

El efecto postfertilización de la contracepción hormonal de emergencia

Por los doctores Chris Kahlenborn, Joseph B. Stanford y Walter L. Larimore

OBJETIVOS : Evaluar la posibilidad de efectos después de la fertilización en los contraceptivos de emergencia (CE) más usados en los Estados Unidos y explorar el impacto ético de esta posibilidad.

ORIGEN DE LA INFORMACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS: Se hizo una revisión del MEDLINE (1966-noviembre 2001) para identificar todos los artículos pertinentes en el idioma inglés. Se hizo una revisión mayor de la sección de referencias para identificar artículos adicionales relacionados. Los términos buscados incluyen: contracepción de emergencia, contracepción postcoital, efectos después de la fertilización, Régimen de Yuzpe, levonorgestrel, Plan B.

SÍNTESIS: Los dos métodos más comunes de contracepción de emergencia (CE) hormonal en Estados Unidos son el Régimen de Yuzpe (dosis altas de ethinyl estradiol con dosis altas de levonorgestrel) y el Plan B (dosis altas de levonorgestrel). Ambos métodos algunas veces impiden la ovulación, pero también pueden actuar reduciendo la posibilidad de implantación debido a sus efectos adversos en el endometrio (efecto postfertilización). La evidencia disponible es moderadamente fuerte, así el contraceptivo hormonal se haya usado en la etapa preovulatoria, ovulatoria o postovulatoria del ciclo menstrual.

CONCLUSIONES: Basándose en la evidencia teórica y la evidencia empírica, el Régimen de Yuzpe y el Plan B actúan a veces causando efectos en la postfertilización, independientes de la etapa del ciclo menstrual en el que se hayan usado. Estos hallazgos tienen implicaciones potenciales en las áreas de permiso de los pacientes para tratamientos, protocolos del departamento de emergencia y cláusulas de conciencia.

PALABRAS CLAVE: Contracepción, levonorgestrel, efecto postfertilización.

Ann Pharmacother 2002;36:465-70.

La contracepción de emergencia (CE) consiste en hormonas o dispositivos intrauterinos usados dentro de las 72 horas de contacto sexual, con el intento de prevenir el embarazo. En los '60 y '70, las mujeres usaron como contracepción de emergencia (CE), dosis altas de estrógenos como el diethylstilbestrol.¹ Este tratamiento fue reemplazado en 1974 por una combinación de dosis altas de contraceptivos orales (CO) (es decir, ethinyl estradiol/levonorgestrel), usados en un intervalo de 12 horas (Régimen de Yuzpe).² Años después se estableció el "Plan B", que consistía en dos tabletas de levonorgestrel. El dispositivo intrauterino, el danazol (danocrina) y el mifepristone también han sido estudiados y promovidos como contraceptivos de emergencia, pero el Régimen de Yuzpe continúa siendo el más usado en EE.UU. y Europa.³

La pregunta de si los contraceptivos hormonales de emergencia (CE) a veces actúan después de la fertilización para prevenir la implantación; lo cual es un efecto postfertilización (es decir, un aborto temprano); es importante y podría tener extensas implicaciones debido a las diferentes actitudes con respecto a su uso y a los asuntos que se relacionan con este, tales como el consentimiento informado, los protocolos de los departamentos de

emergencia en casos de violación y las cláusulas de objeción de conciencia. El efecto postfertilización se refiere a cualquier efecto que reduzca el tiempo de vida del embrión luego de la fertilización, usualmente antes de conocerse clínicamente el embarazo. Nosotros usamos el término de postfertilización como aborto temprano. Reconocemos que algunos médicos, genetistas y expertos en ética⁴ han definido arbitrariamente que la vida humana empieza luego de la implantación, abriendo la puerta a la posibilidad del aborto antes de la implantación. Sin embargo, nos adherimos a la definición tradicional de embarazo: "el proceso gestacional, que incluye el crecimiento y desarrollo dentro de la mujer, de un nuevo individuo a partir de la concepción, pasando por la vida embrionaria, la fetal y el nacimiento", en cuya definición la concepción es "el comienzo del embarazo, el cual generalmente se considera es el instante en el que el espermatozoide entra en el óvulo y se forma un cigoto viable."⁵

En una revisión previa⁶ del mecanismo de acción de los CO, nosotros concluimos que actúan a veces a través del efecto postfertilización. Es decir, después de la fertilización y antes de que se pruebe clínicamente el embarazo. Sin embargo, el Régimen de Yuzpe y el Plan B tienen

diferentes dosis y tiempos de uso que pueden resultar en diferentes acciones en el sistema reproductivo. Este artículo revisa datos sobre el Régimen de Yuzpe y el Plan B, con respecto a sus mecanismos de acción y las potenciales implicaciones éticas de estos mecanismos.

