok, 2019, párr. 20)

Muchos anticonceptivos orales combinados (estrógeno-progestina) pueden usarse como PAE. Se puede usar cualquier píldora que contenga las hormonas utilizadas para la anticoncepción de emergencia: levonorgestrel, norgestrel o noretindrona (también llamada noretisterona) y cualquiera de estas progestinas junto con estrógeno (etinilestradiol). A continuación se resume en la Tabla 2 una lista de regímenes aceptables basados en píldoras anticonceptivas orales combinadas comúnmente disponibles en el mercado. (OMS y Hopkins, 2018, p. 63)

Tabla 2. Píldoras anticonceptivas orales combinadas utilizadas para la AE

Formulación	Píldoras a tomar	
	Inicialmente	12 hrs después
0,02 mg EE + 0,1 mg LNG	5	5
0,03 mg EE + 0,15 mg LNG	4	4
0,03 mg EE + 0,15 mg LNG	4	4
0,03 mg EE + 0,125 mg LNG	4	4
0,05 mg EE + 0,25 mg LNG	2	2
0,03 mg EE + 0,3 mg norgestrel	4	4
0,05 mg de EE + 0,5 mg de norgestrel	2	2

Nota: OMS y Hopkins, 2018, p. 55.

Es importante recalcar que, comparadas con todas las píldoras de anticoncepción hormonal de urgencia, las PAE combinadas son las menos efectivas para prevenir embarazos no deseados.

Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG, por sus siglas en inglés American College of Obstetricians and Gynecologists), el metodo Yuzpe tiene una eficacia del 75%. Debe recordarse que estas píldoras tienen más eficacia conforme más pronto se les utilice después de un coito sin protección. Es necesario ingerir las píldoras en un término de 72 horas luego de la relación sexual, aunque se pueden administrar incluso hasta las 120 horas después de la UPI, pero su eficacia disminuye. (Hoffman et al, 2014, p. 163)

Además de esto, las pacientes que consumen las píldoras anticonceptivas de emergencia combinadas suelen presentar más frecuentemente los efectos secundarios (en especial las náuseas y los vómitos) en comparación con otras formulaciones de AE. Esto se debe a la dosis de estrógeno, pero cabe recordar que estas siguen siendo seguras para todas las mujeres al igual que el resto de PAE. Debido a que las píldoras de anticoncepción oral de uso regular suelen encontrarse disponibles sin necesidad de receta médica alrededor del mundo, las pacientes tienen una alta accesibilidad a este método alternativo de AE.

Tal como ya se mencionó, con el método Yuzpe es más común que se den náuseas y vómitos, por lo que, aunque no se recomienda rutinariamente. Se pueden tomar antieméticos una hora antes de administrar las PAE combinadas para reducir la incidencia de estos síntomas. En caso de que ocurran vómitos dentro de las 2 horas posteriores a su toma, debe tomarse otra dosis de PAE lo antes posible. Si no lo utilizó con anterioridad, la paciente que vomitó en este lapso puede tomar un antiemético antes de la segunda dosis de PAE. Si los vómitos continúan después de haber repetido la dosis, puede administrarse esta AE colocando las píldoras en lo alto de la vagina. Por el contrario, si el vómito ocurrió después de 2 horas de tomadas las PAE no se necesitan más píldoras ya que el medicamento fue absorbido. (OMS y Hopkins, 2018, p. 56)

Las mujeres que utilizan el método Yuzpe pueden iniciar o reiniciar cualquier método anticonceptivo regular inmediatamente después de tomar las PAE. Esto quiere decir incluso que no es necesario esperar a su próxima menstruación. En el caso de las usuarias continuas de píldoras anticonceptivas orales que necesitaron las PAE debido a un error, pueden reanudar el uso de su anticonceptivo oral como anteriormente lo hacían (no necesitan comenzar un nuevo paquete). Por el contrario, las usuarias de parches deben comenzar uno nuevo. Las pacientes que utilizan regularmente el anillo vaginal deben volver a colocarlo lo antes posible o iniciar con un nuevo anillo según el tiempo y momento del ciclo. (OMS y Hopkins, 2018, p. 58)

Es importante recalcar que todas las mujeres deben usar un método de respaldo o abstenerse de tener relaciones sexuales durante los primeros 7 días utilizando su método de anticoncepción hormonal regular. La anticoncepción de respaldo incluye: condones (masculinos y femeninos), diafragma, esponja anticonceptiva o capuchón cervical. Por otro lado, si la paciente no comienza de inmediato su anticoncepción regular, sino que tiempo después regresa por un método, puede comenzar con el tipo de anticoncepción que desee en cualquier momento, si existe una certeza razonable de que no está embarazada. (OMS y Hopkins, 2018, p. 58)

Si bien el método Yuzpe es el menos efectivo de todas las PAE y produce más frecuentemente efectos secundarios que los otros métodos de anticoncepción de urgencia aprobados por la FDA, su amplia disponibilidad, accesibilidad y bajo costo económico en comparación con las otras PAE, son buenas razones para utilizarlo. Este método alternativo de anticoncepción de urgencia puede ser de mayor importancia en áreas rurales, ya que en estas zonas se encuentran los mayores desafíos de acceso y privacidad a la anticoncepción. (Turok, 2019, párr. 20)

Levonorgestrel (LNG).

El LNG es un progestágeno sintético biológicamente activo que está autorizado para su uso como anticonceptivo de emergencia hasta 72 horas después de la UPI, aunque se usa fuera de la etiqueta más allá de ese período de tiempo con eficacia establecida de hasta 120 horas (es decir, cinco días) después. Este anticonceptivo de emergencia previene la ovulación si se toma en el período preovulatorio al bloquear el aumento de la hormona luteinizante (LH), inhibiendo así el desarrollo folicular y la liberación de óvulos. Después de iniciado el pico de LH, el LNG ya no es efectivo. Este método de AE está disponible sin receta en las farmacias de múltiples países y por lo general no existe restricción de edad para su compra, por lo que debería ser la PAE más fácil de obtener. (Turok, 2014, párr. 7,18)

Se han postulado otros mecanismos de acción, como el espesamiento del moco cervical que causa retención de los espermatozoides en el cuello uterino y alteraciones en su transporte o del óvulo a través de las trompas. Ningún estudio ha encontrado alteraciones endometriales que podrían interferir con la anidación del embrión ni altera la función del cuerpo lúteo. (Castro et al, 2019, p. 26)

Existen 2 regímenes de dosificación para la administración oral del LNG como AE: en dosis única tomando 1,50 mg (es decir 2 comprimidos de 0,75 mg), o en dosis dividida ingiriendo 1 dosis de 0,75 mg seguida de una segunda dosis de 0,75 mg 12 horas después. Según la OMS, la evidencia apunta a que el esquema de administración de dosis única de las PAE de LNG es por lo menos tan eficaz como el esquema de dosis dividida. Sin embargo, se considera que es preferible la opción de dosis única debido a que es más conveniente, funciona tan bien como tomar las dos píldoras por separado y no es dañino. (OMS, 2018b, p. 59)

Estados Unidos tiene disponible en las tiendas Plan B One-Step sin receta para que cualquiera pueda comprarlo sin restricciones de edad. También se encuentran disponibles comprimidos genéricos de dosis única (1,5 mg) de levonorgestrel (como My Way, Next Choice One Dose, Aftera, Take Action, AfterPill y Option 2) y comprimidos de marca y genéricos de dos dosis (0,75 mg) de levonorgestrel, pero las reglas que abordan la edad y los requisitos de prescripción para estos están en constante cambio. Algunas versiones pueden requerir receta médica y otras pueden venderse solo a personas que puedan demostrar que tienen al menos 17 años de edad. (Kaunitz, 2019, párr. 36)

En Costa Rica, el Ministerio de Salud aprobó el registro sanitario del medicamento levonorgestrel, conocido popularmente como la pastilla del día después, el jueves 25 de abril del 2019, después de la revisión de los documentos presentados por la casa farmacéutica Geodon Ritcher PLC. De esta manera se implementó la libre comercialización del levonorgestrel bajo el nombre comercial de Posterga, que se puede adquirir en la farmacia, según la ley, de forma rápida y oportuna, sin necesidad de receta médica ni restricción de edad, únicamente se requiere de asesoría farmacéutica. (Ministerio de Salud, 2019b, p 1-5)

Sobre la efectividad del medicamento, el LNG es menos eficaz que el UPA para prevenir embarazos no deseados; pero mejor que el método Yuzpe y con menos efectos secundarios. En ensayos grandes se muestran para todas las participantes que utilizaron el LNG, tasas de embarazo entre 1,7 y 2,6% (con un solo episodio de UPI en el ciclo). El mayor riesgo de embarazo para las usuarias de anticoncepción de emergencia con LNG oral se encuentra en el 7,3%, de las mujeres que informan tener relaciones sexuales repetidas más adelante en el mismo ciclo. (Turok, 2014, párr. 32)

La presencia de náuseas y vómitos como efecto secundario es menos frecuente con el uso de LNG en comparación con las PAE combinadas (método Yuzpe). Para este medicamento de AE tampoco se recomiendan rutinariamente antieméticos previo a la toma de las píldoras. Sin embargo, si ocurren vómitos en un plazo de dos horas después de tomar una dosis de LNG, debe administrarse otra dosis de PAE lo antes posible. Si los vómitos continúan, puede administrarse otra dosis de PAE por vía vaginal. Se considera que dos horas son tiempo suficiente para la absorción de la hormona de la PAE con LNG, y no es necesario tomar ninguna medida si la mujer vomita después de ese plazo. (OMS, 2018b, p. 60-61)

Al igual que con el UPA, existen estudios donde se ha observado que la eficacia de la AE con el LNG puede disminuir con el aumento del índice de masa corporal, afectando a las mujeres con sobrepeso y obesidad. Esta información tiene importancia para la salud pública, ya que la prevalencia de la obesidad entre las mujeres estadounidenses de 20 a 34 años supera un tercio de la población. Varios de estos estudios serán analizados en el capítulo IV del presente trabajo de graduación. (Turok, 2014, párr. 36)

Para aquellos que se han sometido a procedimientos bariátricos de malabsorción, es probable que la absorción de LNG esté comprometida y los niveles de LNG sean bajos. Los datos de UPA no están disponibles para estos pacientes. Por lo tanto, el método de AE más eficaz, y posiblemente el único eficaz en este grupo, es el DIU de cobre. (Turok, 2014, párr. 38)

Además, similar a como ocurre con el UPA, teóricamente los medicamentos que inducen la enzima hepática 3A del citocromo P450 (CYP450) podrían reducir la eficacia del LNG, pero no se disponen de datos clínicos y farmacológicos para abordar este problema. Sin embargo, el empaque del fabricante advierte que el uso de efavirenz, rifampicina o los medicamentos anticonvulsivos como carbamazepina y fenitoína pueden reducir la eficacia de la AE con LNG. Sin embargo, para las mujeres que toman medicamentos inductores de enzimas CYP450 3A que desean AE, el Formulario Nacional Británico y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios recomiendan el uso de 3 mg de LNG oral (el doble de la dosis de rutina), aunque faltan datos de apoyo para este enfoque. Por ello, hasta que existan más datos disponibles para informar la atención clínica en esta situación, una alternativa razonable es duplicar la dosis del LNG para las mujeres que usan medicamentos inductores de CYP450 3A. (Turok, 2014, párr. 80)

En cuanto al inicio de anticoncepción regular, los métodos de barrera y pericoitales (es decir, anticonceptivos no hormonales) se pueden usar inmediatamente después del tratamiento con LNG; no se requiere ningún período de abstinencia. Para cualquier persona que elija LNG como AE y desee un método anticonceptivo con progestina, el consejo es el mismo que con las PAE combinadas: proporcione LNG oral para AE, inicie el método anticonceptivo al mismo tiempo que con la PAE de LNG y abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar un método de respaldo de anticoncepción durante una semana. (Turok, 2014, párr. 65)

Las mujeres que deseen PAE de LNG y la colocación del DIU de LNG como anticonceptivo regular pueden comenzar ambos simultáneamente. En un estudio prospectivo que ofreció a las mujeres que se presentaban para AE la T de cobre o el DIU de 52 mg de LNG con LNG oral para la AE, dos tercios de las participantes eligieron AE de LNG combinado con alguno de estos DIU. No hubo embarazos por falla de la AE entre 110 mujeres que recibieron la combinación de LNG para AE y DIU, aunque una persona con múltiples episodios de UPI más de cinco días antes de la colocación del DIU tuvo un embarazo en la fase lútea. Un año después, las tasas de continuación del dispositivo fueron del 70 por ciento para los usuarios de DIU de LNG en comparación con el 60 por ciento para el grupo de DIU de cobre. El uso del DIU de LNG solo para AE está en estudio. (Turok, 2014, párr. 65)

Ningún examen físico, pruebas de laboratorio o pruebas de embarazo son necesarios antes de tomar LNG como AE. No hay riesgos del medicamento que superen los beneficios de prevenir un embarazo no deseado y no hay muertes atribuidas a su uso. El embarazo conocido o sospechado es la única contraindicación para LNG; esto no se debe a que la AE con LNG dañe un embarazo existente, sino a que no será eficaz. Los estudios demuestran que no tiene efectos teratogénicos documentados en los fetos ni indicios posteriores de defectos de nacimiento. Para los pacientes que utilizan LNG como AE y experimentan un fracaso del tratamiento, no existe un mayor riesgo de embarazo ectópico. La lactancia materna no es una contraindicación para el uso de PAE de LNG. (Haeger, Lamme y Cleland, 2018, p. 2)

Farmacocinética.

Según el Comité de Reacciones Adversas de Medicamentos (MARC, por sus siglas en inglés: Medicines Adverse Reactions Committee), que realizó una revisión de artículos publicados

recientemente, se establece que las propiedades farmacocinéticas del levonorgestrel son las siguientes:

- **Absorción:** El levonorgestrel administrado por vía oral se absorbe rápidamente y casi por completo.
- **Distribución:** Los resultados de un estudio farmacocinético realizado con 16 mujeres sanas mostraron que después de la ingestión de una dosis única de 1,5 mg de levonorgestrel se encontraron niveles séricos máximos de 18,5 ng/ml a las 2 horas. Además, el LNG se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Solo alrededor del 1.5% de los niveles séricos totales están presentes como esteroides libres, pero el 65% están específicamente unidos a SHBG. Se determinó que la biodisponibilidad absoluta de levonorgestrel era casi el 100% de la dosis administrada
- **Biotransformación:** El levonorgestrel no se excreta en forma inalterada sino como metabolitos inactivos. Su biotransformación sigue las vías conocidas del metabolismo de los esteroides: el levonorgestrel es hidroxilado en el hígado vía CYP3A4 y los metabolitos se excretan como conjugados de glucurónidos. No se conocen metabolitos farmacológicamente activos.
- **Eliminación:** Después de alcanzar los niveles séricos máximos, la concentración de levonorgestrel disminuye con una semivida de eliminación media de aproximadamente 26 horas. Los metabolitos de levonorgestrel se excretan en proporciones aproximadamente iguales con orina y heces. (MARC, 2018, p.3)

Efectos del peso sobre el medicamento.

La obesidad es generalmente un factor de complicación en cuanto a la fisiología y en la farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) de drogas y hormonas. El aumento en el peso corporal, además de aumentar la masa del exceso de tejidos adiposos, produce cambios variables en las funciones renales, hepáticas, endocrinas y de otros órganos. En particular, hay concentraciones de estrógenos en suero más altas, de progesterona más bajas, de hormona luteinizante disminuidas y patrones rítmicos alterados de algunos de estos, durante el ciclo menstrual en mujeres obesas. (MARC, 2018, p.4)

El aclaramiento del levonorgestrel depende en gran medida de la disponibilidad del medicamento no unido. El levonorgestrel es un fármaco altamente unido, principalmente a SHBG con solo una pequeña fracción sin unir (2–3%). En teoría, el aclaramiento del fármaco es una función del flujo sanguíneo, la actividad enzimática/transportadora del fármaco (es decir, el aclaramiento intrínseco) y la unión a proteínas plasmáticas. Para un fármaco de baja depuración como el levonorgestrel, el flujo sanguíneo es menos crítico, por lo que la unión a proteínas plasmáticas y la depuración intrínseca tienen una gran influencia. (MARC, 2018, p.4)

En comparación con las mujeres con un IMC normal, los niveles de SHBG son más bajos en las obesas. Dado que el levonorgestrel se une a SHBG, la fracción libre de hormona podría elevarse, lo que daría como resultado efectos impredecibles sobre el aclaramiento. Tampoco está claro si el aumento asociado de SHBG en la fracción libre también alteraría las concentraciones libres, la forma farmacológicamente activa del medicamento. (MARC, 2018, p.4)

Además, la MARC (2018) agrega un comentario adicional en donde menciona que se cree que la obesidad puede afectar la PK de LNG-AE porque las PK son similares a las de los anticonceptivos orales a base de levonorgestrel. Sin embargo, las diferencias iniciales entre las usuarias de anticoncepción de emergencia de IMC normales y obesas no se han estudiado hasta hace poco. (p.4)

Cabe destacar que estos estudios mencionados que han surgido en la actualidad con respecto a la farmacocinética del levonorgestrel, en obesas vs pacientes con IMC en rangos normales serán analizados en el capítulo IV. En general, a pesar de la existencia de variedad de métodos de AE, existen aún muchos obstáculos para las usuarias que buscan disponer de ellos. Esto se debe no solo a los problemas de disposición o dispensación en el lugar de residencia (como por ejemplo la legalidad de la AE en el país, tipos de métodos disponibles, acceso a los mismos, necesidad de receta médica, restricciones de edad, capacidad económica para adquirirlos, etc.), sino también por la variedad de mitos y prejuicios que existen con respecto a la AE. La falta de información en la población (incluidos los profesionales de salud) no es un aliado en la lucha por cambiarlo.

Se requiere de una constante búsqueda de la verdad, no solo para reafirmar y profundizar en lo ya conocido, sino también para descubrir nuevos aspectos de los que aún no se conoce al

respecto. De esta manera, mediante la recapitulación y actualización de la literatura, y las investigaciones científicas por realizar, se puede difundir información certera a los pacientes y, sobre todo, aplicar los conocimientos adquiridos en la práctica clínica diaria, llegándose al ideal de una medicina basada en evidencia. Por ello, se analizará más adelante en el capítulo IV un tema de interés con respecto a la AE, más específicamente hablando, se pretende establecer si el peso e IMC son factores determinantes para la efectividad de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este apartado se detalla la metodología utilizada para la realización del trabajo, partiendo desde el tipo de estudio, las estrategias de búsqueda empleadas, los criterios de inclusión y exclusión, las notas o fuentes de información seleccionadas y las categorías de análisis por investigar.

Enfoque del estudio

Para la realización del presente trabajo de investigación se seleccionó un paradigma de tipo naturalista, con un enfoque cualitativo, ya que para encontrar una respuesta a la pregunta de investigación planteada, se recurrió a la búsqueda, indagación y recolección de información. Por lo tanto, esta tesis de graduación corresponde a una revisión bibliográfica sistematizada, en donde la literatura seleccionada busca explorar el fenómeno en profundidad. Dicho fenómeno es la relación que tienen el peso e IMC como factores determinantes en la efectividad del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia.

Ya que el enfoque utilizado para este trabajo es el cualitativo, los resultados obtenidos no se fundamentan en la estadística, sino en una perspectiva interpretativa que se extrae de los datos analizados. Estos hallazgos encontrados mediante la lógica y procesos inductivos pretenden llenar los vacíos en el conocimiento, para que posteriormente esta información pueda ser aplicable a la práctica clínica y los beneficiados directos sean los pacientes y su salud. Al tratarse de una revisión bibliográfica, este documento no puede ser considerado un estudio primario ya que consiste únicamente en una recopilación, síntesis y análisis de otras investigaciones médico-científicas de la actualidad.

Diseño de investigación

El presente estudio cualitativo se realizó bajo un diseño de investigación de tipo teoría fundamentada, ya que en este trabajo se busca entender y explicar el fenómeno por estudiar (la relación del peso e IMC como factores determinantes en la efectividad del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia) partiendo de los datos existentes actuales, y no a priori, por medio de continuas interpretaciones entre el análisis y la recolección de datos empíricos.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la confección de la presente revisión bibliográfica se requirió de una exhaustiva búsqueda de fuentes de información; por lo que, para restringir la gran cantidad de datos existentes respecto al tema y seleccionar solo aquella literatura que se considere apta para cumplir con los objetivos del trabajo establecidos, se seleccionaron como criterios de inclusión los siguientes: las fuentes de información deben ser artículos científicos o de revisión sistemática, de acceso gratuito, que se encuentren redactados en inglés o español y hayan sido publicados en cualquier país del mundo entre el 2014 y el 2019. Además, deben tratar sobre la relación del peso/IMC con respecto al levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia y/o hablar sobre el perfil característico de las mujeres que utilizan la anticoncepción de emergencia. Esto teniendo en cuenta que la población de estudio de tales artículos deben ser únicamente mujeres, que se encuentren en edad fértil, con rangos de edad entre los 13 y los 45 años.

Por otro lado, como criterios de exclusión para descartar toda aquella literatura que no fuese útil en la elaboración de este trabajo se tomaron como referencia cualquiera de los siguientes aspectos: se debe omitir toda fuente de información diferente a un artículo científico o de revisión sistemática, que sea de acceso pago, que no trate sobre el tema en cuestión, que se encuentre en un idioma diferente al inglés o español, que incluya pacientes mayores a 45 y/o menores de 13 años o que la fuente haya sido publicada antes del 2014, pues con esta antigüedad se podría considerar información obsoleta o ya anteriormente conocida.

Estrategias de Búsqueda

Para la correcta ejecución de este trabajo de graduación se requirió ahondar en una búsqueda de literatura en diferentes fuentes de carácter físico y electrónico como por ejemplo: la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), Biblioteca del Hospital Calderón Guardia (HCG), Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), la Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud (RHCS), Cochrane Library, Medline, PubMed, Uptodate, Dialnet, Scholar Google, Scielo, Redalyc, Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Food and Drug Administration (FDA), American Journal of Obstetrics and Gynecology (AJOG), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), International

Journal of Gynecology and Obstetrics, Contraception Journal, European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, Journal of Family Planning and Reproductive Health Care, BJOG An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, Human Reproduction Journal, Current Medical Research and Opinion Journal, Obesity Research & Clinical Practice Journal, entre otros.

