



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ciencias Químicas
Licenciatura en Farmacia

Análisis sistemático sobre las reacciones adversas de los principios activos utilizados como anticonceptivos de emergencia.

Tesis que para obtener el título de
Licenciatura en Farmacia

Presenta

p.L.F. Brenda Aquino Palacios

Directora

Dra. Rosa Elena Arroyo Carmona

Co-director

M.C. Aarón Pérez Benítez

Agosto 2023

Dedicatoria y Agradecimientos

“Más valen dos que uno, pues mayor provecho obtiene de su trabajo...

...habrá más fuerza en la ejecución de labores, en el alcance de metas, en el consejo, las estrategias y por lo tanto habrá más sabiduría...

...sí uno está en peligro, el otro puede avisarle y evitar el daño, por eso es tan importante tener un mentor, un amigo, un consejero, un líder y compañero de trabajo a quién rendir cuentas y saber que se cuenta con esa persona siempre.”

Mery Bracho

Agradezco infinitamente a mis directores de tesis, la Dra. Rosa Elena Arroyo Carmona y el M.C. Aarón Pérez Benítez, por haberme dedicado su tiempo a este trabajo de tesis, por fomentar la curiosidad a la investigación y siempre siendo accesibles durante el proceso.

Agradezco a mi jurado por estar presente dedicando su tiempo y ayudando a mejorar este proyecto de tesis, al Dr. Israel Camacho Abrego, D.C. Celeste Santamaría Juárez, Secretario y QFB. María Reina Jurado Andrade.

Agradezco infinitamente a mis amigos y familia quienes estuvieron directa e indirectamente apoyándome este proceso, por darme aliento en cada pausa tomada.

Dedico este trabajo de tesis a mi padre el Ing. Jesús Aquino Martínez, a mi madre Erlinda Palacios Morales y mi hermano el Ing. Aarón Aquino Palacios por su orientación, comprensión y apoyo siguiendo este proceso y por no quitar el dedo del renglón hasta concluir este objetivo.

Por último dedico este trabajo hacia las personas que no pudieron estar físicamente, pero si presentes en este trabajo de tesis, a mis abuelas Teresa Morales Morales y Ángela Martínez Ortiz.

ÍNDICE

1.	CAPÍTULO 1	
1.1.	OVOGÉNESIS EN CAMINO A LA FECUNDACIÓN	6
1.2.	FOLICULOGÉNESIS	7
1.3.	REGULACIÓN DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS, LA FSH y LH	11
1.4.	ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA	16
1.5.	CICLO OVÁRICO	21
1.6.	CICLO ENDOMETRIAL	24
1.7.	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	25
1.7.1.	MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS PLANIFICADOS	26
1.7.2.	ANTICONCEPTIVOS SOLAMENTE CON PROGESTÁGENOS	28
1.8.	ANTICONCEPTIVO HORMONAL DE EMERGENCIA	29
1.8.1.	ANTICONCEPTIVOS HORMONALES DE EMERGENCIA EN MÉXICO	30
1.8.2.	ACETATO DE ULIPRISTAL	30
1.8.3.	LEVONORGESTREL	34
1.8.4.	ETINILESTRADIOL	36
1.8.5.	NORGESTREL	38
1.9.	AHE Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA CARDIOVASCULAR	40
1.10.	FECUNDACIÓN Y ABORTO	42
1.11.	LA LEGISLACIÓN EN MÉXICO SOBRE LOS ANTICONCEPTIVOS	44
1.12.	FARMACOVIGILANCIA	45
1.13.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	50
2.	CAPÍTULO 2	
2.1.	JUSTIFICACIÓN	52
2.2.	HIPÓTESIS	53
2.3.	OBJETIVOS	53
2.3.1.	OBJETIVO GENERAL	53
2.3.2.	OBJETIVOS PARTICULARES	53
3.	CAPÍTULO 3	
3.1.	METODOLOGÍA	55
3.2.	RESULTADOS	57
4.	CAPÍTULO 4	

4.1.	DISCUSIÓN	77
4.2.	CONCLUSIÓN	82
5.	BIBLIOGRAFÍA	83
6.	GLOSARIO	98

CAPÍTULO 1

1.1. OVOGÉNESIS EN CAMINO A LA FECUNDACIÓN

La gametogénesis es un proceso en donde las células germinales, en otros términos, las células reproductoras del cuerpo, experimentan cambios morfológicos y cromosómicos para la preparación de la fecundación, para realizar dicho proceso existe como primer paso la diferenciación de las células germinales, en los hombres se le llama espermatogénesis y en mujeres ovogénesis (López 2012).

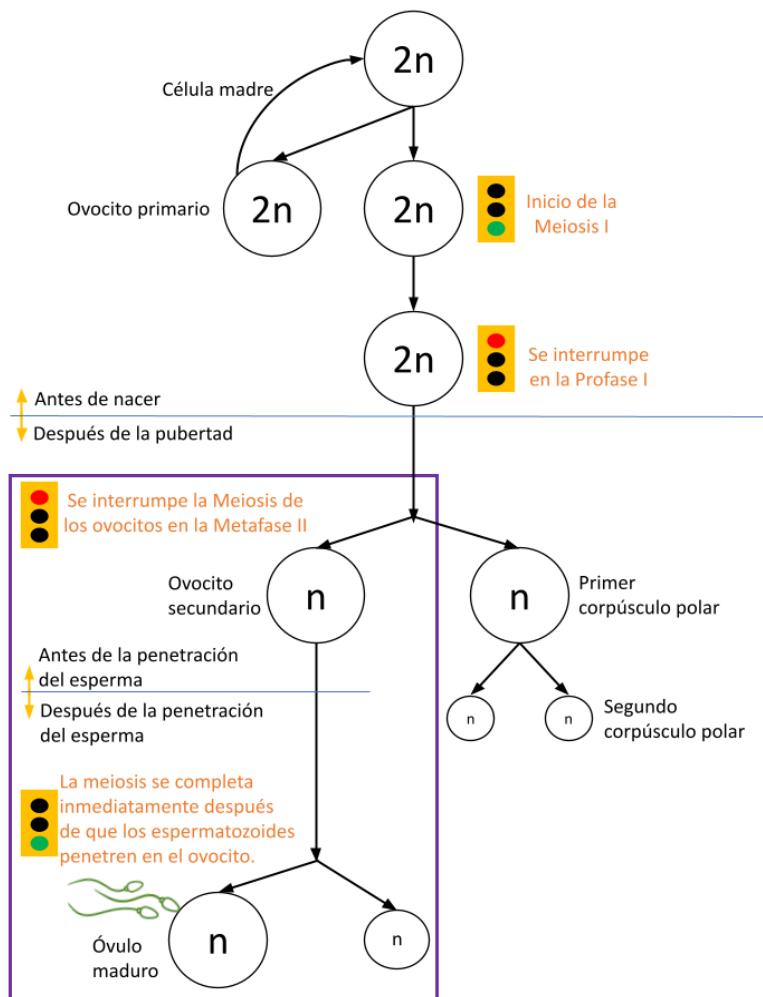


Figura 1. Ovogénesis en humanos. Los seres humanos tienen una reproducción sexual desde las células sexuales, espermatozoide y óvulo, siendo producidas por la meiosis y necesarias para que exista la división celular y así se conviertan en gametos (Modificada de Betts et al. 2012).

La ovogénesis es el proceso por el cual los gametos femeninos producen ovarios mediante la división meiótica (Fig. 1), con lo cual durante el desarrollo fetal (alrededor del cuarto y quinto

mes) todas las células precursoras u ovogonias se diferencian en ovocitos primarios al pasar por la profase I de la meiosis, posteriormente se detienen en este paso sin sufrir ningún cambio hasta la madurez sexual, debido a la producción del factor inhibidor de la meiosis, en este momento se comienza a sintetizar las células foliculares. Dichas células se originan del epitelio celómico; al inicio son planas y forman una capa alrededor del ovocito primario desarrollando en conjunto los folículos primordiales (López 2012).

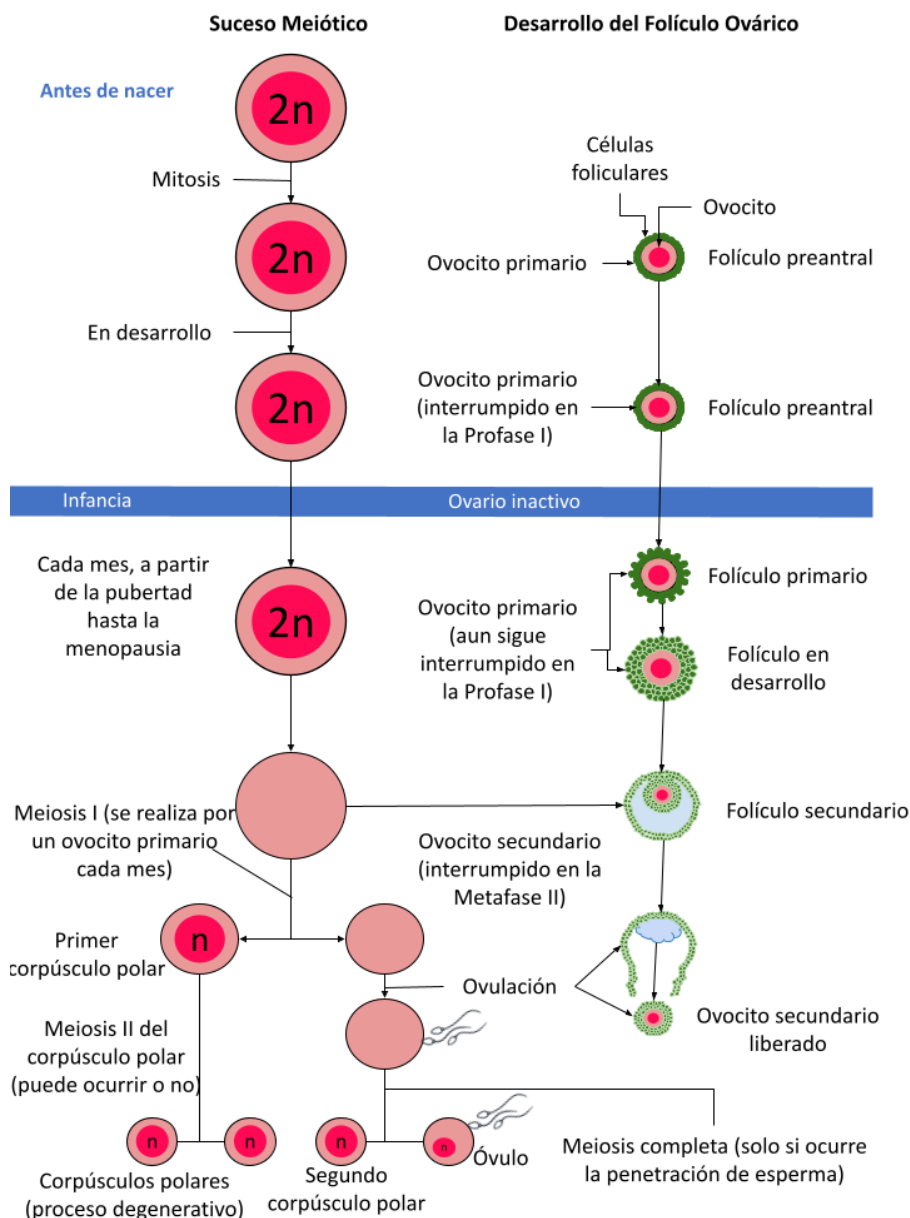
En la madurez sexual de manera paralela se inicia la maduración de los folículos preantrales y de los ovocitos primarios. Este último madura con la presencia de las hormonas **Folículo Estimulante (FSH)** y **Luteinizante (LH)** a través de la señalización para efectuar más divisiones meióticas, produciendo así el ovocito secundario, deteniéndose nuevamente en la metafase II de la meiosis; ya que para la fecundación se necesita que el folículo se encuentre en su mayor crecimiento y alcance su máxima presión para que el ovocito secundario sea expulsado durante la fase de ovulación lo cual posteriormente permite que el espermatozoide se una a él, causando que el ovocito complete el proceso de meiosis II, es decir, la fusión de ambas células germinales (López 2012).

1.2. FOLICULOGÉNESIS

El proceso de foliculogénesis inicia a partir de la pubertad con la reactivación de entre 10 y 20 folículos hasta la menopausia y su propósito consiste en la maduración de folículos ováricos, que son células que rodean a los ovocitos y se desarrollan de manera paralela a la ovogénesis (Fig. 2), por lo tanto, cada vez que el folículo madura recibe un nombre diferente (Nicpon 2001).

En primera instancia se encuentran a los folículos *preantrales* que son estructuras que carecen de un *hueco* (denominado antro) y en donde se encuentra el folículo primordial, el cual envuelve al ovocito primario y realiza una modificación estructural, dicho de otra manera las células foliculares envuelven al ovocito pasando estructuralmente de planas a cuboidales porque se unen varias capas de células foliculares, en este momento el ovocito y las células foliculares forman la *zona pelúcida* que es la matriz extracelular la cual permite la comunicación entre ambas células y está compuesta por glicoproteínas, denominadas ZP (existiendo ZP1, ZP2, ZP3) las cuales tienen relevancia en la fecundación, puesto que permiten que el espermatozoide se una al óvulo e induzca la reacción cromosómica (Sánchez 2002).

La adición de capas de células continúa formando a los llamados folículos en crecimiento. Durante este proceso muchos folículos degeneran y se vuelven atrésicos, ya que entran al proceso de degeneración o muerte programada (apoptosis) mientras que los que sobreviven entran en control por las hormonas hipofisarias, la FSH y LH (Sánchez 2002).



Abreviaturas: Haploide (n), Diploide ($2n$)

Figura 2. Ovogénesis y foliculogénesis en humanos. El desarrollo folicular debe acompañarse con la maduración del ovocito que el folículo contiene en su interior (Modificado de Nicpon 2001).

Cuando los folículos primarios tienen interacción con las hormonas hipofisarias comienzan a desarrollarse en folículos secundarios (Fig. 3), siendo este cambio un proceso mensual, lo cual estructuralmente hace que cambie debido a la formación del antro folicular, ya que existe la fusión de células foliculares y que estará delimitada por la *capa granulosa* compuesta por varias capas de células foliculares en donde se producirá estradiol y progesterona y cuyo límite es la membrana basal (Levin, Vitek y Hammes 2019).

Posterior a la membrana basal se encuentra la teca folicular, formada por tejido conjuntivo ovárico y que se divide en dos: teca interna (capa más próxima) y teca externa (capa distal); siendo indispensables en el cambio de testosterona a estradiol, ya que contienen la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, además son estructuras muy vascularizadas lo que permite la movilización hormonal y de otras sustancias (Levin, Vitek y Hammes 2019).

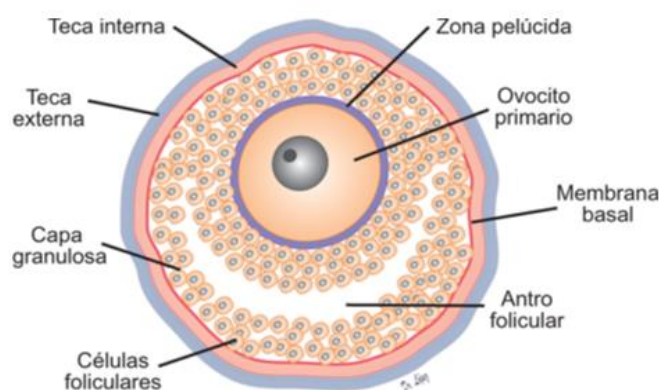


Figura 3. Folículo secundario. En el interior del folículo secundario se encuentra al ovocito primario, éste va a estar rodeado de la zona pelúcida compuesta de glicoproteínas y de 2 a 10 capas de células que lo rodean para formar un epitelio estratificado (López 2012).

El folículo secundario se convierte en folículo maduro, terciario o preovulatorio (Fig. 4) hasta que alcanza un diámetro de alrededor de 25 mm, ya que en el antro folicular aumenta el contenido del líquido folicular compuesto por estrógenos, progesterona, agua,

proteoglicanos, entre otros. Por otro lado, el ovocito secundario sigue suspendido en el antro folicular debido a que está unido a la granulosa por el grupo de células foliculares que lo rodean, llamado *cúmulo oóforo* y es en esta etapa en donde alcanza su máximo desarrollo, se libera de la unión de la FSH y como consecuencia secreta *inhibina*. Al suprimir la secreción de la FSH causa que el resto de los folículos que dependen de esta hormona se vuelvan atrésicos (Levin, Vitek y Hammes 2019).

Antes que el ovocito secundario sea liberado (aproximadamente 12 a 24 h), se inicia la elevación de la LH en sangre, como consecuencia se reactiva la meiosis del ovocito hasta terminar la primera división (metafase I, anafase I y telofase I) reduciendo el número cromosómico, en otras palabras pasa de diploide (2n) a haploide (n) y posteriormente continuará con la meiosis II y deteniéndose en la metafase II (López 2012).

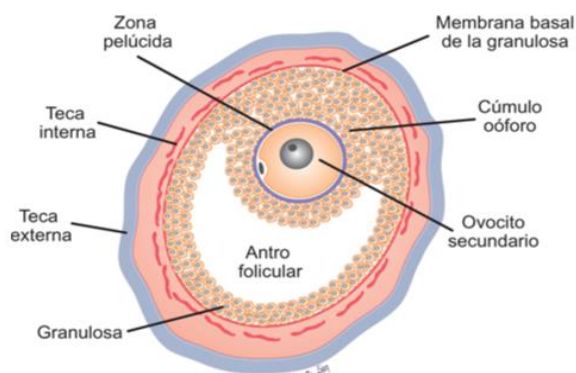


Figura 4. Folículo maduro o terciario. Este folículo es formado durante el ciclo menstrual y se diferencia por el tamaño del antro folicular, que además contiene estrógeno influido por las células de la granulosa, debido a que la LH produce andrógenos a partir de las células de la teca, principalmente la androstenediona (López 2012).

Cuando las concentraciones de la LH y FSH están en su máxima concentración en sangre, el folículo que ha alcanzado su mayor crecimiento ejerce presión sobre la superficie del ovario, el cual forma una protuberancia conocida como *estigma* (Fig. 5), cuando esta alcanza su

máxima presión se rompe liberando el ovocito secundario y a este proceso se le conoce como *ovulación* (López 2012).

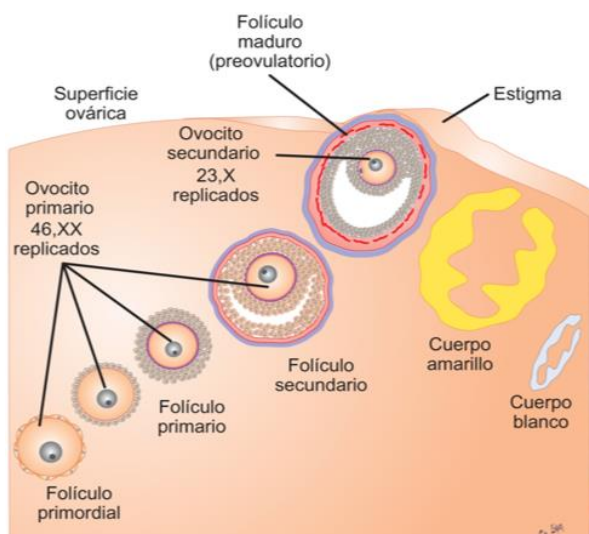


Figura 5. Foliculogénesis y la formación del cuerpo amarillo. El folículo roto que queda después de la ovulación se le conoce como cuerpo amarillo o cuerpo lúteo y cuando no ocurre la fertilización éste se degenera llamándose cuerpo blanco o *cuerpo albicans* (López 2012).

1.3. REGULACIÓN DE LA HORMONA LIBERADORA DE GONADOTROPINAS, LA FSH y LH

Las hormonas son sustancias químicas secretadas por una célula o un grupo de células especializadas y son nombradas por el sitio de acción en el que se secretan. La hormona que inicia el proceso y da como hormonas finales, estrógenos y progesterona, es la **hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)** que es liberada en el hipotálamo (Fig. 6) específicamente en el lóbulo anterior o adenohipófisis a través de axones de las neuronas de la GnRH (Noriega 2017).

Se ha descrito dos formas en la que la GnRH se secreta: la primera es de **modo pulsátil**, denominado así porque existe una liberación episódica hallándose diferentes pulsos de secreción en circulación portal en concentraciones indetectables, el segundo es llamado **modo de aumento repentino**, este ocurre en las mujeres durante la fase preovulatoria y en

circulación portal parece ser persistente. Aunque el mecanismo de liberación de la GnRH no se conoce totalmente, se ha relacionado con la Kisspeptina, que es un regulador de la reproducción (Laurence, Bruce y Björn 2019).