Mecanismos de acción

El PDR (*Physicians' Desk Reference*)⁷ establece que "las píldoras contraceptivas de emergencia (los CE)... actúan principalmente impidiendo la ovulación. Puede que actúen alterando el transporte del espermatozoide o del óvulo, y/o alterando el endometrio (inhibiendo así la implantación)." *The Medical Letter*^{2,8} publicó lo siguiente sobre los CE hormonales: "Algunos estudios han demostrado alteración del endometrio, lo cual sugiere que también podrían interferir con la implantación del óvulo fertilizado, pero otros estudios no han encontrado esos efectos." Por lo tanto las preguntas éticas críticas son: ¿El uso del Régimen de Yuzpe o del Plan B causa un efecto postfertilización; es decir, el uso de los CE hormonales a veces provoca un aborto temprano al alterar las propiedades receptoras del endometrio? ¿Puede dicho efecto ocurrir cuando los CE se usan en la fase preovulatoria del ciclo, u ocurre el efecto postfertilización sólo cuando se utilizan los CE en la fase ovulatoria o postovulatoria?

EFFECTOS EN LA OVULACIÓN

A menudo se afirma que el uso de los CE impide consistentemente la ovulación. En estudios iniciales hechos por Carr y otros⁹ se encontró que los niveles de hormonas estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), y las concentraciones de hormonas que estimulan los folículos (FSH), disminuían significativamente cuando se empezaban a usar los contraceptivos orales (CO). Debido a que un aumento de la hormona LH es necesario para la ovulación, este resultado ha sido usado como evidencia de que los contraceptivos orales (CO) inhiben la ovulación. Sin embargo este artículo original escrito por Carr et al en 1979, no puede ser extrapolado al Régimen de Yuzpe o al Plan B por varias razones. Primero porque el artículo fue escrito en 1979, cuando las dosis de estrógeno en los CO eran mayores que las dosis de los CO que se usan ahora. Además, usar las dosis altas de hormonas a mediados del

ciclo es diferente de usarlas por 21 días en un ciclo de 28 días. Segundo, los descubrimientos publicados se basaron en estudios de sólo cuatro mujeres, por ello los datos de este estudio no pueden ser usados hoy para establecer que el uso de los CO o los CE hormonales impiden la ovulación consistentemente.

Los datos de otros ensayos hormonales confirman que los CE no suprimen consistentemente la ovulación. En un estudio del Régimen de Yuzpe¹⁰ que examinó varios marcadores de la ovulación se notó, que el pico de concentración de la LH ocurrió dentro de los 4 días después del tratamiento en 5 de 9 mujeres estudiadas, con un aumento subsecuente de progesterona, lo cual sugiere que la ovulación ya había ocurrido. Otro estudio más reciente¹¹ usando con marcadores hormonales en la orina, encontró el pico de la LH dentro de un día de tratamiento con el Régimen de Yuzpe en 2 de 8 mujeres con un aumento subsecuente de progesterona.

EFFECTOS DE LA CONTRACEPCIÓN HORMONAL DE EMERGENCIA (CE) EN LA FASE PREOVULATORIA

La Tabla 1¹²⁻²⁰ describe los estudios principales que han analizado el uso de los CE hormonales. Se estima que la eficacia tiene un rango de 56.9-90.9%, y el estudio más grande¹² muestra una eficacia del 56.9%. La eficacia es el porcentaje de la reducción en la tasa de embarazo de las mujeres que usan los CE, comparada con el estimado del porcentaje de mujeres que no los usaron. Estas tasas son calculadas de datos secundarios que no se han establecido por estudios randomizados, controlados y prospectivos. (Apéndice I^{3,20-28}.) Este estudio¹² de la Organización Mundial de la Salud, encontró que en un grupo de cerca de 400 mujeres, 6 de las que usaron el Régimen de Yuzpe en la fase preovulatoria, resultaron embarazadas. (Se esperaban 10 si no se daban los CE.) Por añadidura, dos mujeres que usaron el Plan B en la fase preovulatoria quedaron embarazadas (de 11 que se esperaban). El período preovulatorio es el período en el ciclo menstrual que ocurre más de 3 días antes del día en que se espera ocurra la ovulación. Ese día en este estudio se estimó que era el día 14 antes del inicio del próximo ciclo menstrual. Aunque ésta es una definición imprecisa que podría no estar

Tabla #1. Estudios más importantes de la eficacia del Régimen de Yuzpe en la contracepción de emergencia