A fin de recolectar la información necesaria se utilizaron ecuaciones de búsqueda como perfil de usuarias que utilizan anticoncepción de emergencia, obesidad en usuarias que utilizan anticoncepción de emergencia, levonorgestrel en anticoncepción de emergencia, peso e índice de masa corporal en anticoncepción de emergencia, impacto de la obesidad en anticoncepción de emergencia con levonorgestrel, efectividad del levonorgestrel en pacientes obesas, farmacocinética del levonorgestrel en obesas. Mediante esta exhaustiva búsqueda y con base en los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se lograron seleccionar un total de 15 artículos que calzaban con la descripción establecida y se utilizarán más adelante para realizar el análisis del trabajo.

Fuentes de Información

Para el capítulo IV, correspondiente al análisis de la presente revisión bibliográfica, se tomaron en cuenta los siguientes artículos científicos enlistados en la tabla 3, en donde se describe de cada uno su año de publicación, autor(es), título y país, además de presentarse en la columna derecha un resumen del estudio realizado con sus hallazgos más relevantes.

Tabla 3. Notas de información

Artículo	Resumen
2015. Gemzell, Kardos y Von Hertzen. Impact of bodyweight/body mass index on the effectiveness of emergency contraception with levonorgestrel: a pooled-analysis of three randomized controlled trials. Hungría	En este artículo se investiga si un mayor peso y/o índice de masa corporal impactan negativamente en el riesgo de embarazo en mujeres que recibieron levonorgestrel después de una relación sexual sin protección. Esto se realiza mediante un análisis de tres ensayos multinacionales controlados aleatorizados doble ciego realizados por la OMS que incluyó a 5812 mujeres. Los resultados mostraron que el aumento del peso corporal y el IMC no se correlacionan con un mayor riesgo de embarazo en la población estudiada.

2015. Kapp et al. Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. Francia.	En este estudio se analizaron y compararon los datos de dos grandes ensayos controlados aleatorizados multicéntricos con una población de análisis que comprendió 1731 mujeres a fin de evaluar el efecto del peso y el IMC en las tasas de embarazo entre las mujeres que recibieron levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia. Los análisis mostraron una disminución significativa en la eficacia del fármaco con el aumento del peso corporal, similar incluso a las tasas esperadas en ausencia de anticoncepción. Al igual que el peso corporal, el índice de masa corporal aumentado se correlacionó con un mayor riesgo de embarazo.
2015. Kohn, Lopez y Simons. Weight and body mass index among female contraceptive clients. Estados Unidos.	En esta investigación transversal se utilizaron los datos electrónicos de registros de salud de 231 centros de planificación familiar para examinar el peso, el IMC y la prevalencia de obesidad entre 147336 mujeres y se analizaron las diferencias en el uso de métodos anticonceptivos por estado de obesidad. Los resultados mostraron que el 40% tenía un IMC ≥ 26 kg/m² (cuando la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel puede volverse menos efectiva) y el 10% tenía ≥ 35 kg/m². Aproximadamente un tercio de la población pesaba ≥ 165 lb (75 kg) y el 18.1% pesaba ≥ 187 lb (85 kg).
2016. Alas, Calix, Velásquez y Bejarano. Perfil de mujeres que utilizan la píldora anticonceptiva de emergencia en El Progreso, Yoro, Honduras (2014-2015). Honduras.	En este trabajo de tipo observacional descriptivo se estudia el perfil biosocial de 100 mujeres que han utilizado la píldora anticonceptiva de emergencia (levonorgestrel) mediante una encuesta con variables que definen el perfil sociodemográfico y antecedentes gineco-obstétricos de las usuarias. El perfil obtenido es el de una mujer joven, en unión libre, sin pareja estable, estudiante, sin ingreso económico, nuligesta, que actualmente no utiliza ningún método de planificación y la razón para recurrir a la pastilla

	anticonceptiva de urgencia es principalmente haber tenido una relación sexual sin protección, por lo que el perfil obtenido corresponde a una población con una conducta sexual desprotegida, con alto probabilidad de embarazos no deseados y abortos.
2016. Amengual, Canto, Berenguer y Pol. Revisión sistemática del perfil de usuarias de anticonceptivos de emergencia. España.	En este artículo se caracteriza el perfil de las usuarias españolas de anticonceptivos de emergencia (con levonorgestrel) mediante el análisis de 14 artículos transversales descriptivos, para una muestra poblacional total de 28004 usuarias del medicamento. Los resultados muestran que las mujeres que requieren anticoncepción de emergencia (AE) principalmente tienen edades entre 21 a 24 años, solteras y estudiantes universitarias, que no han usado AE previamente, acuden los fines de semana durante las 48 horas después de tener relaciones sexuales sin protección y la razón más esgrimida es la ruptura del preservativo.
2016. Bastianelli, Rosato, Farris y Benagiano. Emergency contraception: a survey of 1773 women. Italia.	En este estudio se buscó conocer las características y el perfil de las mujeres que asisten a un servicio de emergencia (SE) para recibir una receta de anticoncepción de emergencia (AE) ya sea con levonorgestrel o acetato de ulipristal (UPA). Para ello se recolectaron datos retrospectivamente de 1773 usuarias que accedieron al servicio de emergencia del Departamento de Ginecología-Obstetricia y Urología de la Universidad Sapienza de Roma. Los resultados mostraron que la edad promedio fue de 26 años, 91.5% no estaban casadas, 55.2% todavía estudiaba, el 61,2% alcanzó el SE dentro de las 12h posteriores al coito y el levonorgestrel se prescribió en el 81,4% de las mujeres. En la parte prospectiva del estudio (382 mujeres a quienes se les aplicó un cuestionario), se mostró que la mayoría solicitó la AE por ruptura del

	condón, el 49.5% reportó uso previo de AE y el 83.8% informó el uso previo de anticonceptivos.
2016. Edelman, Cherala, Blue, Erikson y Jensen. Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. Estados Unidos.	En esta investigación un total de 10 mujeres se inscribieron y completaron el estudio que consistía en administrar durante la fase folicular 1,5 mg de levonorgestrel (LNG) por vía oral a las mujeres en edad reproductiva con IMC obesos y normales, para luego, en un ciclo menstrual posterior, dar también 3 mg de LNG al grupo de obesidad. Se obtuvieron los parámetros farmacocinéticos de concentración máxima de LNG total y libre de todos los grupos y se compararon entre sí. De esta forma se demostró que la obesidad interfiere con la farmacocinética de la anticoncepción de emergencia con LNG, y que además, duplicar la dosis puede ser una estrategia efectiva para mejorar su eficacia en mujeres obesas.
2016. Jatlaoui y Curtis. Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. Estados Unidos.	En este trabajo de revisión sistemática, a fin de determinar si las píldoras anticonceptivas de emergencia son menos seguras y efectivas para las mujeres con obesidad en comparación con aquellas sin obesidad, se realizó un análisis de 4 artículos de investigación primaria que identificaron los resultados de embarazo, ovulación o niveles de hormonas esteroideas o eventos médicos adversos graves entre las mujeres con obesidad utilizando LNG o UPA. De los 4 artículos seleccionados, 3 evaluaban el levonorgestrel. Los hallazgos encontrados sugirieron que las mujeres con obesidad experimentan un mayor riesgo de embarazo después del uso de anticoncepción de emergencia con LNG en comparación con las normales/bajo peso.
2016. Natavio <i>et al.</i> Pharmacokinetics of the levonorgestrel-only emergency contraceptive regimen among normal-	En este artículo, con el objetivo de determinar si existen diferencias farmacocinéticas de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel solo entre las usuarias de peso normal, obesas y

weight, obese and extremely obese users: a pilot study. Estados Unidos.	extremadamente obesas, se les administró una dosis de 1.5 mg del medicamento a un total de 18 mujeres para a continuación medir los parámetros farmacocinéticos. Los resultados mostraron que los niveles de concentración máxima, el tiempo hasta la concentración máxima y el área bajo la curva del levonorgestrel se ven afectados en las mujeres con obesidad.
2016. Woodhall et al. Increased body mass index and reduced efficacy of oral emergency contraception: how many women might be affected? Inglaterra.	En este estudio se realizó un análisis de ciertos datos obtenidos en la Encuesta de Salud de Inglaterra 2010 con el objetivo de comprender el potencial impacto numérico que tendría una menor eficacia de la anticoncepción de emergencia (AE) en casos de mayor peso corporal a nivel de la población. Los resultados mostraron que un total de 1508 mujeres utilizaron AE, de las cuales el 33% tenía un peso corporal >75 kg y el 22% tenía un peso >80 kg, por lo que la AE podría llegar a ser menos efectiva en una proporción sustancial de los usuarios.
2017. Festin, Peregoudov, Seuc, Kiarie y Temmerman. Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. Estados Unidos.	En esta investigación se revisaron los datos de 6873 mujeres de cuatro ensayos clínicos aleatorizados realizados por la OMS entre 1993 y 2010. Las participantes tomaron levonorgestrel y posteriormente se evaluó su eficacia anticonceptiva con base en diferentes categorías de peso e IMC. Los análisis agrupados demostraron que el IMC por encima de 30 kg/m² disminuyó la eficacia significativamente en comparación con las mujeres en categorías más bajas de IMC.
2017. Praditpan <i>et al.</i> Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. Estados Unidos.	En este trabajo prospectivo aleatorizado cruzado, se evaluaron los parámetros farmacocinéticos del levonorgestrel y del acetato de ulipristal (UPA) postcoital en un total de 32 mujeres que completaron el estudio. Los hallazgos específicos sobre el levonorgestrel demostraron que después de

	una dosis única del anticonceptivo de emergencia, las mujeres obesas están expuestas a concentraciones séricas más bajas del medicamento en comparación con las mujeres que presentan un índice de masa corporal normal.
2018. Natavio, Nelson, Segall y Stanczyk. Ovulation rates after oral administration of the 1.5-mg levonorgestrel emergency contraception regimen among normal-weight and obese women. Estados Unidos.	En este artículo se evaluaron un total de 24 pacientes a las cuales se les administró 1,5 mg de levonorgestrel oral durante la fase folicular del ciclo menstrual y posteriormente se les midieron los niveles séricos de progesterona y hormona luteinizante como medio para determinar la ovulación entre usuarias obesas y de peso normal. Las conclusiones halladas fueron que una mayor proporción de usuarias de peso normal experimentaron un retraso en la ovulación en comparación con las usuarias obesas.
2019. Natavio, Stanczyk, Molins, Nelson y Jusko. Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with normal, obese and extremely obese body mass index. Estados Unidos.	En esta investigación se evaluó la farmacocinética del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia después de administrar una dosis oral de 1,5 mg a 26 mujeres con índices de masa corporal que variaban entre normal, obeso y extremadamente obeso. Los parámetros farmacocinéticos calculados incluyeron la vida media, el aclaramiento y el volumen de distribución. Los resultados encontrados guiaron a la conclusión de que las mujeres obesas y extremadamente obesas estuvieron expuestas a una dosis total y biodisponibilidad más baja de levonorgestrel que las mujeres con un IMC normal.
2019. Stowers y Mestad. Use of levonorgestrel as emergency contraception in overweight women. Estados Unidos.	En este trabajo se realizó un análisis de los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar 2013-2015 para determinar la prevalencia del uso de anticoncepción de emergencia (AE) con levonorgestrel (LNG) y el asesoramiento de AE en mujeres con IMC ≥ 26 kg/m². Se encontró que el 2.4% de los encuestados utilizó reciente el LNG como

	AE, de los cuales el 29.8% presentaban un IMC ≥ 26 kg/m ² . Además, solo el 40.2% de las mujeres con un IMC ≥ 26 kg/m ² y el 18.3% de las usuarias con IMC < 26 kg/m ² fue informada por un médico o proveedor médico que les asesoró sobre la anticoncepción de emergencia.
--	---

Nota: Tabla de elaboración propia, 2020.

Categorías de Análisis

En esta sección se presentan las tres categorías de análisis seleccionadas para la elaboración del trabajo, a fin de poder profundizar en el tema y comprender mejor el área de estudio. Estas categorías se basan en los objetivos que desean alcanzarse mediante esta revisión bibliográfica.

Categoría 1. Perfil de las mujeres que utilizan anticoncepción de emergencia.

En esta categoría de análisis se pretenden conocer los atributos sociodemográficos, ginecoobstétricos y de peso/IMC de las pacientes que utilizan anticoncepción de emergencia, teniendo en cuenta que la Real Academia Española [RAE] (2019) define la palabra perfil como el “conjunto de rasgos peculiares que caracterizan a alguien o algo” (párr. 3), mientras que la anticoncepción de urgencia “se refiere a los métodos anticonceptivos que pueden utilizarse para prevenir un embarazo después de una relación sexual” (OMS, 2018a, párr. 2).

Categoría 2. Peso e IMC como determinantes de la efectividad del levonorgestrel.

Sobre este aspecto se desea conocer si un peso mayor a 75 kg (165 lb) o un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m² son factores que alteran, o no, la efectividad del levonorgestrel (LNG) como anticonceptivo de emergencia; ya que el IMC: “es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos” (OMS, 2020a, párr. 9). Además, se debe saber que el: “LNG es un progestágeno sintético. Para la anticoncepción de emergencia, se debe tomar una tableta de 1.5 mg de LNG o dos tabletas de 0.75 mg de LNG a la vez” (EMA, 2014c, p. 21).

Categoría 3. Diferencias farmacocinéticas en mujeres con IMC normal vs aumentado.

Mediante esta categoría de análisis se pretenden comparar los niveles de levonorgestrel en mujeres obesas y no obesas a fin de determinar si existen diferencias farmacocinéticas entre estos grupos; esto tomando en cuenta que la palabra farmacocinética se define como el: “estudio de la absorción, distribución, transformación y eliminación de un medicamento en un organismo” (RAE, 2019, párr.2).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

En el presente capítulo de la revisión bibliográfica se procede a realizar el análisis de los datos contenidos en los 15 artículos seleccionados, ordenándolos con base en las 3 categorías de análisis que se desean conocer.

Categoría 1. Perfil de las mujeres que utilizan anticoncepción de emergencia

Es bien sabido ya que el sobrepeso y la obesidad han alcanzado actualmente proporciones epidémicas alrededor del mundo, que afectan en mayor cantidad a la población femenina. Aunque la obesidad puede incidir en la fecundidad, la gran mayoría de las mujeres obesas ovulan con regularidad y son fértiles. Además, no hay evidencia de que la obesidad afecte la adherencia o cumplimiento de los anticonceptivos o la frecuencia de las relaciones sexuales. A pesar de esto, los datos sugieren que las mujeres sexualmente activas en edad reproductiva con obesidad, sí tienen de hecho significativamente menos probabilidades de usar anticoncepción que las mujeres de peso normal, sin tenerse claro del todo si la disparidad se debe a problemas del paciente, el proveedor y/o los sistemas de salud. (Edelman y Kaneshiro, 2020, párr. 3)

Además, debido a que los ensayos clínicos sobre todos los anticonceptivos en general inicialmente excluyeron a las mujeres con sobrepeso u obesidad, actualmente la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de los anticonceptivos para esta población es limitada. Sin embargo, cualquier riesgo asociado con un método anticonceptivo debe equilibrarse con los riesgos de un embarazo no planeado, en especial para las mujeres con obesidad debido a los riesgos comórbidos que puede acarrear este grupo en caso de embarazo. Debido al importante aumento de la prevalencia de la obesidad, asociada a los recientes datos obtenidos en diferentes estudios que sugieren una disminución de la efectividad de la anticoncepción de emergencia (AE) en relación con el peso o índice de masa corporal (IMC), las preocupaciones se han acentuado.

Sin embargo, en primer lugar realmente se sabe poco sobre el peso y el IMC entre las mujeres que buscan anticonceptivos fuera de los ensayos clínicos, y de igual forma no es bien conocido el resto del perfil biosocial de las pacientes que han utilizado este método de anticoncepción ni los principales motivos de emergencia por los cuales recurren a su empleo. Es importante conocer tales aspectos del perfil real de las usuarias de anticoncepción de emergencia

con el fin de programar estrategias de salud ajustadas a la realidad a todo nivel: preventivo, de promoción, educación para la salud y reorientación de la accesibilidad a los servicios de ginecología. Es de gran relevancia que los proveedores brinden asesoramiento anticonceptivo que incorpore la mejor evidencia disponible sobre este tema. Por estas razones, nuevos estudios han surgido a nivel mundial para llenar estos vacíos en el conocimiento.

Los autores Alas, Calix, Velásquez y Bejarano realizaron un estudio en el 2016 en Honduras de tipo observacional descriptivo en el que se recopiló información de 100 usuarias que habían utilizado la pastilla anticonceptiva de emergencia entre el 2014 y el 2015 por medio de encuestas con variables que definen el perfil sociodemográfico y antecedentes gineco-obstétricos de las usuarias. Para ello se preguntó acerca de la edad, estado civil, ocupación, nivel educativo y tipo de servicio de salud utilizado, edad de inicio de la actividad sexual, número de parejas sexuales, paridad, uso previo de métodos anticonceptivos de emergencia, causa del uso de tales métodos, tiempo entre el coito y la ingestión del medicamento, número de veces que ha usado la anticoncepción y evaluación de la consciencia del uso habitual de la píldora anticonceptiva de emergencia.

Los resultados obtenidos de esta investigación mostraron que las usuarias de AE presentan un rango de edad que oscila entre 15 y 45 años, con un promedio de 27,7 años, una moda de 21 y una mediana de 22 años de edad. Además, tal como se muestra en la Tabla 4, casi la mitad de las mujeres se encuentran en unión libre (49%); la mayoría (68%) no tienen un ingreso económico fijo pues no cuentan con un trabajo remunerado, siendo estas principalmente estudiantes (33%) o personas que se dedican al cuidado del hogar (31%). (Alas, Calix, Velásquez y Bejarano, 2016. p. 135)

Tabla 4. Perfil sociodemográfico de participantes que utilizaron la pastilla anticonceptiva de emergencia en El Progreso, Yoro, Honduras (2014-2015)

Ocupación	%	Estado civil	%	Convivencia	%
Estudiante	20	Casada	20	Vive con su pareja	74
Ama de casa	31	Soltera	25	Vive sola	26
Trabaja	19	Divorciada	2	-	-
Sin trabajo	4	Noviazgo	4	-	-
Estudia y trabaja	5	Unión libre	49	-	-
Trabaja y ama de casa	8	-	-	-	-
Ama de casa y estudia	13	-	-	-	-
Total	100		100		100

Nota: Alas, Calix, Velásquez y Bejarano, 2016, p. 135.

Según la escolaridad, en ese estudio se obtuvieron datos de que la mayoría de las participantes no lograron terminar o seguían con su proceso educativo (46%). Un 15% completó la primaria, un 12% de las usuarias no la completó, mientras que el 26% de las participantes finalizó sus estudios colegiales. Solo el 7% tiene estudios superiores finalizados y un 13% no los culminó o está en proceso. Finalmente, en su mayoría son mujeres que solo terminaron la secundaria o la abandonaron antes de concluirla (53%). (Alas *et al.*, 2016, p. 135.)

Estos datos mencionados hasta el momento pueden ser alarmantes, ya que sugieren que las usuarias de AE son, en su mayoría, pacientes sumamente jóvenes, sin una pareja estable y con ausencia de un ingreso económico fijo. Esto apunta a que la educación sobre el correcto uso de la AE es determinante en las usuarias que lo utilizan, ya que se desea a toda costa evitar embarazos no deseados en este panorama de inestabilidad, donde no solo se considera que el perfil de estas posibles madres sería no apto para la crianza de un niño de manera adecuada, sino que además, podría frenar las posibilidades de estas mujeres a superarse en sus estudios y obtener una mejor calidad de vida, obtención de una pareja estable, adquisición de un trabajo fijo remunerado y planificación adecuada para cuando realmente se desee un embarazo.

En cuanto a los antecedentes ginecoobstétricos, Alas *et al.* (2016) encontraron que la edad promedio de menarquia ocurrió a los 13 años de edad. El 44% de las encuestadas que utilizan

métodos de anticoncepción de emergencia son nuligestas, el 25% ha tenido una gesta, el 17% corresponde a 2 gestas, el 10% ha tenido 3 embarazos, 1% corresponden a las 4 y 6 gestas y el 2% ha tenido 5 embarazos. El inicio de la actividad sexual tiene un rango de edad de 12-29 años, siendo la edad promedio para el comienzo de las relaciones sexuales de 17 años y la moda de 16 años, en su mayoría las encuestadas refieren solo haber tenido una pareja sexual a lo largo de su vida (56%). (p. 135-136)

Además, según tal investigación, el promedio de edad para el inicio del uso de anticonceptivos es de 18 años y una moda de 16 años coincidiendo en gran parte con el inicio de la actividad sexual de las participantes del estudio. La mayoría recibió previamente algún tipo de información sobre el uso de anticonceptivos de planificación y sobre sexualidad (76%) y un 24% nunca ha sido instruida en el uso de anticonceptivos y desconoce sobre planificación familiar. El 57% de las mujeres no utilizó ningún tipo de método de anticoncepción en su primera relación sexual. El 66,6% de este porcentaje refiere que continúa sin utilizar ningún método para evitar embarazos no deseados. Sobre los métodos de planificación que las participantes usan, un 57% refiere no utilizar ningún método de planificación sexual; el condón (11%) y los métodos inyectables (13%) son los más requeridos posteriormente, mientras que el DIU (8%), las píldoras anticonceptivas (7%) y el implanon (4%) fueron la minoría. (Alas *et al.*, 2016, p. 136-137)

A partir de esta premisa, con más razón se debe educar adecuadamente a las usuarias que utilizan la AE, no solo para el correcto uso de este método; sino también por el hecho de que se trata de mujeres con un perfil de riesgo inminente debido a su inicio temprano de relaciones sexuales, donde no solo carecen de una anticoncepción de uso regular, sino que además, continúan siendo sexualmente activas y por ende, se exponen a un alto riesgo de presentar embarazos no deseados. Al ser la mayoría nuligestas, lo ideal sería brindar un asesoramiento de planificación familiar de calidad con la meta de que estas pacientes continúen con una vida sexual activa y plena, bajo la seguridad de que pueden evitar embarazos hasta que realmente deseen la crianza de un hijo. Sin embargo, la importante suma de un 24% nunca fue instruida en el uso de anticonceptivos y este hecho apunta a que aún se deben reforzar las estrategias en materia de educación sexual.