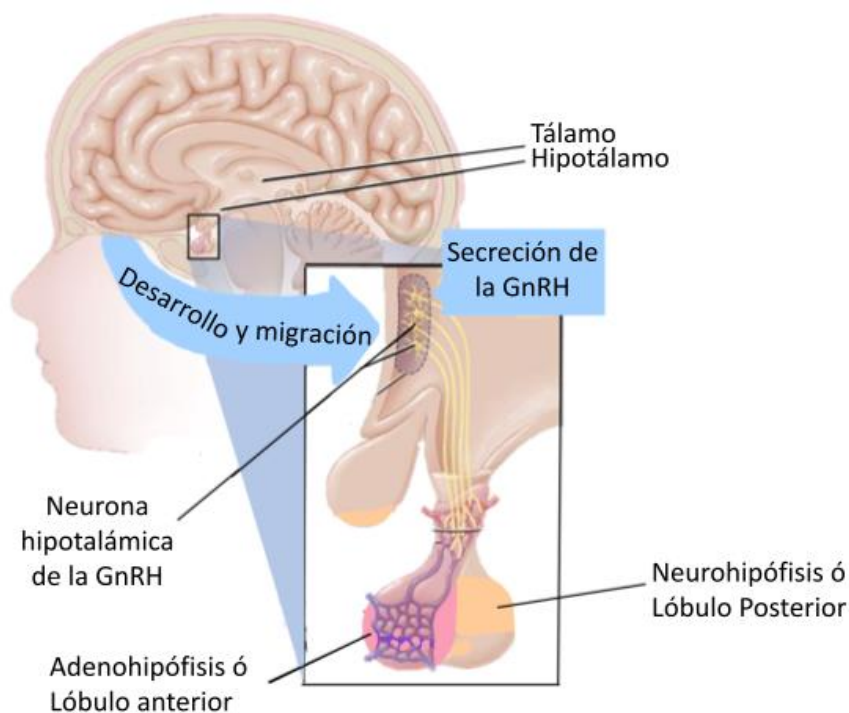


Figura 6. El origen de las neuronas GnRH y el inicio de su liberación. Las neuronas GnRH se originan en la placa olfatoria durante el desarrollo embriológico y migran a lo largo del bulbo olfatorio hasta sus posiciones finales dentro del hipotálamo, esta zona está irrigada por pequeños vasos sanguíneos denominados sistema portal pituitario, esto permite que cantidades diminutas de GnRH secretadas por las terminales axonales tengan acceso directo a las células gonadotropas hipofisarias (Modificado de Ehlers y Halvorson 2013)

La Kisspeptina es un neuromodulador peptídico del hipotálamo que actúa como ligando de su receptor KISS1R (Fig. 7), al unirse activa la vía Gq-PLC-IP3 y como consecuencia existe la movilización y liberación del calcio (Ca^{2+}). Además, también existe la activación de la proteína quinasa C (PKC) que a su vez activa la cascada de señalización de la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) al fosforilarse, necesarias para la síntesis de progesterona inducida por la LH (Hu et al. 2018; Marqués et al. 2018).

De tal manera que, el segundo mensajero que activa la PKC es el diacilglicerol (DAG) siendo el resultado de la estimulación de la despolarización de las neuronas de la GnRH mediante la activación de un canal catiónico no selectivo (TRPC) y la inhibición de un canal de potasio rectificador interno. Por lo tanto, la Kisspeptina induce la despolarización sostenida y aumenta la velocidad de activación del potencial de acción (d'Anglemont y Henry 2010).

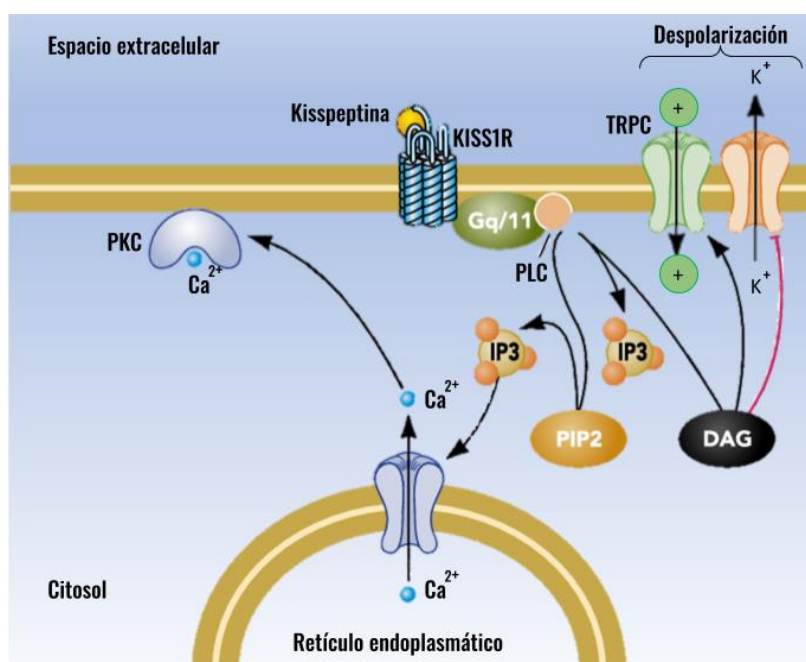


Figura 7. Mecanismo de acción de la Kisspeptina. El mecanismo promueve la liberación de Ca²⁺, su aumento juega un papel relevante en el control de la maduración del ovocito debido a que puede modular las concentraciones de AMPc (Modificado de Wahab al. 2015).

La GnRH activa a su receptor nombrado GnRH-R (Fig. 8) que está localizado en las células pituitarias mediante a la proteína Gq a la que está acoplado, la cual produce la activación de la PKC y como consecuencia realiza la producción y liberación de las subunidades α y β de la proteína G, siendo capaces de poder desencadenar la vía de señalización hacia las células gonadotropas, para estimular la liberación de la LH y FSH, teniendo efectos importantes para el crecimiento y maduración del folículo (Perrett y McArdle 2013).

La FSH es una glucoproteína que regula la foliculogénesis, ovogénesis y la síntesis de hormonas sexuales esteroideas, preparando así el tracto reproductivo para la fertilización, la implantación y el embarazo. Esta está constituida por dos subunidades α y β (Fig. 9), en

donde ambas presentan interacción con el receptor acoplado a una proteína Gs llamado FSH-R (Casarini y Crépieux 2019).

La FSH llega a través de la circulación a las células granulosas al activar a su receptor, promueve cambios de conformación en la subunidad α logrando que se separe del GDP al perder su afinidad, por lo cual se une al GTP debido a que existe mayor proporción de este, perdiendo la afinidad del dímero $\beta\gamma$, dejando que el monómero α se convierta en la parte activa de la proteína G (Puri et al. 2016; Añez 2017).

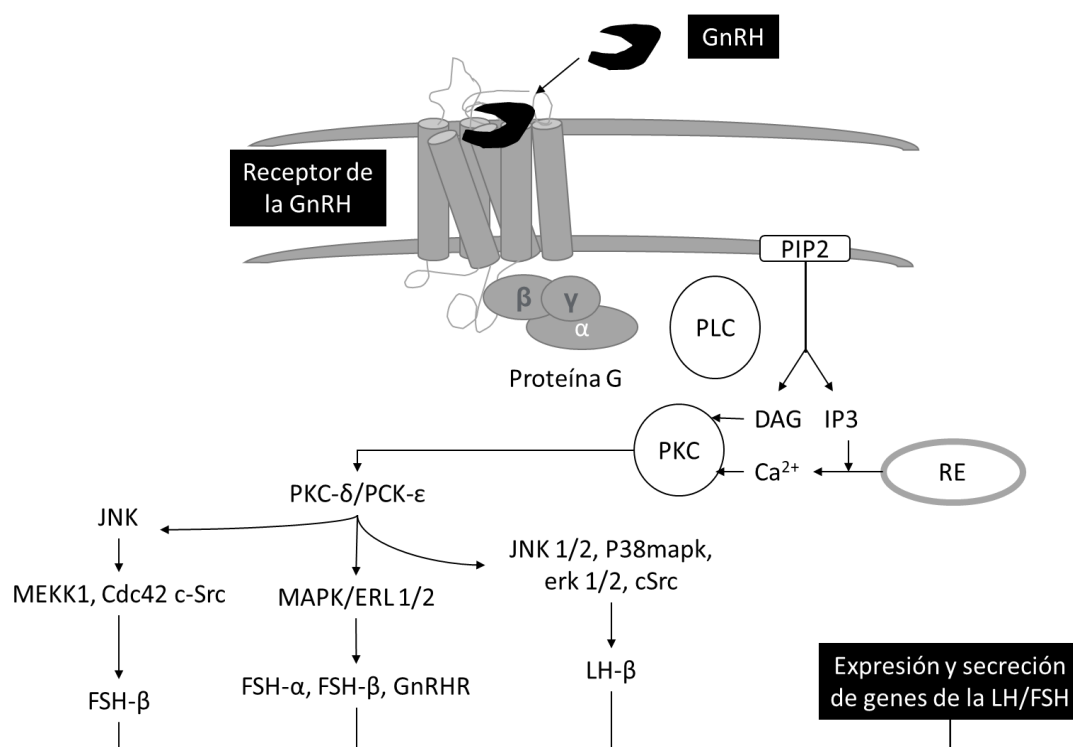


Figura 8. Efectos del receptor de la GnRH. El mecanismo inicia con la unión de la GnRH a su receptor en las células hipofisaria, produciendo así la PKC y la liberación de las subunidades α y β de la LH y FSH, ayudando a la expresión y secreción de genes relacionados (Modificado de Aguilar y Huerta 2009; Venkatachalam, Zheng y Gill 2003).

Al activarse la proteína G, se activa el adenilato ciclasa (AC) resultando en el aumento de los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) activando la proteína quinasa A (PKA), que se traduce en la respuesta para la diferenciación de las células granulosas ováricas; a la vez el AMPC da como respuesta la fosforilación de CREB¹ y otras proteínas que promueven el

¹ *El factor de transcripción CREB (de sus siglas en inglés "CAMP responsive element binding protein)

aumento en las expresiones de genes que codifican los factores de crecimiento, el crecimiento folicular y la producción de hormonas esteroideas (Puri et al. 2016; Añez 2017).

El CREB es estimulado por las señales relacionadas con vías de traducción, gracias al citocromo (CYP) y según su ubicación se generará los diferentes subtipos de la familia de esta enzima, siendo importantes para catalizar la conversión de androstenediona y testosterona a estradiol, este último es el estrógeno natural más potente en humanos (Molina 2013).

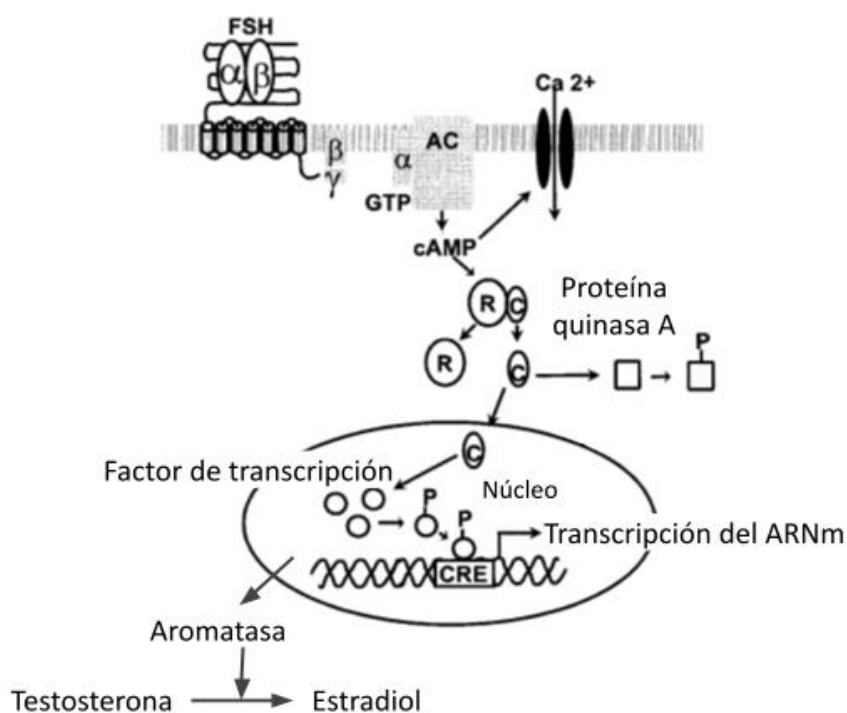


Figura 9. Vía de señalización que desencadena el receptor FSH en la célula granulosa. (Modificado de Simoni, Gromoll y Nieschlag 1997).

Por otro lado, una vez liberada la LH a la circulación, llega a las células de la teca y granulosa, en donde sufre el mismo proceso que la FSH porque se une al receptor acoplado a una proteína Gs, que a su vez activa la AC, produciendo AMPc lo que aumenta su concentración intracelular activando la PKA (Fig. 10) que fosforila las proteínas intracelulares logrando la producción de esteroides, ya que cataliza la conversión de colesterol a estradiol y de colesterol a progesterona liberándola después de la ovulación con el cuerpo lúteo (Nedresky y Singh 2021).

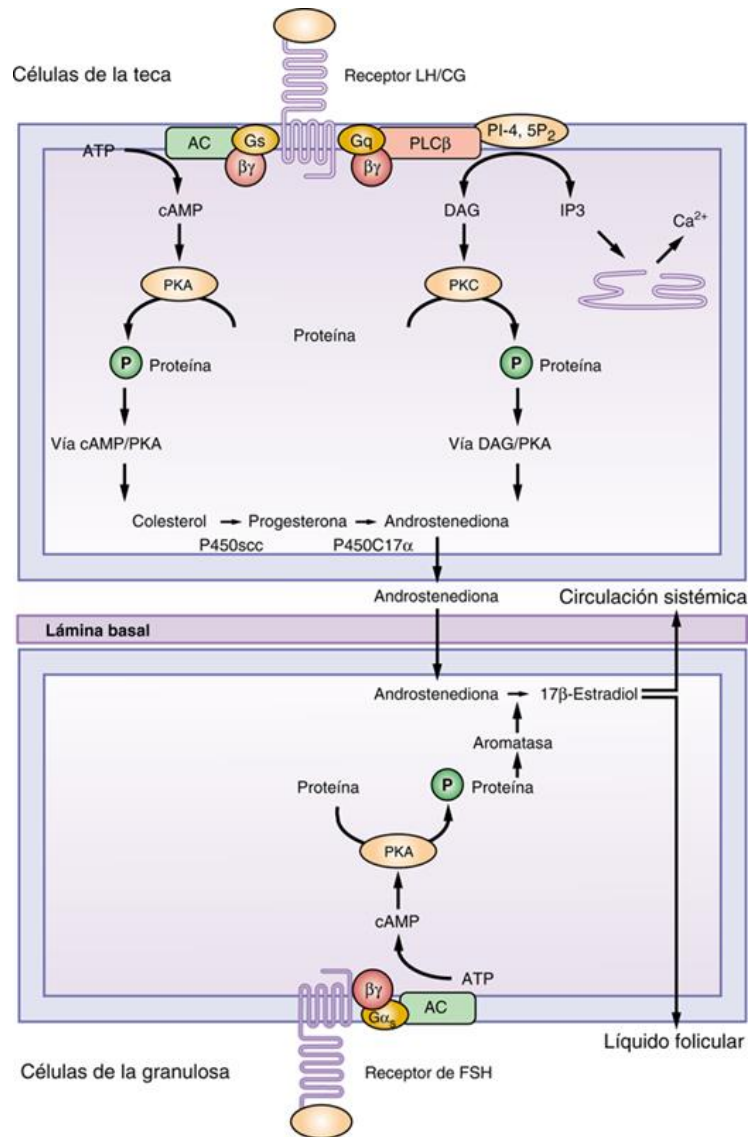


Figura 10. Vías de señalización de la LH y FSH. El estrógeno y progesterona se producen en las células de la teca y la granulosa (Molina 2013).

1.4. ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA

El estrógeno es una hormona esteroidea asociada con el órgano reproductor femenino y es responsable del desarrollo de las características sexuales femeninas, entre ellas el ciclo menstrual (Delgado y López Ojeda 2021).

Existen muchos compuestos esteroideos y no esteroideos que poseen actividad estrogénica, como es el caso del estradiol, estrona y estriol. Sin embargo, cualquiera de estas hormonas se origina de la androstenediona o la testosterona y como se mencionó anteriormente, se necesita la ayuda de las diferentes enzimas del CYP (como CYP19, CYP11A1 y CYP17) para

poder catalizar la conversión del colesterol producido en el ovario (Levin, Vitek y Hammes 2019).

La 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa o aromatasa es la enzima que ayuda a la conversión de testosterona a androstenediona y como resultado produce estradiol, esta es regulada por la FSH a través de la vía dependiente del AMPc en la célula granulosa. Por otro lado, se debe mencionar que existen al menos tres formas de producir estradiol (Fig. 11), la primera es la *secreción directa del ovario en mujeres en edad reproductiva* (Christian 2017; Levin, Vitek y Hammes 2019).

La siguiente es por *conversión de androstenediona circulante de origen suprarrenal y/u ovárico a estrona en los tejidos periféricos*, por ejemplo, en el tejido adiposo, realizándose a través de la aromatasa, es decir, no se sintetiza de *novo* sino a través de precursores. Además, la androstenediona posee la capacidad de almacenarse por medio de las adipocinas que regulan la expresión del gen de la aromatasa, siendo la fuente principal de estrógeno y el aumento de los niveles de estrógeno circulante, lo cual una vez liberado a circulación sistémica se puede transportar a través de la unión reversible de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y tan solo las fracciones libres son biológicamente activas, siendo esta la que se une al receptor (Mitwally, Casper y Diamond 2004).

El estrógeno interactúa con el receptor de la superfamilia de receptores nucleares, ER α y ER β , en el citoplasma de las células. Posteriormente, el complejo estradiol-receptor ingresa al núcleo en donde se une al ADN regulando así la transcripción de genes, por lo que se genera una de las actividades más importantes en el ciclo menstrual, ya que ayuda a proliferar las células endometriales en la fase folicular, además de engrosar el revestimiento del endometrio para la preparación del embarazo (Bulun et al. 2005; Mair, Gaw y MacLean 2020; Mitwally, Casper y Diamond 2004).

La última forma de producir estrógenos es por la *conversión de androstenediona en los tejidos* en donde se une el estrógeno, dicha conversión se realiza en el hipotálamo debido a la expresión de la enzima aromatasa, por lo que se sugiere que los estrógenos modulan la producción de gonadotropinas. Por otro lado, el estrógeno puede ser el causante de diversas patologías como el cáncer de mama, endometriosis y cáncer de endometrio (Pavone y Bulun 2013).

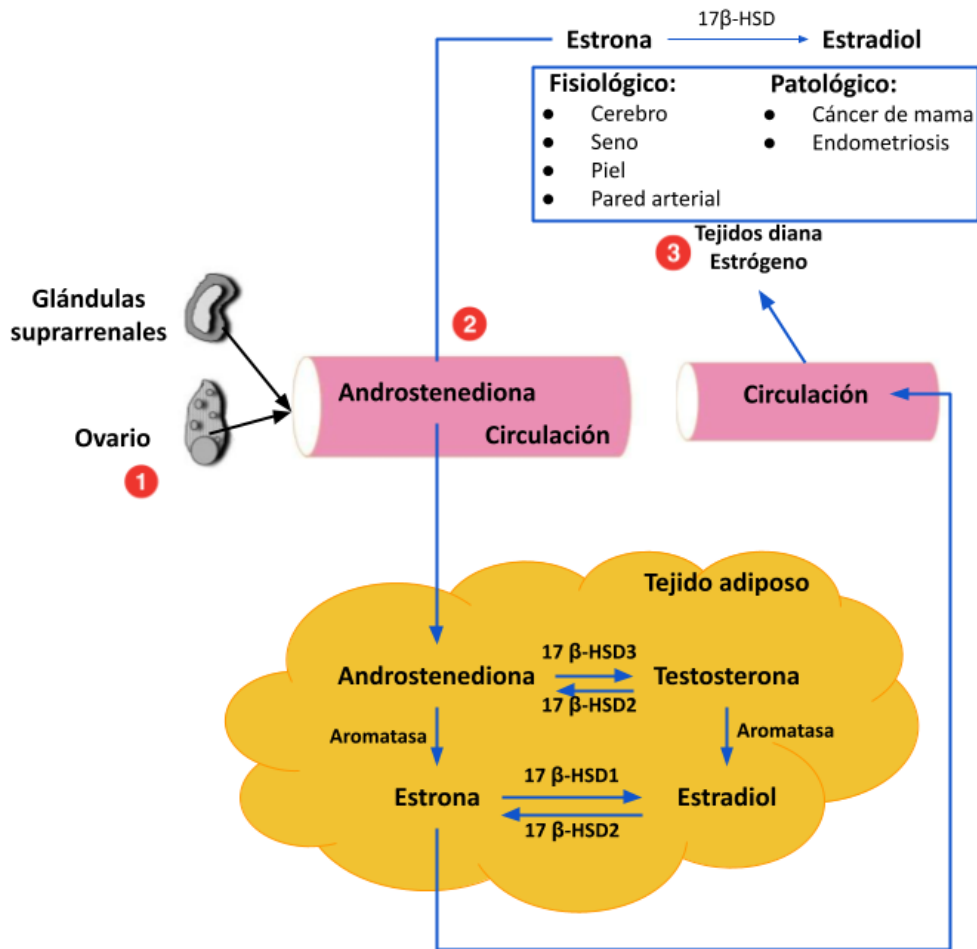


Figura 11. Producción biológica del estradiol. (Modificado de Bulun et al. 2005; Mair, Gaw y MacLean 2020).

El efecto que genera el estrógeno en el hipotálamo es a través de la modulación directa sobre las células pituitarias, independientemente de la GnRH, por lo que se cree que está mediado a través de la Kisspeptina por medio de la activación del receptor $ER\alpha$, este regula los genes que codifican la subunidad del GnRH-R y FSH β causando la liberación de estrógenos a través de la FSH, por lo tanto, es considerado un mecanismo de retroalimentación (Das y Kumar 2018; Mitwally, Casper y Diamond 2005; Moenter, Chu y Christian 2009).