Referencias	Pts. (n)	Embarazo ^a (n)		Eficacia ^b (%)
		Observados	Estimados	
Hertzen et Van Look (1998) ¹²	997	31	72	56,9 - 67,4
Webb et coll. (1992) ¹³	191	5	11,29	55,7 - 65,9
Zuliani et coll. (1990) ¹⁴	407	9	28,74	68,7 - 75,1
Yuzpe et coll. (1982) ¹⁵	692	11	30,9	64,4 - 86,8
Ho et Kwan (1993) ¹⁶	341	9	21,958	59,0 - 63,7
Glasier et coll. (1992) ¹⁷	398	4	23	82,6 - 83,1
Van Santen et Haspels (1985) ¹⁸	235	1	11	90,9 - 80,7
Percival-Smith et Abercrombie (1987) ¹⁹	612	12	40,174	70,1 - 75,4

a. Número actual de embarazos y estimado de embarazos que deberían de haber ocurrido si el Régimen de Yuzpe no hubiera tenido efecto, para cada estudio en que el régimen de Yuzpe ha sido usado.

b. Eficacia calculada basada en los embarazos observados y estimados dados en esta tabla (primer número) y la eficacia basada en los estimados de Trusell (20) (segundo porcentaje de la figura).

totalmente correcta, es la mejor definición disponible para estos estudios. Por añadidura, Glasier¹⁷ presentó dos casos de mujeres que quedaron embarazadas después de usar el Régimen de Yuzpe, aunque su progesterona estaba a un nivel menor de 1.5ng/ml.

Por lo tanto, por lo menos dos estudios^{12,17} han demostrado que la contracepción de emergencia hormonal (los CE), incluso en la fase preovulatoria, no previene consistentemente el embarazo y, por definición permite la ovulación en esos casos. Algunos han especulado²⁹ que si la ovulación no se inhibe, otros mecanismos como el cambio en el moco cervical o la alteración en la trompas de falopio durante el transporte del esperma o del embrión, pueden tener un rol. Sin embargo, no existen datos clínicos que puedan directamente comprobar la teoría sobre estos mecanismos. En contraste, sí existen datos que prueban directamente los efectos potenciales de la contracepción de emergencia en la implantación.

EFFECTOS EN LA IMPLANTACIÓN

Los contraceptivos orales (CO) afectan adversamente el proceso de la implantación⁶, lo cual tiene implicaciones para el Régimen de Yuzpe y el Plan B, porque ellos están compuestos por las mismas hormonas contenidas en los actuales contraceptivos orales (CO). Los CO afectan las integrinas, un grupo importante de moléculas de adhesión que han tenido un rol en el área de la fertilización y la implantación. Somkutim et al³⁰ afirman: "Estas alteraciones del epitelio estromal y la integrina sugieren, que la receptividad del útero está comprometida y ese es uno de los mecanismos de acción contraceptiva." Además de ello las prostaglandinas son críticas para la implantación pero el uso de los contraceptivos orales (CO) disminuye la cantidad de prostaglandinas disponibles para la implantación.^{31,32} Finalmente es bien conocido el hecho de que los contraceptivos disminuyen el grosor del endometrio, lo cual ha sido verificado por la resonancia magnética^{33,34} y un endometrio más delgado hace la implantación más difícil³⁵⁻³⁹. Es posible que el uso de la contracepción de emergencia tenga los mismos efectos en el endometrio, ya que se trata de los mismos componentes de los contraceptivos orales. Un número de estudios apoya esta hipótesis y muestran cambios en la histología del endometrio^{1,40} o en los niveles uterinos de receptores de hormonas⁴¹, los cuales persisten por días después de haber usado el Régimen de Yuzpe. Todos estos hallazgos sugieren que el uso del Régimen de Yuzpe afecta desfavorablemente al endometrio.

Además de la evidencia teórica de que el uso de los CE está relacionado con los efectos adversos en el endometrio que impiden la implantación; Herten y Van Look¹² encontraron que el uso del Régimen de Yuzpe y del Plan B redujo el número de embarazos que se esperaba ocurrieran cuando se usaron en fases ovulatorias (17- 13 días antes del siguiente ciclo menstrual), así como en la fase preovulatoria (como hemos dicho antes). En los grupos que han usado el Régimen de Yuzpe en la fase ovulatoria, ocurrieron 17 embarazos (54 se esperaban si no se hubieran administrado los CE), mientras que siete ocurrieron en la fase postovulatoria (se esperaban 11). En el grupo que usó el Plan B, 7 embarazos ocurrieron (se esperaban 53) en la fase ovulatoria; mientras que dos ocurrieron en la fase postovulatoria (se esperaban 10). Estos datos son consistentes con la hipótesis de que los contraceptivos

hormonales tienen un efecto postfertilización en el endometrio. En el caso del uso de la contracepción de emergencia en la fase ovulatoria, todavía es posible que otros mecanismos puedan tener un rol (es decir, un cambio en la viscosidad del mucus o la alteración del transporte en la trompa del esperma, el óvulo o el embrión). Sin embargo, no encontramos suficiente información que apoye estas teorías.