En total, el 35% de las participantes utilizaron la pastilla anticonceptiva de emergencia una vez, el 33% dos veces, el 25%, 3 veces y un 7% la ha usado más de 4 veces. Más de la mitad (51%) de las mujeres asegura que la pastilla de anticoncepción de emergencia es un método útil para

utilizarlo de manera habitual para planificar y prevenir embarazos. Tal como se observa en la Tabla 5, el principal motivo por el cual fue utilizada la pastilla anticonceptiva de emergencia es una relación sexual sin protección (83%), seguido por la rotura del preservativo (9%). Ninguna mujer refirió haberla usado por abuso sexual. (Alas *et al.*, 2016, p. 137)

Tabla 5. Características del uso de las píldoras anticonceptivas de emergencia en El Progreso, Yoro, Honduras (2014-2015)

Causa del uso de pastilla anticonceptiva de emergencia	%	Tiempo (horas) entre coito y uso de PAE	%
Relación sexual no protegida	83	<24 horas	62
Olvido de ingestión de píldora anticonceptiva	8	Entre 24-48 horas	35
Rotura del preservativo	9	Entre 48-72 horas	1
Abuso sexual	0	>72 horas	2
Total	100	-	100

Nota: Alas *et al.*, 2016, p. 137.

A pesar de que la OMS no recomienda el uso de la AE como un método de planificación regular (debido a que no es tan efectivo empleándolo de este modo), se puede observar que en este estudio las pacientes (sin un método de anticoncepción fijo, como ya se recalcó) utilizan la AE en varias ocasiones alrededor de un año. Esto sugiere que, a pesar de que su empleo fue correcto en cuanto al lapso de utilización (la información brindada en la Tabla 5 muestra que las pacientes usaron el levonorgestrel [LNG] en el periodo apto planteado en las indicaciones de etiqueta, es decir, dentro de las 72 horas posteriores a la relación sexual sin protección), su constancia o frecuencia a la hora de emplearlo pueden ser factores de riesgo para presentar embarazos no deseados, debido al exceso de confianza en este método.

Los hallazgos encontrados en este estudio de manera aislada pueden no ser estadísticamente significativos como para generalizarlos a la población mundial. Sin embargo, este panorama cambia al encontrarse otras investigaciones con mayores muestras poblacionales, realizadas en otras partes del mundo y con resultados similares, creando así un antecedente de mayores pruebas estadísticas. Por ejemplo, un estudio europeo del 2016 elaborado por los autores Amengual, Canto, Berenguer y Pol realizó una revisión sistemática de la literatura con el ánimo de caracterizar el

perfil de las usuarias españolas de AE. Para ello los autores realizaron un análisis de 14 artículos transversales descriptivos. Se obtuvo información de un total de 28004 usuarias, en donde las variables recogidas fueron las socioeconómicas, las relacionadas con el uso de AE (frecuencia, tiempo desde el coito, razones para su uso, servicios de prescripción) y con los hábitos sexuales (edad de inicio de las relaciones sexuales e historia obstétrica).

Los resultados obtenidos de esa investigación mostraron que las mujeres que requieren AE tienen en su mayoría edades entre 21 y 24 años y son principalmente solteras y estudiantes universitarias. Sobre el método anticonceptivo usual se demuestra que el preservativo es el más frecuentemente utilizado, seguido a una considerable distancia por los anticonceptivos orales. Entre 3% y 19% de las entrevistadas no usaban métodos anticonceptivos. La mayoría de las mujeres dicen haber usado la AE solamente una vez y entre el 9-60% de las mujeres lo han empleado en más de una ocasión. Es importante resaltar que aproximadamente el 7% de las mujeres entrevistadas en uno de los estudios continuaron manteniendo coitos sin protección en el mismo ciclo menstrual después de tomar AE. (Amengual et al, 2016, p. 5-7)

En cuanto al tiempo transcurrido desde el coito sin protección, se registró que un muy alto porcentaje de las mujeres buscan la AE dentro de las 48 horas posteriores. Los fines de semana fueron los momentos de mayor demanda, seguidos por los lunes. La razón esgrimida para su utilización es la ruptura del preservativo. En relación con la edad de comienzo de las relaciones sexuales con penetración, se determinaron las edades entre 16.9 y 18 años. Además, en algunos estudios se sugiere que entre 6.1 y 9.5% de las entrevistadas decían haber tenido al menos un aborto. (Amengual et al, 2016, p. 7-8)

Tal como se observa, se sigue manteniendo el patrón de una usuaria joven, principalmente en su segunda década de vida, sin pareja estable ni acceso económico fijo, al tratarse en su mayoría de estudiantes. Estas mujeres presentan también conductas de riesgo para embarazos no deseados debido a un inicio temprano de las relaciones coitales (entre los 17 y 18 años) y con una minoría, pero siendo un significativo porcentaje de mujeres, que no usan anticoncepción regular a pesar de seguir siendo sexualmente activas. Además, se encontró similitud al hallar que las usuarias emplearon correctamente la AE en cuanto al lapso transcurrido entre la relación sexual y la toma del levonorgestrel, aunque aún hay mujeres que utilizan la AE frecuentemente.

En oposición con el primer estudio mencionado, en esta investigación se encontró que la principal razón del uso de la AE es la ruptura del preservativo y adicionalmente se plantea la información de que el 7% de las mujeres mantuvieron relaciones sexuales sin protección en el mismo ciclo menstrual después de tomar AE. Esto es de suma importancia ya que debe recordarse que las PAE no son efectivas en un lapso de 24 horas posteriores a su toma, por lo que si se mantienen las relaciones coitales luego de este tiempo, sin ningún tipo de anticoncepción, existe alto riesgo de presentarse un embarazo no deseado. De esta forma, nuevamente se hace notoria la necesidad de una adecuada educación al paciente con respecto al tema de la AE y sus implicaciones, además de la importancia de iniciar un método anticonceptivo de uso regular.

Otro de los estudios que muestra resultados concordantes con los anteriores es el realizado en Italia por los autores Bastianelli, Rosato, Farris y Benagiano publicado en el 2016. En dicho trabajo se buscó conocer las características y el perfil de las mujeres que accedieron al servicio de emergencias del Departamento de Ginecología-Obstetricia y Urología de la Universidad Sapienza de Roma para solicitar la AE entre enero de 2014 y junio de 2015. De esta manera se recolectaron datos retrospectivamente de 1773 usuarias sobre las características demográficas (edad, nacionalidad, tipo de empleo, nivel educativo y estado civil) y el perfil de riesgo, creado sobre la base de tiempo transcurrido entre las relaciones sexuales sin protección (UPI, por sus siglas en inglés unprotected intercourse) y la llegada al servicio de emergencias, día del ciclo en el que ocurrió la UPI (es decir, el tiempo entre el comienzo del último período menstrual y el UPI) y tipo de medicamento recetado (acetato de ulipristal [UPA] o levonorgestrel [LNG]).

En este caso se mencionan inicialmente todos los hallazgos del estudio para posteriormente discutir de manera resumida estos resultados y analizarlos en comparación con las otras investigaciones. En este estudio de Bastianelli *et al.* (2016) se encontró que, tal como se muestra en la Tabla 6, la mayoría de las mujeres tenían entre 18 y 27 años (64,1 %), con una edad media de 26 años. La gran mayoría de las participantes eran de nacionalidad italiana (el 78,5%) y el estado civil corresponde principalmente a solteras (91,5%). Más de la mitad de la muestra poblacional estudiada (51,9%) tenía un diploma de escuela superior (secundaria completa) y en cuanto a la ocupación el 55,2% todavía era estudiante. (p. 2)

Tabla 6. Características demográficas de las mujeres que solicitan AE en el servicio de emergencias del departamento de Ginecología-Obstetricia y Urología de la Universidad Sapienza de Roma

Características	N	%
Edad		
<18	33	1.9
18-22	492	27.7
23-27	645	36.4
28-32	343	19.3
>32	260	14.7
Ocupación		
Estudiante	979	55.2
Empleado	511	28.8
Ama de casa	30	1.7
Desempleado	128	7.2
Incapaz de trabajar	6	0.3
Desconocido	119	6.7
Estado civil		
Soltero	1622	91.5
Casado	70	4.0
Divorciado	18	1.0
Desconocido	63	3.6
Nivel educativo		
Escuela primaria	21	1.2
Escuela secundaria	227	12.8
Escuela superior	920	51.9
Unversidad	467	26.3
Desconocido	138	7.8
Nacionalidad		
Italiana	1391	78.5
Otro	382	21.5

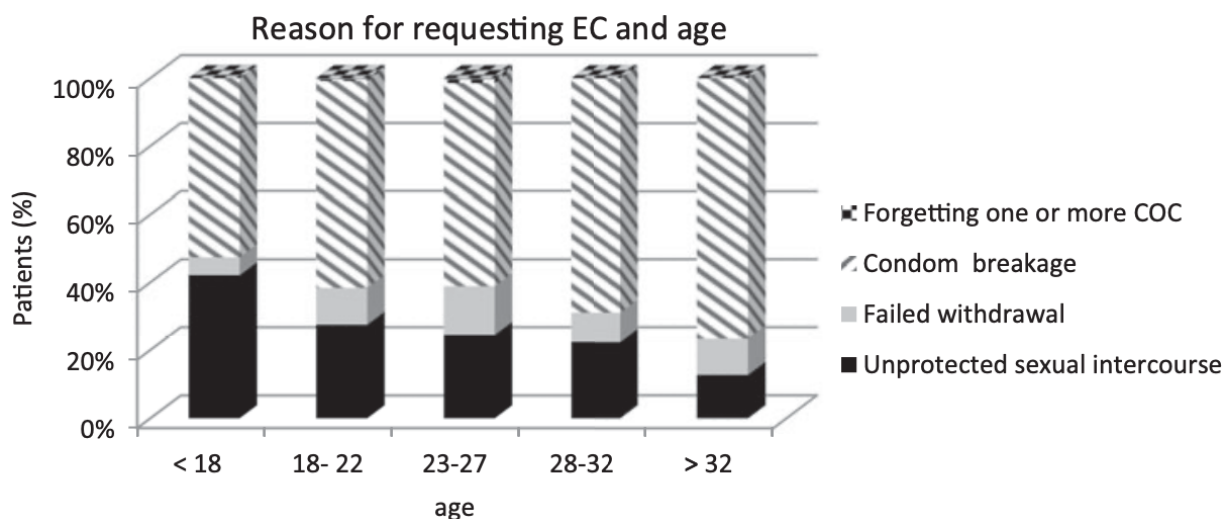
Nota: Traducido de Bastianelli, Rosato, Farris y Benagiano, 2016, p. 2.

En cuanto al perfil de riesgo, los hallazgos de este estudio muestran que el intervalo de tiempo entre la UPI y la llegada al servicio de emergencias fue en promedio de 13,6 h. La mayoría, es decir, el 61.2% de las mujeres alcanzaron el servicio de emergencias dentro de las 12h posteriores a la UPI. Sobre el intervalo de tiempo entre el último período menstrual y el UPI, se muestra que casi la mitad (42.4%) de las usuarias tuvieron una UPI entre los días 9 y 16. En el 81,4% de los casos se prescribió LNG y solo en el 17,7% el UPA. Sin embargo, es notorio que cuando las mujeres presentaron un retraso de más de 60 h, en la gran mayoría de los casos (91,3%) se prescribió UPA, frente al 8,7% de las recetas de LNG; por el contrario, si el intervalo fue dentro de las 12 h posterior al UPI, la proporción que recibió levonorgestrel fue del 86,4%, frente al 12,7% que recibió acetato de ulipristal. (Bastianelli *et al.*, 2016, p. 2-3)

Adicionalmente, en este mismo estudio se aplicó un cuestionario a 382 mujeres de enero a junio del 2015 que contenía preguntas sobre la edad en la primera relación sexual, razones para solicitar la AE, uso previo de AE, fuente de conocimiento sobre la AE y uso previo de anticonceptivos (incluido el tipo de anticoncepción), razones para no usar un método anticonceptivo efectivo, o en el caso de un fallo anticonceptivo, sospecha de los motivos del fallo. De esta manera se encontró que la edad media en la primera relación sexual fue de 17,6 años. Con respecto a las razones para solicitar la AE, la rotura o el deslizamiento del condón fueron los informes más frecuentes (57,9%), seguidos de relaciones sexuales totalmente desprotegidas (28,3%) y la retirada fallida (11,3%). Solo el 0,8% informó haber olvidado una o más píldoras anticonceptivas orales. (Bastianelli *et al.*, 2016, p. 3)

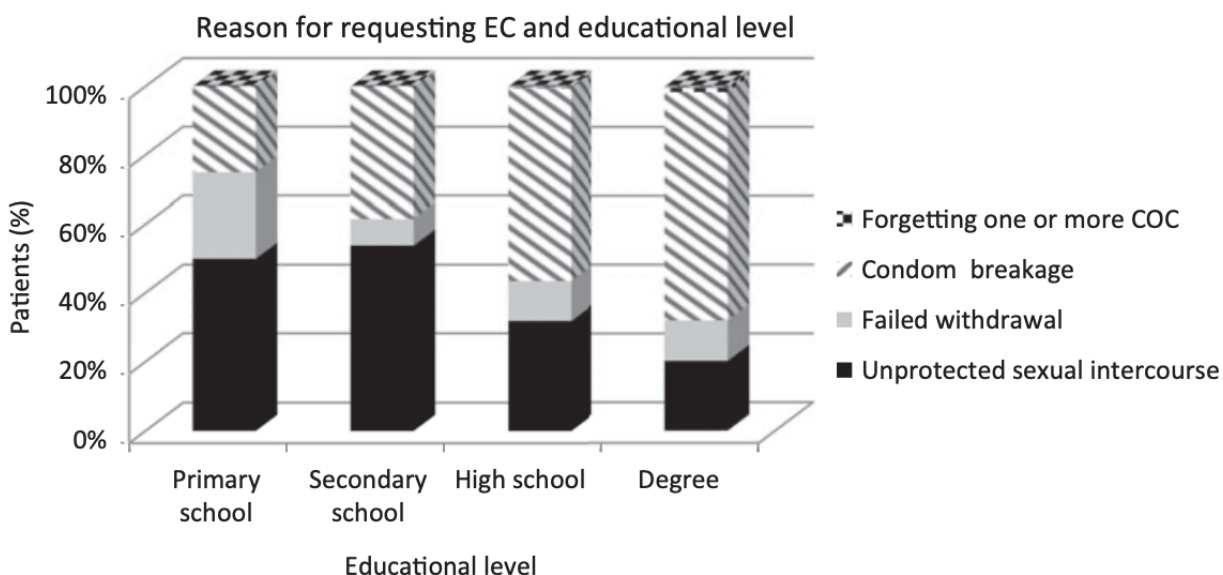
Este estudio observó también la relación entre la edad y la razón de solicitar la AE. Tales datos se pueden apreciar en la Figura 10 y muestran que las relaciones sexuales totalmente desprotegidas fueron más frecuentes en niñas menores de 18 años (42.1%) que en mujeres mayores de 32 años (13.6%). Por el contrario, la rotura del condón fue más frecuente en mujeres mayores de 32 años (81.8%) que en niñas menores de 18 años (52.6%). La correlación entre el nivel educativo y la razón de buscar AE se informa en la Figura 11. Aquí se observó que las relaciones sexuales totalmente desprotegidas fueron más frecuentes en mujeres con educación secundaria (53.8%) que en mujeres con un título universitario (20.3%), mientras que se encontró lo contrario para la rotura del condón (38.4% con educación secundaria vs. 66.4% con un título universitario). (Bastianelli *et al.* 2016, p. 3)

Figura 10. Relación entre la edad y la razón para solicitar la AE



Nota: Bastianelli *et al.*, 2016, p. 5.

Figura 11. Relación entre el nivel educativo y la razón para solicitar la AE



Nota: Bastianelli *et al.*, 2016, p. 5.

En este cuestionario, el 49.5% de las mujeres informaron sobre el uso previo de AE y de estas el 20,2% la había usado más de una vez ese año. Con respecto a las razones para no usar un anticonceptivo efectivo, el 25.4% declaró la ausencia de una relación estable, el 22.5% refiere miedo a los efectos secundarios, 7.3% indicó haber presentado efectos secundarios o contraindicaciones para los anticonceptivos orales, el 5.2% tenían preferencia por el uso de

condones, el 3.4% utilizaba la AE como su anticonceptivo regular y 4.2% dejaron su método por recomendación de un médico ante la necesidad de una pausa. (Bastianelli et al, 2016, p. 3)

Tal como se observa, este estudio de Bastianelli *et al.* continúan afirmando que el perfil de las usuarias que utilizan la AE es el de una mujer joven, principalmente en su segunda década de vida, sin una pareja estable, estudiante, sin ingresos económicos fijos, con inicio temprano y desprotegido de relaciones sexuales, que solicita la AE principalmente debido a un incidente con el preservativo o a la total ausencia de anticoncepción en el momento de la relación sexual. Además, estas usuarias utilizan la AE dentro del lapso de tiempo ideal para prevenir embarazos eficazmente (en las 72 horas posteriores a la UPI), aunque sigue habiendo un importante número que han usado la AE en más de una ocasión y/o lo utilizan como método anticonceptivo regular a pesar de no ser lo recomendable. Adicionalmente, este estudio encontró que a menor edad y grado de escolaridad, mayor riesgo de presentar relaciones sexuales sin protección alguna, lo que implica que se debe tomar acción en cuanto a la educación sexual, con énfasis en las jóvenes.

Además, esta investigación brinda nueva información que los estudios anteriores no contemplaron, pues toma en cuenta el día del ciclo menstrual en el que se da la UPI. Casi la mitad de ellos (el 42.4%) ocurre entre los días 9 y 16 del ciclo. Esto es relevante, pues implica que las relaciones coitales sucedieron probablemente en el periodo de ventana fértil de estas mujeres, por lo que la AE es una herramienta indispensable en estos casos para evitar embarazos no deseados. Además, contrario a los estudios anteriores, este toma en cuenta no solo el uso del LNG, sino que además se estudió el uso del UPA, y se observa un patrón de mayor preferencia por el LNG (81,4%). Sin embargo, en los casos donde la UPI ocurrió en más de 60 horas con respecto a la consulta para solicitar la AE, se prescribió UPA; acción ideal por parte de los profesionales de salud ya que la literatura indica que el UPA es la píldora de AE más eficaz para prevenir embarazos no deseados entre las 72 y 120 horas posteriores a la relación sexual. Esto indica que los médicos que brindaron la atención se encontraban al tanto respecto a esta información.

Conocer todos estos aspectos del perfil clínico son de gran relevancia para los pacientes y médicos ya que, tal como lo mencionan los autores Bastianelli *et al.* (2016):

Identificar el perfil exacto de las mujeres que solicitan AE debería tener un doble efecto positivo. Por un lado, ayudará a las mujeres a tomar conciencia de su riesgo

personal y, por tanto, a buscar el asesoramiento adecuado; Por otro lado, ayudará a los médicos a brindar el asesoramiento adecuado. En este sentido, es fundamental que esta asesoría incluya lo siguiente: Una mayor comprensión de la importancia de la anticoncepción continua y eficaz, y la selección de un método anticonceptivo personalizado, adecuado y fiable en cada caso concreto. (p. 6)

Además de todo lo anteriormente mencionado, es importante recordar que se han encontrado estudios que indican que un peso mayor a los 75 kg (165 lb) y un IMC en rangos de sobrepeso y obesidad pueden alterar la efectividad de la AE con LNG. En caso de corroborarse tal información, hay que tener presente que realmente se desconoce el impacto que esto tendría, pues a pesar de tenerse ahora más claro el perfil de las mujeres que utilizan la AE, el peso es un dato que no se suele tomar en cuenta durante la realización de estas investigaciones. Actualmente no se conoce con exactitud la cantidad de mujeres que se estarían viendo afectadas ante un panorama de menor eficacia. Por ello, Kohn, Lopez y Simons realizaron una investigación publicada en el 2015 con el objetivo de examinar el peso, el IMC y la prevalencia de la obesidad entre 147336 usuarias de anticoncepción en 231 centros de salud de Estados Unidos.

Los resultados de este estudio mostraron que la edad de estas pacientes variaba entre los 15 y 44 años, con una edad media de 24,9 años. El peso corporal se divide en rangos entre 75-400 lb con una media de 154.4 lb. El índice de masa corporal varió de 15 a 59 con una media de 26.1 kg/m². Las estimaciones brutas de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad para la población del estudio mostraron que el 46,1% de la población se clasificaría con sobrepeso (23,9%) u obesidad (22,2%). Además, aproximadamente un tercio (30.8%) de la población de estudio pesaba $\geq$ 165 lb (75 kg) y el 23.6% pesaba $\geq$ 176 lb (80 kg). Es importante mencionar que se notó un patrón de aumento del peso e IMC con la edad, de modo que las mujeres mayores tenían en promedio un mayor peso e IMC. Las mujeres negras no hispanas tenían el IMC y peso medio más alto y los asiáticos e isleños del Pacífico tenían el más bajo. (Kohn, Lopez y Simons, 2015, pp. 471-472)

Estos hallazgos tienen varios puntos por resaltar. En primer lugar la muestra poblacional utilizada en este estudio consta de grandes conjuntos de datos representativos por lo que la información brindada es sumamente valiosa al ser estadísticamente significativa. Las mujeres estudiadas tenían variedad de edades, razas, pesos e índices de masa corporal. En ellas predominaron, al igual que en los estudios discutidos anteriormente, las pacientes jóvenes. En

promedio las usuarias presentaron un peso corporal de 70 kg (154.4 lb) y un IMC en rango de sobrepeso (26.1 kg/m²).