Un mecanismo de retroalimentación es un sistema de regulación con el objetivo de llegar a la homeostasis, de modo que cuando la liberación de estradiol es elevada (110 a 410 pg/mL) y sostenida es considerada una retroalimentación positiva, esto sucede al final de la fase folicular causado al aumento del estradiol que inicia con en el aumento de los pulsos de la GnRH y LH y que terminan desencadenando la ovulación (Fig. 12). Cuando los pulsos de la GnRH se aceleran provocan la acumulación de estrógenos comenzando la retroalimentación

negativa, por lo que el estradiol circulante disminuye durante la fase lútea, en consecuencia, provocará el aumento de la LH y la producción de estradiol, así pues, la retroalimentación negativa se interrumpe y vuelve a empezar la retroalimentación positiva llamando a este ciclo, específicamente ciclo menstrual. Pese a esto, el mecanismo de retroalimentación negativa continúa solo en la vida fetal y la infancia (Semaan Sheila y Kauffman 2010; Liji 2018).

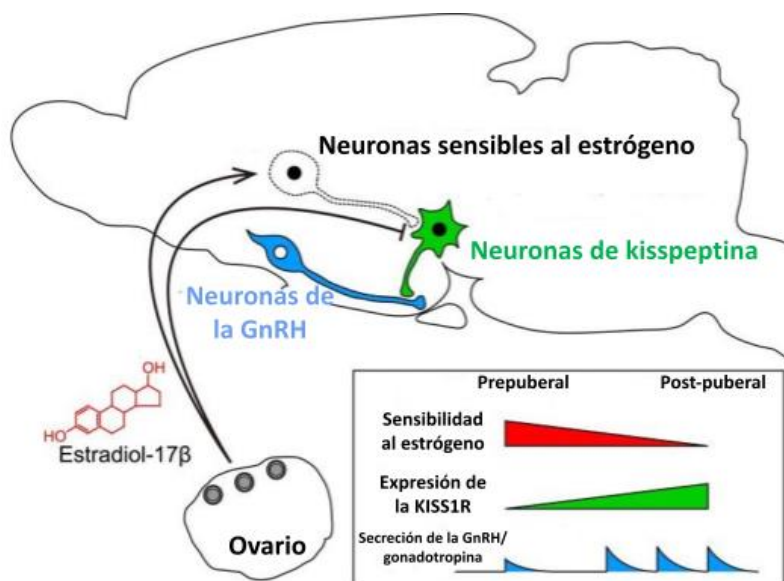


Figura 12. Vía de secreción pulsátil de la GnRH/gonadotropina mediada a través de la expresión del KISS1R. La expresión del estrógeno suprimirá fuertemente la del KISS1R lográndolo a través de las neuronas que responden al estrógeno, por ejemplo, las que se encuentran en el área preóptica, es decir, la parte anterior del hipotálamo, ya que median la acción de retroalimentación negativa del estrógeno para evitar así su expresión prepuberal, sin embargo, llegando a la pubertad existe un aumento en la expresión del KISS1R y la subsecuente secreción de la Kisspeptina desencadena la secreción de la GnRH/gonadotropina (Modificado de Uenoyama et al. 2018).

Asimismo, existen otro tipo de glicoproteínas llamadas inhibinas que ejercen la retroalimentación negativa en la FSH, específicamente la subunidad α de inhibina libre, por lo tanto, ejerce una acción supresora sobre la maduración de los ovocitos debido a esto no se puede sintetizar el estradiol (Domínguez 2021).

Por otro lado, la progesterona es una hormona esteroidea endógena derivada del colesterol que comúnmente se produce en la corteza suprarrenal y en las gónadas (ovarios y testículos), pero también puede ser secretada por el cuerpo lúteo y la placenta en la última fase del embarazo. Al igual que los estrógenos, los compuestos con actividades biológicas similares a la progesterona se denominan progestinas, agentes progestacionales, progestágenos, progestores o gestágenos (Cable y Grider 2021; Levin, Vitek y Hammes 2019).

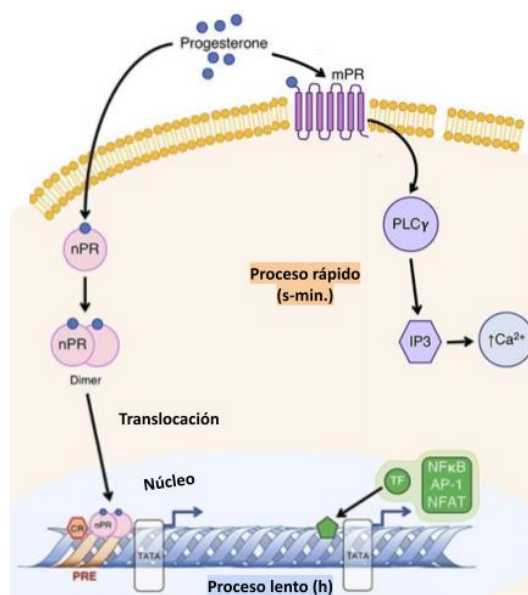


Figura 13. Mecanismo de acción de la progesterona. Está dividido en dos vías, en una puede generar una respuesta rápida a través de la liberación del Ca^{2+} y en otra puede generar una respuesta lenta, a través del PR en el que se une (Modificado de Shah et al. 2019).

Después que la progesterona es sintetizada por el ovario y estimulada principalmente por la LH y en menor cantidad por la FSH, la prolactina, prostaglandinas y agentes β -adrenérgicos; la progesterona se unirá a su receptor nuclear (PR) (Fig. 13), que es un factor de transcripción nuclear por lo que se unirá dentro del citoplasma y la progesterona sufrirá dimerización seguida de translocación al núcleo, en donde puede unirse a una hebra de ADN que permite la regulación posterior de la expresión génica, es decir, desempeñando su función biológica (Graham y Clarke 1997).

Por otro lado, durante el embarazo la progesterona ayuda a mantener un nivel disminuido del tono vascular en el miometrio y la producción de mediadores inflamatorios, mientras que

en el ciclo menstrual participa en el engrosamiento de la pared endometrial resultando así en un mayor grosor y área de superficie del endometrio en el que puede producirse la implantación. Debido a esto, se puede decir que la disminución de progesterona se asocia a la infertilidad, al aumento de la hiperplasia endometrial y riesgo de neoplasia endometrial (Graham y Clarke 1997).

En general, la progesterona está estrechamente relacionada con el crecimiento de las glándulas mamarias, lo que resulta en un riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama y cuando aumenta la concentración de la progesterona puede causar el aumento de la viscosidad del moco cervical, por lo tanto, los espermatozoides no logran atravesar hasta el útero y utilizándose esta acción desencadenante como método anticonceptivo (Graham y Clarke 1997).

Por otra parte, el receptor en el que se une la progesterona puede existir en tres isoformas, PR-A, PR-B y PR-C; entre el receptor PR-A y PR-B hay una relación antagónica, ya que PR-A puede inhibir la transcripción de ADN inducida por PR-B así como por el receptor de estrógeno, en el caso del PR-C carece la capacidad de unión a ADN (Graham y Clarke 1997; Messinis 2006).

Por otro lado, la progesterona en concentraciones altas durante la fase lútea está asociada a una inhibición por medio de la retroalimentación negativa, provocando que la frecuencia de los pulsos de la GnRH disminuye en conjunto con la LH, causando el cese de la liberación de hormonas. Además, dependerá de la exposición previa a estrógenos para un efecto rápido, también se sugiere que existe otro mecanismo con acción no genómica hacia la GnRH para disminuir la secreción gracias a que sus metabolitos actúan a través del receptor GABA A (Skinner et al. 1998).

1.5. CICLO OVÁRICO

El sistema reproductivo de una mujer, a diferencia de los hombres, muestra cambios cíclicos regulares, considerado como una preparación periódica para el embarazo y la fecundación, como resultado de las interacciones de las hormonas producidas por el hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, a este ciclo se le conoce como ciclo ovárico (López 2012).

El ciclo ovárico se divide en *fase folicular o estrogénica* que comprende los primeros 14 días del ciclo y *fase lútea o progestacional* que corresponde a los subsiguientes 14 días, según la duración promedio de 28 días (López 2012).

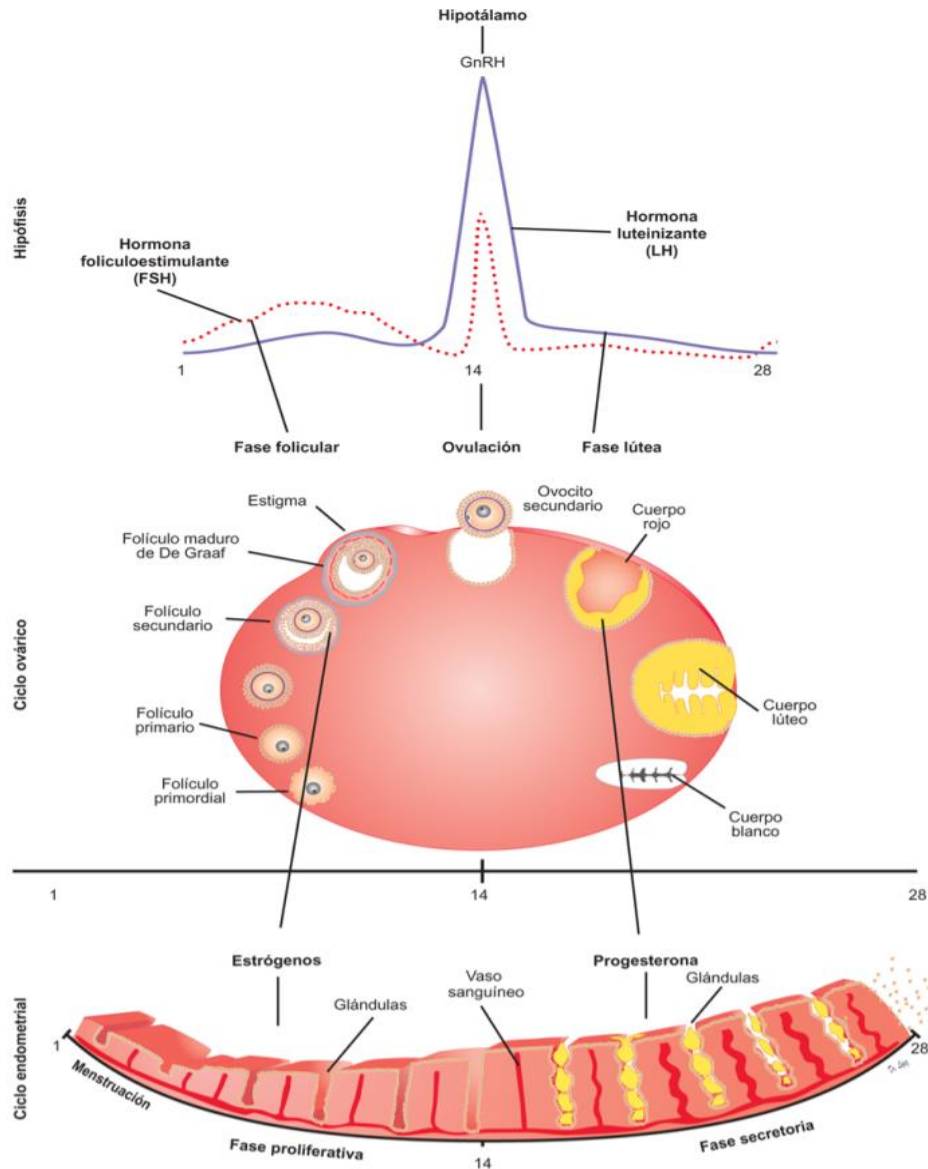


Figura 14. Activación ovárica y endometrial mediada por la liberación de la GnRH desde el hipotálamo. La liberación de gonadotropinas es indispensable para la maduración de los folículos, el ciclo menstrual y el ciclo endometrial, y participan de manera importante para la implantación del óvulo fertilizado (López 2012).

La primera fase, la **fase folicular**, se caracteriza por la maduración de los folículos en cada ciclo ovárico (foliculogénesis) y en las células de la granulosa que sintetizan grandes cantidades de estrógenos, específicamente el 17β -estradiol necesario para el crecimiento del

endometrio. A partir de las 12 a 24 h antes de que termine la maduración del folículo, las concentraciones altas de estrógenos estimulan la liberación de la LH (retroalimentación negativa), la cual se eleva de manera paulatina en la sangre, reactivando la maduración del ovocito primario y posteriormente al ovocito secundario, más adelante el ovocito iniciará la segunda división meiótica hasta llegar a la metafase II en la que se inhibe otra vez la meiosis (López 2012).

En este punto se considera que el folículo está maduro (preovulatorio) y contiene una gran cantidad de líquido folicular en el antro, resultando en la aparición del estigma en la superficie del ovario, debido a la presión que ejerce el líquido folicular. El folículo más maduro se independiza de la actividad de la FSH y pasa a ser el folículo dominante produciendo inhibina, cuya acción interrumpe la maduración del resto de los folículos que empezaron el desarrollo y por lo cual quedan en estado de atrofia (López 2012).

En el momento de la **ovulación** (a los 14 días después de haber comenzado el ciclo) (Fig. 14), la elevada concentración de la LH, así como de la FSH, inducen a la liberación del ovocito secundario junto con las células foliculares que lo forman (López 2012; Thiyagarajan, Basit y Jeanmonod 2021).

Tras la ovulación, inicia la fase lútea bajo el estímulo de la LH, las células foliculares de la granulosa se convierten en células luteínicas, en otras palabras, son aquellas células granulosas que no se dividieron y que después de la ovulación aumentaron de tamaño, transformándose en las células luteínicas de la granulosa que se caracterizan por ser células sintetizadoras de progesterona; y en conjunto con las células de la teca interna forman el cuerpo lúteo (cuerpo amarillo). El cuerpo lúteo es una glándula endocrina que realiza la secreción de progesterona, principalmente durante la primera semana de la fase lútea, también segrega estrógenos, pero en menor cantidad a través de las células de la teca interna (Rodríguez 2022).

Si no hay fecundación, el cuerpo lúteo comienza a degenerarse a los 7 u 8 días después de la ovulación, dando lugar al cuerpo blanco. Los folículos que no terminaron su maduración también degeneran y quedan como cuerpos atrésicos (Rodríguez 2022).

1.6. CICLO ENDOMETRIAL

La pared del útero está conformada por tres capas, una de ellas es el endometrio, que es la mucosa que reviste el interior del útero cuya función es alojar y nutrir al feto, formado a su vez por tres capas, compacta, esponjosa y basal. La *capa compacta* está en contacto con la cavidad uterina (Fig. 15), en la *capa esponjosa* se alojan las glándulas y los vasos sanguíneos rodeados de tejido conjuntivo, los conjuntos de ambas capas constituyen la *capa funcional del endometrio* la cual se elimina durante la menstruación y se renueva en cada ciclo sexual; y por último la *capa basal* es en donde se encuentran glándulas y vasos sanguíneos (López 2012).

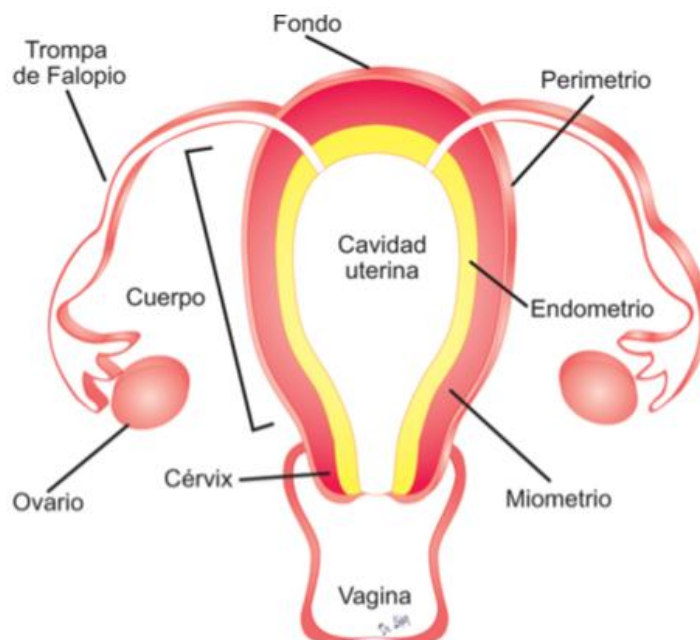


Figura 15. Anatomía interna del útero. El útero está situado en la región pélvica y en el que se puede dividir en cuatro regiones: cavidad uterina, cuerpo, cuello uterino y canal cervical (López 2012).

El endometrio experimenta modificaciones estructurales cíclicas debido a la acción de estrógenos y progesterona, a este ciclo se le conoce como *ciclo endometrial* y su función es preparar al cuerpo para la implantación en caso de no suceder el ciclo se desenlaza en la menstruación. Al igual que el ciclo ovárico, el ciclo endometrial se divide en fase menstrual, proliferativa y secretora (López 2012).

La fase menstrual también se le conoce como *menstruación* y en promedio dura de 3 a 6 días, manifestándose con la salida de sangre por vía vaginal (aproximadamente 30 cm³) debido a la descamación de la capa funcional del endometrio. El primer día de la menstruación se considera el día 1 del ciclo menstrual (López 2012).

Después de terminar el ciclo menstrual, continúa la fase proliferativa que consiste en la restitución de la capa funcional del endometrio a la capa basal. Durante esta fase se estimula la proliferación rápida de las células del estroma de la capa basal y que actuará como sostén, así como la proliferación de las células epiteliales. Por lo que, al momento de la ovulación el endometrio está completamente reepitelizado y se podrán distinguir sus tres capas. Además, esta fase coincide con la fase folicular ovárica por influencia de los estrógenos secretados por el ovario (López 2012).

Por último, se encuentra la fase secretora, en el que se prepara al tejido glandular del endometrio para sintetizar y secretar nutrientes necesarios para la implantación y manutención de un embrión durante las primeras etapas del desarrollo, comenzando después de la ovulación que coincide con la fase lútea del ovario; por lo que la elevación progresiva de las concentraciones de progesterona causa vasodilatación favoreciendo un mayor aporte de nutrientes a las glándulas endometriales. Si no ocurre la fecundación, bajan los valores de la LH y como consecuencia también los niveles de progesterona, ocasionando vasoconstricción, lo que resultará en isquemia de los tejidos, manifestándose con edema, lisis del tejido conjuntivo, glandular y extravasación de la sangre, como consecuencia se desprenderá la capa funcional del endometrio e iniciará un nuevo ciclo (López 2012).

1.7. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

La anticoncepción hormonal temporal se refiere a la administración artificial de estrógeno, progestágeno, antagonista de progesterona o antagonista de estrógeno, también aquellos que pueden modular la unión al receptor de progesterona o estrógeno, para reducir la fertilidad simulando los cambios hormonales evitando con ello la ovulación, la anticoncepción hormonal temporal puede ser parte de algún método para la profilaxis planeada o después del coito en caso de una situación de emergencia y además son considerados temporales debido a que se pueden suspender para no ejercer su objetivo terapéutico o para lo que fue indicado (López 2012; Secretaría de Salud 2009).

Los anticonceptivos hormonales temporales se pueden clasificar por su forma farmacéutica, encontrándose desde “píldoras”, inyectables, parches transdérmicos, implantes subdérmicos y dispositivos intrauterinos, su efectividad dependerá del uso correcto que se le dé, además es conveniente que exista una valoración médica antes de iniciar cualquier método anticonceptivo u otra profilaxis planeada (Laurence, Bruce y Björn 2019).

A su vez, también se dividen según su objetivo terapéutico, es decir, en métodos de planificación familiar o planificados, anticoncepción post coito o de emergencia y los que interrumpen el embarazo (abortivos) (Laurence, Bruce y Björn 2019).

1.7.1. MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS PLANIFICADOS

Los métodos anticonceptivos de planificación familiar se utilizan para regular la capacidad reproductiva de un individuo o pareja con el fin de evitar embarazos no deseados. Por la posibilidad de recobrar la fertilidad, se clasifican en temporales y permanentes (Fig. 16) (IMSS 2022).

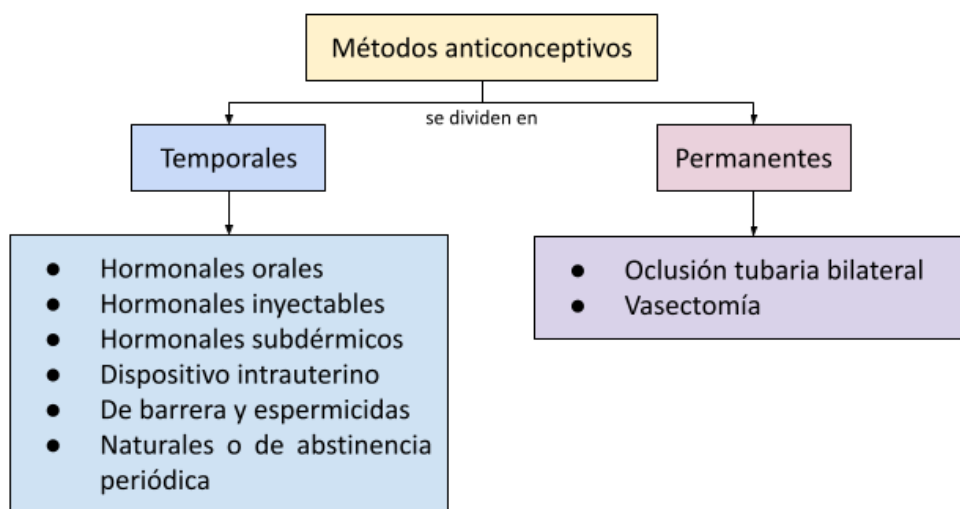


Figura 16. Clasificación de los métodos anticonceptivos. En el caso de los métodos anticonceptivos permanentes debe de existir la aceptación de dicho método y manifestarse de manera escrita antes de realizar el procedimiento quirúrgico, en este escrito se debe proporcionar la información amplia sobre la irreversibilidad del método, así como sus detalles, ventajas y riesgos además de la posibilidad de desistir en cualquier momento antes de que se realice la operación sin represalias de ningún tipo (Secretaría de Salud 2004).