¿ Aumento del riesgo de embarazo ectópico ?

Uno de los resultados del efecto postfertilización de los CE hormonales puede ser un aumento de la cantidad de embarazos ectópicos. Si las acciones de los CE en la trompa de falopio y el endometrio no tuvieran efectos postfertilización, entonces la reducción en la tasa de embarazos intrauterinos (EI) en mujeres que toman contraceptivos de emergencia (CE), debería ser proporcional a la reducción en la tasa de embarazos ectópicos (EE) en mujeres que toman contraceptivos orales (CO). Sin embargo, puesto que el efecto de los contraceptivos hormonales de emergencia es incrementar la tasa de EE/EI, esto indicaría que uno o más efectos de postfertilización estarían ocurriendo⁶.

La proporción de embarazos ectópicos es poco menos del 2%⁴². En el único estudio que conocemos acerca de los CE hormonales y los embarazos ectópicos, Kubba y Guillebaud⁴³ notaron que en 715 mujeres que usaron el Régimen de Yuzpe ocurrieron 17 embarazos, incluyendo un embarazo ectópico (es decir, una tasa de embarazo ectópico del 5.9%), apoyando así la posibilidad de uno o más efectos postfertilización. Sin embargo, la confirmación de dicho efecto necesitará una serie más larga de estudios de embarazos en pacientes que toman la contracepción de emergencia, para determinar si la proporción de embarazos ectópicos es realmente más alta que en aquellas mujeres que no han usado contraceptivos de emergencia.

Contribución relativa del efecto postfertilización

Como mencionamos anteriormente dos estudios pequeños^{10,11} han sugerido que la contracepción de emergencia puede inhibir la ovulación en el 55-75% de los casos. Bajo la muy optimista presunción de que los CE hormonales impiden la ovulación en el 87.5% de los casos, Trussell y Raymond⁴⁴ estimaron que los mecanismos "que no impiden la ovulación constituyen entre el 13-38% de la efectividad estimada del Régimen de Yuzpe." Este rango es mayor que el 12.5% porque los CE hormonales a menudo se usan durante la ovulación o después, cuando por definición otros mecanismos que no son para prevenir la ovulación, están en efecto. El mecanismo más probable es el efecto postfertilización porque afecta el endometrio.

Resumen e implicaciones

La evidencia apoya la afirmación de que el uso de la contracepción de emergencia (CE) no siempre inhibe la ovulación, aunque se use en la fase preovulatoria. El hecho es que pueden alterar desfavorablemente el endometrio en cualquier época del ciclo en que se usen, y el efecto persiste varios días. Las tasas reducidas de embarazos comparadas con el número de embarazos que se esperaba ocurrieran en mujeres que usan los CE en la fase preovulatoria, ovulatoria o postovulatoria, están relacionadas con un efecto

postfertilización, lo cual puede ocurrir cuando se usan los CE en cualquiera de estos ciclos menstruales.

Esta interpretación de la literatura tiene importantes consecuencias debido al debate en el uso de los CE.⁴⁵ Por ejemplo, muchos estados tienen leyes con cláusulas de conciencia en las cuales el personal médico (médicos, enfermeras, farmacéuticos y otro personal médico) no pueden ser obligados a participar en abortos quirúrgicos o químicos, ni a referir a nadie para que obtenga un aborto. Por lo tanto, este efecto postfertilización puede tener implicaciones legales para los proveedores de la salud que recetan o tienen objeciones en recetar estos fármacos.

Los protocolos de los departamentos de emergencia también podrían estar afectados por la evidencia de este efecto postfertilización. Por ejemplo, los departamentos de emergencia de hospitales católicos usualmente no permiten los CE o tienen un uso limitado de ellos (por ejemplo, sólo como preovulatorio)⁴⁵. Los hospitales católicos que permiten el uso de los CE en la etapa preovulatoria podrían querer revisar sus políticas si es que es cierto que no hay un efecto totalmente antiovulatorio y existe la posibilidad de un efecto postfertilización, aunque se usen los CE antes de la ovulación. Muchos de los hospitales seculares tienen menos límites en lo que concierne al uso de los CE, sobretodo para los protocolos de violación. De todos modos, la evidencia del efecto postfertilización en el uso de los CE es importante para que los médicos puedan tomar decisiones morales de recetar o no una droga que puede causar un aborto temprano.