Además, cabe resaltar que en este estudio se menciona que existe un patrón de aumento del peso e IMC con la edad. Esto es relevante, pues tal como se observó anteriormente, la mayoría de las usuarias de AE son jóvenes y por ende muestran una tendencia a presentar rangos de peso e IMC más bajos o de normalidad, donde la AE con LNG si es eficaz (el 53,9%). A pesar de ello, en una importante y nada despreciable suma de mujeres podría estarse viendo afectada la eficacia del medicamento por tener sobrepeso u obesidad (lo que corresponde al 46,1% de la población) o presentar pesos corporales mayores a 75 kg (30.8% de las usuarias). Esto es sumamente alarmante; pero también es esperable teniendo en cuenta el constante aumento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad a nivel mundial, y donde Estados Unidos es uno de los lugares más afectados por esta epidemia.

Ante tales hallazgos, Kohn, Lopez y Simons (2015) mencionan que existe evidencia de que la anticoncepción de emergencia de levonorgestrel puede ser ineficaz para mujeres con un IMC de 26 o más; alrededor del 40% de la población de estudio cayó en esta categoría. Por lo tanto, la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel puede no ser efectiva para una proporción sustancial de la población de pacientes con anticonceptivos, si la necesitaran. Algo más del 10% de la población tenía un IMC de 35 o más, el umbral en el que la anticoncepción de emergencia con acetato de ulipristal puede dejar de ser eficaz. Para estas mujeres, el dispositivo intrauterino de cobre (DIU) puede ser el único método eficaz de anticoncepción de emergencia. (pp. 472-473)

Por otro lado, en el 2016, Woodhall *et al.* realizaron un análisis de datos obtenidos en la Encuesta de Salud de Inglaterra del 2010 con el objetivo de comprender el potencial impacto numérico que tendría una menor eficacia de la anticoncepción de emergencia en casos de mayor peso corporal a nivel de la población. De esta forma se estimó el uso de AE en un total de 1508 mujeres (correspondiente al 9% de la población) que informaron al menos haber tenido una pareja sexual durante toda la vida hasta la fecha de la entrevista. Estas presentaban edades entre los 16 y 44 años, observándose nuevamente y conforme la información brindada en estudios previos, una mayor frecuencia de utilización entre las mujeres más jóvenes (de 16 a 24 años de edad en este caso).

Entre estas usuarias que utilizaron la AE, el 33% tenía un peso corporal >75 kg y el 22% tenía un peso corporal >80 kg, rangos de peso donde se ha estimado que el LNG puede ejercer menos efecto como AE e incluso podría no llegar a ser eficaz del todo. Por ende, con este estudio nuevamente se tienen resultados alarmantes, pues una cuantiosa proporción de mujeres podrían estar teniendo una menor efectividad del LNG como AE. Esto implicaría que esas pacientes (que pueden acarrear mayores riesgos obstétricos por el simple hecho de ser obesas) se exponen a una mayor probabilidad de fallo terapéutico por parte del anticonceptivo de emergencia, y por lo tanto, tienen mayor riesgo de presentar embarazos no deseados.

De esta forma Woodhall et (2016) refieren que:

Nuestro análisis demuestra que la AE podría ser menos efectiva en una proporción sustancial de usuarios actuales de la AE si se encontrara que la eficacia es menor entre aquellos con mayor peso corporal. Si la provisión futura de AE depende de alguna medida del peso corporal, esto tendría serias implicaciones en la entrega de AE, especialmente en entornos donde el umbral de acceso a AE es bajo, como las farmacias. Las mujeres más jóvenes se verían particularmente afectadas debido a las mayores tasas de uso de la CE en este grupo. (p. 234)

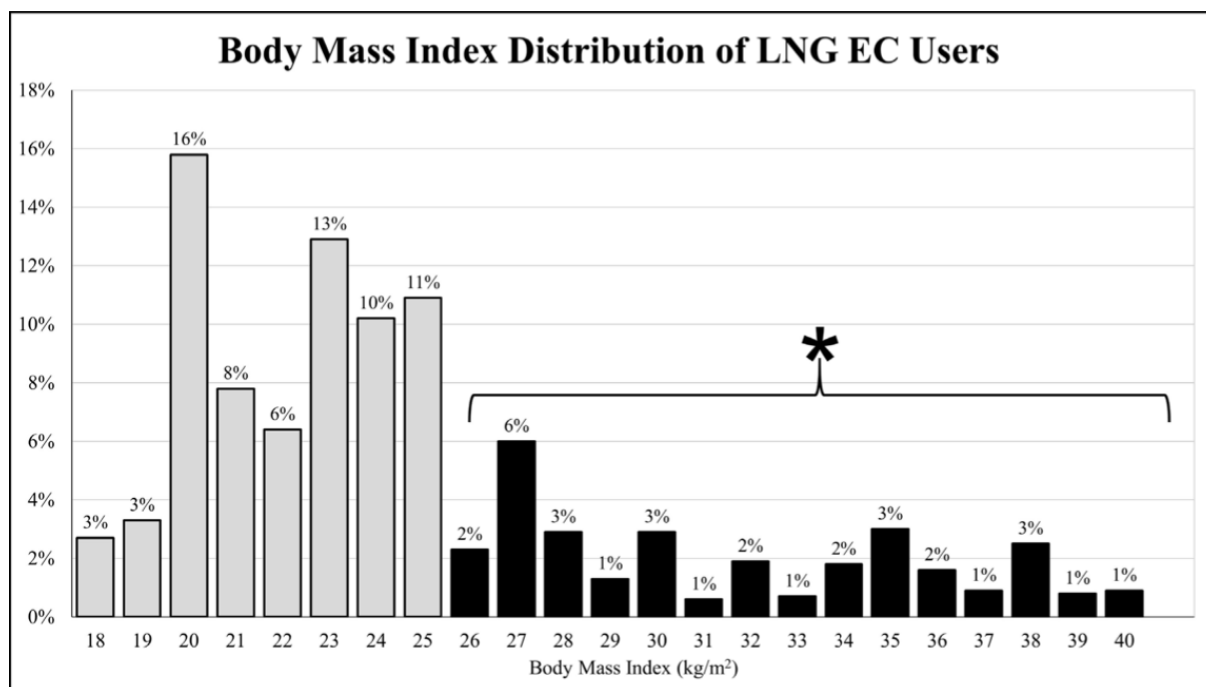
Además, en el 2019 surge una nueva publicación estadounidense dirigida por Stowers y Mestad que tiene como objetivo evaluar la proporción de mujeres que toman AE con levonorgestrel, con un IMC ≥ 26 kg/m² e indagar sobre el asesoramiento de AE que reciben. Para ello, se realizó un análisis de los datos obtenidos en la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar 2013-2015 de un total de 5699 usuarias. En este estudio se encontró que el 2.4% de las encuestadas utilizaron el LNG en los últimos 12 meses, siendo la razón más común para su uso a la falta de anticoncepción durante las relaciones sexuales (52,3% de los encuestados). La segunda razón más común para el uso de LNG como AE se debió a la preocupación por el fracaso del método anticonceptivo (35.1%). (Stowers y Mestad, 2019, p. 2)

Las razones que llevaron a la búsqueda de la AE en esta investigación también concuerdan con las esgrimidas en los estudios discutidos con anterioridad en este trabajo, pues resaltan principalmente la ausencia de anticoncepción y la preocupación por el fracaso del método anticonceptivo, donde se incluye la rotura o deslizamiento del condón. Cabe recalcar además que

esta completa falta de anticoncepción durante las relaciones sexuales sigue haciéndose presente de manera muy significativa; lo que señala la necesidad de mejorar la educación sexual a las pacientes en general, especialmente a las jóvenes que no toman en cuenta la planificación con anticonceptivos de uso regular y por ende, se ven expuestas a embarazos no deseados mientras sigan manteniendo una vida sexualmente activa.

Los hallazgos de este estudio mostraron también que el IMC medio para el conjunto de datos ponderado (del total de población) fue de 27.5 kg/m², con el 51.6% de las mujeres que informaron un IMC ≥ 26 kg/m². El uso reciente de LNG como AE fue menos prevalente para mujeres con IMC ≥ 26 kg/m² que para mujeres con IMC < 26 kg/m². Además, el 1,4% de las mujeres con IMC ≥ 26 kg/m² informan haber utilizado LNG como AE en los 12 meses anteriores. Tal como se observa en la figura 12, entre las mujeres que usaban LNG, el 29.8% informó un IMC ≥ 26 kg/m². (Stowers y Mestad, 2019, p. 2)

Figura 12. Distribución de IMC para mujeres que toman AE de levonorgestrel



Nota: Stowers y Mestad, 2019, p. 3

Además, las características demográficas de las mujeres que utilizaron el fármaco se compararon por categoría de IMC, y se encontró que las usuarias de LNG fueron más jóvenes (edad promedio de 25.9 años vs 32.4 años) y más delgadas (IMC promedio de 24.9 vs 27.55).

Independientemente del IMC, la mayoría de las usuarias eran nulíparas y tenían menos de 30 años. En el estudio prevalecieron las mujeres blancas (62.5%) o hispanas (18.5%); sin embargo, las mujeres con $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$ que usaban LNG como AE tendían a ser blancas (45.3%) o negras (29.7%). (Stowers y Mestad, 2019, p. 2)

Tal como se puede observar, a pesar de que poco más de la mitad de las mujeres encuestadas (51.6%) presentan un IMC en rangos de sobrepeso y obesidad, solo una pequeña proporción de estas (1,4%) ha llegado a utilizar la AE. Las mujeres que utilizan el LNG constituyen una población joven, nulípara y únicamente el 29.8% presenta un IMC en rangos de sobrepeso y obesidad (lo que dejaría que solo el 70.2% de los usuarios se encontrarían dentro del rango efectivo de este medicamento). Es más prevalente su uso en mujeres con $\text{IMC} < 26 \text{ kg/m}^2$. Al unir la información, concuerda con los hallazgos encontrados en los estudios discutidos previamente, donde se notó un patrón de aumento del IMC con la edad. Al ser las usuarias de AE con LNG predominantemente jóvenes, la mayoría tienden a presentar $\text{IMC} < 26 \text{ kg/m}^2$, rango donde el medicamento aún surte efecto. Sin embargo, a pesar de que sigue siendo la minoría, una importante cantidad de mujeres podría estar presentando una menor efectividad de este AE.

Adicionalmente a estos datos, sobre el asesoramiento de la anticoncepción de emergencia se encontró que el 40.2% de las mujeres con $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$ que usaron LNG informaron que un médico les habló sobre el tema en los últimos 12 meses; mientras que solo el 18.3% de las mujeres con $\text{IMC} < 26 \text{ kg/m}^2$ que usaron el medicamento recibieron asesoramiento reciente sobre la AE. Las tasas de asesoramiento reciente de la AE entre usuarios que no utilizan la AE fueron mucho más bajas para las mujeres de todos los índices de masa corporal (3% para el $\text{IMC} < 26 \text{ kg/m}^2$ y 2.9% para el $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$). (Stowers y Mestad, 2019, p. 2).

Esta nueva información contemplada en el estudio de Stowers y Mestad sugiere que el asesoramiento de la anticoncepción de emergencia es mayor en las mujeres con sobrepeso y obesidad que en aquellas con rangos de IMC en la normalidad. Esto puede llegar a plantear un nuevo panorama, pues puede sugerir que la menor utilización de la AE en pacientes con $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$ no se debe únicamente a que la mayoría de la población que utiliza el LNG es joven y tiende a presentar un IMC normal; sino que también es probable que algunos profesionales de salud estén al tanto de la eficacia comprometida del LNG en la población con índices de masa corporal mayores y por ende, su asesoramiento contribuya a las tasas más bajas de uso del LNG en esta población.

Sin embargo, no está claro si los médicos están incorporando el peso corporal de los pacientes en su asesoramiento o en la toma de decisiones al analizar los métodos de AE. Como la AE a menudo es discutida por proveedores fuera del campo de la ginecología (incluidas las enfermeras, farmacéuticos, médicos de medicina adolescente, generales, de medicina familiar y de la sala de emergencias), estos profesionales de la salud pueden desconocer la evidencia sobre el impacto del peso corporal en la eficacia de la AE oral. Por ello, aunque estos proveedores conozcan las limitaciones de LNG en las mujeres con $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$, es posible que estos médicos no puedan ofrecer la inserción inmediata de un DIU de cobre y que el acetato de ulipristal no esté ampliamente disponible incluso con una receta. Quizás por ello, la tasa de utilización de LNG en mujeres con sobrepeso y obesidad sigue estando por encima de lo esperado.

Ante los hallazgos encontrados en su investigación, Stowers y Mestad (2019) agregan que:

Un número significativo de mujeres con $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$ continúan usando LNG de AE en un esfuerzo por prevenir el embarazo a pesar de la disminución de la eficacia de este método y la existencia de métodos superiores de AE. El 29.8% de las usuarias de LNG de AE que reportan un $\text{IMC} \geq 26 \text{ kg/m}^2$ están gastando dinero en un medicamento menos efectivo con beneficios cuestionables y posibles efectos adversos. (pp. 2-3)

Además, cabe mencionar que estas mujeres pueden tener una confianza equivocada en este método, lo que podría tener consecuencias clínicamente significativas, como el diagnóstico tardío del embarazo. Esta población, al ser mujeres obesas o con sobrepeso, también tienen más probabilidades de tener comorbilidades médicas que aumentan los riesgos maternos y fetales asociados con el embarazo, lo que hace que la planificación familiar sea especialmente importante. Por ello, es imprescindible que comprendan las limitaciones de este medicamento y adicionalmente sería ideal que completen una prueba de embarazo de seguimiento. (Stowers y Mestad, 2019, p. 3).

Un punto importante de resaltar es que en este estudio inicialmente se había predicho que las mujeres con sobrepeso que toman LNG como AE lo están haciendo sin consultar a un proveedor clínico debido a que este es de venta libre, lo que mejora el acceso general a la AE; sin embargo, la capacidad de comprar este medicamento sin hablar con un médico puede dar lugar a oportunidades perdidas de asesoramiento de AE sobre métodos más efectivos, lo cual es

especialmente crítico para la mujer con sobrepeso u obesidad. Por otra parte, más de un tercio de las mujeres con $IMC \geq 26 \text{ kg/m}^2$ que usaron LNG informaron en este estudio haber recibido asesoramiento reciente sobre AE. Ante este resultado obtenido se rechaza tal hipótesis y se abre paso a otras posibles etiologías, incluida la asesoría ineficaz de los proveedores, un déficit de conocimiento entre los médicos o la incapacidad de proporcionar otros métodos de AE de una manera sensible al tiempo. (Stowers y Mestad, 2019, p. 3-4).

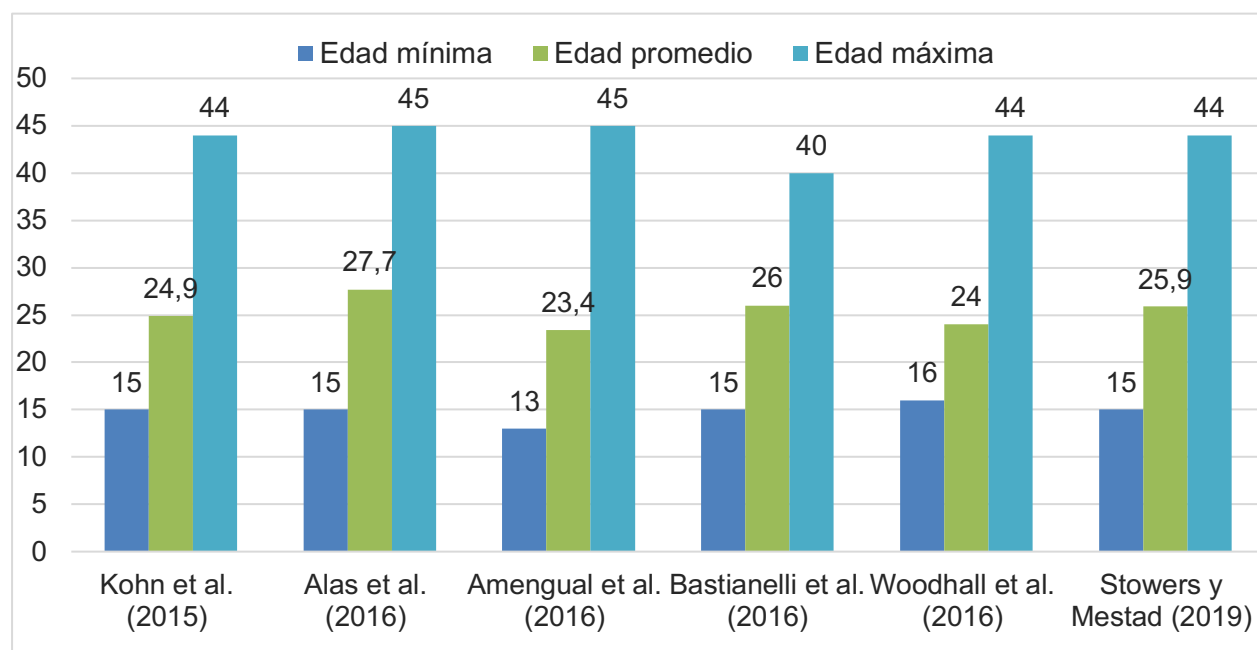
En resumen, con respecto al perfil de mujeres que utilizan la anticoncepción de emergencia se discutieron un total de 6 artículos. En cuanto el aspecto específico de la edad, todos ellos aportaron información valiosa:

- Kohn et al. (2015) distinguieron que la edad de las pacientes usuarias de AE variaba entre los 15 y 44 años, con una edad media de 24,9 años. (p. 471)
- Los Alas *et al.* (2016) encontraron en su estudio que las usuarias de AE presentan un rango de edad que oscila entre 15 y 45 años, con un promedio de 27,7 años, una moda de 21 y una mediana de 22 años de edad. (p. 135)
- Amengual *et al.* (2016) mostraron que las mujeres que requieren AE tienen edades entre los 13 a 45 años, con una edad promedio de 23,4 años. (p. 5)
- Bastianelli *et al.* (2016) hallaron que, entre un grupo de 15 a 40 años, la mayoría de las mujeres tenían entre 18 y 27 años (64,1%). De este el 27,7% corresponde a rangos de edad entre 18-22 y el 36,4% a las edades de 23-27, con una edad media de 26 años. (p. 2)
- Woodhall *et al.* (2016) reportaron que las mujeres estudiadas presentaban edades entre los 16 y 44 años, y se observó una mayor frecuencia de utilización de la AE entre las mujeres de 16 a 24 años (en un 20%). (p. 234)
- Stowers y Mestad (2019) aseguran que las usuarias de LNG presentan edades entre los 15 y 44 años, y en su mayoría son jóvenes con edades promedio de 25,9 años. (p. 2)

Con base en todos estos hallazgos se puede decir que, a pesar de utilizarse la AE en todas las mujeres de edad fértil (con un rango mínimo de edad encontrado de 13 años y una edad máxima

de 45 años en el estudio de Amengual *et al.* [2016]), este método es empleado principalmente en mujeres jóvenes, alrededor de su segunda década de vida. Esto puede observarse gráficamente en la Figura 13 donde se comparan las edades mínimas, promedio y máximas encontradas en los 6 artículos. Tal como se puede observar los datos son muy homogéneos entre sí para este parámetro, a pesar de corresponder a estudios de diferentes países (Estados Unidos, España, Italia, Inglaterra y Honduras). La menor utilización del método en mujeres mayores puede deberse a diferentes factores como desconocimiento de la existencia de AE, mitos y/o prejuicios erróneos en cuanto al método y/o menor necesidad de su uso por empleo de otros anticonceptivos más efectivos o mayores deseos de embarazo en esta población de mujeres. Sin embargo, las razones reales deben ser estudiadas en investigaciones futuras a fin de brindar adecuadas intervenciones en materia de planificación familiar para todas las edades.

Figura 13. Comparación entre edades de pacientes que utilizan anticoncepción de emergencia según los estudios revisados



Nota: Gráfica de elaboración propia, 2020.