Dentro de los métodos anticonceptivos temporales existen anticonceptivos hormonales orales, estos a su vez se pueden subclasificar en los que contienen con sólo progestágenos o un estrógeno y un progestágeno combinados, estos últimos inhiben el aumento de la LH a mitad del ciclo evitando así la ovulación (Secretaría de Salud 2004; Laurence, Bruce y Björn 2019).

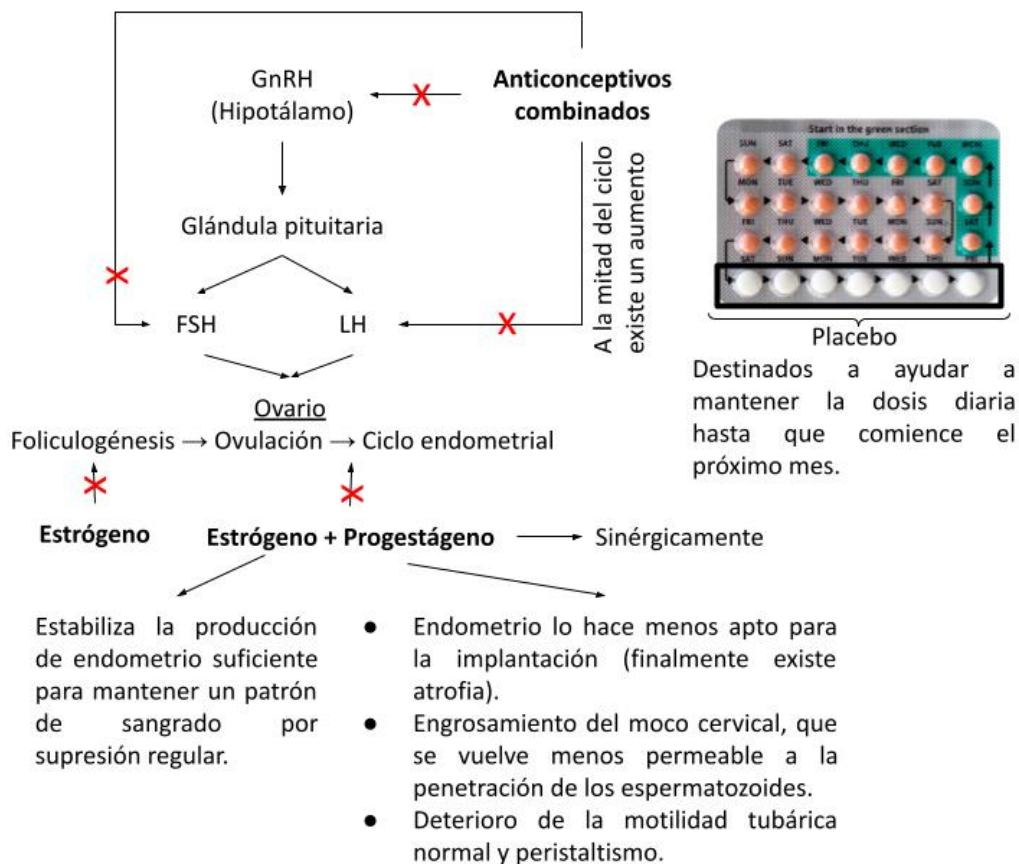


Figura 17. Mecanismo de los anticonceptivos combinados. Los anticonceptivos hormonales combinados por vía oral pueden inhibir el efecto en el ovario a través de impedir el aumento de la LH primordialmente, FSH y, por lo tanto, así disminuir las concentraciones de Estrógeno y Progestágeno (Allen 2021).

Los anticonceptivos combinados orales se pueden obtener de derivados sintéticos de la progesterona, como son los progestágenos en los que se emplean Nortestosterona (Noretisterona), Norgestrel, Levonorgestrel, Gestodeno Norgestimato, Desogestrel, derivados de la 17 hidroxiprogesterona (Acetato de Clormadinona) y Acetato de Ciproterona. Por otro lado, la mayoría contienen Etinilestradiol como estrógeno, pero también se puede encontrar el Mestranol; ambos, el estrógeno y progestágeno, tienen

efectos combinados que impiden la ovulación, además existen diversas presentaciones para la administración oral, transdérmica y vaginal. Respecto a la ineficacia reportada en uso típico, refiriéndose a cómo utiliza un método anticonceptivo una persona promedio, ha sido del 9% (Fig. 17) (Secretaría de Salud 2004; Domínguez 2021).

Las reacciones adversas comúnmente reportadas se relacionan con enfermedades tromboembólicas y que dependen de la concentración de estrógeno en el anticonceptivo, la edad de la mujer, tabaquismo y trombofilias hereditarias. Asimismo, otras reacciones adversas reportadas son hipertensión, edema, vasculopatías e incremento de los niveles de triglicéridos séricos. Por lo tanto, las contraindicaciones van dirigidas a mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica, enfermedad vascular cerebral, cefaleas migrañosas con aura, disminución de la función hepática o hepatopatía activa, hemorragia uterina (no diagnosticada) y sospecha de embarazo (Domínguez 2021).

Por otro lado, es importante vigilar de manera estricta a las mujeres con antecedente de diabetes gestacional y considerar seriamente la interrupción del uso de los fármacos, de manera que se anticipen a problemas relacionados al riesgo de presentar tromboembolia venosa (Domínguez 2021).

1.7.2. ANTICONCEPTIVOS SOLAMENTE CON PROGESTÁGENOS

Los comprimidos que tienen solo progestágeno, también se les conoce como *minicomprimidos*, que son derivados de 17α -alquil-19-nortestosterona, estos no inhiben la ovulación, pero su eficacia se le atribuye a los cambios en el moco cervical que inhibe la fecundación, esto es debido a que disminuye la permeabilidad de los espermatozoides y a los cambios endometriales, causados por la decidualización² endometrial lo que hace que existan cambios funcionales y morfológicos en las células del estroma del endometrio por lo que es menos adecuado para la implantación (Ng et al. 2020).

Son poco menos eficaces que las presentaciones por combinación de estrógeno y progestágeno (teniendo diferencia decimal), pero el minicomprimido es una buena alternativa en mujeres con contraindicación para el estrógeno o para evitar riesgos adicionales sobre la salud debido a los efectos del estrógeno. Su principal reacción adversa es

² La decidualización o reacción decidual es un proceso por el cual las células estromales del endometrio sufren una transformación morfológica y funcional necesaria para el control del proceso de la invasión embrionaria y la formación de la placenta y, por lo tanto, para el establecimiento del embarazo

la metrorragia y existe la posibilidad de no tener períodos regulares, además de producir acné y está relacionado con el aumento del peso. También se puede inyectar e implantar por vía subcutánea (Ng et al. 2020).

1.8. ANTICONCEPTIVO HORMONAL DE EMERGENCIA

Los anticonceptivos hormonales de emergencia, post coito, de urgencia o *píldora del día después*, están indicados en casos de falla mecánica de los dispositivos de barrera, uso incorrecto de anticonceptivos o en circunstancias de coito sin protección que pudieran deberse a la agresión sexual, con la finalidad de prevenir un embarazo no planificado. Por lo cual, es un método diseñado para utilizarse ocasionalmente y no habitualmente, ya que consiste en una alta dosis hormonal dentro de los 5 días (González 2007; OMS 2022).

El empleo de los anticonceptivos hormonales de emergencia no es nuevo, puesto que desde 1920 Edgar Allen y Edward A. Doisy investigaban sobre el ciclo estrogénico en ratas, dando la pauta a la investigación y experimentación en la utilización de anticonceptivos hormonales de emergencia 40 años después e iniciando con los ensayos en humanos; logrando que en 1960 se publicaran los primeros casos documentados de estrógenos poscoitales en mujeres, en donde reportaban que la prevención del embarazo se lograba con grandes dosis de estrógenos durante los primeros cinco días después del coito sin protección, realizándose en 3016 mujeres destacando el uso en el caso de una niña de 13 años violada en la mitad de su ciclo menstrual, ya que se mencionaba que había probabilidad teórica de que el período durante el cual los estrógenos se administraban afectaba el efecto terapéutico (Fresquet 2007; Haspels 1976).

En estos primeros casos, las mujeres recibían estrógenos en dosis altas durante varios días. Un ejemplo de dosis común era el *régimen 5x5*, que empleaba 5 mg de Etinilestradiol al día durante cinco días, causando demasiados efectos secundarios como malformaciones genitales, pero parecía ser relativamente eficaz. En 1972, el médico canadiense Albert Yuzpe efectuó estudios combinando estrógeno y progestágeno como nuevo método anticonceptivo hormonal de emergencia, que proporcionaba dos dosis separadas 12 horas de estrógeno (Etinilestradiol) de 100 µg y progestágeno (Levonorgestrel) de 1 mg cada una dentro de las 72 horas después del coito sin protección, que actualmente se le conoce como Método Yuzpe y que es uno de los métodos utilizados en la anticoncepción hormonal de emergencia (AHE) hoy en día (Adán 2021; Fresquet 2007; Yuzpe y Lance 1997).

El siguiente avance en la anticoncepción fue el dispositivo intrauterino (DIU) de cobre en la década de 1970, al principio su uso fue considerado exclusivamente como anticonceptivo hormonal de planificación, ya que puede usarse a largo plazo, pero tras haber efectuado varios estudios es considerado también como AHE. El DIU de cobre contiene progestágeno que se libera gradualmente logrando evitar la fertilización al provocar cambio en la movilidad del espermatozoide y el óvulo antes de que se encuentren (OMS 2022).

1.8.1. ANTICONCEPTIVOS HORMONALES DE EMERGENCIA UTILIZADOS EN MÉXICO

Como se mencionaba anteriormente, existen por lo menos 3 métodos en la AHE vía oral, denominada comúnmente “píldora del día siguiente” estas contienen (Fig. 18) Acetato de Ulipristal, Levonorgestrel y las que están en combinación con Etinilestradiol y Levonorgestrel (Método Yuzpe), que también puede sustituirse con Norgestrel (OMS 2022).

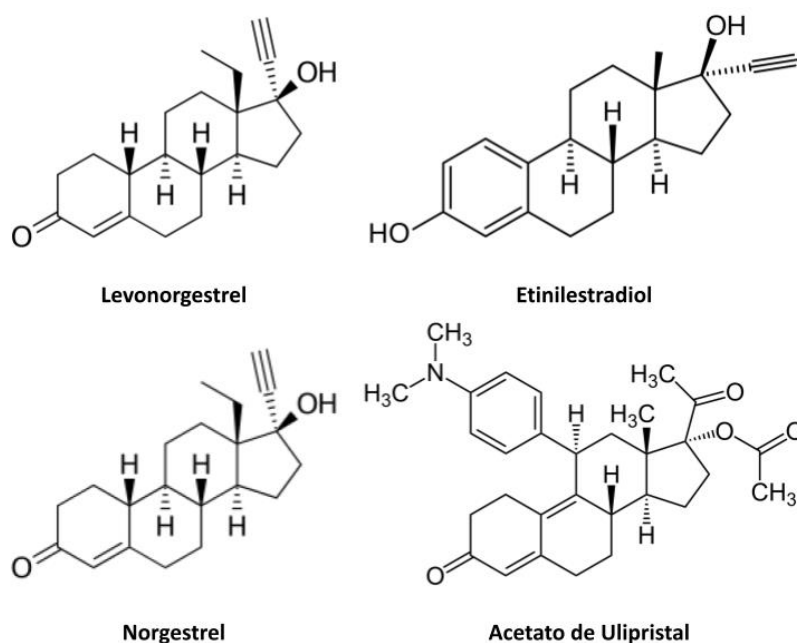


Figura 18. Estructuras de Levonorgestrel, Etinilestradiol, Norgestrel y Acetato de Ulipristal. (National Center for Biotechnology Information 2022; Wishart et al. 2022).

1.8.2. ACETATO DE ULIPRISTAL

El Acetato de Ulipristal es un modulador selectivo del receptor de progesterona derivado de la 19-norprogesterona y que está disponible bajo el nombre comercial y popular a nivel

mundial de *Ella*, distribuida en los Estados Unidos y Canadá, en el caso de México predomina la marca *Femelle one* (FDA 2021; National Center for Biotechnology Information 2022).

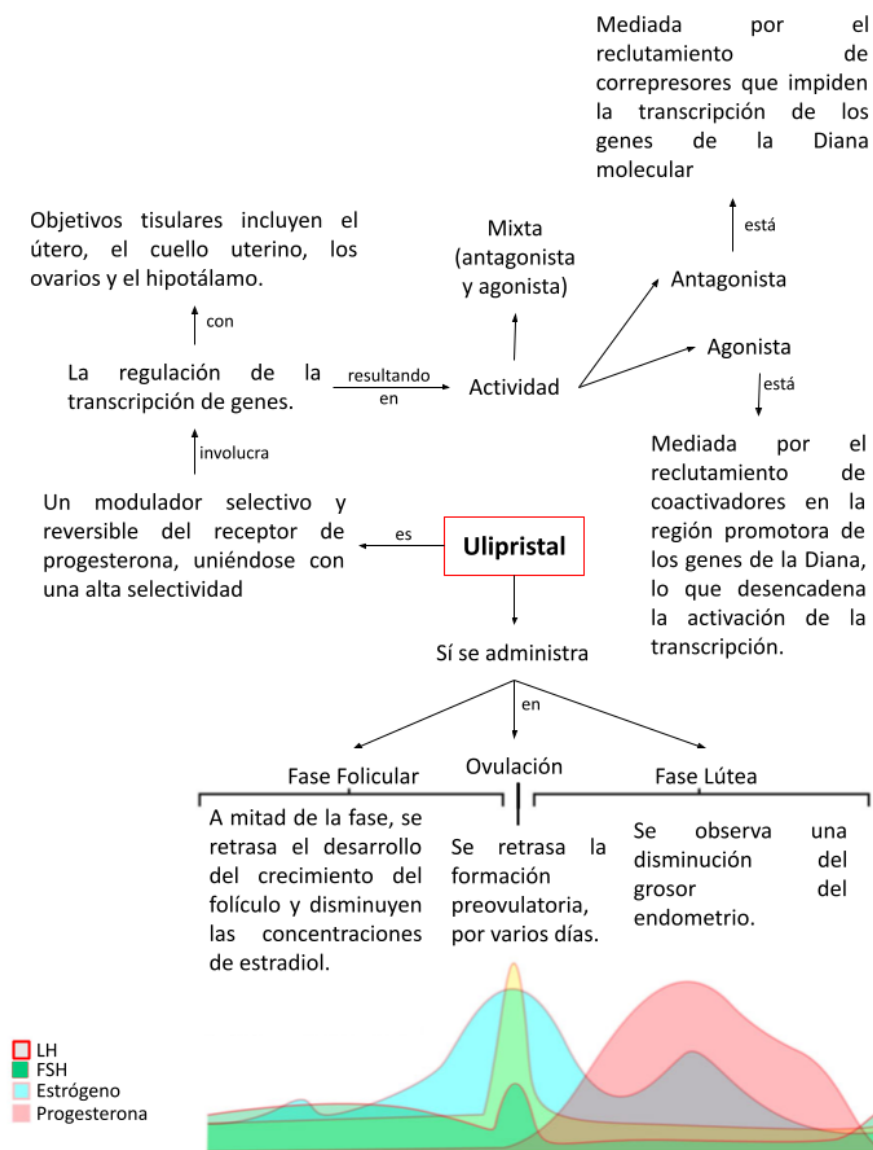


Figura 19. Mecanismo de acción de Ulipristal. Por los efectos que produce el Ulipristal durante la fase folicular, ovulación y fase lútea, es posible administrarlo durante cualquier fase del ciclo ovulatorio. La mayor eficacia de Ulipristal probablemente se deba al hecho de que es eficaz para interrumpir la ovulación incluso después de que haya comenzado el aumento de la LH, mientras que el Levonorgestrel es ineficaz después del inicio del aumento de la LH (Donnez et al. 2018; Noé et al. 2011; Novikova et al. 2007; Velaz 2020; Wishart et al. 2022).

El mecanismo de acción exacto del Ulipristal ha sido muy debatido, en algunos estudios se sugiere que el efecto como anticonceptivo de emergencia es a través de inhibir o retrasar la ovulación mediante la supresión del aumento repentino de la LH que provocan el retraso de la ovulación folicular, por el contrario, algunos proponen que ejerce su acción principalmente impidiendo la implantación del embrión en lugar de impedir la ovulación, sin embargo, la mayoría de los mecanismos propuestos, coinciden en que se unen a los receptores de progesterona humana y evita que la progesterona endógena natural ocupe dichos receptores (Fig. 19) (Wishart et al. 2022).

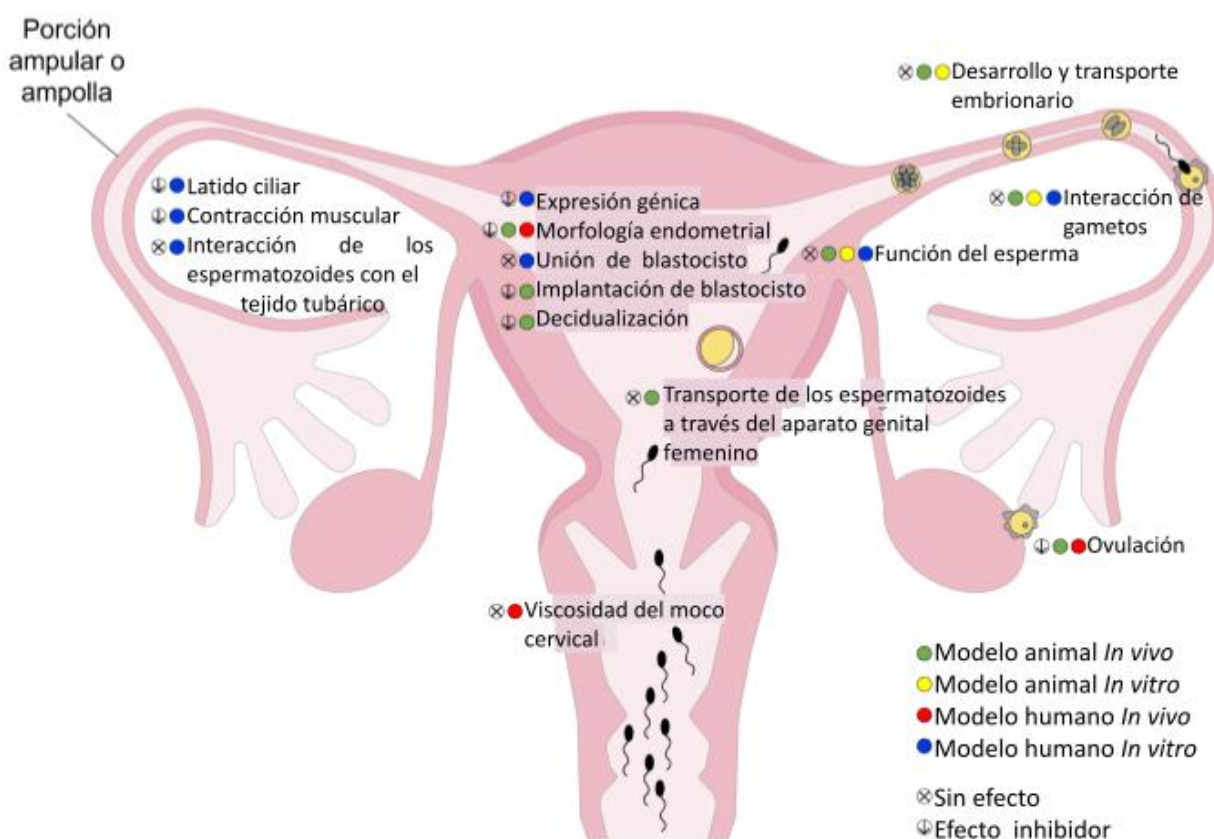


Figura 20. Ulipristal en el proceso reproductivo. Se han utilizado diferentes modelos *in vitro* e *in vivo* en diferentes especies para establecer los efectos que tiene el Ulipristal sobre la ovulación hasta la implantación, a partir de esto se puede resumir que no afecta significativamente en la función espermática, en la interacción entre gametos o el desarrollo de los embriones, pero la administración postovulatoria podría alterar la fisiología del útero haciéndolo menos receptivo a la implantación (Modificado de Munuce et al. 2020).