Nuestras conclusiones tienen limitaciones potenciales. Puesto que no existen estudios al azar en mujeres que están usando los CE, nuestras conclusiones están basadas en series de casos reportados. Sin embargo, ésta es la mejor información en el uso de los CE que está disponible. También asumimos que basados en nuestras conversaciones con médicos y otras personas a través del país, muchos médicos y pacientes estarán preocupados por el posible efecto postfertilización. Aunque existen evidencias que apoyan nuestra hipótesis^{45,46} son necesarias más investigaciones científicas. Sin embargo, debería incluirse esta información cuando se obtiene el consentimiento de los pacientes, para que estén alertas de estas opciones y complicaciones y puedan decidir, basándose en la información que ya está disponible.

Independientemente de las creencias personales del doctor o el proveedor de la salud sobre el mecanismo de acción de los CE, los pacientes tienen el derecho de ser informados sobre lo concierne a sus creencias y valores. Algunas personas nos han sugerido que hasta no estar seguros del efecto postfertilización de los CE, esta información no debería ser incluida en el consentimiento informado. Sin embargo, los efectos dañinos que ocurren raras veces, pero que son importantes, constituyen una parte esencial de otras discusiones sobre el consentimiento informado en la medicina, principalmente cuando el paciente considera importante esa posibilidad de riesgo que apenas ocurre. Un ejemplo de ello es el caso del uso de anestesia. Existen muy pocas muertes debido a la anestesia que se les administra a los pacientes para las cirugías. Se considera algo apropiado y legalmente necesario que se informe al paciente de la posibilidad de muerte antes de someterse a ellas, por lo importante que es este riesgo. Por lo tanto, para la mujer a quien le importa la muerte provocada de un cigoto o un embrión, el no discutir con ella

la posibilidad de que ocurra esta pérdida, aunque dicha posibilidad sea remota, sería un fallo en obtener su consentimiento informado. Por añadidura, basándonos en la documentación que examinamos en este artículo, según parece, el efecto de los CE postfertilización es más común de lo que reconocen la mayoría de los médicos y los pacientes. Esto es particularmente cierto debido a que en los estudios que se han realizado hasta la fecha, es más común que las mujeres pidan el tratamiento (los CE) después de haber tenido relaciones sexuales alrededor del momento de la ovulación, que después de tener relaciones sexuales antes de ésta.⁴⁴

Algunas personas nos han asegurado que el poner mucho énfasis en los efectos postfertilización podría hacer que las mujeres no elijan los CE y esto podría aumentar el número de embarazos no deseados. Sin embargo, ambas opiniones no toman en cuenta el valor del derecho de la mujer a tomar decisiones, basándose en el consentimiento informado. Durante las conversaciones con el paciente sobre el consentimiento informado, puede que no sea buena idea el poner demasiado énfasis en la posibilidad de un sólo riesgo. Sin embargo, el no mencionar ese posible riesgo sería fallar en obtener un adecuado consentimiento informado. Por lo tanto, se debe de hablar sobre el riesgo potencial de efectos postfertilización, y se debe de incluir dicha información dentro de la evidencia médica que está disponible.

Un verdadero consentimiento informado exige la comprensión de la paciente y del medico, la divulgación de esta información y el reparto de las interpretaciones. Si un mecanismo postfertilización de la contracepción de urgencia hormonal viola los valores morales de una mujer, el fallo de un medico o del proveedor de tratamiento, esta información eliminaría la probabilidad que el consentimiento de la mujer fuera realmente informado.

Finalmente, opinamos que existe potencialmente la posibilidad de un impacto psicológico negativo en mujeres que valoran la vida humana a partir de la concepción. No se les ha ofrecido un verdadero consentimiento informado sobre el uso de los CE, y se enteran luego de usarlos sobre sus posibles efectos postfertilización. Esto podría ocasionarles desencanto, culpa, tristeza, miedo, ira o depresión; o la sensación de haber sido violentadas por su proveedor de salud. La literatura médica no apoya la hipótesis de que a ningún paciente le importan los efectos postfertilización.^{45,47-49}

El doctor Chris Kahlenborn MD trabaja en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Altoona y del Hospital Bon Secours en Altoona, Pennsylvania. Su e-mail es: kahlen@alt3.com

El doctor Joseph B Stanford MD MSPH, es profesor asistente del Departamento de Familia y Medicina Preventiva de la Universidad de Utah, Salt Lake City, Utah.

El doctor Walter L Larimore MD, es profesor clínico asociado de Medicina Comunitaria y de Familia de la Universidad de South Florida en Tampa, Florida.

Los autores agradecen a Dorothy Dugandzic BS y Walt Severs PhD su ayuda técnica.