En cuanto a la ocupación de las pacientes que utilizan la anticoncepción de emergencia, únicamente 3 de los artículos discutidos brindan información sobre este dato sociodemográfico:

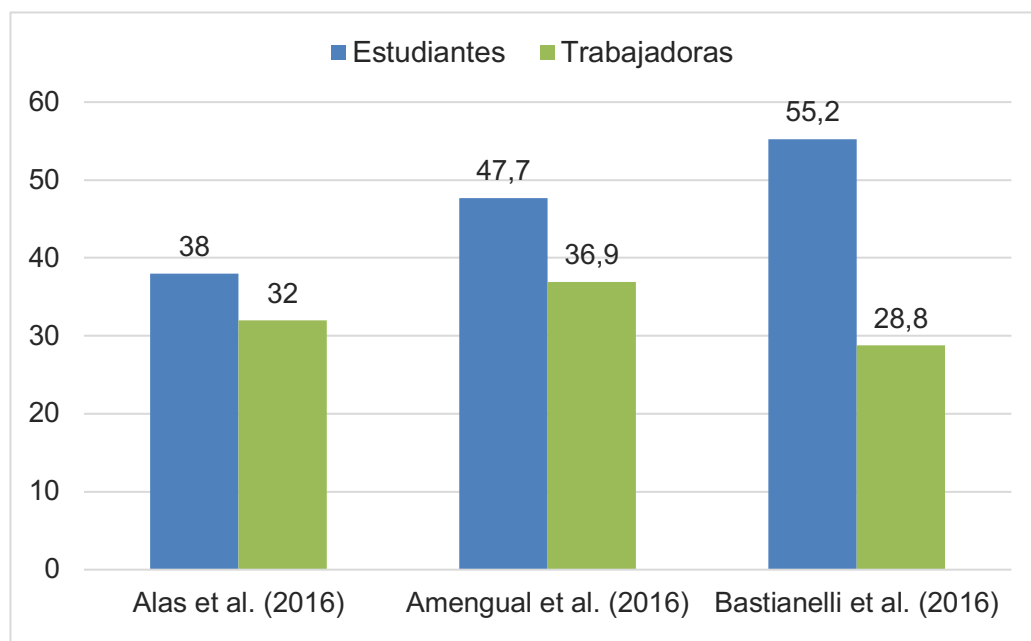
- Alas *et al.* (2016) mencionan que la mayoría de las mujeres (el 68%) no tienen un ingreso económico fijo pues no cuentan con un trabajo remunerado. Las usuarias del estudio son en

su mayoría estudiantes (38%, incluyendo un que 5% estudia y trabaja) o personas que se dedican exclusivamente al cuidado del hogar (31%). Únicamente un total de 32% de las mujeres labora y un 4% se encuentra totalmente desempleada sin ninguna otra ocupación. (p. 135)

- Los resultados obtenidos de la investigación de Amengual *et al.* (2016) mostraron que en relación con la ocupación, el mayor porcentaje encontrado fue de estudiantes (media de 47,7%) y en promedio, se calcula que solo el 36,9% de las participantes son trabajadoras. (p.5)
- De igual forma los autores Bastianelli *et al.* (2016) encontraron en su estudio que la ocupación predominante, con un 55,2%, era estudiante y solo el 28,8% de la población era trabajadora. Se estima que en total (tomando en cuenta estudiantes, desempleadas, amas de casa y mujeres con incapacidad para desempeñarse laboralmente) un 64,4% de las usuarias no reciben remuneración económica fija por ausencia de trabajo. (p. 2)

Al observar los hallazgos encontrados en estos estudios se puede asegurar que las mujeres que utilizan la anticoncepción de emergencia suelen ser estudiantes, pues los 3 artículos concuerdan en ello. Los resultados comparativos de estas investigaciones se pueden apreciar gráficamente en la Figura 14. En general, al recordar que la población de mujeres que emplea el método suele ser joven, tiene sentido que la ocupación principal sea la de estudiante. Por otro lado, tomando en cuenta los porcentajes de mujeres trabajadoras entre las 3 publicaciones se puede observar que los resultados son muy similares entre sí y las pequeñas variaciones entre cifras pueden deberse a las diferencias de oportunidad laboral de cada país y las necesidades específicas de cada mujer.

Figura 14. Porcentaje promedio de estudiantes y trabajadoras que utilizan la AE según los estudios revisados



Nota: Gráfica de elaboración propia, 2020.

Además, cabe mencionar que tanto Alas *et al.* (2016) como Bastianelli *et al.* (2016) concuerdan en que más de la mitad de las usuarias que utilizan la de anticoncepción de emergencia (68 y 64% respectivamente) no presentan un ingreso económico fijo por ausencia de trabajo remunerado. Este puede ser un importante punto para la prevención de embarazos no deseados en esta población, pues el embarazo, crianza y cuidado de un infante suele ser una situación de alto impacto económico para la madre (o los padres en general).

Sobre el grado académico de las pacientes que solicitan la anticoncepción de emergencia, únicamente 3 artículos hacían referencia a este dato, y acotan lo siguiente:

- Alas *et al.* (2016) obtuvieron la información de que la mayoría de las participantes no lograron terminar o seguían con su proceso educativo (46%). Un 15% completó la primaria, un 12% de las usuarias no la completó, mientras que el 26% de las participantes finalizó sus estudios colegiales. Solo el 7% tienen estudios superiores finalizados y un 13% no los culminó o está en proceso de finalizarlos. Finalmente en su mayoría son mujeres que solo terminaron la secundaria o la abandonaron antes de concluirla (53%). (p. 135)

- Amengual *et al.* (2016), por el contrario, hallaron que entre las mujeres que buscaron AE, la mayoría son universitarias (en promedio el 33,8%). (p. 5)
- En el estudio de Bastianelli *et al.* (2016) más de la mitad de la muestra poblacional estudiada (51,9%) tenía un diploma de escuela superior y el 26,3% presenta un título de licenciatura. (p. 2)

Tal como se puede apreciar, en dos de los estudios discutidos (Amengual *et al.* [2016] y Bastianelli *et al.* [2016]) predominan las usuarias con estudios universitarios, mientras que en el otro (Alas *et al.* [2016]) se encuentra que la población investigada comprende en su mayoría mujeres que solo terminaron sus estudios secundarios o incluso los abandonaron antes de concluirlos. Debido a que por lo visto las pacientes que emplean la AE son jóvenes, es esperable que el nivel educativo promedio no sea muy avanzado. Sin embargo, es notoria la disparidad entre hallazgos que podrían ser resultado del tipo, calidad, y acceso a la educación de cada país en el estudio (en este caso Honduras, España e Italia respectivamente).

Estos 3 estudios mencionados con anterioridad son los mismos que brindan información sobre el estado civil de las pacientes que utilizan anticoncepción de emergencia:

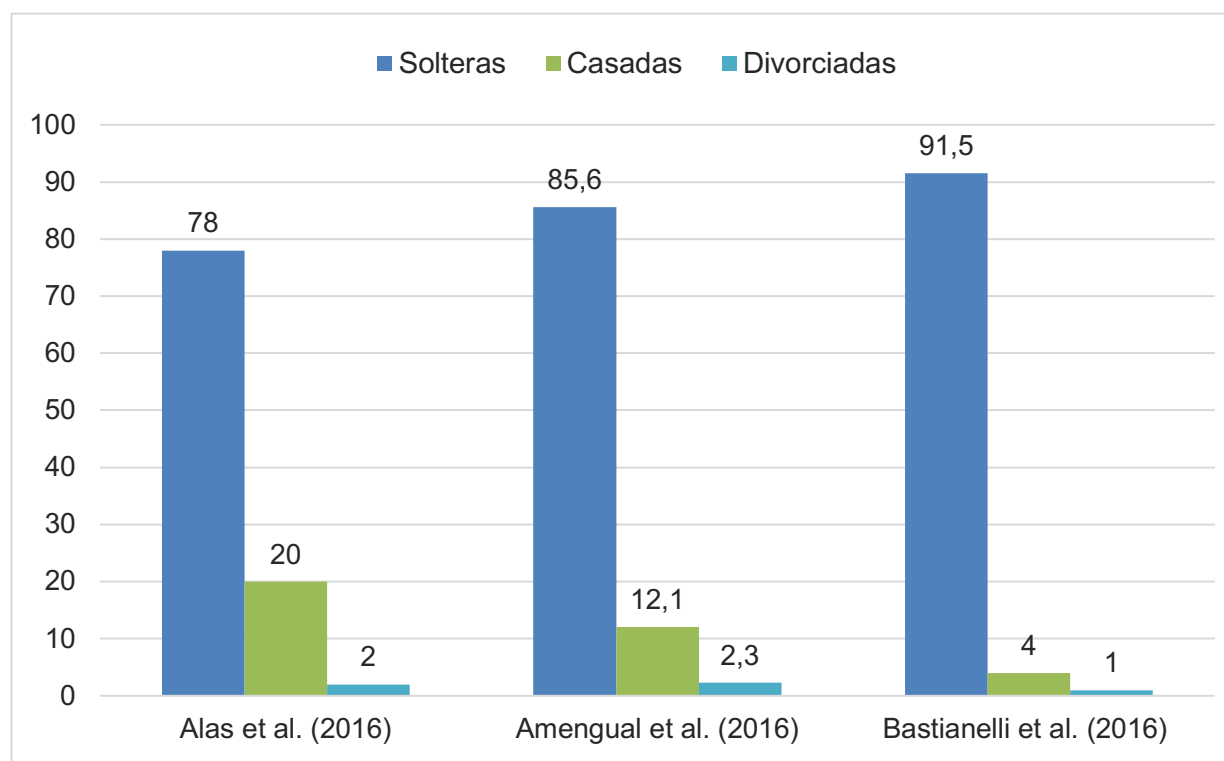
- Alas *et al.* (2016) acotan que casi la mitad (el 49%) son mujeres que se encuentran en unión libre, sin una pareja estable. El resto corresponde en un 25% a solteras, 20% a casadas, 2% a divorciadas y 4% a mujeres en noviazgo. (p. 135)
- Amengual *et al.* (2016) señalan un porcentaje alto de solteras (85,6%). Solo el 12,1% estaba casada y el 2,3 estaba divorciada. (p. 5)
- Bastianelli *et al.* (2016) refieren que el estado civil de estas mujeres corresponde principalmente a solteras (91,5%). Sobre el resto de datos, un 4% de las mujeres se encuentran casadas, un 1% son divorciadas y un 3,6% se desconoce. (p. 2)

Con base en estos 3 estudios se puede decir con claridad que las usuarias de anticoncepción de emergencia suelen ser en su mayoría mujeres solteras y/o en unión libre tomando en cuenta el hallazgo de Alas *et al.* (2016); sin embargo, ya que en los otros 2 estudios no se habla del todo sobre esta opción de estado civil, se puede suponer que en estas investigaciones las mujeres en

unión libre fueron incluidas dentro el grupo de solteras. En la Figura 15 se puede apreciar de forma gráfica la cuantiosa diferencia existente entre las mujeres solteras que solicitan la AE y las mujeres casadas y divorciadas. Para efectos de equidad entre los datos comparativos, en los porcentajes de Alas *et al.* (2016) se incluyeron los valores de mujeres con noviazgo y unión libre dentro de la categoría de solteras.

Estos hallazgos no tienen una clara explicación establecida; sin embargo es probable que las mujeres solteras lleguen a solicitar la AE más seguido en comparación con las mujeres casadas y divorciadas debido a que, en ausencia de una pareja estable, muchas consideran que no es necesario o rentable utilizar anticoncepción de uso regular y por ende, al presentarse un acto de relación sexual (los cuales generalmente no son planeados) carecen de un método de anticoncepción en el momento que la proteja. Es entonces cuando cobra especial relevancia la AE con el fin de brindar a estas mujeres una segunda oportunidad para evitar embarazos no deseados.

Figura 15. Estado civil de las usuarias de AE según los estudios revisados



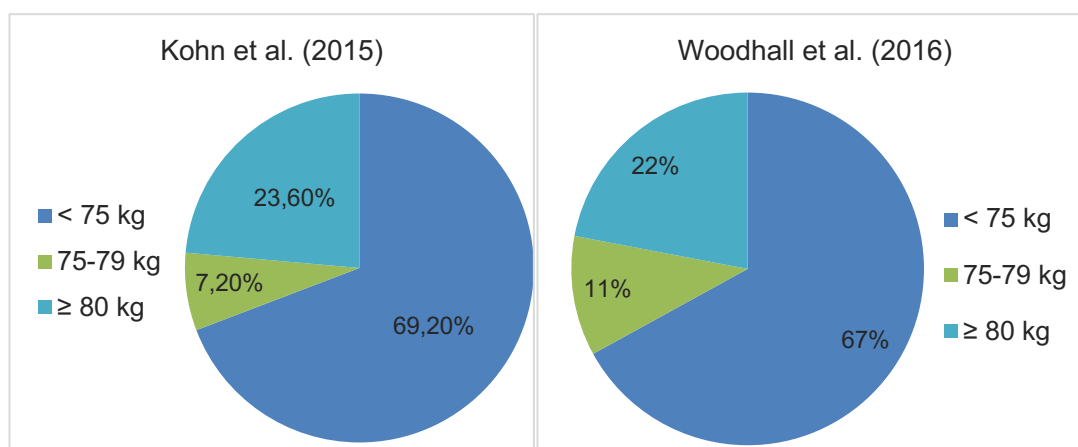
Nota: Gráfica de elaboración propia, 2020.

Al recapitular sobre el aspecto específico del peso, solo 2 publicaciones fueron capaces de brindar información:

- Kohn *et al.* (2015) constataron rangos de peso entre 75-400 lb (es decir, entre 34 y 181 kg aproximadamente) con una media de 154.4 lb (70 kg). Además, aproximadamente un tercio (30.8%) de la población de estudio pesaba ≥ 165 lb (75 kg), incluyendo a las mujeres que pesaban ≥ 176 lb (80 kg) correspondiente al 23.6%. (p. 471)
- Woodhall *et al.* (2016) encontraron que entre las usuarias que utilizaron la AE, el 11% tenía un peso corporal >75 kg y el 22% tenía un peso corporal >80 kg. (p. 234)

Al comparar los hallazgos de ambos estudios se puede apreciar que sus resultados son muy similares a pesar de pertenecer a países diferentes (Estados Unidos e Inglaterra respectivamente). Estos artículos muestran, en cuanto al peso corporal, que el perfil de las usuarias de levonorgestrel suele ser principalmente el de una mujer con una categoría de peso menor a 75 kg. Sin embargo, una importante cantidad de mujeres presentan pesos corporales >75 kg, en donde se ha estimado que el LNG podría surtir un menor efecto anticonceptivo, y de estas, una cantidad aún mayor presenta pesos superiores a los 80 kg, donde se ha estimado que el efecto del LNG podría llegar a ser nulo. Estos datos se pueden observar gráficamente en la Figura 16.

Figura 16. Distribución de peso entre pacientes que utilizan anticoncepción de emergencia en los estudios revisados



Nota: Gráficas de elaboración propia, 2020.

En cuanto al índice de masa corporal, fueron 2 estudios los encargados de brindar la información correspondiente:

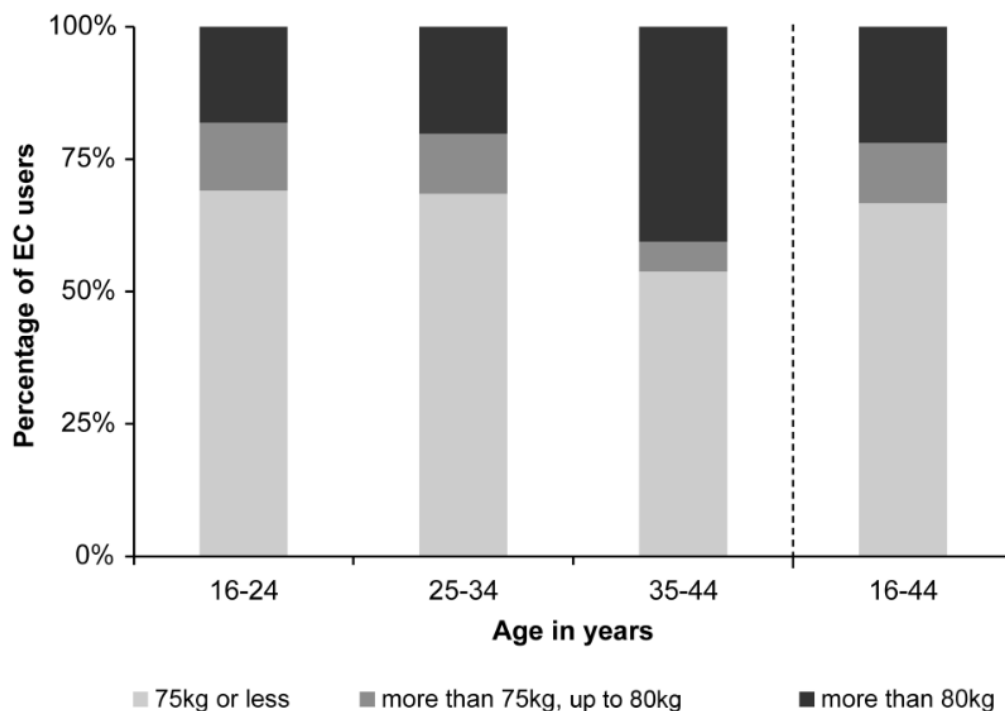
- Kohn *et al.* (2015) encontraron entre su población de estudio que el índice de masa corporal varió de 15 a 59 con una media de 26.1 kg/m². Las estimaciones brutas de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad para la población del estudio mostraron que el 46,1% de la población se clasificaría con sobrepeso (23,9%) u obesidad (22,2%). (pp. 471-472)
- Stowers y Mestad (2019) mostraron que el IMC medio en su población de estudio fue de 27.5 kg/m² y entre las mujeres que usaban LNG, el 29.8% informó un IMC $\geq$ 26 kg/m², lo que dejaría a solo el 70,2% de las usuarias de LNG como AE dentro del rango efectivo para este medicamento. (p. 2)

Tal como se puede ver al comparar ambos estudios, el promedio de IMC de las mujeres que utilizan la AE resultó en cifras muy similares, siendo para ambas investigaciones valores en rango de sobrepeso (26.1 vs 27.5 kg/m²). Sin embargo, Kohn *et al.* (2015) estimaron que existe un elevado porcentaje de mujeres con IMC $\geq$ 26 kg/m² (46,1%), mientras que Stowers y Mestad (2019) apuntaron a que solo 29.8% se presenta en rangos de sobrepeso u obesidad. Estas variaciones en los hallazgos pueden ser resultado de variedad de factores, como por ejemplo los criterios de inclusión y exclusión entre las mujeres por elegir para ambos estudios, el lugar o región específica del país en el que se realizaron los estudios, la diferencia entre años de publicación existente entre ambas investigaciones y el uso de datos autoinformados por parte de las pacientes, en donde cifras como el peso, la altura y el uso reciente de la AE podrían no ser un informe 100% fidedigno. Por ejemplo, el peso corporal percibido es a menudo menor que el peso corporal medido. Este sesgo de información puede subestimar el verdadero número de mujeres que estarían siendo afectadas ante el panorama de una menor efectividad del levonorgestrel como AE en casos de mayor IMC.

Cabe resaltar en este apartado que Kohn *et al.* (2015) menciona en su artículo la existencia de un patrón de aumento del peso e IMC con la edad, de modo que las mujeres mayores tenían en promedio un mayor peso e IMC. Por desgracia no se brinda información extra respecto a este hallazgo y los datos numéricos no fueron desarrollados. Sin embargo, a pesar de que los autores Woodhall *et al.* (2016) no mencionan algo de esto al respecto, se presenta en su trabajo la figura 17, donde es notoria que la proporción de mujeres que presentaron pesos superiores a los 80 kg fue

mayor en los rangos de edad entre los 35 y 44 años, situación que apoya y da credibilidad a los hallazgos de Kohn *et al.* (2015) mencionados en el parrafo anterior.

Figura 17. Peso corporal de las usuarias de anticoncepción de emergencia por grupo de edad



Nota: Woodhall et, 2016, p. 234

A su vez, este panorama de aumento del peso e IMC con la edad se vuelve alarmante para los profesionales de salud, pues debe recordarse que la edad materna avanzada (35 años o más) es un importante factor de riesgo para desarrollar complicaciones durante el embarazo y suele estar asociada, además, a problemas de enfermedades preexistentes. Por ende, averiguar sobre la posible falla terapéutica del LNG como AE en casos de alto peso e índice de masa corporal cobra mayor relevancia en este grupo de edad para prevenir embarazos no deseados, pues si existiera una falla anticonceptiva no solo se estaría exponiendo a estas pacientes a un embarazo con complicaciones obstétricas debidas a la obesidad, sino que además, se le sumarían los posibles riesgos que conlleva una edad materna avanzada.

En resumen, un total de 6 artículos fueron discutidos en este apartado comparando los resultados más importantes para delimitar el perfil sociodemográfico de las pacientes que utilizan

la AE. Se encontró que la usuaria de anticoncepción de emergencia suele ser una mujer joven, alrededor de su segunda década de vida, soltera y por ende sin una pareja estable, cuya ocupación más común es la de estudiante, especialmente al grado universitario, y que por ende carece de trabajo remunerado con ingreso económico estable. Su razón de búsqueda principal para la AE suele ser la falla del condón o la ausencia total de un método anticonceptivo durante las relaciones sexuales y el empleo del método tiene a ser dentro de las 72 horas recomendadas en la etiqueta del medicamento. Además su peso corporal comúnmente es menor a los 75 kg; pero podría fácilmente presentar un IMC en rangos de sobrepeso, con una tendencia al alza en ambos parámetros conforme aumenta la edad.

Para todos los estudios aquí analizados es notorio que el punto fuerte de estas investigaciones incluye el uso de grandes datos estadísticamente representativos. Sin embargo, también tienen variables que podrían llevar a márgenes de error en los resultados, por lo que no se puede asegurar a ciencia cierta que los datos encontrados en este trabajo de graduación sean generalizables a nivel mundial. Además, en diferentes partes del mundo varía la prevalencia del sobrepeso y la obesidad, al igual que el uso de la AE con LNG por diferencias en la accesibilidad. Por ende, los hallazgos obtenidos en esta categoría de análisis son solo una aproximación a la realidad hecha con los datos que se tienen hasta el momento y no representan la verdad absoluta a escala mundial. Por ello, si se desea conocer el perfil característico de las mujeres que emplean la AE con LNG de un lugar específico se sugiere realizar nuevas investigaciones.

Categoría 2. Peso e IMC como determinantes de la efectividad del levonorgestrel

Tal como se mencionó con anterioridad, en el pasado surgieron estudios que informaron por primera vez la influencia negativa que podrían tener el peso e IMC aumentados, en la eficacia del LNG como anticonceptivo de urgencia. Esto también ocurrió con el UPA; sin embargo, el fallo terapéutico fue más pronunciado para el LNG (tuvo mayores tasas de embarazo). Al tomar en cuenta esto, aunado a la mayor accesibilidad del medicamento, se vuelve relevante, pues implicaría como consecuencia en la práctica clínica que se podría llegar a disponer de menos opciones de AE para las mujeres con sobrepeso u obesidad (población de riesgo obstétrico donde la planificación familiar cobra especial importancia).

Sin embargo, ninguno de los estudios realizados hasta ese momento había sido diseñado específicamente para explorar el efecto del peso o IMC en la efectividad de la AE, sino que los hallazgos encontrados al respecto fueron incidentales. Dado que el acceso oportuno a la AE se reconoce como un componente importante de la salud reproductiva de una mujer, surge la necesidad de explorar más a fondo un posible efecto del peso y/o IMC en la eficacia del LNG como AE para determinar si realmente existe una correlación directa con el fracaso del método.

Una manera útil y eficaz de corroborar o rechazar esta información, es mediante el diseño de estudios comparativos que agrupen a las usuarias del LNG en categorías de peso e IMC para posteriormente analizar las tasas de embarazos entre estos grupos. Cuanto más sustantiva sea la base de información que se analice, mejor será la posición para ofrecer un asesoramiento y tratamiento clínico de calidad con respecto a la AE a las mujeres con sobrepeso y obesidad.