Independientemente, se debe considerar la información que proporcionan las etiquetas o membretes, por ejemplo, la FDA, a partir del 2018, advierte directamente que el Ulipristal no

está indicado para la interrupción de embarazos existentes, mencionando que puede conceder alteraciones en el endometrio pudiendo afectar la implantación y contribuir a la eficacia de este (FDA 2021).

Además de poseer efectos sobre la ovulación, también juega un papel importante en las Trompas de Falopio (Fig. 20) y como consecuencia en la fertilización, ya que esta ocurre normalmente en la región ampular de la trompa dentro de las 24 horas posteriores a la ovulación, siendo importante para empezar a inferir el tiempo de eficacia, también se ha demostrado que en modelos humanos *In vitro* posee acción inhibitoria en la contracción muscular y la actividad ciliar, interfiriendo en el transporte y/o almacenamiento de gametos y embriones (Rosato, Farris y Bastianelli 2016).

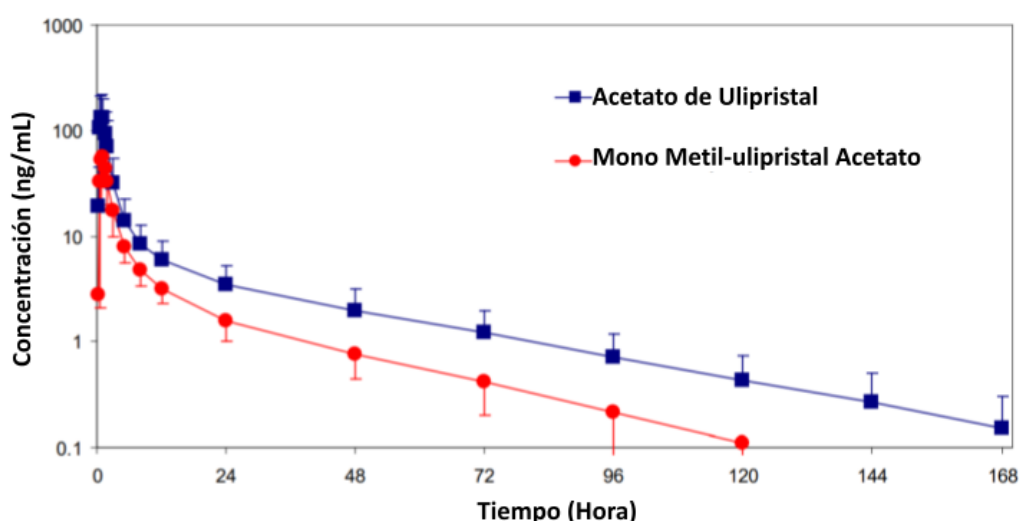


Figura 21. Perfil de concentración plasmática vs tiempo del Acetato de Ulipristal. Tras la administración de una dosis única de ELLA de 30 mg. la eliminación de Acetato de Ulipristal y Mono Metil-Ulipristal Acetato ocurre después de 120 y 168 h, respectivamente (Modificado de FDA 2021).

La dosis y tiempo de administración interfiere en la eficacia del Ulipristal, en consecuencia, se recomienda tomarla en una dosis única de 30 mg. en cualquier momento del ciclo menstrual, lo más antes posible dentro de las 120 horas (5 días) posteriores a una relación sexual sin protección. Debido a que la concentración plasmática (Fig. 21) del metabolito activo del Acetato de Ulipristal, el Mono Metil-Acetato de Ulipristal ya no se encuentra en el plasma después de 120 horas, es decir, 5 días, sin embargo, si se sospecha de un embarazo está contraindicado debido al efecto que tiene en la implantación del blastocisto y la decidualización (FDA 2021).

En lo que concierne a las reacciones adversas presentadas en ensayos clínicos, se reportan comúnmente ($\geq 10\%$) con dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, dismenorrea, fatiga y mareos, sin embargo, se han identificado otras reacciones adversas posteriores a su aprobación en las que se encuentran trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, manifestándose acné, reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, urticaria, prurito y angioedema, además cambios en el ciclo menstrual (FDA 2021).

1.8.3. LEVONORGESTREL

Levonorgestrel es un progestágeno sintético de segunda generación, en otras palabras, fue diseñado para ser más potente farmacológicamente y tener una vida media más prolongada en comparación con los de la primera generación, asimismo, Levonorgestrel es el compuesto activo de la mezcla racémica de Norgestrel (Wishart et al. 2022).

Levonorgestrel se utiliza como agente único o en combinación en la AHE, siendo el primer tipo de anticonceptivo de emergencia aprobado por la FDA que sólo contiene progestágeno, también es utilizado como anticonceptivo hormonal liberado a través de un DIU e implante subdérmico que secreta Levonorgestrel lentamente durante un período prolongado. Además de las anteriores aplicaciones, Levonorgestrel se usa como componente de los anticonceptivos combinados a largo plazo y a nivel mundial es considerado el anticonceptivo de emergencia más empleado (Wishart et al. 2022).

Como se mencionó anteriormente, existen regímenes de AHE en las que se le incluye al Levonorgestrel, el primero es el método Yuzpe o régimen combinado y que actualmente se emplean dos dosis de $100\ \mu\text{g}$ de Etinilestradiol y $500\ \mu\text{g}$ de Levonorgestrel, cada una separada por un intervalo de 12 horas lo más cerca posible del coito no protegido y hasta 120 horas después (González 2007).

En el segundo método solo se emplea Levonorgestrel y de este se derivan dos modalidades, en la primera y más conveniente es con una dosis única de $1500\ \mu\text{g}$ de Levonorgestrel como la marca comercial más reconocida "Plan B", la segunda modalidad de administración es la forma tradicional empleando dos dosis de $750\ \mu\text{g}$ de Levonorgestrel cada una separada por un intervalo de 12 horas asimismo se recomienda la administración dentro de las primeras 72 horas debido a la eficacia que presenta con el tiempo (91 a 69%), ya que sí se consume en el día 5 postcoito su eficacia será del 31%, sin embargo, ha habido casos de eficacia hasta 96 horas después del coito no protegido (González 2007; Vrettakos y Bajaj 2021).

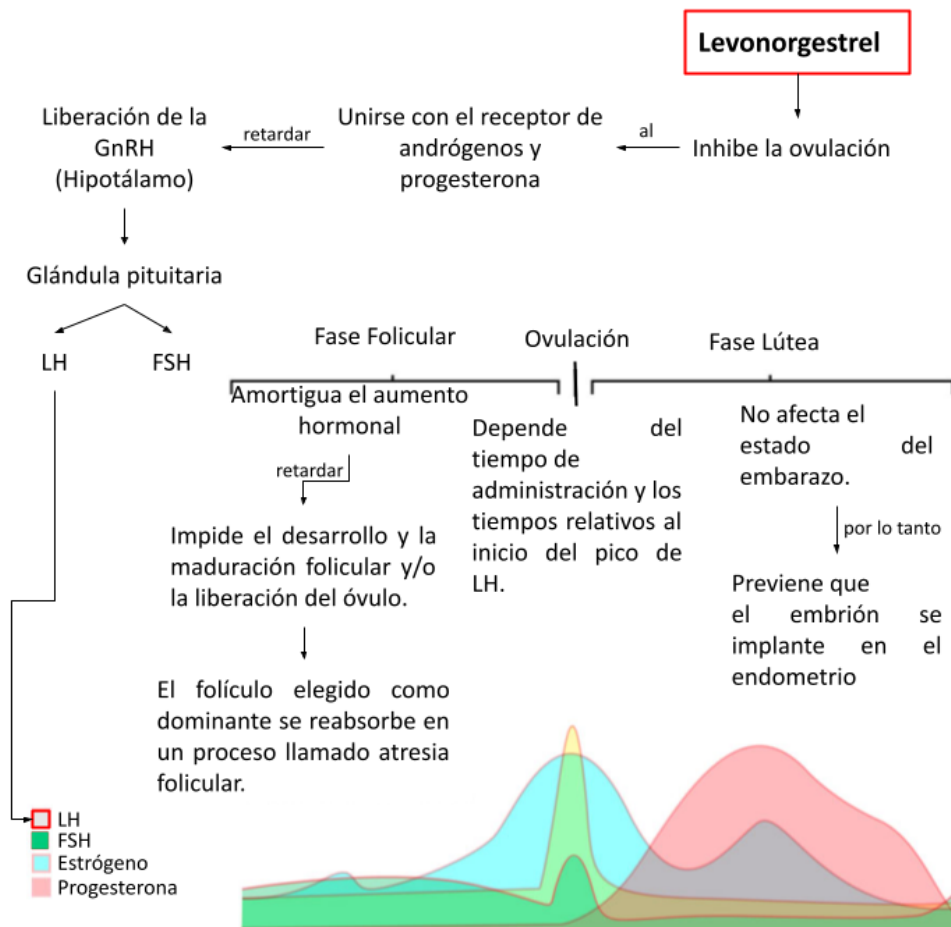


Figura 22. Mecanismo de acción de Levonorgestrel como AHE. Los efectos que realiza Levonorgestrel son a través de la unión de los receptores de andrógenos y progesterona, en donde sus efectos terapéuticos van a depender del momento en que sucede su administración (Kahlenborn, Peck y Severs 2015; Vrettakos y Bajaj 2021; Zegers 2004).

La ventaja más importante de utilizar el método con solamente Levonorgestrel es la de no presentar interacción con antirretrovirales, siendo indispensable para las víctimas de violencia sexual, ya que no solo ayuda a evitar un embarazo no deseado, sino que no interfiere con el tratamiento de profilaxis del VIH con antirretrovirales, además también puede ser empleado en mujeres seropositivas. Adicionalmente, el método con solamente Levonorgestrel no contiene estrógenos, por lo cual no se pueden presentar efectos adversos asociados al estrógeno, por lo tanto, no existirían limitaciones por ejemplo en enfermedades tromboembólicas (Department of Health and Human Services 2022).

Levonorgestrel logra prevenir el embarazo no deseado al interferir con la ovulación, la fertilización y la implantación (Fig. 22). El mecanismo de acción es a través de la inhibición de

la ovulación al suprimir las gonadotropinas uniéndose a los receptores de andrógenos (testosterona, androsterona y la androstenediona) y progesterona, lo que retarda la liberación de la GnRH del hipotálamo, de modo que inhibe la ruptura de folículos y la liberación de óvulos viables de los ovarios (periodo preovulatorio), concluyendo que el Levonorgestrel es más eficaz cuando se administra antes de la ovulación (Kahlenborn, Peck y Severs 2015).

Por otro lado, Levonorgestrel no cambia la consistencia del moco cervical a corto plazo, que es el caso de la AHE, pero sí ha demostrado que a largo plazo lo logra a través del uso combinado DIU, lo que da como resultado que el moco cervical se espese, así ayuda a interferir con el movimiento y la supervivencia de los espermatozoides e inducir cambios en el endometrio. Asimismo, los efectos en la implantación se le adjudican al DIU (Kahlenborn, Peck y Severs 2015).

Referente a las reacciones adversas reportadas (>10%) incluyeron sangrado menstrual más intenso, náuseas, dolor abdominal bajo, fatiga, dolor de cabeza, mareo, sensibilidad en los senos, retraso de la menstruación (> 7 días) (FDA 2009).

La farmacocinética de Levonorgestrel es diferente según su sitio de administración, es decir, a través de un DIU o por vía oral en dosis orales de 1.5 mg, sin embargo, esta última vía de administración se ha concluido que la biodisponibilidad es más baja en mujeres con un IMC>30 que puede ser un factor de riesgo para el fracaso de la AHE (Natavio et al. 2019).

1.8.4. ETINILESTRADIOL

Etinilestradiol es un estradiol sintetizado en 1938 por Hans Herloff Inhoffen y Walter Hohlweg en la empresa farmacéutica Schering con la finalidad de desarrollar un estrógeno con mayor biodisponibilidad oral, convirtiéndose en el reemplazo de Mestranol que fue uno de los primeros anticonceptivos orales. Se utiliza en combinación con otros principios activos para su uso como anticonceptivo, en el trastorno disfórico premenstrual, en acné moderado, síntomas vasomotores moderados a severos de la menopausia, prevención de la osteoporosis posmenopáusica (Dhont 2010; Wishart et al. 2022).

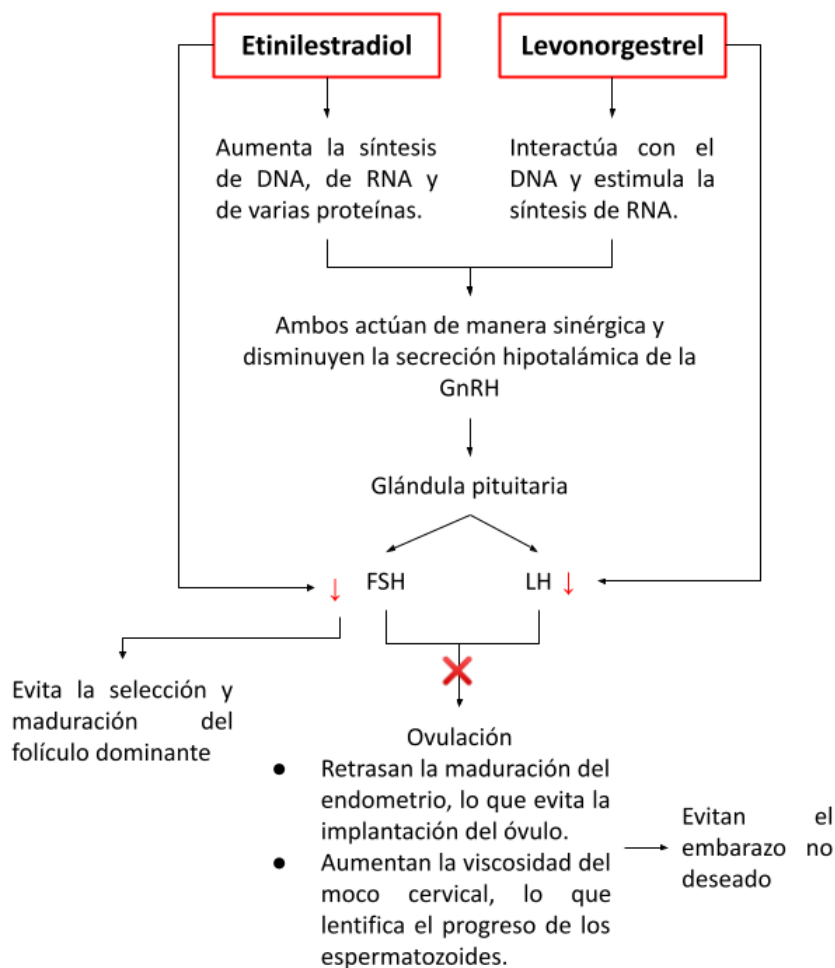


Figura 23. Mecanismo de acción de Etinilestradiol y Levonorgestrel. La mezcla de Levonorgestrel y Etinilestradiol interfiere con la fecundación al inhibir la secreción hipofisaria de las hormonas gonadotrópicas al unirse a los receptores nucleares, provocando la inhibición de la maduración folicular y suprimiendo los ciclos ovulatorios (Rodríguez Carranza 2015).

Como se mencionó anteriormente, la OMS incluye dentro como AHE a los anticonceptivos orales combinados a Etinilestradiol y Levonorgestrel, conocido como Método Yuzpe. El efecto que genera Etinilestradiol (Fig. 23) es disminuir la LH, en consecuencia, disminuirá el tono vascular en el miometrio y la disminución de la GnRH la realiza en conjunto con Levonorgestrel previniendo la ovulación (OMS 2022).

Sin embargo, están contraindicados en mujeres con tabaquismo, ya que presentan riesgos tromboticos y vasculares, carcinoma dependiente de estrógenos, sangrado vaginal anormal, hepatitis colestásica, hipertensión arterial (el aumento de la presión arterial aumenta con el aumento de la concentración de progestágenos), durante el embarazo y la lactancia, además

en casos asociados a una edad mayor de 35 años, puesto que aumenta el riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca, depresión mental, diabetes mellitus y patología mamaria benigna. Por otra parte, las reacciones adversas más frecuentes en conjunto de Levonorgestrel y Etinilestradiol, son eventos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, eventos vasculares y trastornos relacionados con el hígado (FDA 2017; Rodríguez Carranza 2015).

1.8.5. NORGESTREL

Norgestrel es un progestágeno que proviene de la mezcla racémica de dos estereoisómeros Dextronorgestrel y Levonorgestrel, pero sólo el enantiómero levógiro (Levonorgestrel) es biológicamente activo, pero solo posee la mitad de potencia que el Levonorgestrel, sin embargo, es más específico. Se usa en combinación con Etinilestradiol para la prevención del embarazo en mujeres como método anticonceptivo, además que puede interferir con la fecundación. La dosis empleada es la misma que en la presentación de anticonceptivo hormonal oral regular, es decir, tabletas que contienen 0.50 mg de Norgestrel y 0.050 mg de Etinilestradiol o las que contienen 0.30 mg de Norgestrel y 0.030 mg de Etinilestradiol; la combinación de ambos tiene un efecto adictivo en la supresión de las gonadotropinas (Secretaría de Salud 2004; National Center for Biotechnology Information 2022).

El mecanismo de acción de Norgestrel es a través de la unión a los receptores de progesterona (Fig. 24) y estrógeno dentro del tracto reproductivo femenino, la glándula mamaria, el hipotálamo y la hipófisis, una vez unido al receptor el estereoisómero Levonorgestrel disminuirá la frecuencia de liberación de la GnRH del hipotálamo y mitigarán el aumento preovulatorio de la LH, por lo tanto, se inhibirá la ovulación y como consecuencia podrá prevenir el embarazo (Wishart et al. 2022).

Norgestrel está contraindicado en caso de presentar enfermedades vasculares cerebrales (tromboembolia, tromboflebitis), hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, carcinoma dependiente de estrógenos, enfermedades hepáticas (neoplasias hepáticas, hepatitis colestásica), litiasis biliar, sangrado vaginal anormal, diabetes mellitus, depresión mental, migraña, alteración renal, patología tiroidea, patología ósea metabólica, durante el embarazo y la lactancia, además sí se presenta tabaquismo en el paciente, pudiese aumentar el riesgo de presentar efectos cardiovasculares graves (Rodríguez Carranza 2015).

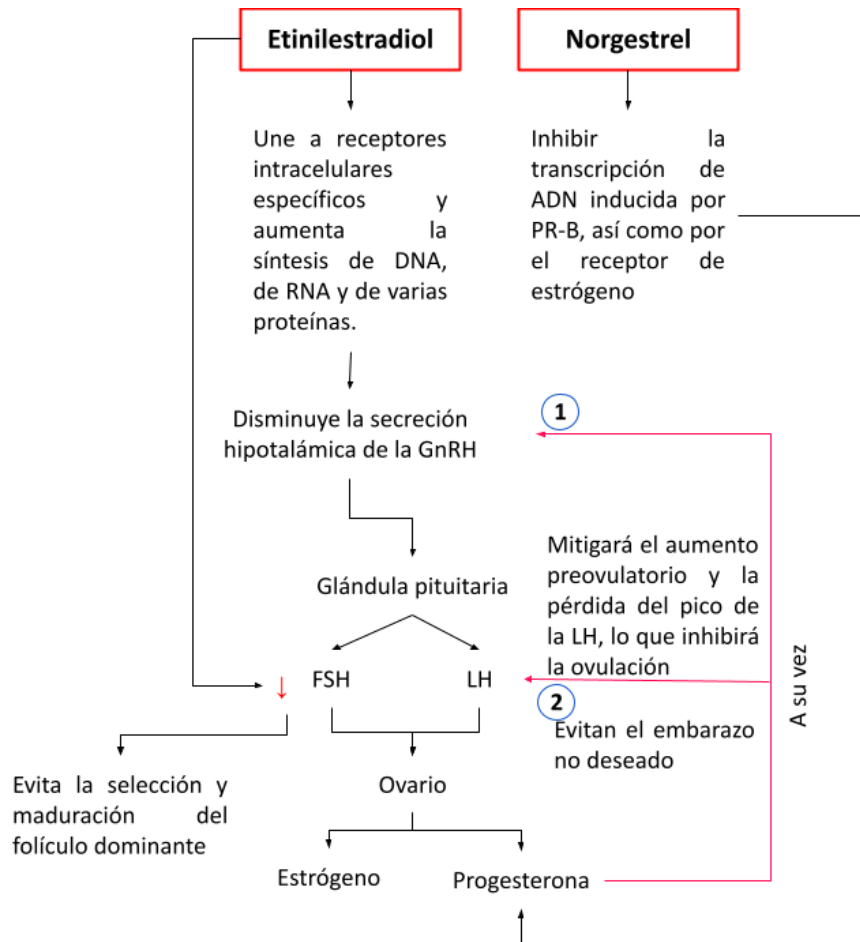


Figura 24. Mecanismo de acción de Etinilestradiol y Norgestrel. La mezcla de ambos inhibe la selección y maduración del folículo dominante y suprime elevadamente los ciclos ovulatorios (Wishart et al. 2022).

Por lo cual, se recomienda efectuar una exploración física con atención especial en mamas, hígado, órgano pélvico, presión arterial, pruebas de funcionamiento hepático y Papanicolaou antes de iniciar el tratamiento, a los tres meses de haber iniciado el tratamiento y después de cada seis a doce semanas del tratamiento (Rodríguez Carranza 2015).