Referencias

1. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post coital contraception -- a pilot study. *J Reprod Med* 1974; 13: 53-8.
2. Plan B: a progestin only contraceptive. *Med Lett* 2000; 42: 10. 3. LaValleur J. Emergency contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27: 817-39.
4. Hughes EC, ed. Committee on terminology, American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric-gynecological terminology*. Philadelphia: FA Davis, 1972.
5. Mosby's medical, nursing, & allied health dictionary. 6th ed. Philadelphia: Mosby, 2002.
6. Larimore WL, Stanford J. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med* 2000; 9: 126-33.
7. Physicians' desk reference. 54th ed. Montvale, NJ: Medical Economics, 2000: 1335.
8. An emergency contraceptive kit. *Med Lett* 1998; 40: 102-3. 9. Carr BR, Parker CR, Madden JM, MacDonald PA, Porter JC. Plasma levels of adrenocorticotropin and cortisol in women receiving oral contraceptive steroid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49: 346-9.
10. Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979; 32: 297-302.
11. Swahn LM, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 738-44.
12. Herten H, Van Look PFA. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
13. Webb AMC, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepristone (RU 486) in oral postcoital contraception. *BMJ* 1992; 305: 927-31.
14. Zuliani G, Colombo UF, Molla R. Hormonal postcoital contraception with an ethinylestradiol-norgestrel combination and two danazol regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 253-60.
15. Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a post-coital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982; 37: 508-13.
16. Ho PC, Kwan MSW. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.
17. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepristone (RU-486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1992; 327: 1041-4.
18. Van Santen MR, Haspels AA. A comparison of high-dose estrogens versus low-dose ethinylestradiol and norgestrel combination in postcoital interception: a study in 493 women. *Fertil Steril* 1985; 43: 206-9.
19. Percival-Smith RK, Abercrombie B. Postcoital contraception with dl-norgestrel/ ethinyl estradiol combination: six years experience in a student medical clinic. *Contraception* 1987; 36: 287-93.
20. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59: 147-51.
21. Glasier A. Emergency contraception. *Br Med Bull* 2000; 56: 729-38. 22. Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, Blye RP. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *JAMA* 1980; 244: 1336-9.
23. Schwartz D, Mayaux MJ, Martin-Boyce A, Czyglik F, David G. Donor insemination: conception rate according to cycle day in a series of 821 cycles with a single insemination. *Fertil Steril* 1979; 31: 226-9.
24. Barrett JC, Marshall J. The risk of conception on different days of the menstrual cycle. *Popul Stud* 1969; 23: 455-61.
25. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of baby. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517-21.
26. Hacker NF, Moore JG. *Essentials of obstetrics and gynecology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998.
27. Diamond EF. Ovral in rape protocols. *Ethics Medics* 1996; 21(10): 2.
28. Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000; 321: 1259-62.

Apéndice 1. Crítica de la eficacia de la contracepción de urgencia.

La medida de la eficacia es importante para el análisis de la probabilidad de un efecto post fertilización. Por ejemplo, si la utilización de la contracepción de urgencia tuviera una tasa de eficacia de 0%, la cuestión de una acción postfertilización sería sin objeto. El uso de la contracepción de urgencia ha sido autorizado por la Food and Drug Administration en la ausencia de un estudio prospectivo y randomizado (con una muestra de casos tomados al azar)^{3,21} en cuanto a su eficacia. En realidad su eficacia fue juzgada a partir de estudios que hemos examinado en este artículo. Hemos tomado en cuenta las tasas de eficacia basadas sobre datos brutos comparando las a las estimaciones calculadas por Trussell et coll.²⁰ Para cada uno de los 8 estudios presentados en la Tabla #1. Trussell et coll. han utilizado estas últimas estimaciones para calcular una tasa de efectividad global de 74,1%, mientras los datos brutos dan una tasa de 65,7%.

En estos estudios, las tasas de embarazos de la cohorte estaban comparadas con las tasas de embarazos estimadas a partir de controles históricos. Precisamente, las tasas de referencia de los embarazos estaban fundadas sobre el procedimiento desarrollado en el estudio de Dixon,²² que estimaba la tasa supuesta de embarazos en las mujeres con una sola unión sexual en un día preciso del ciclo menstrual. Dixon fundó la probabilidad de embarazo por día específico según 2 estudios principales: Schwartz et coll ; (1979)²³ et Barret et Marshall (1969)²⁴. En los análisis posteriores, Trussell et coll. Han abandonado el estudio de Schwartz que estaba basado en la inseminación artificial y han añadido otro grupo de control histórico a partir de un grupo de mujeres intentando obtener un embarazo en Carolina del Norte, en el principio de los años 1980²⁵. Haciendo esto, Trussell et coll. no han comparado en realidad un grupo y controles contemporáneos. Este problema de concepción mayor podría volver inciertas las conclusiones de los estudios por dos razones:

1. En los años 1960, la tasa de infertilidad era mas baja que en los años siguientes. Por ejemplo, « la infertilidad ha aumentado de 177% entre las mujeres casadas de 20 a 24 años de edad entre 1965 y 1982. »²⁶ Así podríamos esperar, en los controles de Barret, una tasa de infertilidad inferior a la de la cohorte estudiada (mujeres utilizando la contracepción de urgencia). Además Wilcox et coll. han constatado que « las mujeres estaban excluidas si tenían una enfermedad crónica seria o si ellas o sus compañeros tenían un problema precedente de infertilidad ». Ninguno de estos casos de estudios contaba con detección de infertilidad. Así que es probable que los dos estudios de referencia tenían una tasa de infertilidad mas baja que los casos del estudio. En este caso los estudios sobre el uso de la contracepción de urgencia utilizando controles históricos como elementos de comparación podrían sobrestimar la eficacia de la contracepción de urgencia sobre la prevención o el paro del embarazo.

2. El hecho de elegir controles sobre mujeres que no intentaban utilizar contracepción de urgencia para impedir un embarazo podría llevar con si diferencias que afectarían los resultados. Por ejemplo controles (grupos de referencia) vienen de los estudios de Barret y Marshall²⁴ que habían examinado 241 parejas que utilizaban un control natural de control de los nacimientos basado en la temperatura del cuerpo. Ciertas mujeres intentaban obtener una concepción, como las mujeres estudiadas por Willcox y coll.²⁵ Se sabía que ninguna estaba bajo el stress de una violación o del stress de otra situación difícil. Mientras tanto las ocho cohortes citadas por Trussell intentaban prevenir un embarazo o interrumpirlo, y tenían probablemente mas stress emocional que el grupo de mujeres de referencia que deseaba un embarazo. Si dos grupos de mujeres son estudiados, el primero deseando un embarazo, y el otro no deseando lo y estando bajo el stress, la tasa de fertilidad puede variar considerablemente, porque es posible que bajo el stress extremo, la secreción hormonal induciendo la ovulación por la glándula pituitaria este inhibida. Por ejemplo, Diamond²⁷ citaba un estudio prospectivo en el Minnesota sobre 4000 mujeres que habían sido violadas y entre cuales ninguna había quedado embarazada. Lo que podría ser el signo de un cambio hormonal endógeno con el cual los cuerpos de las mujeres inhibían la ovulación mientras o poco después el momento de la violación.

3. Todos los estudios sobre la contracepción de urgencia están basados sobre un momento preciso de la ovulación comparado con la longitud del ciclo (por ejemplo al día decimocuarto antes del ciclo menstrual siguiente). Sin embargo, la duración de la fase luteal cambia mucho, de una a otra mujer, y en una misma mujer, incluso con mujeres que tienen un ciclo menstrual regular.²⁸ Así que afectar probabilidades de concepción utilizando el concepto de « tal día comparado con la ovulación » es impreciso.

Creemos que acerca de las razones evocadas anteriormente las estimaciones de tasa de eficacia de la contracepción de urgencia son muy hipotéticas y exigen una análisis mas aguda.

29. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337: 1058-64.
30. Somkuti SG, Sun J, Yowell C, Fritz M, Lessey B. The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1996; 65: 484-8.
31. Dawood YM. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med* 1984; 77(1A): 87-94.
32. Bieglmayer C, Hofer G, Kainz C, Reinthaller A, Kopp B, Janisch H. Concentration of various arachidonic acid metabolites in menstrual fluid are associated with menstrual pain and are influenced by hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrin* 1995; 9: 307-12.
33. Brown HK, Stoll BS, Nicosia SV, Fiorica JV, Hambley PS, Clarke LP, et al. Uterine junctional zone: correlation between histologic findings and MR imaging. *Radiology* 1991; 179: 409-13.
34. Demas BE, Hricak H, Jaffe RB. Uterine MR imaging: effects of hormonal stimulation. *Radiology* 1986; 159: 123-6.
35. Abdalla HI, Brooks AA, Johnson MR, Kirkland A, Thomas A, Studd JW. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? *Hum Reprod* 1994; 9: 363-5.
36. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993; 59: 756-60.
37. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in-vitro fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 446-50.
38. Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M, Krey L, Schmidt-Sarosi C. The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in-vitro fertilization - embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 1997; 12: 45-50.
39. Shoham Z, Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring: the importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991; 56: 836-41.
40. Ling WY, Wrixon W, Zayid I, Acorn T, Popat R, Wilson E. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effect of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983; 39: 292-7.
41. Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986; 45: 512-6.
42. Aboud A. A five-year review of ectopic pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 127-9.
43. Kubba AA, Guillebaud J. Case of ectopic pregnancy after postcoital contraception with ethinylestradiol-levonorgestrel. *Br Med J* 1983; 287: 1343-4.
44. Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 872-6.
45. Golden NH, Seigel WM, Fisher M, Schneider M, Quijano E, Suss A, et al. Emergency contraception: pediatricians' knowledge, attitudes and opinions. *Pediatrics* 2001; 107: 287-92.
46. Spinnato JA. Mechanism of action of intrauterine contraceptive devices and its relation to informed consent. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 503-6.
47. Wilkinson J. Ethical problems at the beginning of life. In: Wilkinson J, ed. *Christian ethics in health care: a source book for Christian doctors, nurses and other health care professionals*. Edinburgh, Scotland: Handsel Press, 1988: 176-208.
48. Ryder RE. Natural family planning: effective birth control supported by the Catholic Church. *BMJ* 1993; 307: 723-6.
49. Tonti-Filippini N. The pill: abortifacient or contraceptive: a literature review. *Linacre Quarterly* 1995; Feb: 5-28.