Por ejemplo, en la investigación de Gemzell, Kardos y Von Hertzen (2015) se analizó la información de 5812 mujeres provenientes de datos agrupados en tres ensayos clínicos aleatorizados realizados por la OMS. Se registra un total de 56 casos de embarazo después del uso de LNG (con un retraso del tratamiento de no más de 72 horas) y la efectividad anticonceptiva general fue alta con un riesgo de embarazo entre 0,57% y 1,8%. El peso o IMC elevados no se confirmaron como factores que aumentarían el riesgo de embarazo. (p. 4)

Sin embargo, cabe resaltar que entre los 5 artículos utilizados para esta categoría de análisis, la investigación de Gemzell *et al.* (2015) fue la única que descartó la hipótesis de pérdida de eficacia en la AE con LNG ante mujeres con un IMC o peso corporal altos. Esto puede deberse a una limitación importante que presenta el estudio, pues los rangos de alto peso e IMC estaban escasamente poblados en comparación con el resto de las categorías del conjunto de datos analizados. De esta forma no todos los grupos comparativos son estadísticamente significativos y los intervalos de confianza son amplios, por lo que se pueden poner en duda los resultados obtenidos.

Por el contrario, Kapp *et al.* (2015) encontraron mediante el análisis de 1731 mujeres incluidas en dos ensayos comparativos aleatorios, que existe consistentemente un mayor riesgo de embarazo después de la AE con LNG entre las mujeres con mayor peso e IMC. Los resultados mostraron que en las mujeres con pesos corporales más altos, particularmente más allá de los 75

kg, el LNG es menos efectivo. Se observa, incluso, tasas de embarazo similares a las esperadas en ausencia de anticoncepción. En cuanto al IMC, se encontró un aumento abrupto en las tasas de embarazo alrededor de los 26 kg/m². (p. 102)

Tabla 7. Tasa de embarazo después del LNG como AE según categorías de peso

	Peso (kg)				
	<55	55-65	65-75	75-85	≥85
N total	349	608	426	155	193
N embarazos	3	8	6	10	11
Tasa de embarazos	0.9%	1.3%	1.4%	6.4%	5.7%
95% IC	0.2 – 2.5	0.63 - 2.6	0.5 – 3.0	3.1 -11.5	2.9 – 10.0

Nota: Traducido de Kapp et al, 2015, p. 101.

Tabla 8. Tasa de embarazo después del LNG como AE según categorías de IMC

	IMC (kg/m ²)				
	<20	20-25	25-30	30-35	≥35
N total	249	873	367	149	93
N embarazos	4	11	9	10	4
Tasa de embarazos	1.61%	1.26%	2.45%	6.71%	4.30%
95% IC	0.44%- 4.06%	0.63%- 2.24%	1.12%- 4.60%	3.26%-11.99%	1.18%-10.64%

Nota: Traducido de Kapp et al, 2015, p. 101.

Similar a estos resultados, la investigación de Jatlaoui y Curtis (2016) mostró que las mujeres obesas (con IMC ≥ 30 kg/m²) que utilizaron LNG como AE tuvieron un riesgo de embarazo 4,4 veces mayor en comparación con las mujeres de categoría de IMC normal/bajo peso (IMC <25 kg/m²). Con respecto al peso, se encontró que en los sujetos a los que se administró el LNG las tasas de embarazo aumentaron dramáticamente en el grupo de mujeres entre los 75 y 80 kg. (p. 5)

Según estimaciones, el riesgo general esperado de embarazo después de una relación sexual sin protección ni tratamiento con AE es del 5,6%. En el estudio de Jatlaoui y Curtis (2016) se observó que con un peso aproximado de 80 kg, la tasa de embarazo se elevó por encima del 6% (probabilidad de embarazo similar a la estimada sin anticoncepción), mientras que con un peso

menor a los 75 kg la tasa de embarazo fue inferior al 2%. Para las mujeres obesas que tomaron LNG, el riesgo observado fue del 5,8%; esto podría sugerir que el LNG puede no ser eficaz para las mujeres con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. (p. 1)

Otro de los estudios en donde se evidencia una menor efectividad del LNG a mayores índices de peso y masa corporal, es el realizado por Festin, Peregoudov, Seuc, Kiarie y Temmerman (2017), en el cual se revisaron los datos de 6873 mujeres de cuatro ensayos clínicos aleatorizados realizados por la OMS a las cuales se les administró 1,5 mg de LNG para AE (como dosis única o en dos dosis) hasta 120 h después de un acto sexual sin protección. Los análisis agrupados demostraron que sí existe una disminución del efecto del LNG entre las mujeres obesas en comparación con las mujeres con niveles normales de IMC. (p. 50)

Tabla 9. Análisis de la combinación de cuatro estudios de la OMS que analizan el número de embarazos y las tasas de embarazo con LNG

Variable (all four studies)	Number of pregnancies	Number of women	Pregnancy Rate (%)	Odds ratio (95%C.I.)
BMI (< 25) kg/m^2	68	5428	1.25	1.00 (Ref)
[25–30) kg/m^2	7	1140	0.61	0.96 (0.42–2.21)
[30 ++) kg/m^2	6	295	2.03	8.27 (2.70–25.37)

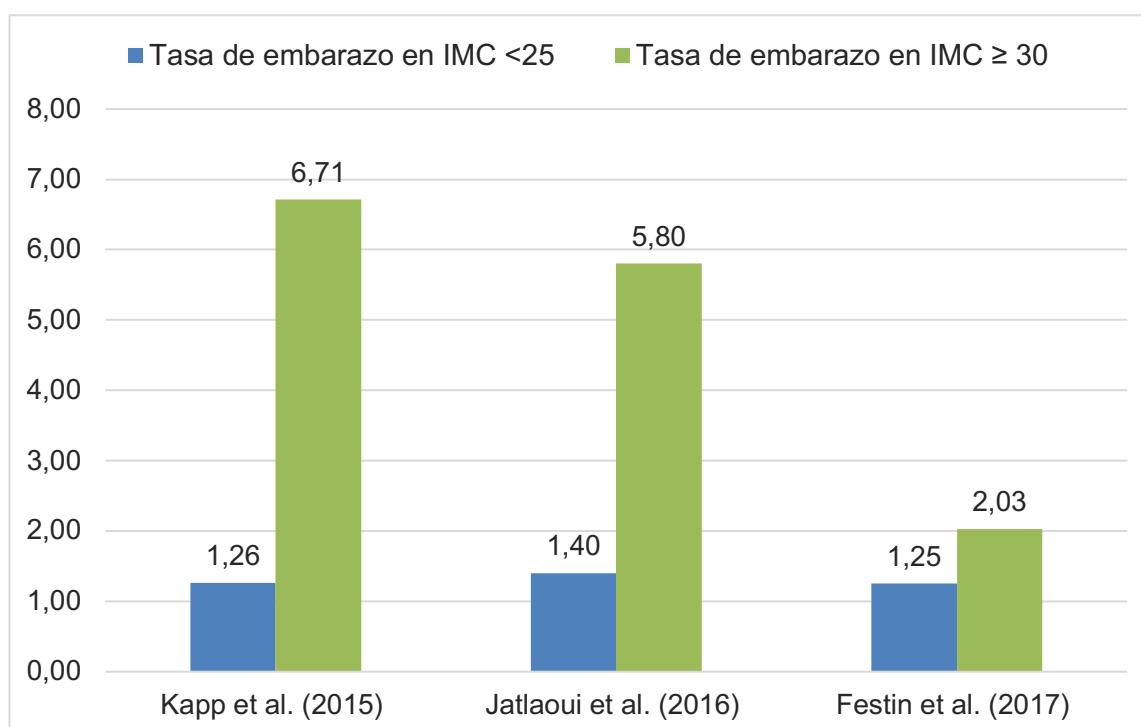
Nota: Festin et al, 2017, p. 53.

Sin embargo, es importante mencionar que la tasa global de embarazo fue baja, 1,2%. En lo que respecta a las categorías de alto peso e IMC definidas, las tasas de embarazos también continuaron siendo bajas y están por debajo del 3%, que corresponden al 0,7% para las que pesaban más de 80 kg y una tasa de embarazo del 2,0% para las mujeres con IMC en rango de obesidad. (Festin *et al.*, 2017, p. 50)

Por lo tanto, ante sus hallazgos, Festin *et al.* (2017) mencionan que al seguir siendo baja la tasa de embarazo en las distintas categorías para las usuarias tanto de LNG como AE, la provisión de LNG no debe restringirse en ninguna categoría de peso o IMC según estos datos. Si bien puede haber otras opciones, el LNG sigue siendo el fármaco más disponible para la AE. (p. 54)

Esto quiere decir que, a pesar de haberse encontrado una disminución de la eficacia en mujeres con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o con pesos superiores a los 75 kg en los 3 estudios mencionados con anterioridad, los resultados de Festin *et al.* (2017) indican que el efecto del LNG es aceptable, pues las tasas de embarazos siguen siendo bajas, y se encuentran por debajo del 3%; situación opuesta a lo encontrado por Kapp *et al.* (2015) y Jatlaoui *et al.* (2016) quienes observaron que la probabilidad de embarazo en estas mujeres es similar a la estimada sin anticoncepción, por lo que el efecto del LNG prácticamente nulo. Para ilustrar esto, la comparación de las tasas de embarazo entre estos 3 estudios que aseguran menor eficacia del LNG en casos de obesidad se puede ver de manera gráfica en la Figura 18.

Figura 18. Comparación de tasas de embarazo entre estudios que aseguran menor eficacia del LNG en obesidad



Nota: Gráfica de elaboración propia, 2020.

Otra manera de verificar la efectividad del LNG entre pacientes de peso normal y obesas es mediante la creación de estudios que comparen y analicen los efectos del LNG en la ovulación, posterior a su administración en mujeres categorizadas según IMC. Únicamente se encontró un estudio que evalúa la efectividad del medicamento desde esta perspectiva.

En el estudio de Natavio, Nelson, Segall y Stanczyk (2018) se administraron 1,5 mg de LNG oral el día 8 del ciclo menstrual a un total de 24 pacientes (9 de peso normal y 15 obesas) para posteriormente medir los niveles séricos de progesterona y hormona luteinizante. En general, siete participantes (29%) ovularon después de la administración oral de 1,5 mg de LNG; las tasas de ovulación fueron similares entre los grupos (33% de peso normal frente a 27% de usuarias obesas). Entre las que ovularon en el grupo de peso normal, dos de cada tres (67%) experimentaron un retraso en la ovulación; entre las que ovularon entre las mujeres obesas, ninguna participante (0 de 4) experimentó un retraso en la ovulación. (p. 359)

En otras palabras, dentro de esta pequeña muestra de estudio, la proporción de mujeres que ovularon con LNG fue similar tanto en mujeres obesas como normopeso. Sin embargo, aunque no es estadísticamente significativo, una mayor proporción de pacientes de peso normal experimentaron un retraso en la ovulación en comparación con las mujeres obesas. Al tomar en cuenta los hallazgos de estudios discutidos anteriormente, donde las tasas de embarazo son mayores en mujeres obesas, este estudio de Natavio *et al.* (2018) podría explicar que ese mayor riesgo pueda deberse a un fallo del LNG para retrasar la ovulación en las mujeres con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

En resumen, de los 5 artículos aquí discutidos uno descarta la existencia de mayores tasas de embarazo en casos de alto peso e IMC al utilizar LNG como AE, y tres estudios aseguran que con la administración del LNG hay mayores tasas de embarazo entre las mujeres obesas en comparación con las mujeres de IMC normal, al igual que sugieren menores tasas de embarazo en usuarias con peso $<75 \text{ kg}$ que en aquellas con pesos por encima de los 75-80 kg. Por último, un artículo confirma mayor proporción de retraso en la ovulación con la toma de LNG en pacientes con $IMC <25 \text{ kg/m}^2$ en comparación con las mujeres de $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Por lo tanto, tal como se puede observar los resultados son variables, aunque en términos generales apuntan hacia una tendencia de la disminución del efecto del LNG como AE en caso de ser utilizado en mujeres con altos índices de peso y masa corporal.

Esta heterogeneidad en los datos resultantes puede deberse a la existencia de varias limitantes en los estudios. En primer lugar (a excepción de la publicación realizada por Natavio *et al.* [2018]), todos estos estudios son el resultado de análisis exploratorios realizados con datos de otras investigaciones no diseñadas para estratificarse según el peso o el IMC de los pacientes o para evaluar su impacto en la eficacia de la AE con LNG. Por esta razón se llega al segundo

inconveniente: a pesar de ser estudios con grandes muestras poblacionales representativas de diferentes partes del mundo, hubo un número relativamente pequeño de mujeres en los subgrupos de alto peso e IMC; es por ello que en estas categorías se pueden apreciar intervalos de confianza más amplios. En tercer lugar, en algunos estudios existen factores confusos que podrían llegar a interferir con los resultados, ya que por ejemplo, en ciertos estudios el levonorgestrel se administró en más de 72 horas después del UPI, se tuvieron más actos de relaciones sexuales después de la AE y/o se obtuvieron datos autoinformados del peso y altura por parte de las pacientes, lo que pudo provocar inexactitud en los datos.

Por lo tanto, hasta el momento solo hay evidencia débil de ensayos clínicos que sugieren que la obesidad puede resultar en un fracaso clínico del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia ante mayores índices de peso y masa corporal, y a pesar de las limitantes que tienen estas investigaciones, al ser los únicos estudios publicados sobre el tema hasta el momento, estos resultados pueden verse como generadores de hipótesis que idealmente se confirmarían en otros conjuntos de datos contemporáneos.

Categoría 3. Diferencias farmacocinéticas en mujeres con IMC normal vs aumentado

Como ya se observó, debido a que existen diferentes estudios que sugieren una menor efectividad del LNG como AE en mujeres con alto peso/IMC, y en vista de que se desconoce el posible mecanismo por el cual ocurre este fenómeno, surgió la imperiosa necesidad de evaluar lo que sucede con el fármaco en el organismo de mujeres obesas.

Edelman, Cherala, Blue, Erikson y Jensen (2016) mencionan en su artículo que es probable que esto ocurra por diferencias en la farmacocinética (PK) del LNG y no a la adherencia del paciente, dado que la AE suele ser una terapia de dosis única. Se ha demostrado que la obesidad afecta negativamente a la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados que contienen LNG y etinilestradiol, en particular la vida media y el aclaramiento; estos, a su vez, provocan un retraso en la consecución de los niveles máximos de concentración y el estado estacionario. Como el perfil farmacocinético del LNG como AE es similar al de los anticonceptivos orales basados en LNG (solo que a una magnitud mayor debido a las diferencias en la dosis), es probable que estos cambios expliquen el fracaso observado en esas usuarias, ya que es posible que la AE dependa de lograr rápidamente un nivel máximo en un momento crítico antes del pico de LH. (p. 53)

Debido a la seguridad de las progestinas, incluso en dosis más altas, muchos proveedores de atención médica y paneles de expertos han recomendado que las mujeres obesas tomen el doble de la dosis de LNG como AE para aumentar la efectividad del método. Aunque esta estrategia es una que se usa comúnmente en farmacoterapéutica, actualmente no hay evidencia que respalde este enfoque para los usuarios obesos de AE. Por estas razones, Edelman *et al.* (2016) realizaron un estudio con el fin de determinar si existen diferencias en la PK del LNG como AE en usuarias de IMC obesas y normales, y probar si el aumento de la dosis de LNG en mujeres obesas incrementa los niveles de LNG total y libre. (p. 53)

Los resultados de este estudio mostraron que la concentración sérica máxima (C_{máx}) total de LNG para los sujetos obesos después de administrar 1 dosis de AE (representado como AEx1 en la tabla 10) fue significativamente menor (5,57 ng/mL) en comparación con los sujetos con un IMC normal (10,3 ng/mL). Sin embargo, cuando los sujetos obesos recibieron el doble de la dosis de AE (AEx2), se observó un aumento significativo en la C_{máx} de LNG (10,5 ng/mL) que se aproximaba a la C_{máx} de un usuario de AEx1 con IMC normal. El área bajo la curva (AUC) 0-2,5 h total calculado mostró un patrón similar. (Edelman *et al.*, 2016, p. 54)

En otras palabras, el estudio de Edelman *et al.* (2016) demostró que la obesidad afecta de manera negativa tanto la C_{máx} como el AUC del LNG, por lo que estas mujeres están expuestas a concentraciones más bajas del medicamento. De hecho, estos niveles en obesas (con 1 dosis estándar) son aproximadamente un 50% menores que los de las usuarias de IMC normal. Además, se respalda que la simple intervención de duplicar la dosis en mujeres obesas puede ser una estrategia eficaz para corregir los cambios farmacocinéticos del LNG relacionados con la obesidad.

Tabla 10. Parámetros PK de exposición en mujeres obesas y con IMC normal

	AEx1 Obesidad	AEx1 Normal	AEx2 Obesidad
C _{max} , total (ng/mL)	5.57 ± 2.48 ^a	10.30 ± 2.47	10.52 ± 2.76
C _{max} , libre (ng/mL)	0.065 ± 0.038	0.089 ± 0.033	0.126 ± 0.025
AUC 0-2.5 h, total (h*ng/mL)	9.05 ± 4.95	17.62 ± 5.89	16.90 ± 5.07
AUC 0-2.5 h, libre (h*ng/mL)	0.096 ± 0.056	0.145 ± 0.054	0.196 ± 0.044

^a los datos representan la media ± S.D. de n=5 mujeres.

Nota: Traducido de Edelman *et al.*, 2016, p. 55.

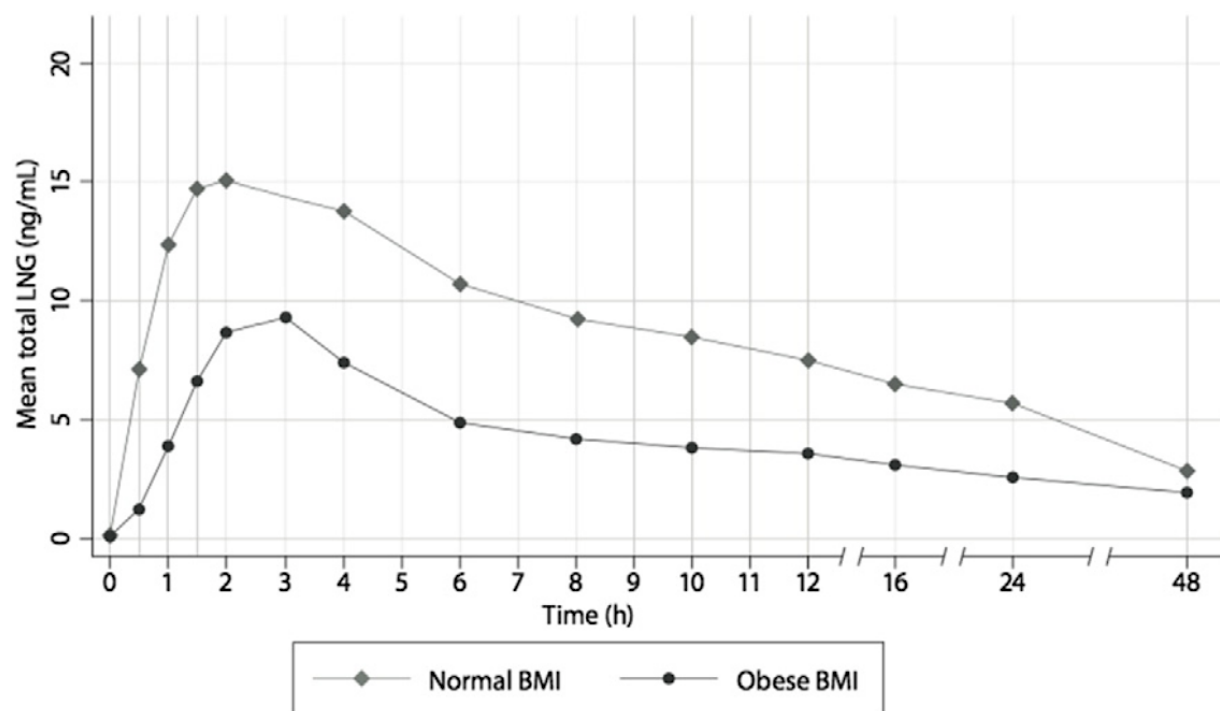
Estos hallazgos son similares a los encontrados por Praditpan *et al.* (2017). Tal como se puede observar en la tabla 11, en su estudio se encontró que las mujeres con IMC normal y obesas tenían diferencias en todos los parámetros farmacocinéticos del LNG como AE. En particular, entre las mujeres con IMC en rango de obesidad, el AUC 0-24 y la $C_{\max}$ medios fueron solo la mitad de los observados en mujeres con IMC normal (AUC 0-24: 100,8 vs 208,5 ng*h/mL y $C_{\max}$: 10.8 vs 18.2 ng/mL). La Figura 19 ilustra la diferencia del AUC 0-48 del LNG total entre ambos grupos. La diferencia es similar al comparar el LNG libre calculado. El tiempo hasta la concentración máxima ($T_{\max}$) del LNG fue posterior entre las mujeres obesas, y su vida media ($t_{1/2}$) fue más larga en comparación con mujeres de IMC normal ($T_{\max}$: 3 h vs 2 h; $t_{1/2}$: 50.4 h vs 27 h). (p. 3)

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos del LNG como AE en mujeres con IMC normal y obesas (n=32)

	Total LNG		
Parameters ^b	Normal	Obese	p Value ^c
AUC (ng*h/mL)			
0-4 h	51.6 [23.7]	26.6 [16.5]	<.01
0-24 h	208.5 [74.2]	100.8 [35.8]	<.01
0-48 h	312.8 [134.6]	153.7 [46.0]	<.01
C _{max} (ng/mL)	18.2 [8.3]	10.8 [8.0]	<.01
T _{max} (h) ^d	2.0 [2.0]	3.0 [1.0]	.04
t _{1/2} (h) ^d	27.0 [9.6]	50.4 [11.7]	<.01
V _d (mg/mL) ^d	186.9 [80.1]	709.9 [492.7]	<.01
Cl (L/h) ^d	4.8 [1.9]	9.8 [3.0]	<.01
Calculated free LNG			
AUC (ng*h/mL)			
0-4 h	0.032 [0.012]	0.020 [0.011]	<.01
0-24 h	0.129 [0.025]	0.074 [0.021]	<.01
0-48 h	0.193 [0.056]	0.113 [0.027]	<.01
C _{max} (ng/mL)	0.011 [0.005]	0.008 [0.007]	<.01

Nota: Praditpan et al, 2017, p. 4.