Las reacciones adversas frecuentes reportadas son tromboflebitis, tromboembolismo arterial, embolia pulmonar, infarto al miocardio, hemorragia cerebral, trombosis cerebral, hipertensión, enfermedad en vesícula, adenomas hepáticos, carcinomas o tumores hepáticos benignos (FDA 2016).

1.9. AHE Y SU RELACIÓN CON EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

En relación con el sistema cardiovascular, existen investigaciones que mencionan que el estrógeno y la progesterona tienen efectos cardioprotectores, debido a que el estrógeno se produce en varios tejidos como el tejido adiposo, cerebral, óseo, el endotelio vascular y las células del músculo liso aórtico, y una vez sintetizado, el estrógeno se unirá a los receptores de estrógeno ER α y ER β otorgando un efecto genómico y no genómico (Fig. 30) (Chen et al. 1999, Iorga et al. 2017).

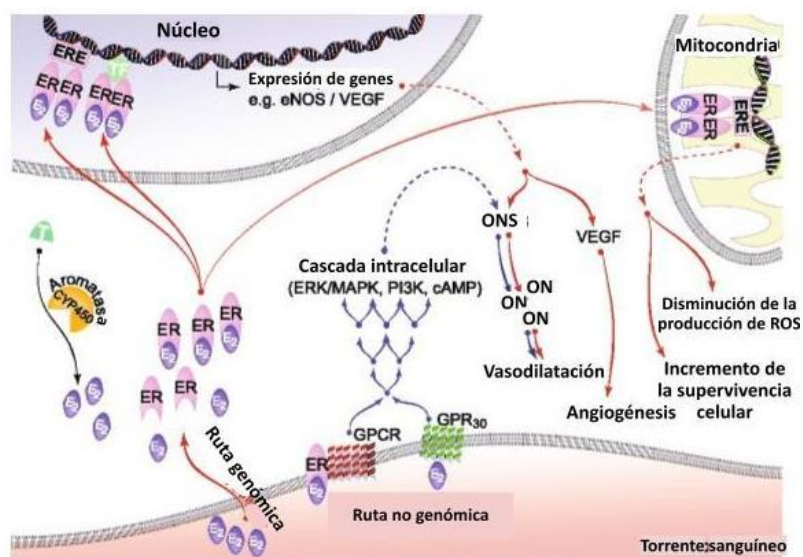


Figura 25. Ruta no genómica del estrógeno. En la regulación no genómica, la unión de estrógenos al receptor encontrado en la membrana plasmática conduce a la activación de MAPK/ERK/PI3K/cAMP, que inducen la expresión génica, incluido al óxido nítrico sintetasa (ONS), un potente vasodilatador (Modificado de Iorga et al. 2017, Klabunde 2018).

En consecuencia, al activar los receptores de estrógeno localizados en la membrana mitocondrial, mejoran la función al disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumentar la supervivencia celular. Las mitocondrias están vinculadas a la insuficiencia cardíaca y a la lesión cardíaca isquémica, por lo que se puede decir que juegan un papel cardioprotector, además de que tiene un efecto vasodilatador rápido debido al aumento en el óxido nítrico (ON) en las venas endoteliales, a la vez generan angiogénesis al activar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) importante en la protección en la insuficiencia cardíaca (Iorga et al. 2017; Niță, Knock y Heads 2021).

Por su parte, la progesterona está mediada por la unión al receptor de progesterona (PR) expresándose como dos isoformas PR-A y PR-B, estos receptores están presentes en varios tejidos incluidos el útero, la glándula mamaria, el cerebro, el páncreas, los huesos, los ovarios y los tejidos del tracto urinario inferior. La progesterona es una hormona vasoactiva y sus efectos vasodilatadores predominan en varios lechos vasculares, sin embargo, varios estudios mencionan que los efectos vasculares dependen del tipo de progestágeno que se une al receptor, por ejemplo, se ha demostrado que la progesterona en las células endoteliales de la vena umbilical humana cultivadas aumentan la síntesis de ON (Dos Santos et al. 2014).

Debido a esto, se ha demostrado estadísticamente que existe menor incidencia de enfermedades cardiovasculares en mujeres durante la edad reproductiva en comparación a los hombres, pero después de la menopausia a los 65 años aproximadamente, el riesgo es igual al de los hombres siendo la enfermedad cardíaca la principal causa de muerte en este grupo etario (Committee on Gynecologic Practice 2013).

Si bien existen suficientes datos que respaldan al estrógeno y la progesterona como agentes cardioprotectores y con función vascular, la terapia de reemplazo de estrógeno en mujeres posmenopáusicas y el uso de los anticonceptivos orales ha sido muy controvertida, debido a que muchos estudios han demostrado que el estrógeno exógeno no tiene beneficios y en su mayoría de los casos aumenta la prevalencia de enfermedad coronaria en el primer año de tratamiento, por si no fuera poco el estrógeno exógeno puede causar inestabilidad y ruptura de los depósitos de grasa en arterias debido a la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso vascular, lo que puede provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. También se sugiere que el empleo de progesterona puede antagonizar los efectos protectores y que pudiera aumentar el riesgo de cáncer de mama, por lo que es necesario analizar a detalle los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos, la cual es una referencia orientativa de la NOM-005-SSA2-1993 de los Servicios de planificación familiar (Medina et al. 2022; Niță, Knock y Heads 2021; Ouyang, Michos y Karas 2006).

Desde la llegada al mercado de los anticonceptivos orales combinados se asociaron con un riesgo para la presencia de trastornos vasculares, debido a esto en 1969 el Comité Británico de Seguridad de los Medicamentos dio un comunicado que indicaba que la dosis de estrógeno contenida en los anticonceptivos orales se asociaba positivamente con un aumento de riesgo de presentar tromboembolismo venoso (TEV) importante, ya que produce

un cambio en coagulación sanguínea por un incremento en la producción de los factores VII y X y de fibrinógeno con la administración de Etinilestradiol en dosis superiores a 50 µg, además que se demostró que en conjunto con el progestágeno disminuye las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta las proteínas de baja densidad (LDL) por lo que aumenta el riesgo de presentar accidente cerebrovascular y así resultando en muerte cerebral para el feto (Pinto y Umaña 2019).

A su vez, la OMS y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) no recomiendan usar anticonceptivos orales en mujeres mayores de 35 años, sí su presión arterial no está controlada (Khalaf et al. 2019, Morimont et al. 2021, Wenner, Taylor y Stachenfeld 2011).

Por otro lado, los anticonceptivos orales combinados también afectan el perfil de lípidos y estos desencadenan a su vez factores de riesgo cardiovasculares a través de la vía genómica, ya que las alteraciones producidas al unirse al receptor de estrógeno afectan la regulación positiva de la apolipoproteína hepática, estas están asociadas al transporte de triglicéridos que se sintetizan en el hígado y en el intestino, en el 2016 Edelman y cols. reportaron que las mujeres que utilizaron 20 µg Etinilestradiol en conjunto de 100 µg Levonorgestrel vía oral, demostraron reducciones en el colesterol de HDL y pequeños aumentos en LDL y triglicérido, en contraste con 30 µg Etinilestradiol en conjunto de 150 µg Levonorgestrel vía oral que no presentaron estos efectos (Edelman et al. 2016; Mody y Han 2014, Lefkowitz 2021).

1.10. FECUNDACIÓN Y ABORTO

Desde la llegada de los AHE, ha existido una relación errónea de los AHE con el concepto de aborto, siendo el principal estigma social que no debería emplearse y que es posiblemente una de las muchas razones para prohibirse de manera legislativa en algunos países, por lo tanto, se debe mencionar que el concepto de aborto se entiende según la NOM-007-SSA2-2016 Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida, *a la expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500 g de peso (peso que se alcanza aproximadamente a las 22 semanas completas de embarazo) o de otro producto de la gestación de cualquier peso o edad gestacional, pero que sea absolutamente no viable*, para esto es necesario mencionar en qué consiste la fecundación (Secretaría de Salud 2016; Martin 2004).

Recapitulemos para comprender mejor el proceso del embarazo desde la respuesta de la ovulación, aquí es liberado el ovocito secundario, que posteriormente va a ser atrapado por el infundíbulo de la trompa de Falopio, que es el extremo periférico en forma de embudo de la trompa uterina, siendo posible gracias a los movimientos en dirección de los cilios y la peristalsis todo este proceso de transporte ocurre en no más de un día de haber iniciado la fecundación, en consecuencia los espermatozoides deben estar presentes en la trompa de Falopio al momento de la llegada del ovocito, en resumen la fecundación es la unión del espermatozoide con el ovocito primario (Morton, Foreman y Albertine 2018).

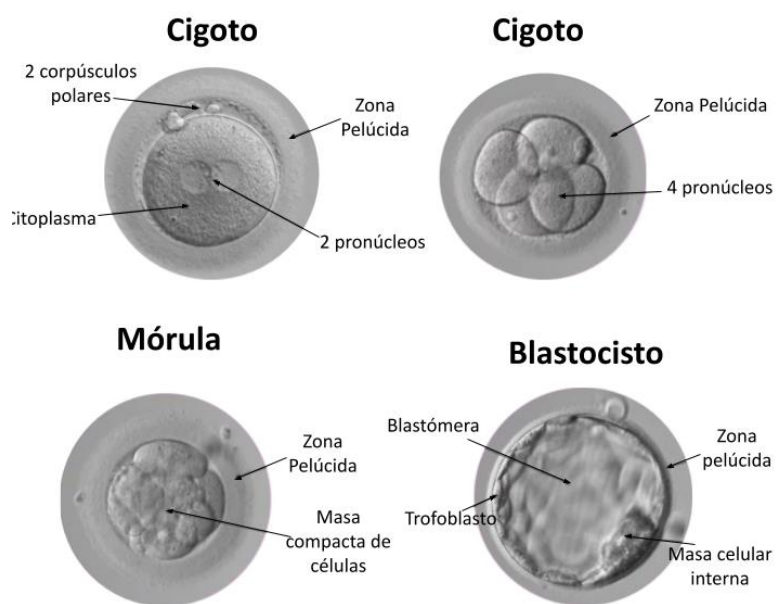


Figura 26. Desarrollo unicelular a organismo multicelular (Modificado de Francos et al. 2022).

Después de la fecundación, el ovocito secundario dará lugar al cigoto (Fig. 25), que es la unión del ovocito secundario con el espermatozoide, siendo una célula diploide con 46 cromosomas que se dividirá aproximadamente durante tres días aún en la trompa de Falopio y esta división formará la mórula. El nombre de mórula se le acuñó a su estructura en forma de mora, este estado solo suele durar un día y la acumulación gradual de líquido intracelular de la mórula conduce a la formación del blastocisto temprano (Cunningham 2021; Morton, Foreman y Albertine 2018).

El blastocisto temprano está formado por trofoblasto y embrioblasto, el trofoblasto está compuesta por una capa delgada de células externas que darán origen a la placenta y el embrioblasto está formado por un grupo de blastómeros centrales, éstos son cada una de las

células que formarán el embrión o también denominadas masa celular interna. Posteriormente, el blastocisto temprano pasa a blastocisto tardío, constituido de 58 células a 107 células, de las cuales ocho células darán lugar al embrión y las 99 células restantes serán trofoblásticas y que rodearán a las ocho células, además que el blastocisto en ese momento se liberará de la zona pelúcida permitiendo que las citocinas producidas por el blastocisto y las hormonas tengan influencia directa en la receptividad endometrial (Bilbao, Llata y Salvador 2021).

Una vez formado el blastocisto, este se implantará en la pared uterina a partir de seis a siete días después de la fecundación. Este proceso puede dividirse en tres fases, la primera en la *aposición* que es el contacto inicial del blastocisto con la pared uterina, la siguiente la *adhesión*, siendo el aumento del contacto físico entre el blastocisto y la decidua y la última es la *invasión* que es la penetración e invasión del sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto (tipos de células del trofoblasto) en la decidua que son el tercio interno del miometrio y la vasculatura uterina, mientras esto ocurre crece y se expande la decidua formando un polo orientado hacia la cavidad endometrial que posteriormente formará la placenta. Para que la implantación sea exitosa se requiere un endometrio receptivo preparado en forma apropiada con estrógenos y progesterona provenientes del cuerpo lúteo (Cunningham 2021).

Retomando la acción de los AHE, la mayoría de estos pueden interrumpir o crear un estado en el que no sea probable la implantación en el útero o en defecto en la ovulación, caso contrario a los efectos que produce la Mifepristona, que es considerado un abortivo debido a que realiza la actividad antiprogéstágena, que en consecuencia induce sangrado durante la fase lútea y al principio del embarazo al liberar prostaglandinas endógenas del endometrio o la decidua, resultando en la terminación del embarazo. Por lo que todos los tipos de AHE son efectivos para evitar un embarazo, es decir, hasta antes de que se establezca un embarazo, por lo tanto, no son abortivos. Sin embargo, se recomienda la suspensión, sí se sospecha de un embarazo porque pudiese desencadenar embarazos ectópicos (Wishart et al. 2022).

1.11. LA LEGISLACIÓN EN MÉXICO SOBRE LOS ANTICONCEPTIVOS

En México la anticoncepción de emergencia se ha incluido de manera progresiva en la legislación y normatividad como es el caso de la NOM-005-SSA2-1993, De los servicios de planificación familiar y en la NOM-046-SSA2-2005, Violencia familiar, sexual y contra las

mujeres, además que en el 2005 se han incluido a los AHE en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Sector de Salud y como consecuencia en los servicios de salud de todos los ámbitos federales y locales, públicos, sociales y privados, deben cumplir con las indicaciones por lo menos de estas normas, asimismo proporcionar la información y servicios de la anticoncepción de emergencia y por encima están obligados a ofrecer anticoncepción de emergencia a mujeres en un plazo no mayor a 120 horas después de ocurrida la violación (Grupo de Información en Reproducción Elegida 2010).

Sin embargo, la realidad es diferente, ya que según el Grupo de Información en Reproducción Elegida (GIRE) solo 15 procuradurías locales proporcionan información a las mujeres víctimas de violación sexual sobre su derecho a obtener servicios de anticoncepción de emergencia, en algunos casos esta se provee por el propio servicio médico dependiente del Ministerio Público como lo son el Distrito Federal, Durango, Guerrero y Zacatecas, y el motivo que argumentan por el que las procuradurías no brindan información es que no consideran que dicha facultad sea de su competencia, ya que refutan que a esto le corresponde a las instancias del Sistema Nacional de Salud (Consejo de Salubridad General 2017; Grupo de Información en Reproducción Elegida 2010).

Actualmente, hay productos disponibles en la mayoría de las farmacias a precios poco accesibles para las mujeres de escasos recursos, oscilando entre \$102 a \$408. Por su parte, algunas organizaciones no gubernamentales los ofrecen en sus clínicas y farmacias a precios subsidiados que oscilan entre \$47 a \$540 reportados en el año 2005 (Grupo de Información en Reproducción Elegida 2010; Martin 2004).

1.12. FARMACOVIGILANCIA

Debido a la globalización el consumo de anticonceptivos va en aumento, como resultado han surgido diferentes fuentes de información relacionadas con ellos, unas con sustento científico o basado en evidencias, sin embargo, algunas otras atribuyen cualidades o propiedades que no tienen los anticonceptivos generando mitos alrededor de ellos, por lo que es importante mencionar que dentro de los servicios farmacéuticos existe un área destinada a la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos, esta es denominada Farmacovigilancia (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios 2022).

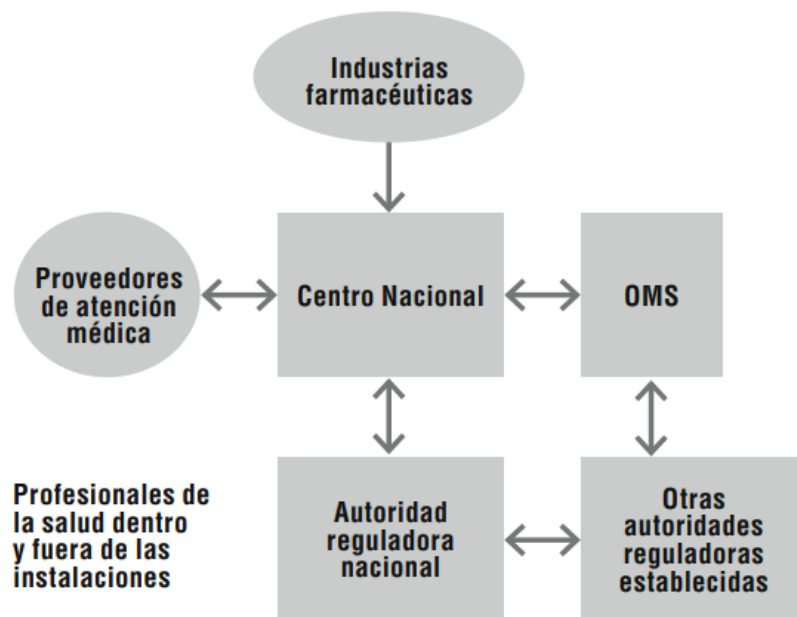


Figura 28. Sistema de Farmacovigilancia.

Interacción del sistema de farmacovigilancia a nivel local, regional y nacional para llegar al organismo supranacional (OMS 2019)

En consecuencia, la COFEPRIS es responsable de llevar a cabo acciones de retroalimentación de las notificaciones de los centros estatales, instituciones coordinadores de Farmacovigilancia, además de las notificaciones de la industria Químico-Farmacéutica, establecimientos que realicen investigación para la salud, distribuidoras y comercializadoras, así como los establecimientos proveedores de atención médica y profesionales de la salud, en donde la información obtenida en la notificación será jerárquica (Fig. 28) (Secretaría de Salud 2017; Secretaría de Salud 2020).

Debido a la necesidad de la población para comprender más acerca de los tipos de efectos secundarios potenciales que se han notificado tras el uso de medicamentos, la OMS lanza en 2015 la base de datos VigiAccess con acceso público (OMS 2022).

A raíz de la promoción por parte de la OMS para notificar las RAM e implementar la farmacovigilancia, surgieron otras bases de datos con el propósito de continuar el seguimiento de los reportes de las RAM. Además, tienen la finalidad de la detección temprana para los posibles problemas de seguridad, por ejemplo, EudraVigilance (European Medicines Agency 2022).

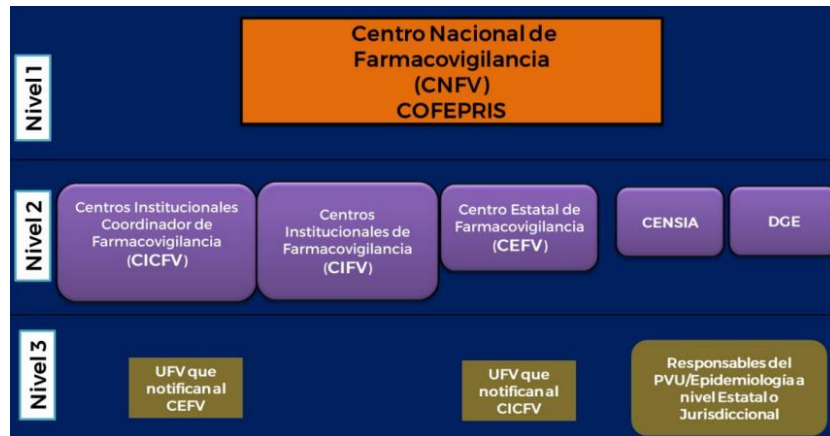


Figura 29. Estructura jerárquica en la notificación. Cada organización dentro de la estructura jerárquica tiene acceso únicamente a la información de los reportes ingresados manualmente por esta organización y las organizaciones que estén debajo de este nivel (Secretaría de Salud 2020).

EudraVigilance es un sistema operativo (Fig. 29) que reúne, gestiona y analiza los reportes de sospecha de RAM autorizados en el Espacio Económico Europeo (EEE), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es quien gestiona dicho sistema operativo, que entró en funcionamiento en diciembre de 2001 y desde noviembre del 2005 la notificación electrónica de sospecha de RAM es obligatoria en el EEE (Postigo et al. 2018).

Los reportes que muestra EudraVigilance, se basan en los estándares acordados a nivel del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) y a partir del 30 de junio del 2022, será obligatorio informar los efectos secundarios empleando un formato de datos basado en los estándares internacionales establecidos por la Organización Internacional de Normalización (ISO), con el propósito de aumentar la calidad de los datos y las capacidades analíticas en la base de datos EudraVigilance (European Medicines Agency 2022).