RÉSUMÉ

OBJECTIF : Évaluer la possibilité d'un effet post-fécondation lié aux moyens de contraception d'urgence hormonale les plus répandus aux États-Unis et étudier l'impact éthique de cette possibilité.

SOURCES DE DONNÉES ET DOCUMENTATION DE

RÉFÉRENCE : Recherche dans la base de données MEDLINE (de 1966 à novembre 2001) des articles pertinents en Anglais et revue systématique de la bibliographie des articles afin d'identifier des articles supplémentaires. Les critères de recherche incluait les termes contraception d'urgence, contraception post-coïtale, effet post-fécondation, méthode de Yuzpe, lévonorgestrel, mécanisme d'action, Plan B.

RÉSUMÉ DES DONNÉES : Les deux types de contraception d'urgence hormonale les plus utilisés aux États-Unis sont la méthode de Yuzpe (fortes doses d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel) et le "Plan B" (forte dose de lévonorgestrel seul). Bien que ces deux méthodes bloquent parfois l'ovulation, elles pourraient aussi agir en diminuant la probabilité de l'implantation par leur effet négatif sur l'endomètre (effet post-fécondation). La preuve disponible d'un effet post-fécondation est modérément forte, que la contraception d'urgence hormonale soit utilisée en phase pré-ovulatoire, ovulatoire ou post-ovulatoire du cycle menstruel.

CONCLUSIONS : Sur la base des preuves théoriques et empiriques actuelles, la méthode de Yuzpe aussi bien que le Plan B agissent vraisemblablement en provoquant parfois un effet post-fécondation, quel que soit le moment du cycle menstruel où ils sont pris. Ces découvertes ont des implications potentielles dans les domaines tels que le consentement informé, les protocoles des services d'urgence et les clauses de conscience.

SUMMARY

OBJECTIVE: To assess the possibility of a postfertilization effect in regard to the most common types of hormonal emergency contraception (EC) used in the US and to explore the ethical impact of this possibility.

DATA SOURCES AND STUDY SELECTION: A MEDLINE search (1966--November 2001) was done to identify all pertinent English-language journal articles. A review of reference sections of the major review articles was performed to identify additional articles. Search terms included emergency contraception, postcoital contraception, postfertilization effect, Yuzpe regimen, levonorgestrel, mechanism of action, Plan B.

DATA SYNTHESIS: The 2 most common types of hormonal EC used in the US are the Yuzpe regimen (high-dose ethinyl estradiol with high-dose levonorgestrel) and Plan B (high-dose levonorgestrel alone). Although both methods sometimes stop ovulation, they may also act by reducing the probability of implantation, due to their adverse effect on the endometrium (a postfertilization effect). The available evidence for a postfertilization effect is moderately strong, whether hormonal EC is used in the preovulatory, ovulatory, or postovulatory phase of the menstrual cycle.

CONCLUSIONS: Based on the present theoretical and empirical evidence, both the Yuzpe regimen and Plan B likely act at times by causing a postfertilization effect, regardless of when in the menstrual cycle they are used. These findings have potential implications in such areas as informed consent, emergency department protocols, and conscience clauses.

Este artículo fue publicado en inglés en *The Annals of Pharmacotherapy*, marzo 2002, Volumen 36 y se reproduce con la autorización de los autores. El original en inglés ([Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. Ann Pharmacother 2002;36:465-70](#)) está disponible en http://phth.allenpress.com/images/Morning_afterpill.pdf
Traducción publicada con la autorización de [Vida Humana Internacional](#)
Vida Humana Internacional le agradece al Dr. Luis Ráez (hematólogo-oncólogo), el haber traducido este artículo.