Figura 19. Curva de concentración de LNG frente a tiempo en mujeres con IMC normal y obesas



Nota: Praditpan et al, 2017, p. 4.

Por otra parte, el artículo publicado por Natavio *et al.* (2016) también apoya los hallazgos de las investigaciones mencionadas anteriormente, pues en su estudio se encontró que en comparación con los sujetos de IMC normal, la $C_{m\acute{a}x}$ total de levonorgestrel fue menor en sujetos obesos (11,4 frente a 15 ng/mL). Para los sujetos extremadamente obesos ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), la $C_{m\acute{a}x}$ fue la más baja de los tres grupos (9,44 ng/mL). El AUC del levonorgestrel calculado mostró resultados similares, siendo para sujetos extremadamente obesos (164,4 ng/mL/h) más bajo que los niveles observados entre mujeres obesas (186,3 ng/mL/h) y con IMC normal (347,2 ng/mL/h). El $T_{m\acute{a}x}$ de LNG fue similar en los tres grupos de IMC (medianas: 2, 2.5 y 2 h). (p. 418)

Por último, el estudio realizado por Natavio *et al.* (2019) demuestra que después de la toma del AE de LNG, las métricas medias totales de LNG fueron más bajas en los grupos obesos y extremadamente obesos en comparación con los normales ($C_{m\acute{a}x}$: 10.5 y 10.5 vs 16.2 ng/mL respectivamente; AUC: 208 y 197 versus 360 h×ng/mL respectivamente). La $C_{m\acute{a}x}$ media de LNG biodisponible fue menor en obesos (7,03 ng/mL) y extremadamente obesos (7,53 ng/mL) en

comparación con el IMC normal (9,39 ng/mL). Los valores medios de AUC de LNG biodisponible fueron más bajos en obesos y extremadamente obesos en comparación con los normales (131,6 y 127,5 frente a 185,0 h×ng/mL). Los valores de vida media fueron significativamente más largos para los sujetos obesos cuando se basaron tanto en el LNG total (41 y 46 frente a 30 h) como libre (59 y 70 frente a 37 h). (p. 4)

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos de LNG total y libre para cada grupo de IMC

Parameters (U)	Normal BMI n=10	Obese BMI n=11	Extremely obese BMI n=5
Total LNG			
<i>C_{max}</i> (ng/mL)	16.2 (2.8)	10.5 (2.8)	10.5 (1.9)
<i>T_{max}</i> (h)	2.5 (2.0–3.0)	2.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)
<i>AUC</i> (h × ng/mL)	360.1 (109.3)	208.1 (87.0)	197.8 (26.5)
<i>t</i> _{1/2} (h)	29.7 (10.6)	41.0 (13.6)	46.4 (6.6)
<i>V_{ss}</i> (L)	162.2 (54.6)	404.7 (140.2)	466.4 (39.6)
<i>MRT</i> (h)	39.0 (13.4)	52.5 (17.9)	62.3 (9.6)
<i>CL</i> (L/h)	4.48 (1.19)	8.51 (3.71)	7.70 (1.09)
Calculated free LNG			
<i>C_{max}</i> (ng/mL)	0.337 (0.079)	0.255 (0.061)	0.281 (0.084)
<i>T_{max}</i> (h)	2.5 (2.0–3.0)	2.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)
<i>AUC</i> (h × ng/mL)	8.07 (3.29)	6.81 (2.92)	6.51 (1.79)
<i>t</i> _{1/2} (h)	36.8 (20.2)	59.0 (22.3)	69.6 (30.1)
<i>V_{ss}</i> (L)	8664 (2511)	18,013 (4907)	20,844 (4597)
<i>MRT</i> (h)	49.0 (27.8)	79.9 (32.3)	94.1 (43.4)
<i>CL</i> (L/h)	206.9 (64.6)	258.9 (110.8)	245.7 (71.7)

Pk parameters include maximum concentration (*C_{max}*), the time to *C_{max}* (*T_{max}*), the area under the concentration versus time curve (*AUC*), half-life (*t*_{1/2}), clearance (*CL*), mean residence time (*MRT*), and volume of distribution at steady-state (*V_{ss}*).

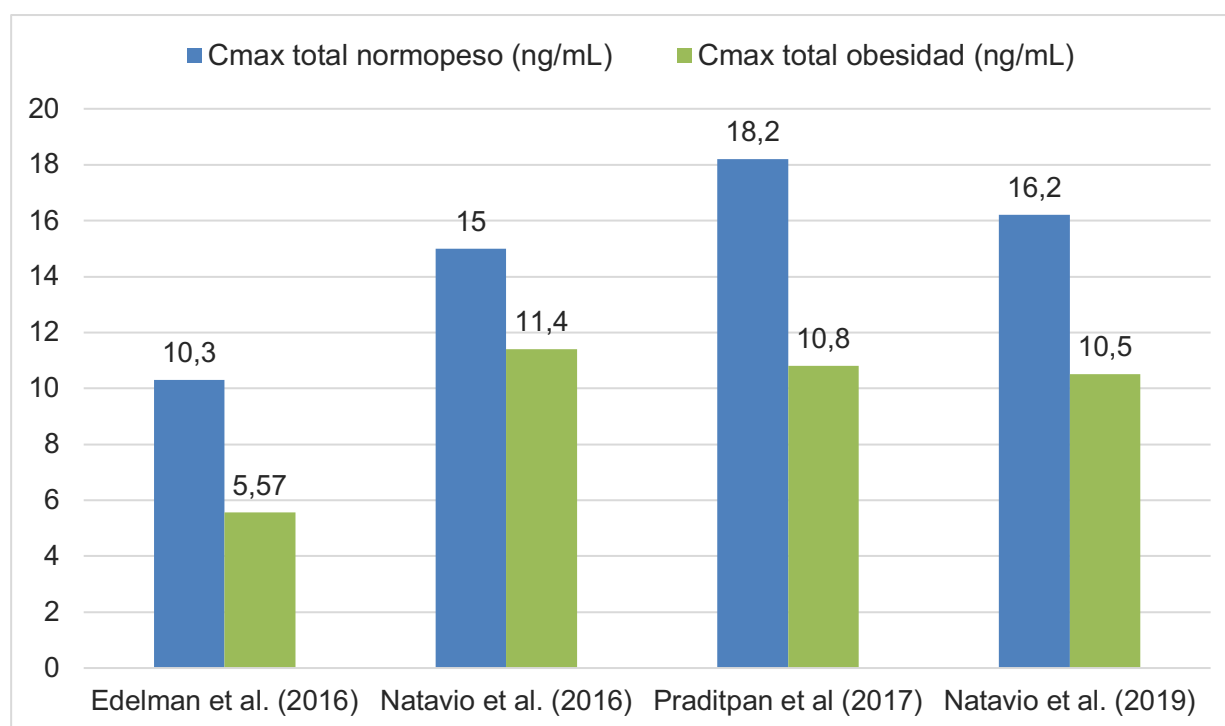
Values are reported as arithmetic mean (SD); *T_{max}* is reported at median (Q1-Q3).

Nota: Natavio et al, 2019, p. 4

En resumen, se exponen en esta tercera categoría de análisis los resultados más relevantes obtenidos de un total de 4 artículos científicos que tratan sobre las diferencias farmacocinéticas del LNG como anticonceptivo de urgencia entre mujeres obesas y no obesas. Todos estos artículos midieron variedad de parámetros en suero en intervalos de tiempo establecidos posteriormente a la administración de LNG a una dosis única de 1.5 mg. Cada uno de los estudios concuerda en que la obesidad genera alteraciones negativas en la farmacocinética del levonorgestrel, especialmente en lo que respecta a los datos de *C_{max}* y *AUC*.

Sobre la $C_{\text{máx}}$ total, en los 4 artículos se brindó la información correspondiente. Al comparar los niveles obtenidos en mujeres de IMC normal de cada estudio, Natavio *et al.* (2016), Praditpan *et al.* (2017) y Natavio *et al.* (2019) consiguieron valores promedio similares, y la cifra menor es de 10,3 ng/mL que corresponde al estudio de Edelman *et al.* (2016). Todos los datos de $C_{\text{máx}}$ total en obesas fueron considerablemente inferiores en comparación con los de mujeres normopeso. Edelman *et al.* (2016) y Praditpan *et al.* (2017) refirieron mayores diferencias, pues las cifras en obesas corresponden a casi la mitad de los valores obtenidos de las usuarias con IMC normal. Todo esto puede observarse de manera gráfica en la figura 20.

Figura 20. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de C_{max} total del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados



Nota: Gráfica de elaboración propia, 2020.

Solo 3 de los estudios brindaron información con respecto a la $C_{\text{máx}}$ libre del fármaco. En ellos se encuentra que las cifras del medicamento son menores en pacientes con IMC mayor o igual a 30 kg/m². Sin embargo, tal como se puede observar en la Tabla 13, estas diferencias no fueron tan significativas entre ambos grupos de mujeres. Aún así, cabe mencionar que para la obtención de estos datos únicamente Edelman *et al.* (2016) midieron directamente los parámetros farmacocinéticos del levonorgestrel libre, mientras que Praditpan *et al.* (2017) y Natavio *et al.*

(2019) los estimaron a partir de la concentración total de levonorgestrel y el nivel de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), la cual fue medida (registrando menores cifras en obesas). Esta diferencia en la medición de datos puede terminar resultando en inexactitudes.

Tabla 13. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de Cmax libre del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados

Estudio	Cmax libre normopeso (ng/mL)	Cmax libre obesidad (ng/mL)
Edelman et al. (2016)	0,089	0,065
Praditpan et al. (2017)	0,011	0,008
Natavio et al. (2019)	0,337	0,225

Nota: Tabla de elaboración propia, 2020.

De igual forma se ofrece información por parte de los 4 artículos con respecto al área bajo la curva (AUC) total. Debe recordarse que este parámetro hace referencia a la concentración plasmática de un medicamento frente a un intervalo de tiempo definido. Tal como se puede observar en la tabla 14, el AUC de todas estas investigaciones demostraron que existen importantes diferencias de concentración del fármaco entre los grupos poblacionales. Siempre es inferior el valor del AUC total en las mujeres obesas comparado con aquellas de IMC normal, sin importar el intervalo de tiempo en el que fuese estudiado.

En el caso de Natavio *et al.* (2016) y Natavio *et al.* (2019) no se indicó el periodo de AUC; sin embargo, se midieron los niveles séricos de LNG durante un período de 96 horas. En su contraparte, los autores Edelman et al. (2016) únicamente midieron los parámetros por 2,5 h, lo que pudo ser contraproducente ya que puede que en este lapso no se cubriera la curva de tiempo de concentración plasmática lo suficientemente como para proporcionar una estimación confiable del grado de exposición. Esta es una debilidad potencial en el estudio; sin embargo, a pesar de ello se sigue evidenciando una menor concentración del fármaco en mujeres obesas, incluso en estos cortos lapsos.

Tabla 14. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de AUC del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados

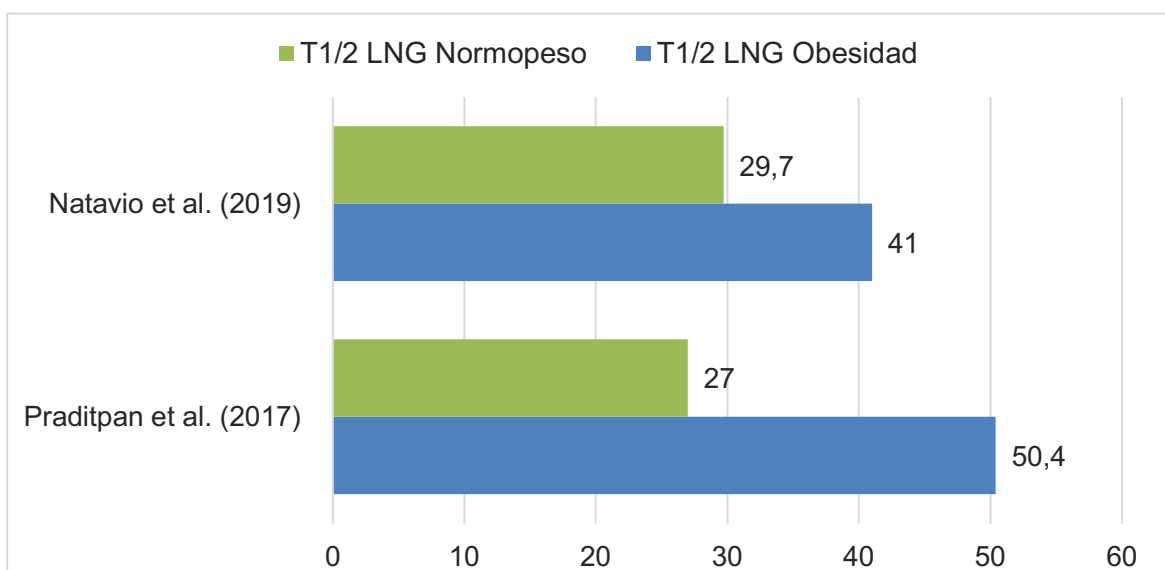
Estudio	Tiempo	AUC normopeso (h x ng/mL)	AUC obesidad (h x ng/mL)
Edelman et al. (2016)	0 - 2,5 h	17,62	9,05
Praditpan et al. (2017)	0 - 4 h	51,6	26,6
	0 - 24 h	208,5	100,8
	0 - 48 h	312,8	153,7
Natavio et al. (2016)	No indicado	347,2	186,3
Natavio et al. (2019)	No indicado	360,1	208,1

Nota: Tabla de elaboración propia, 2020.

Además de estos parámetros notoriamente alterados en todas las publicaciones revisadas, otros valores farmacocinéticos fueron medidos en algunos de estos estudios. Por ejemplo, con respecto al tiempo hasta la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) total del LNG, tres estudios contenían datos, y aunque sus resultados fueron muy similares dando Natavio *et al.* (2016) y Natavio *et al.* (2019) resultados inalterados de tiempo con 2 y 2,5 horas para ambos grupos poblacionales, Praditpan *et al.* (2017) encontró un ligero retraso en obesas ($T_{\text{máx}}$: 3 horas).

Sobre el volumen de distribución (V_d), solo en Praditpan *et al.* (2017) se muestran valores, siendo considerablemente mayores en el caso de las pacientes obesas (709,9 vs 186,9 mg/mL). Sin embargo, Natavio *et al.* (2019) acota información que podría respaldar esto, pues indica que el volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) también es sustantivamente mayor en mujeres obesas, tanto para el total (404,7 vs 162,2 L) como para la fracción libre de LNG (18013 vs 8664 L). Esto puede implicar que, al ser el LNG una molécula altamente lipofílica, haya secuestro del medicamento en la grasa corporal total, y por ende, se aumentan los volúmenes de distribución en caso de obesidad. Esto también explicaría los resultados obtenidos con respecto a la vida media ($t_{1/2}$) del medicamento, que fue incluida en 2 estudios (Praditpan *et al.* [2017] y Natavio *et al.* [2019]) y se encontraron valores significativamente más largos para los sujetos con IMC mayor o igual a 30 kg/m² en ambos estudios (tal como se puede observar en la figura 21) ya que el mayor espacio de distribución da como resultado una retención más prolongada de LNG.

Figura 21. Comparación en los niveles farmacocinéticos promedio de $t_{1/2}$ del LNG entre mujeres obesas y con IMC normal según los estudios revisados



Nota: Gráfica de elaboración propia, 2020.

Por lo tanto, con base en los 4 estudios discutidos en este apartado se puede establecer que la farmacocinética del LNG como anticonceptivo de emergencia en efecto presenta marcadas diferencias entre usuarias normopeso y obesas, en especial para los valores de $C_{máx}$ y AUC totales. Esta menor exposición al medicamento en casos de $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ podía explicar de manera plausible la disminución de la eficacia observada en varios estudios cuando se presenta un IMC aumentado. Además, se determinó que la duplicación de la dosis podría corregir estos parámetros farmacocinéticos en obesas, pues de esta forma se alcanzan valores similares a los observados en mujeres de IMC normal con dosis estándar.

Sin embargo, todos estos estudios tienen una importante limitación: presentan muestras poblacionales muy pequeñas, por lo que los datos no son estadísticamente significativos y por ende, no están en condiciones de ser generalizados a toda la población de mujeres obesas. Aún así, es evidente que estos resultados sustentan la hipótesis de una posible disminución de la efectividad del LNG como AE ante altos IMC. Por lo tanto, en vista de ser los únicos estudios publicados hasta la fecha, estas investigaciones son fuente valiosa de información y brindan las bases como estudios pioneros en el tema que permiten establecer las posibles causalidades de hallazgos encontrados en otros estudios.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Mediante el análisis de los artículos científicos contemplados en este estudio se identificó que el perfil sociodemográfico de las pacientes que utilizan la anticoncepción de emergencia es el de una mujer joven, alrededor de su segunda década de vida, soltera, y por ende sin una pareja estable, con escolaridad universitaria en curso, que carece de ingresos económicos fijos en vista de ausencia de trabajo remunerado. En cuanto al aspecto del índice de masa corporal, estas pacientes tienen en promedio rangos de sobrepeso y adicionalmente se ha notado una tendencia al alza del IMC con el aumento de la edad.

Dentro de las propiedades ginecoobstétricas de estas pacientes, se determinó que se caracterizan por ser mujeres con un inicio temprano y desprotegido de relaciones sexuales, además de ser la mayoría nuligestas. Las principales razones por las que buscan la AE es por rotura del condón o relaciones sexuales totalmente desprotegidas. Utilizan este método dentro de las 72 horas posteriores a las relaciones coitales en la mayoría de las ocasiones. La gran mayoría ha utilizado la AE en más de una ocasión y existe un pequeño número que continúan teniendo relaciones sexuales en días posteriores a la administración de la PAE.

Los artículos discutidos evidencian de manera débil que las mujeres con altos índices de peso y masa corporal que utilizan la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel presentan mayores tasas de embarazo y fallos del medicamento para retrasar la ovulación. Por lo tanto, se determina que el peso e índice de masa corporal aumentados dan como resultado una disminución del efecto del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia. Los puntos de quiebre son los 75 kg de peso y los 26 kg/m² de IMC. La obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m²) muestra una tendencia aún mayor al fracaso clínico de este método anticonceptivo; sin embargo, aún no se establece en concreto si el efecto del fármaco es menor o del todo nulo en esta población de pacientes.

En lo referente a la farmacocinética del levonorgestrel se establecieron importantes diferencias entre mujeres con un índice de masa corporal normal vs obesas, encontrándose que las pacientes con IMC $\geq$ 30 kg/m² presentan niveles inferiores de C_{máx} total, C_{máx} libre y AUC total, con cifras mayores de distribución, T_{máx} y t_{1/2} en comparación con las mujeres de IMC <25 kg/m².

Esto significa que las mujeres obesas están expuestas a menores cantidades del fármaco por un tiempo más prolongado, lo que podría resultar en una falla del medicamento para alcanzar los niveles terapéuticos y ejercer su acción en el ovario impidiendo o retrasando la ovulación. Adicionalmente, se encontró que una duplicación de la dosis en estas pacientes corrige tales parámetros farmacocinéticos, por lo que puede ser una intervención eficaz para mejorar la efectividad del medicamento en esta población.

Por último, en concordancia con todo lo expuesto anteriormente se puede concluir que el peso e índice de masa corporal son factores determinantes de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel; sin embargo, aún existen muchos vacíos en el conocimiento con respecto a este tema. Por ende, a partir de este trabajo de graduación son necesarias nuevas investigaciones realizadas idealmente a gran escala y con adecuados diseños de estudio, técnicas de análisis, credibilidad, transferibilidad y confirmabilidad para establecer firmemente las bases científicas en este tópico y brindar a las pacientes una adecuada planificación familiar.

Recomendaciones

Se recomienda como primera opción de anticoncepción de emergencia el DIU de cobre, puesto que este es el método postcoital más eficaz que existe, y cuya efectividad no se ve alterada ante altos índices de peso y masa corporal. Además, permite mantener a las pacientes protegidas de embarazos no deseados durante el resto del ciclo menstrual e incluso puede mantenerse como anticonceptivo regular proporcionando protección continua hasta por 10 años.

En caso de no tener disponible la opción del DIU, se recomienda el tratamiento postcoital con acetato de ulipristal como segunda línea debido a que presenta mejor efectividad en comparación con el levonorgestrel en mujeres de cualquier peso e índice de masa corporal.

Si tampoco se encuentra disponible el acetato de ulipristal y quien requiere la anticoncepción de emergencia es una mujer obesa, se recomienda utilizar el doble de la dosis regular de levonorgestrel (es decir, 3 mg) en vista del amplio perfil de seguridad que tiene el fármaco sumado a la evidencia que señala la corrección de los parámetros farmacocinéticos.

Si existe algún inconveniente específico y no se puede doblar la dosis en la paciente, igualmente es recomendable administrar el fármaco a dosis regular (1.5 mg). Esto se debe a que,

aunque la efectividad del levonorgestrel puede ser menor, es preferible disminuir aunque sea un poco las posibilidades de un embarazo no deseado, en lugar de dejar a la paciente sin protección alguna y a su suerte.

Por otro lado, se recomienda a futuros investigadores realizar estudios a pequeña y gran escala a fin de corroborar y profundizar en los hallazgos aquí encontrados. Por ejemplo, aún es necesario investigar si las diferencias farmacocinéticas en mujeres obesas se relacionan directamente con acciones farmacodinámicas donde no se logre retrasar o detener la ovulación. Otro factor por estudiar es si la acción farmacoterapéutica de doblar la dosis del LNG en pacientes obesas es realmente una opción eficaz para prevenir la ovulación en el momento predicho.