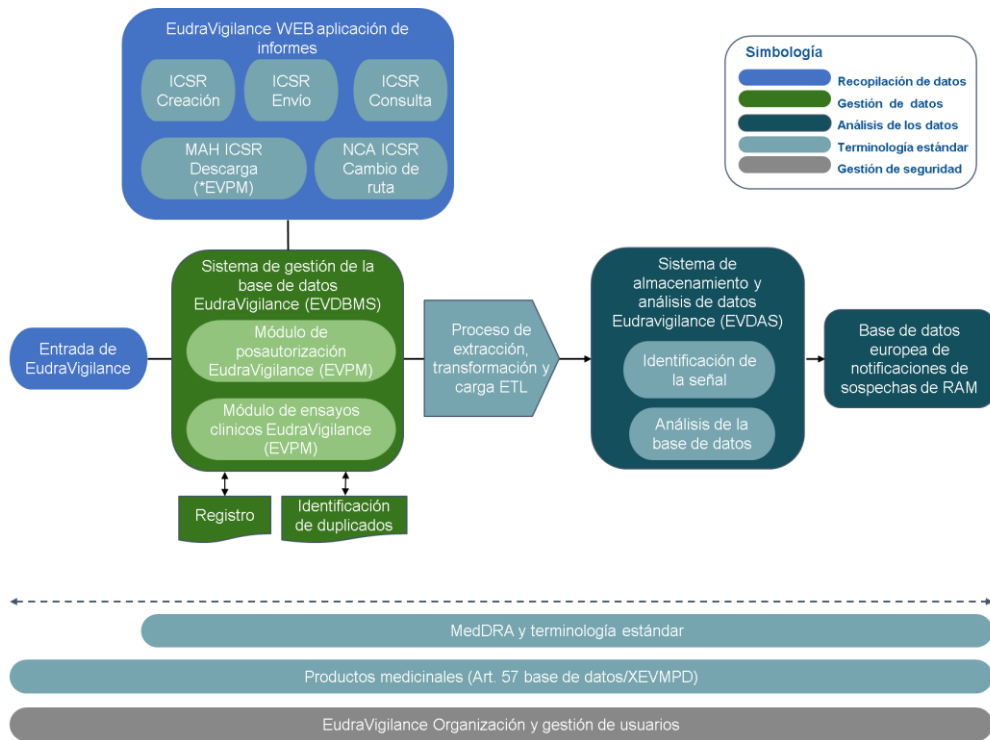


Figura 30. Componentes del sistema operativo EudraVigilance. Este centro recibe tanto las notificaciones de manera electrónica con la interfaz EVWEB como la del software, que la pueden utilizar los proveedores de servicio para la salud, estos datos se extraen y se sintetizan y posteriormente son analizados para subirse en la página web (Modificado de European Medicines Agency 2022).

1.13. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las RAM constituyen una amenaza para la seguridad del paciente, ya que no es una respuesta deseada del medicamento y en el caso de los AHE las RAM llegan a ser inesperadas, debido a que en la mayoría de las veces la información no está descrita en el producto y esto hace que la relación de las RAM con el medicamento a veces no llegue a ser atribuible a ellos. Adicionalmente los principios activos utilizados como AHE presentan un riesgo para la salud ya que depende del estado fisiológico y de salud del usuario, por lo que es necesario analizar las RAM que pudieran poner en peligro la vida, ya que estos medicamentos se obtienen sin que necesariamente exista una receta o prescripción por un profesional de la salud.

Por lo tanto, al no recibir orientación médica para el uso de AHE no se consideran los factores que pueden alterar su eficacia, principalmente el momento del ciclo en el que se ingiera, el tiempo de administración y las dosis consumidas. Así mismo, previo a su administración se debería consultar con el profesional de la salud, puesto que no es un método que deba utilizarse rutinariamente, ya que el estilo de vida, las enfermedades metabólicas, el sobrepeso y obesidad son factores que podrían incrementar la presencia de RAM's en las usuarias. Por otro lado, el uso continuo de los AHE puede ocasionar un incremento en la frecuencia de aparición de los efectos secundarios, entre los que destacan las irregularidades menstruales, menorragia o náuseas (Raymond, Halpern y López 2011)

CAPÍTULO 2

2.1. JUSTIFICACIÓN

El uso de anticonceptivos en América Latina ha sido y sigue siendo un estigma social, por lo cual la promoción de su uso, el acceso en los servicios de salud pública y la información de los anticonceptivos es deficiente, especialmente si se habla de anticonceptivos de emergencia, debido a que existe la confusión de conceptos que los vincula erróneamente con efectos abortivos ocasionando que en algunos países existan barreras normativas para obtenerlos o se prolongue el tiempo de aprobación para su consumo como AHE (Martín 2004; The American College of Obstetricians and Gynecologists 2013).

Por otro lado, la deficiencia de información a los usuarios causa el empleo incorrecto de los anticonceptivos de emergencia, así como la utilización frecuente en un plazo de tiempo corto, además de los diversos mitos que los rodean y por lo cual inhabilitan su principal objetivo terapéutico que es la prevención de un embarazo no deseado (Martín 2004; The American College of Obstetricians and Gynecologists 2013).

De modo que, para salvaguardar la seguridad del usuario se deben tomar en cuenta los Criterios Médicos de Elegibilidad (CME) para el uso de anticonceptivos, así como conocer y difundir las principales RAM ocasionadas por su consumo. En México, la Norma Oficial Mexicana NOM-005-SSA2-1993, de los Servicios de planificación familiar, menciona al acetato de Ulipristal, Levonorgestrel, Etinilestradiol y Norgestrel como los principios activos de los anticonceptivos orales combinados. Además, estos principios activos son recomendados por la OMS como anticonceptivos de emergencia, por lo que es necesario evaluar si las ventajas de utilizar dichos fármacos superan a los riesgos teóricos mostrados (Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas 2015; Secretaría de Salud 1993, Secretaría de Salud 2004; OMS 2022).

2.2. HIPÓTESIS

Las reacciones adversas de los fármacos empleados como anticonceptivos de emergencia representan un riesgo para la salud del usuario que está relacionado con el principio activo utilizado.

2.3. OBJETIVOS

2.3.1. OBJETIVO GENERAL

- Identificar los reportes de las RAM desde su incorporación hasta el año 2022 de los principios activos utilizados como AHE en las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance, para evaluar el riesgo y seguridad en el usuario.

2.3.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar las RAM en las categorías MedDRA relacionadas con el sistema cardiovascular que presentan los principios activos utilizados como AHE en las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance desde su incorporación hasta el año 2022 para identificar aquellas que puedan poner en riesgo la vida.
- Interpretar los reportes de RAM que presentan los principios activos utilizados como AHE en las categorías MedDRA relacionadas al embarazo en las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance desde su incorporación hasta el año 2022.
- Comparar los reportes de las RAM obtenidos en las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance desde su incorporación hasta el año 2022.

CAPÍTULO 3

3.1 METODOLOGÍA

Se desarrolló una revisión sistemática con el fin de identificar, determinar, sintetizar e interpretar los datos obtenidos de las bases de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) VigiAccess y en la base de datos europea EudraVigilance (Fig. 31); para posteriormente realizarse un análisis de las RAM reportadas en las categorías relacionadas al sistema cardiovascular y relacionadas con el embarazo.

Para establecer los límites de la revisión sistemática, se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

- Cualquier edad
- Ambos sexos
- Todos los países que envían sus datos a VigiAccess y EudraVigilance
- Los tipos de RAM relacionadas con el sistema cardiovascular y embarazo
- En la base de datos VigiAccess se tomaron en cuenta los reportes de los principios activos desde su inclusión a partir de los siguientes años:
 - Ulipristal desde el año 2010
 - Levonorgestrel desde el año 1992
 - Norgestrel desde el año 1969
 - Etinilestradiol desde el año 1968
- En la base de datos EudraVigilance se analizaron los reportes de los principios activos desde su inclusión a partir del 1990.
- Se consideraron todas las RAM reportadas hasta enero del 2022.

Para establecer los límites de la revisión sistemática, se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Países que no se encuentren dentro del Programa de Vigilancia Internacional de Medicamentos de la OMS hasta el 2022.
- No se incluyeron combinaciones de los principios activos (Progestágenos y estrógenos).

Limitaciones del estudio:

- Debido a que en la base de datos no se puede discriminar por país se analizó la información mundial. En el caso de México todos los casos son reportados a la OMS en VigiFlow y e-Reporting bajo el estándar internacional definido por el Centro de

Monitoreo de Uppsala (UMC), por lo que en este estudio se analizó la información mundial.

- Los datos obtenidos de las bases de datos EudraVigilance y VigiAccess no se pueden extrapolar de manera directa para predecir la probabilidad de que ocurra un efecto secundario, debido a que no se incluyen todos los factores necesarios en las bases de datos, por ejemplo, la cantidad de personas que han tomado el producto, la duración de consumo del fármaco, el tiempo que ha estado en el mercado y otras observaciones que se incluyeron en el informe en la notificación.
- En México los AHE pertenecen al grupo IV de la clasificación para su venta y suministro al público de acuerdo al artículo 226 de la Ley General de Salud, por lo que podría resurtirse tantas veces como lo indique el médico, sin embargo, existen establecimientos que no están regulados, pudiendo suministrarse tantas veces sea requerido por el consumidor y por lo que el margen de dosificación es amplio, por lo que no se podría diferenciar sí debido al consumo se trata de una RAM o de un efecto tóxico.

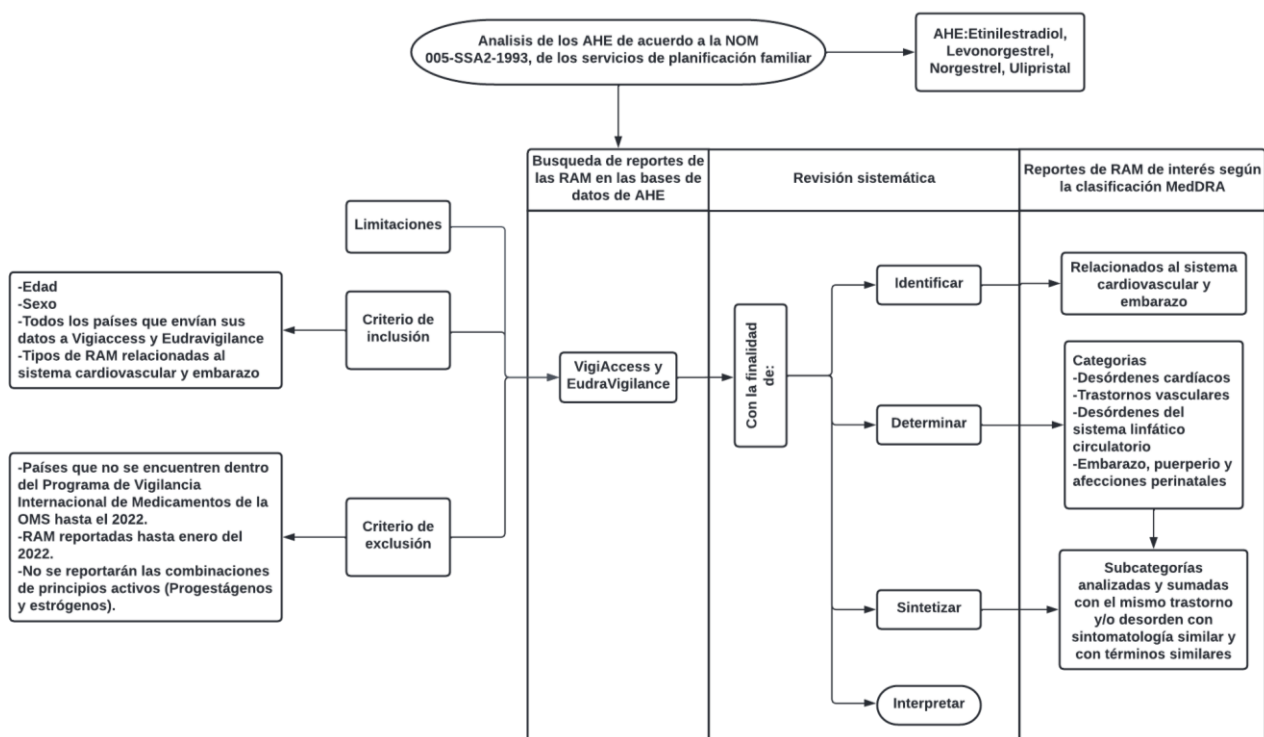


Figura 31. Metodología de trabajo o diagrama de flujo de la metodología

3.2 RESULTADOS

De acuerdo con la NOM-005-SSA2-1993 de los Servicios de planificación familiar, en México los principios activos Etinilestradiol, Levonorgestrel, Norgestrel y Ulipristal son utilizados como AHE, por lo que fueron elegidos para su análisis en las dos bases de datos de RAM VigiAccess y EudraVigilance.

En la primera fase del análisis se revisó el número total de reportes de las bases de datos empleadas. En la Tabla 1 se muestran los datos obtenidos de las RAM para cada uno de los AHE analizados, para Etinilestradiol hay un total de 1337 (<1%) y 1685 (<1%) reportes, para Levonorgestrel 439073 (64%) y 224226 (32%) reportes, para Norgestrel 267 (<1%) y 124 (<1%) reportes, para Ulipristal 11528 (2%) y 8463 (1%) reportes en las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance respectivamente.

Por otro lado, analizando los 27 Sistemas/Órganos MedDRA para Etinilestradiol encontramos que en VigiAccess el mayor número de reportes fue en el sistema *trastornos del sistema nervioso*, por su parte en EudraVigilance fue *trastornos del aparato reproductor y de la mama*, para Levonorgestrel los sistemas con mayor número de reportes en VigiAccess fueron *trastornos del aparato reproductor y de la mama y problemas con el producto farmacéutico* y en EudraVigilance fue *problemas con el producto farmacéutico*. Para Norgestrel los sistemas con mayor número de reportes en VigiAccess fueron *trastornos del aparato reproductor y de la mama y trastornos psiquiátricos* y en EudraVigilance *desórdenes generales y alteraciones en el sitio de administración* y asimismo en Ulipristal se encontraron que los Sistemas/Órganos MedDRA en VigiAccess y EudraVigilance con el mayor número de reportes fue *trastornos del aparato reproductor y de la mama*.

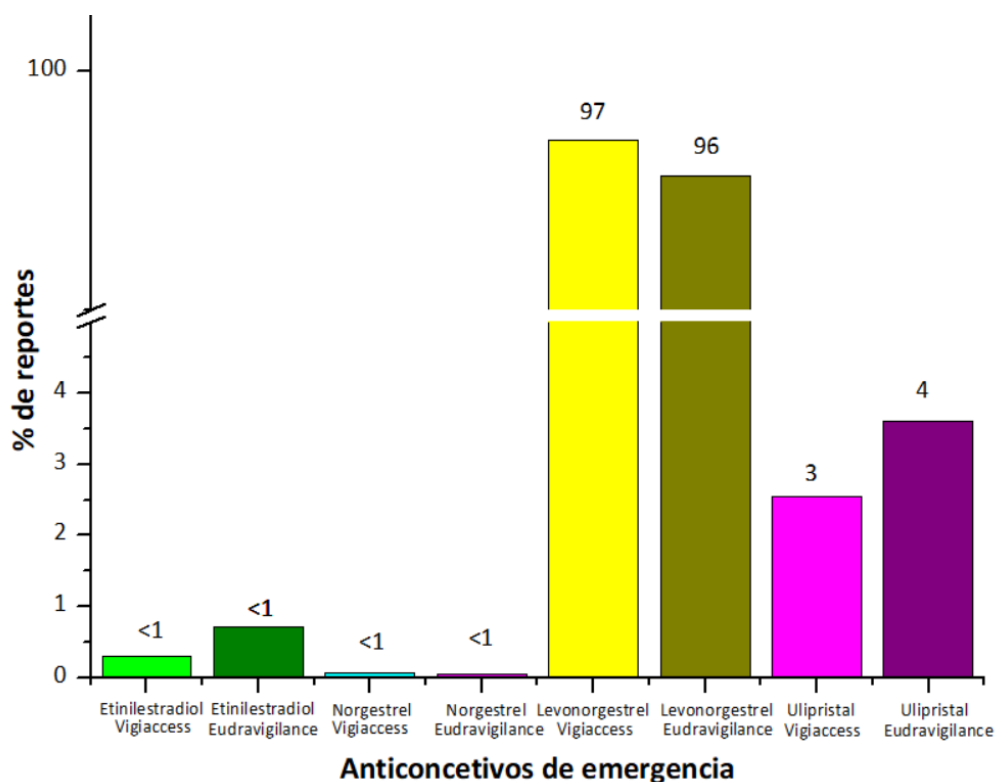


Figura 32. Distribución del total de los reportes de las 27 categorías encontradas en VigiAccess y EudraVigilance en los principios activos utilizados en los anticonceptivos de emergencia.

Tabla 1. Clasificación del sistema/órgano MedDRA general de las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance.

No.	Sistema/Órgano MedDRA	Etinilestradiol		Levonorgestrel		Norgestrel		Ulipristal	
		Número de reportes (% del total de reportes)							
		VA	EU	VA	EU	VA	EU	VA	EU
1	Trastornos del sistema nervioso	170 (12)*	171 (10)	21693 (5)	8820 (4)	35 (13)	9 (7)	986 (8)	559 (7)
2	Trastornos gastrointestinales	143 (10)	97 (6)	37515 (8)	17260 (8)	21 (8)	4 (3)	1437 (12)	988 (12)
3	Trastornos vasculares	136 (10)	114 (7)	4187 (1)	2392 (1)	35 (13)	16 (13)	304 (3)	226 (3)
4	Trastornos de la piel y	136 (10)	59 (3)	15347 (3)	5703 (2)	14 (5)	2 (2)	400 (3)	278 (3)

	del tejido subcutáneo								
5	Trastornos del aparato reproductor y de la mama	125 (9)	200 (12)*	87931 (20)*	34514 (15)	39 (15)*	17 (14)	2431 (21)*	1646 (19)*
6	Desórdenes generales y alteraciones en el sitio de administración	118 (9)	142 (8)	55930 (13)	32547 (14)	15 (6)	24 (19)*	1228 (11)	1027 (12)
7	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	95 (7)	88 (5)	1969 (<1)	1090 (<1)	12 (4)	7 (6)	146 (1)	128 (1)
8	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	66 (5)	48 (3)	2807 (1)	2499 (1)	4 (1)	5 (4)	302 (3)	313 (4)
9	Trastornos psiquiátricos	51 (4)	63 (4)	19695 (4)	11163 (5)	39 (15)*	13 (10)	368 (3)	277 (3)
10	Trastornos hepatobiliares	49 (3)	47 (3)	494 (<1)	299 (<1)	5 (2)	1 (1)	133 (1)	129 (1)
11	Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	46 (3)	184 (11)	39482 (9)	25352 (11)	2 (<1)	7 (6)	647 (6)	541 (6)
12	Investigaciones	39 (3)	74 (4)	11064 (2)	4891 (2)	7 (3)	3 (2)	590 (5)	503 (6)
13	Desórdenes cardiacos	39 (3)	36 (2)	2146 (<1)	1491 (1)	4 (1)	1 (1)	80 (1)	69 (1)

14	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	24 (2)	46 (3)	10429 (2)	4627 (2)	8 (3)	5 (4)	391 (3)	274 (3)
15	Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	23 (2)	106 (6)	19146 (4)	19997 (9)	22 (8)	3 (2)	1159 (10)	758 (9)
16	Trastornos oculares	21 (1)	17 (1)	3380 (1)	2047 (1)	11 (4)	1 (1)	91 (1)	78 (1)
17	Desórdenes del sistema linfático y circulatorio	21 (1)	21 (1)	891 (<1)	611 (<1)	3 (1)	0	48 (<1)	44 (<1)
18	Desórdenes congénitos, familiares y genéticos	19 (1)	12 (1)	246 (<1)	213 (<1)	3 (1)	0	26 (<1)	18 (<1)
19	Trastornos del metabolismo y la nutrición	11 (1)	14 (1)	2035 (<1)	979 (<1)	1 (<1)	4 (3)	130 (1)	119 (1)
20	Trastornos renales y urinarios	8 (1)	10 (<1)	1649 (<1)	756 (<1)	0	0	135 (1)	96 (1)
21	Trastornos endocrinos	8 (1)	7 (<1)	510 (<1)	337 (<1)	4 (1)	0	15 (<1)	11 (<1)
22	Infecciones e infestaciones	7 (<1)	42 (2)	8103 (2)	4776 (2)	2 (1)	1 (1)	141 (1)	115 (1)
23	Trastornos del sistema inmunológico	7 (<1)	12 (<1)	762 (<1)	477 (<1)	1 (<1)	0	20 (<1)	19 (<1)
24	Trastornos del oído y del laberinto	7 (<1)	5 (<1)	1894 (<1)	1397 (1)	2 (1)	0	79 (1)	64 (1)
25	Problemas con el producto	5 (<1)	6 (<1)	87722 (20)*	38582 (17)*	3 (1)	1 (1)	14 (<1)	13 (<1)

	farmacéutico								
26	Procedimientos médicos y quirúrgicos	3 (<1)	57 (3)	1310 (<1)	1026 (<1)	0	0	214 (2)	157 (2)
27	Circunstancias sociales	0	7 (<1)	736 (<1)	410 (<1)	0	0	13 (<1)	13 (<1)
Número total de reportes		1337	1685	439073	224226	267	124	11528	8463

Abreviaturas: VigiAccess (VA), EudraVigilance (EU).

El porcentaje del total de reportes se presenta entre paréntesis.

() Representa a la categoría MedDRA con mayor número de reportes del principio activo en cada base de datos.*

En la mayoría de las categorías Sistema/Órgano MedDRA las dos bases de datos, VigiAccess y EudraVigilance se parecen, excepto en aquellas que están subrayadas en negritas.

Por otro lado, siendo de interés para esta revisión los reportes sobre el sistema cardiovascular debido a que las enfermedades cardíacas son la principal causa de defunción a nivel mundial, se realizó un análisis más detallado de las RAM de tres categorías relacionadas con el sistema cardiovascular: *Desórdenes cardíacos*, *Trastornos vasculares* y *Desórdenes del sistema linfático y circulatorio*, en ambas bases de datos. Además, se eligió la categoría de *Embarazo, puerperio y afecciones perinatales*, debido a su principal indicación terapéutica, que es la prevención del embarazo después del coito y, por otro lado, debido a que prevalece la idea errónea sobre el efecto abortivo.