Se recomiendan también estudios regionales con respecto al uso del levonorgestrel, puesto que este es un medicamento agregado recientemente al mercado de Costa Rica y no se tiene ningún tipo de información sobre las mujeres que lo emplean. Pueden existir variaciones significativas entre los resultados de este trabajo de graduación y la realidad costarricense, por ende, se requiere indagar en esta información con el fin de programar estrategias en salud a todo nivel.

A la Caja Costarricense del Seguro Social se le recomienda implementar el levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia dentro de su lista oficial de medicamentos para que se encuentre más disponible y accesible a la población de mujeres costarricenses. Adicionalmente, es recomendable que se implemente la utilización del fármaco dentro de los protocolos de atención integral a víctimas de violación sexual.

En general, se recomienda a todos funcionarios y futuros profesionales del área de la salud, que se mantengan informados con respecto al tema de la anticoncepción de emergencia y sus novedades. Se les sugiere que utilicen los datos provenientes de esta investigación como método base para la difusión de información, con el fin de mantenerlos actualizados y velar por que siempre exista personal capacitado que brinde una adecuada educación sexual y reproductiva a la población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alas, C., Calix, K., Velásquez, F. & Bejarano, S. (2016). Perfil de mujeres que utilizan la píldora anticonceptiva de emergencia en El Progreso, Yoro, Honduras (2014-2015). *Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud (RHCS)*, 2(2), 132-139. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5633905>
- Amengual, M., Canto, M., Berenguer, I. & Pol, M. (2016). Revisión sistemática del perfil de usuarias de anticonceptivos de emergencia. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 24(0), 1-10. Doi:10.1590/1518-8345.0882.2733
- Barrios, J., Barrios, E., & Vergara, J. (2013). Efecto de la obesidad en la reproducción femenina. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 44(3), 8-18. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57929953002.pdf>
- Bastianelli, C., Rosato, E., Farris, M. & Benagiano, G. (2016). Emergency contraception: a survey of 1773 women. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 21(6), 455-461. Doi:10.1080/13625187.2016.1237630
- Castro, M., Peláez, J., Valerio, G., Pérez, M., Serret, J., Labovsky, M. & Bermúdez, R. (2019). Anticoncepción hormonal de emergencia: Nivel de conocimiento en las adolescentes. Estudio Multinacional en Latinoamérica y el Caribe (marzo 2016 – febrero 2017). *Revista de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG)*, 10(1), 19-50. Disponible en: <https://flasog.org/static/revista/REVISTA-FLASOG-NO10.pdf>
- Ciangura, C., Carette, C., Faucher, P., Czernichow, S., & Oppert, J.-M. (2017). Obesidad del adulto. *EMC - Tratado de Medicina*, 21(2), 1–10. Doi:10.1016/s1636-5410(17)84245-8
- Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Dashe, J., Hoffman, B., Casey, B. & Spong, C. (2019). *Williams Obstetricia*. México: McGraw-Hill.
- DeCherney, A., Nathan, L., Laufer, N. & Roman, A. (2014). *Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos*. México: McGraw-Hill.

- Dehlendorf, C. (2020). *Contraception: Counseling and selection*. En K. Eckler & C. Schreiber (Ed.), UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/contraception-counseling-and-selection>
- Edelman, A., Cherala, G., Blue, S., Erikson, D. & Jensen, J. (2016). Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception*, 94(1), 52-57. Doi:10.1016/j.contraception.2016.03.006
- Edelman, A. & Kaneshiro, B. (2020). *Contraception: Counseling for females with obesity*. En K. Eckler & C. Schreiber (Ed.), UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/contraception-counseling-for-females-with-obesity>
- Ellertson, C. (1996). History and Efficacy of Emergency Contraception: Beyond Coca-Cola. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 28(2), 44-48. Disponible en: <https://www.guttmacher.org/journals/psrh/1996/03/history-and-efficacy-emergency-contraception-beyond-coca-cola>
- European Medicines Agency. (2014a). *Levonorgestrel and ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight*. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/levonorgestrel-ulipristal-remain-suitable-emergency-contraceptives-all-women-regardless-bodyweight>
- European Medicines Agency. (2014b). *Emergency contraceptives Article-31 referral - CHMP assessment report for emergency contraceptive medicinal products containing levonorgestrel or ulipristal*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/emergency-contraceptives-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf
- European Medicines Agency. (2014c). *Emergency contraceptives Article-31 referral - Annex II: Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/emergency-contraceptives-article-31-referral-annex-ii_en.pdf
- Festin, M., Peregoudov, A., Seuc, A., Kiarie, J. & Temmerman, M. (2017). *Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO*

- HRP studies. Contraception*, 95(1), 50-54. Disponible en: [https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824\(16\)30357-2/pdf](https://www.contraceptionjournal.org/article/S0010-7824(16)30357-2/pdf)
- Food and Drug Administration. (2016a). *Plan B (0.75mg levonorgestrel) and Plan B One-Step (1.5 mg levonorgestrel) Tablets information*. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/plan-b-075mg-levonorgestrel-and-plan-b-one-step-15-mg-levonorgestrel-tablets-information>
- Food and Drug Administration. (2016b). *Plan B: Consumer Questions and Answers*. Recuperado de: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/plan-b-consumer-questions-and-answers>
- Gemzell-Danielsson, K., Kardos, L., & von Hertzen, H. (2015). Impact of bodyweight/body mass index on the effectiveness of emergency contraception with levonorgestrel: a pooled-analysis of three randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*, 31(12), 2241-2248. Doi:10.1185/03007995.2015.1094455
- Gómez, Á., Palacio, J., Jaramillo, A. & Rosero, R. (2018). Leptina: más que una adipocina, una herramienta para la comprensión de la obesidad y el riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo*, 5(3), 28-32. Disponible en: <http://www.revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/431/573>
- Haeger, K., Lamme, J. & Cleland, K. (2018). State of emergency contraception in the U.S., 2018. *Contraception and Reproductive Medicine*, 3(20), 1-12. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123910/pdf/40834_2018_Article_67.pdf
- Hoffman, B., Schorge, J., Schaffer, J., Halvorson, L., Bradshaw, K., & Cunningham, F. (2ª Edición). (2014). *Williams Ginecología*. México: McGraw-Hill Education.
- Jatlaoui, T. & Curtis, K. (2016). Safety and effectiveness data for emergency contraceptive pills among women with obesity: a systematic review. *Contraception*, 94(6), 605-611. Doi:10.1016/j.contraception.2016.05.002

- Kapp, N., Abitbol, J., Mathé, H., Scherrer, B., Guillard, H., Gainer, E., & Ulmann, A. (2015). Effect of body weight and BMI on the efficacy of levonorgestrel emergency contraception. *Contraception*, 91(2), 97-104. Doi:10.1016/j.contraception.2014.11.001
- Kardos, L., Magyar, G., Schváb, E., & Luczai, E. (2019) Levonorgestrel emergency contraception and bodyweight. *Current Medical Research and Opinion*, 35(7), 1149-1155. Doi:10.1080/03007995.2018.1560250
- Kaunitz, A. (2019). *Patient education: Emergency contraception (morning after pill) (Beyond the Basics)*. En K. Eckler & C. Schreiber (Ed.), UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/emergency-contraception-morning-after-pill-beyond-the-basics>
- Kohn, J., Lopez, P. & Simons, H. (2015). Weight and body mass index among female contraceptive clients. *Contraception*, 91(6), 470-473. Doi:10.1016/j.contraception. 2015.02.006
- Lozano, A., Betancourth, W., Turcios, L., Cueva, J., Ocampo, D., Portillo, C. & Lozano, L. (2016). Sobrepeso y Obesidad en el Embarazo: Complicaciones y Manejo. *Archivos de Medicina*, 12(3), 1-7. Recuperado de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5728813>
- Marín, A. (2019). La anticoncepción hormonal de emergencia: Mitos y realidades. *Revista Ciencia & Salud: Integrando Conocimiento*, 3(6), 2-5. Disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/99/174>
- Manrique, H. (2017). Impacto de la obesidad en la salud reproductiva de la mujer adulta. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 63(4), 607-614. Recuperado de: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v63n4/a14v63n4.pdf>
- Medicines Adverse Reactions Committee [MARC]. (2018). *Levonorgestrel emergency contraception and weight-based efficacy*. Disponible en: <https://www.medsafe.govt.nz/committees/marc/reports/173-Levonorgestrel%20and%20weight%20based%20efficacy.pdf>
- Melmed, S., Polonsky, K., Larsen, P. & Kronenberg, H. (2017). *Williams: Tratado de Endocrinología*. España: Elsevier.

- Ministerio de Salud. (2019a). *Análisis de la Situación de Salud 2018*. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf
- Ministerio de Salud. (2019b). *Ministerio de Salud aprueba registro sanitario de “pastilla del día después”*. Comunicado de prensa. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/noticias/noticias-2019/1414-ministerio-de-salud-aprueba-registro-sanitario-de-pastilla-del-dia-despues>
- Monterrosa, A. (1ª Edición). (2018). *Anticoncepción oral: Consideraciones generales*. [versión DX Reader]. Recuperado de: <http://www.grupodeinvestigacionsaluddelamujer.com.co/PDF/libros/ANTICONCEPCION%20ORAL%20Consideraciones%20Generales.pdf>
- Morales, E., Solanelles, A., Mora, S. & Miranda, O. (2013). Embarazo no deseado en alumnas universitarias. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 42(2), 153-163. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572013000200004&script=sci_arttext&lng=en
- Natavio, M., Diaz, O., Wilson, M., Segall, P., Stanczyk, F. & Mishell, D. (2016). Pharmacokinetics of the levonorgestrel-only emergency contraceptive regimen among normal-weight, obese and extremely obese users: a pilot study. *Contraception*, 94(4), 418. Doi:10.1016/j.contraception.2016.07.129
- Natavio, M., Nelson, A., Segall, P. & Stanczyk, F. (2018). Ovulation rates after oral administration of the 1.5-mg levonorgestrel emergency contraception regimen among normal-weight and obese women. *Contraception*, 98(4), 359-360. Doi:10.1016/j.contraception.2018.07.094
- Natavio, M., Stanczyk, F., Molins, E., Nelson, A. & Jusko, W. (2019). Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with normal, obese and extremely obese body mass index. *Contraception*, 99(5), 306-311. Doi:10.1016/j.contraception.2019.01.003
- Novillo, J., Hernández, M., Cantarelli, V., Ponzio, M., Estofán, D., Estofán, G., Estofán, P., Molina, R. & Martini, A. (2016). Obesidad y disminución del éxito reproductivo femenino: Posible

- asociación con los niveles séricos de ghrelina. *Reproducción*, 31(4), 108-131. Disponible en: http://www.samer.org.ar/revista/numeros/2016/Numero_4/4-%20ESTOFAN.pdf
- Núñez, E., Beltrán, B., López, M. & Bustillo, M. (2015). Trastorno anovulatorio, un enfoque actualizado a las necesidades de la población. *Revista Médica Hondureña*, (83)1-2, 82-89. Recuperado de: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2015/pdf/Vol83-1-2-2015-19.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (48ª Edición). (2014a). *Documentos básicos*. Recuperado de: apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-sp.pdf?ua=1#page=7
- Organización Mundial de la Salud. (2014b). *Respeto de los derechos humanos al proporcionar información y servicios de anticoncepción: orientaciones y recomendaciones*. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/126318/9789243506746_spa.pdf;jsessionid=2C9895D8730BC4FFA40421CDF13E7421?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Evolución de la mortalidad materna: 1990-2015*. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204114/WHO_RHR_15.23_spa.pdf?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. (2018a). *Anticoncepción de urgencia. Notas descriptivas*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
- Organización Mundial de la Salud. (2018b). *Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos*. Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259814/9789243565408-spa.pdf?sequence=1>
- Organización Mundial de la Salud. (2020a). *Obesidad y sobrepeso. Notas descriptivas*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Organización Mundial de la Salud. (2020b). *Planificación familiar. Notas descriptivas*. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>

- Organización Mundial de la Salud & Hopkins, J. (2018). *Family Planning: A Global Handbook for Providers*. Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260156/9780999203705-eng.pdf?sequence=1>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2017). *Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití*. Noticias Santiago de Chile (FAO/OPS). Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/18-1-2017-sobrepeso-afecta-casi-mitad-poblacion-todos-paises-america-latina-caribe-salvo>
- Pajuelo, J. (2014). Valoración del estado nutricional en la gestante. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(2), 147-152. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000200008&lng=es&tlng=es.
- Perreault, L., & Laferrère, B. (2020). *Overweight and obesity in adults: Health consequences*. En F. Pi-Sunyer & L. Kunins (Ed.), UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/overweight-and-obesity-in-adults-health-consequences>
- Praditpan, P., Hamouie, A., Basaraba, C. N., Nandakumar, R., Cremers, S., Davis, A. R., & Westhoff, C. L. (2017). Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception*, 95(5), 464-469. Doi:10.1016/j.contraception.2017.01.004
- Real Academia Española. (2019). *Diccionario de la lengua española*. Disponible en: <https://dle.rae.es/>
- Soderlund, D (2016). Consecuencias de la obesidad en la reproducción y en el embarazo. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 21(2), 65-71. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=473/47346026004>
- Soto, B. & Vega, F. (2015). Consideraciones jurídicas acerca de la del uso de la anticoncepción oral de emergencia en Costa Rica. *Revista de Ciencias Jurídicas*, 137(0), 41-60. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/juridicas/article/view/21907/22082>

- Stowers, P. & Mestad, R. (2019). Use of levonorgestrel as emergency contraception in overweight women. *Obesity Research & Clinical Practice*, 13(2), 180-183. Doi:10.1016/j.orcp.2019.01.007
- Turok, D. (2019). *Emergency contraception*. En K. Eckler & C. Schreiber (Ed.), UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/emergency-contraception>
- Welt, C. (2019). *Physiology of the normal menstrual cycle*. En W. Crowley & D. Blake (Ed.), UpToDate. Recuperado de: <https://www.uptodate.com/contents/physiology-of-the-normal-menstrual-cycle>
- Woodhall, S., Lowndes, C., Craig, R., Mindell, J., Anderson, D., Guthrie, K., Johnson, D. & Nardone, A. (2016). Increased body mass index and reduced efficacy of oral emergency contraception: how many women might be affected? *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 42(3), 234-235. Doi:10.1136/jfprhc-2016-101464

APÉNDICES

Apéndice A: Cronograma de actividades

Actividades	III cuatrimestre 2019				I cuatrimestre 2020				II cuatrimestre 2020					III cuatrimestre 2020														
	Noviembre				Marzo				Junio					Octubre					Noviembre					Diciembre				
	Semana				Semana				Semana					Semana					Semana					Semana				
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	5	
Aprobación del tema			X																									
Matricula del curso taller intensivo de investigación para graduación				X																								
Aprobación y entrega del anteproyecto					X																							
Entrega del capítulo I completo												X																
Entrega del capítulo II completo																		X										
Entrega del capítulo III completo																		X										
Entrega del capítulo IV completo																			X									
Entrega del capítulo V completo																			X									
Entrega de la tesis a registro																				X								
Defensa de tesis																									X			

Nota: Tabla de elaboración propia, 2020.

Apéndice B: Bitácoras de atención al estudiante



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 27/11/2019 Hora de inicio: 2:30 pm Hora de finalización: 3:30 pm

Lugar de la atención: UIA Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

- Definir y delimitar el tema de investigación.
- Establecer el enfoque y objetivos del trabajo.

Acuerdos tomados

- Se harán modificaciones al título del trabajo.
- Se debe cambiar el enfoque de la investigación.
- Se necesita replantear los objetivos del trabajo en base al nuevo enfoque de la investigación con el fin de que los hallazgos encontrados aporten información novedosa sobre el tema.

Yorlin María Garita Fallas
Firma del estudiante

Dr. Honorio Pérez Martínez
Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 25/01/2020 Hora de inicio: 7:30 am Hora de finalización: 7:45 am

Lugar de la atención: UIA Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

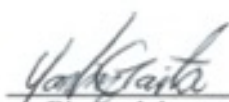
Objetivos de la sesión de trabajo

- Revisión de los objetivos del trabajo.

Acuerdos tomados

- Se determina que el objetivo general es adecuado, sin embargo, se cambiará la palabra inicial del mismo por el infinitivo "determinar".

- Se establece que los objetivos específicos se encuentran bien planteados y son alcanzables.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 18/02/2020 Hora de inicio: 3:10 pm Hora de finalización: 3:45 pm

Lugar de la atención: UIA Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

- Revisar el planteamiento del problema y la justificación correspondientes al capítulo I.

Acuerdos tomados

- El planteamiento del problema se encuentra adecuadamente elaborado, sin embargo, falta agregar la forma en la que se realizará el trabajo.

- Debe recordarse que toda institución o definición que utilice siglas tiene que ser mencionada inicialmente de manera completa con sus correspondientes siglas entre paréntesis o corchetes y posteriormente pueden seguir empleándose las siglas.

- En la justificación del trabajo faltan agregar algunos datos como la conveniencia, relevancia social, implicaciones prácticas, valor teórico, utilidad metodológica, pertinencia y viabilidad del estudio.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 06/03/2020 Hora de inicio: 10:05 am Hora de finalización: 10:40 am

Lugar de la atención: Plataforma Zoom Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin Maria Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

- Revisar y modificar los antecedentes del capítulo I elaborados en el taller de tesis.

Acuerdos tomados

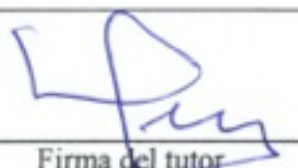
- Se modificará la redacción de los antecedentes con el fin utilizar menos citas textuales y más parafraseo.

- Es notorio que hay párrafos muy extensos por lo que estos también deben modificarse, siendo lo recomendable una extensión de cinco a siete líneas.

- Se eliminará el cuadro guía referencial de los antecedentes ya que este funciona para el anteproyecto pero no para el trabajo final de tesis.

- Se debe estar completamente seguro de que en efecto no existen antecedentes nacionales y colocarlo de manera clara en el apartado.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 24/06/2020 Hora de inicio: 7:00 pm Hora de finalización: 7:20 pm

Lugar de la atención: Plataforma Zoom Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

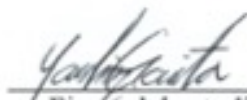
- Aclarar dudas respecto a los capítulos I y II del trabajo.

Acuerdos tomados

- Se determinó que el capítulo uno ya se encuentra completo.

- Se debe continuar ampliando el marco referencial con información relevante para el tema de tesis, llevando la misma un adecuado hilo conductor.

- Cuando se agregue un cuadro o figura ésta debe tener en su parte inferior una nota con la fuente de información de donde se tomó, incluso aquellos de elaboración propia.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 01/07/2020 Hora de inicio: 10:45 am Hora de finalización: 11:10 am

Lugar de la atención: Plataforma Zoom Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

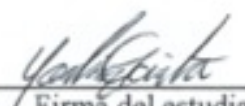
- Modificar el capítulo III (marco metodológico) elaborado en el taller de tesis.

Acuerdos tomados

- Se debe ordenar adecuadamente el marco metodológico.

- Se realizará un cuadro de las 15 fuentes de información a utilizar en el análisis con sus respectivos datos (año, autores, título y país) y hallazgos más relevantes.

- Se harán modificaciones con respecto a la forma de plantear las 3 categorías de análisis.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 09/09/2020 Hora de inicio: 8:40 am Hora de finalización: 9:15 am

Lugar de la atención: Plataforma Zoom Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin Maria Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

- Revisar y aclarar algunos puntos sobre el capítulo III.

Acuerdos tomados

- Se deben plantear más claramente los criterios de inclusión y exclusión del trabajo en un apartado o título distinto ya que estos aún no se distinguen adecuadamente.
 - En cuanto al resto del capítulo se determina que las modificaciones realizadas hasta el momento son aptas ya que ahora el orden es el adecuado, el cuadro de fuentes de información fue elaborado correctamente y las categorías de análisis están mejor planteadas.

Firma del estudiante

Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 07/10/2020 Hora de inicio: 6:00 pm Hora de finalización: 6:30 pm

Lugar de la atención: UIA Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

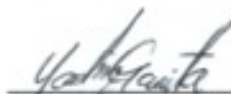
- Revisar la primer categoría de análisis del capítulo IV.

Acuerdos tomados

- No se deben únicamente resumir y mencionar los hallazgos de los autores.

- Es necesario agregar más análisis a fin cumplir con el primer objetivo del trabajo, este puede realizarse a manera de comparación de resultados.

- El resto de las categorías de análisis también deben elaborarse de esta forma.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 26/10/2020 Hora de inicio: 10:30 am Hora de finalización: 11:12 am

Lugar de la atención: Plataforma Zoom Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

- Revisar el capítulo IV con todas las categorías de análisis.
- Obtener guía y consejo para la elaboración del capítulo V.

Acuerdos tomados

- Se determina que el capítulo IV ya se encuentra adecuadamente planteado desde el punto de vista del análisis realizado, pero se recomienda la elaboración de gráficos o tablas que ilustren los hallazgos.
- Se establece que las conclusiones deben realizarse en base a los objetivos específicos del trabajo con los datos obtenidos del análisis. Además, debe haber una última conclusión general que brinde respuesta a la pregunta de investigación.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor



UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
BITÁCORA DE TUTORÍAS MODALIDAD DE GRADUACIÓN

Fecha: 04/11/2020 Hora de inicio: 8:50 am Hora de finalización: 9:20 am

Lugar de la atención: Plataforma Zoom Nombre del tutor: Dr. Honorio Pérez Martínez

Nombre del estudiante: Yorlin María Garita Fallas

Objetivos de la sesión de trabajo

- Revisar el capítulo IV y V del trabajo.

Acuerdos tomados

- Se establece que el capítulo IV ya se encuentra correctamente elaborado en su totalidad.

- Las conclusiones establecidas en el capítulo V se consideran correctamente planteadas.

- Debido a que todos los capítulos se encuentran completos debe elaborarse el resumen y abstract del trabajo para posteriormente ser enviado y revisado por un profesional en filología.


 Firma del estudiante


 Firma del tutor