Posteriormente, las RAM fueron analizadas, reclasificadas y sumadas a subcategorías con el mismo trastorno y/o desorden, con sintomatología similar o términos repetidos debido al uso de palabras técnicas similares o términos semejantes para incluir un mayor número de ellas en cada subcategoría. Para los desórdenes cardíacos las subcategorías fueron las siguientes:

1. **Infarto:** Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio e isquemia miocárdica.
2. **Arritmias:** Aleteo auricular, aleteo cardíaco, anormalidad de la desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal, arritmia, arritmia neonatal, arritmia paroxística, arritmia supraventricular, arritmia ventricular, asistolia ventricular, bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo de rama

izquierda, bradicardia, bradicardia fetal, bradicardia neonatal, bradicardia sinusal, bloqueo de rama derecha, extrasístoles, extrasístoles supraventriculares, extrasístoles ventriculares, fibrilación auricular, fibrilación cardíaca, fibrilación ventricular, palpitaciones, patrón de frecuencia cardíaca fetal no tranquilizador, patrón de frecuencia cardíaca fetal poco tranquilizador, síndrome de QT largo, síndrome de taquicardia ortostática postural, taquiarritmia, taquicardia, taquicardia paroxística, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, tormenta arrítmica y trastorno de la frecuencia cardíaca fetal.

3. **Insuficiencia cardíaca:** Angina de pecho, angina inestable, falla cardíaca, hipocinesia ventricular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiopulmonar, insuficiencia cardiovascular, lesión miocárdica, malestar cardíaco, miocardiopatía, síntoma cardiovascular, trastorno cardíaco y trastorno cardiovascular.
4. **Trombosis:** Trombo intracardíaco, trombosis cardíaca ventricular y trombosis de arteria coronaria.
5. **Disfunción ventricular derecha o izquierda:** Cardiomegalia, *cor pulmonale*, *cor pulmonale* agudo, dilatación auricular izquierda, dilatación ventricular, disfunción del ventrículo izquierdo, disfunción ventricular derecha, hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertrofia ventricular, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia ventricular izquierda.
6. **Valvulopatías:** Enfermedad de la válvula aórtica, enfermedad de la válvula cardíaca, enfermedad de la válvula mitral, enfermedad de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula aórtica, incompetencia de la válvula aórtica, incompetencia de la válvula mitral, incompetencia de la válvula pulmonar, incompetencia de la válvula tricúspide, incompetencia de las válvulas cardíacas y prolapso de la válvula mitral.
7. **Paro cardíaco:** Paro cardíaco (sinusal) y parada cardiorrespiratoria.
8. **Enfermedad arterial coronaria:** Aneurisma cardíaco, aneurisma de arteria coronaria, angina de Prinzmetal, arterioespasmo coronario, arteriopatía coronaria, disección de arteria coronaria, embolia de arteria coronaria, enfermedad de las arterias coronarias, estenosis de la arteria coronaria, estenosis de la vena coronaria, insuficiencia de la arteria coronaria, oclusión de arteria coronaria, síndrome coronario agudo y síndrome del corazón hiperkinético.
9. **Otras:** Derrame pericárdico, enfermedad cardíaca reumática, miocardiopatía por estrés, miocarditis y pericarditis.

Al reclasificar los reportes por términos semejantes se obtuvieron nueve subcategorías de las RAM las cuales se muestran en la Tabla 2. A partir de estos datos, se puede observar que la subcategoría con mayor número de reportes para Etinilestradiol fue infarto y arritmia en VigiAccess y EudraVigilance respectivamente, de Levonorgestrel y Ulipristal fueron arritmia en ambas bases de datos y de Norgestrel fue arritmia/infarto e Insuficiencia cardiaca en VigiAccess y EudraVigilance respectivamente, siendo el trastorno de arritmia la subcategoría con mayor número de reportes en los 4 principios activos.

Tabla 02. Clasificación de los desórdenes cardiacos de las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance.

No	Desórdenes cardiacos	Etinilestradiol		Levonorgestrel		Norgestrel		Ulipristal	
		Número de reportes (% del total de reportes)							
		VA	EU	VA	EU	VA	EU	VA	EU
1	Infarto	13 (31)*	7 (14)	106 (4)	94 (6)	2 (50)*	0	1 (1)	1 (1)
2	Arritmia	8 (19)	21 (43)*	1931 (81)*	1294 (77)*	2 (50)*	0	59 (70)*	48 (65)*
3	Insuficiencia cardiaca	11 (26)	4 (8)	232 (10)	200 (12)	0	1 (100)*	14 (17)	17 (23)
4	Trombosis	3 (7)	0	5 (<1)	3 (<1)	0	0	1 (1)	1 (1)
5	Disfunción ventricular derecha o izquierda	2 (5)	3 (6)	10 (<1)	7 (<1)	0	0	1 (1)	1 (1)
6	Valvulopatías	1 (2)	1 (2)	22 (1)	20 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)
7	Paro cardiaco	1 (2)	1 (2)	24 (1)	16 (1)	0	0	2 (2)	1 (1)
8	Enfermedad arterial coronaria	1 (2)	1 (2)	26 (1)	29 (2)	0	0	1 (1)	0
9	Otras	2 (5)	11 (22)	19 (1)	18 (1)	0	0	4 (5)	4 (5)

Abreviaturas: VigiAccess (VA), EudraVigilance (EU).

El porcentaje del total de reportes se presenta entre paréntesis.

(*) Representa a la subclasificación MedDRA con mayor número de reportes del principio activo en cada base de datos

En la mayoría de las categorías Sistema/Órgano MedDRA las dos bases de datos, *VigiAccess* y *EudraVigilance* se parecen, excepto en aquellas que están subrayadas en negritas.

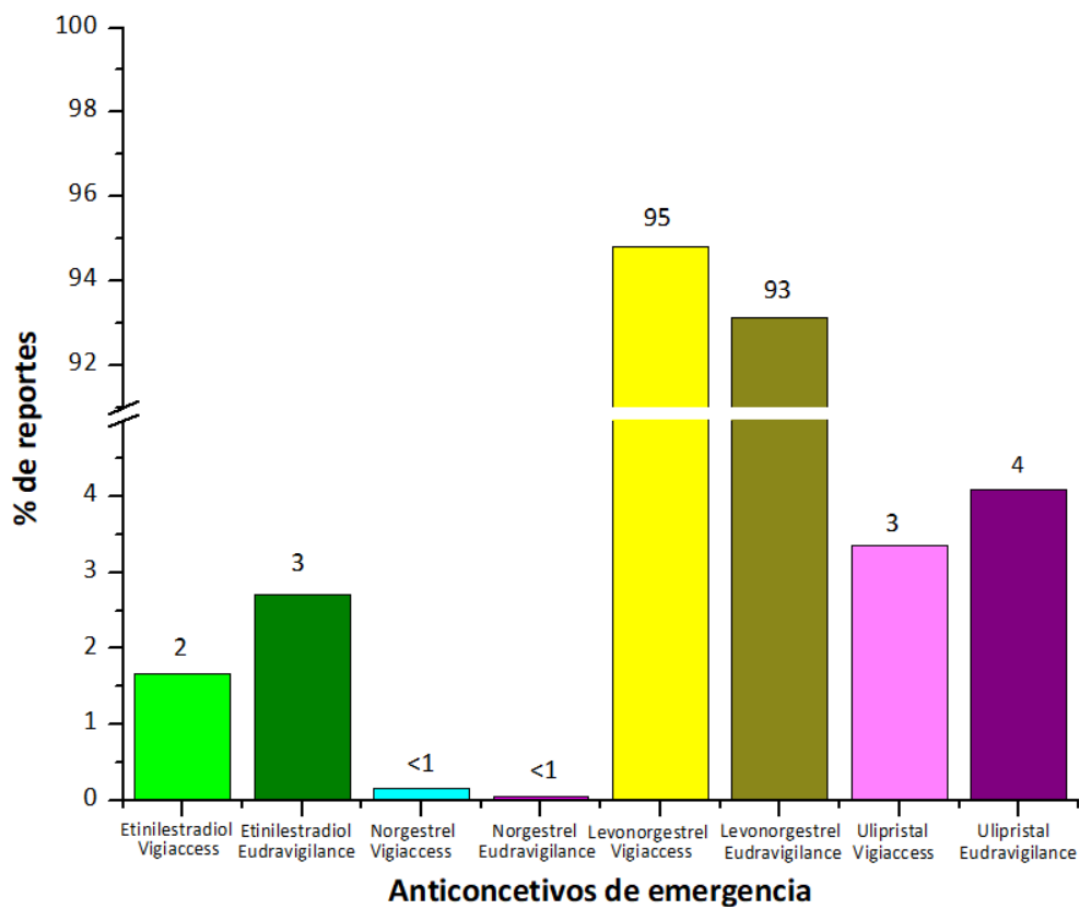


Figura 33. Distribución del total de los reportes de la categoría de desórdenes cardíacos de los principios activos utilizados en los anticonceptivos de emergencia.

Por otro lado, para la categoría de trastornos vasculares se realizó una reclasificación en 8 apartados con el mismo trastorno y/o desorden, con sintomatología similar y/o con términos similares:

1. **Trombosis:** Extremidad de trombosis venosa, síndrome de Paget-Schroetter, trombosis, trombosis aórtica, trombosis arterial, trombosis de arteria periférica,

trombosis de la arteria subclavia, trombosis de la vena axilar, trombosis de la vena cava, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena yugular, trombosis de venas superficiales, trombosis venosa, trombosis venosa en el embarazo, trombosis venosa pélvica, trombosis venosa profunda y trombosis venosa superficial.

2. **Anormalidades de la presión arterial:** Complejo de hipotensión por tomografía computarizada, crisis hipertensiva, fluctuación de la presión arterial, hipertensión, hipertensión diastólica, hipertensión lábil, hipertensión maligna, hipertensión secundaria, hipertensión sistólica, hipotensión, hipotensión ortostática, presión arterial inadecuadamente controlada, presión arterial lábil y urgencia hipertensiva.
3. **Alteraciones de la circulación:** Choque, choque hemorrágico, choque hipovolémico, choque obstructivo, cianosis, claudicación intermitente, colapso circulatorio, enrojecimiento, fenómeno de Raynaud, frialdad periférica, hiperemia, mala circulación periférica, necrosis de extremidades, palidez, síntoma de choque, sistema de choque y sofocos.
4. **Hemorragia:** Hemorragia, Hemorragia interna, Hemorragia neonatal
5. **Anormalidades de la coagulación:** Disección aórtica, disfunción endotelial, Embolia, embolia arterial, embolia gaseosa, embolia paradójica, embolia periférica, embolia venosa, estenosis venosa, flebolito, hematoma, perforación de vasos, síndrome posttrombótico, vena varicosa y vena varicosa trombosada.
6. **Infarto:** Enfermedad oclusiva arterial periférica, hipoperfusión, infarto, infarto hemorrágico, isquemia, isquemia periférica, oclusión de arteria periférica, oclusión vascular y síndrome del dedo del pie azul.
7. **Trastornos de los vasos:** Aneurisma, aneurisma aórtico, aneurisma roto, angiopatía, arteriosclerosis, arteritis, arteritis de células gigantes, decoloración de las venas, disección de arteria periférica, disección de arterias, disección de la arteria, disfunción endotelial, dolor vascular, enfermedad venosa periférica, eritromelalgia, estenosis aórtica, estenosis de la arteria ilíaca, fístula arteriovenosa, flebitis, flebitis profunda, flebitis superficial, fragilidad capilar, granulomatosis con poliangeítis, inestabilidad hemodinámica, insuficiencia circulatoria periférica, linfedema, mal acceso venoso, prominencia de la vena superficial, rotura de aneurisma de arteria periférica, rubor, secreción sanguinolenta, síndrome de Behcet, síndrome de fuga capilar, trastorno capilar, trastorno de las venas, trastorno vascular periférico, tromboflebitis, varicoflebitis, vasculitis, vasodilatación, vasoespasmo, vena de araña y vena varicosa.

8. **Otras:** Conmoción, linfedema, linfocele y síndrome de May-Thurner.

A partir de estos datos se puede observar que la categoría con mayor número de reportes en Etinilestradiol fue trombosis, en Levonorgestrel fue hemorragia, en Ulipristal fue alteraciones de la circulación, estos datos coinciden en ambas bases de datos para los 3 AHE y en el caso de Norgestrel fue trombosis y trombosis/hemorragia en VigiAccess y EudraVigilance respectivamente (Tabla 3).

Tabla 03. Clasificación de los trastornos vasculares de las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance.

No.	Trastornos vasculares	Etinilestradiol		Levonorgestrel		Norgestrel		Ulipristal	
		Número de reportes (% del total de reportes)							
		VA	EU	VA	EU	VA	EU	VA	EU
1	Trombosis	89 (63)*	56 (47)*	577 (13)	453 (18)	18 (51)*	3 (19)	42 (13)	43 (18)
2	Anormalidades de la presión arterial	17 (12)	13 (11)	858 (19)	517 (20)	10 (29)	1 (6)	43 (14)	33 (14)
3	Alteraciones de la circulación	7 (5)	8 (7)	1074 (24)	636 (25)	2 (6)	9 (56)*	160 (51)*	100 (43)*
4	Hemorragia	8 (6)	27 (22)	1326 (30)*	667 (26)*	1 (3)	3 (19)	48 (15)	38 (16)
5	Anormalidades de la coagulación	3 (2)	5 (4)	86 (2)	98 (4)	0	0	7 (2)	8 (3)
6	Infarto	3 (2)	2 (2)	19 (<1)	9 (<1)	0	0	0	0
7	Trastornos de los vasos	15 (11)	8 (7)	469 (11)	161 (6)	4 (11)	0	13 (4)	12 (5)
8	Otras	0	0	2 (<1)	32 (1)	0	0	0	0

Abreviaturas: VigiAccess (VA), EudraVigilance (EU).

El porcentaje del total de reportes se presenta entre paréntesis.

(*) Representa a la subclasificación MedDRA con mayor número de reportes del principio activo en cada base de datos.

En la mayoría de las categorías Sistema/Órgano MedDRA las dos bases de datos, VigiAccess y EudraVigilance se parecen, excepto en aquellas que están subrayadas en negritas.

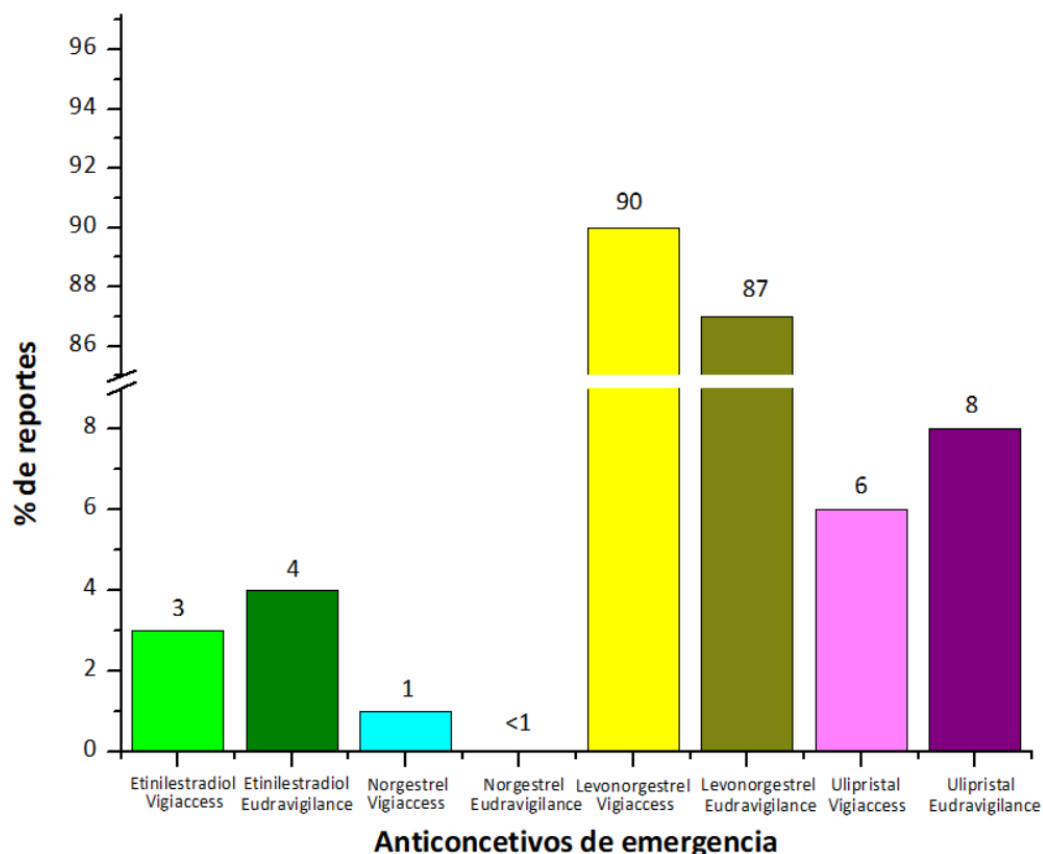


Figura 34. Distribución del total de los reportes de la categoría trastornos vasculares de los principios activos utilizados en los anticonceptivos de emergencia.

La categoría de desórdenes del sistema linfático y circulatorio se reorganizó en subcategorías con el mismo trastorno y/o desorden con sintomatología similar y con términos similares fueron las siguientes:

1. **Anemia:** Anemia, anemia aplásica, anemia deficiencia de folato, anemia del embarazo, anemia drepanocítica con crisis, anemia fetal, anemia hemolítica, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica microangiopática, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia hipocrómica, anemia macrocítica, anemia microcítica, anemia neonatal, anemia normocítica, anemia normocítica normocrómica, anemia

perniciosa, anemia por deficiencia de hierro, anemia por pérdida de sangre, deficiencia de vitamina B12 para anemia, formación de rouleaux, hemoconcentración, hemoglobinemia, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico y síndrome urémico hemolítico atípico.

2. **Coagulación:** Coagulación intravascular diseminada, coagulopatía, coagulopatía, diátesis hemorrágica, estado hipocoagulable, hematoma esplénico, hematoma espontáneo, hipercoagulación, mayor tendencia a los hematomas, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica, púrpura trombocitopénica trombótica, resistencia a la proteína C activada, síndrome antifosfolípido, trastorno hemorrágico, trombocitopenia, trombocitopenia inmunitaria, trombocitosis y trombosis de la vena esplénica.
3. **Médula ósea:** Edema de médula ósea, insuficiencia de la médula ósea, mielodepresión y mielosupresión.
4. **Anormalidades de las células sanguíneas:** Agranulocitosis, anisocitosis, anomalía de los glóbulos rojos, anomalía de los glóbulos rojos, bicitopenia, desorden sanguíneo, eosinofilia, eritropenia, hemólisis, hipocromasia, leucocitosis, leucopenia, linfopenia, macrocitosis, mastocitosis, monocitosis, neutropenia, neutropenia febril, pancitopenia, policitemia, policromasia, trastorno de glóbulos blancos, trastorno plaquetario y trastorno sanguíneo.
5. **Anormalidades del sistema linfático:** Dolor en los ganglios linfáticos, esplenomegalia, hiperplasia del tejido linfoide, infarto esplénico, lesión esplénica, linfadenitis, linfadenopatía hiliar, linfadenopatía, quiste esplénico y trastorno del timo.
6. **Otras:** Elefantiasis, hipergammaglobulinemia, infiltración linfocítica, pseudolinfoma y síndrome de transfusión placentaria.

Obteniendo seis subcategorías de las RAM mostradas en la Tabla 4. A partir de estos datos se puede observar que la categoría con mayor número de reportes en Levonorgestrel, Ulipristal y Norgestrel fueron anemia, estos datos coinciden en ambas bases de datos para los 3 AHE y en Etinilestradiol fue coagulación y anomalías de las células sanguíneas en VigiAccess y EudraVigilance respectivamente.

Tabla 04. Clasificación de los desórdenes del sistema linfático y circulatorio de las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance.

No	Desórdenes del sistema linfático y circulatorio	Etinilestradiol		Levonorgestrel		Norgestrel		Ulipristal	
		Número de reportes (% del total de reportes)							
		VA	EU	VA	EU	VA	EU	VA	EU
1	Anemia	7 (30)	7 (30)	559 (59)*	412 (63)*	2 (67)*	0	34 (70)*	26 (56)*
2	Coagulación	11 (48)*	6 (26)	147 (15)	113 (17)	1 (33)	0	6 (12)	8 (17)
3	Médula ósea	1 (4)	1 (4)	3 (<1)	2 (<1)	0	0	0	0
4	Anormalidades de las células sanguíneas	3 (13)	8 (35)*	89 (9)	49 (8)	0	0	3 (6)	6 (13)
5	Anormalidades del sistema linfático	1 (4)	1 (4)	143 (15)	64 (10)	0	0	5 (10)	6 (13)
6	Otras	0	0	6 (1)	8 (<1)	0	0	0	0

Abreviaturas: VigiAccess (VA), EudraVigilance (EU).

El porcentaje del total de reportes se presenta entre paréntesis.

(*) Representa a la subclasificación MedDRA con mayor número de reportes del principio activo en cada base de datos.

En la mayoría de las categorías Sistema/Órgano MedDRA las dos bases de datos, VigiAccess y EudraVigilance se parecen, excepto en aquellas que están subrayadas en negritas.

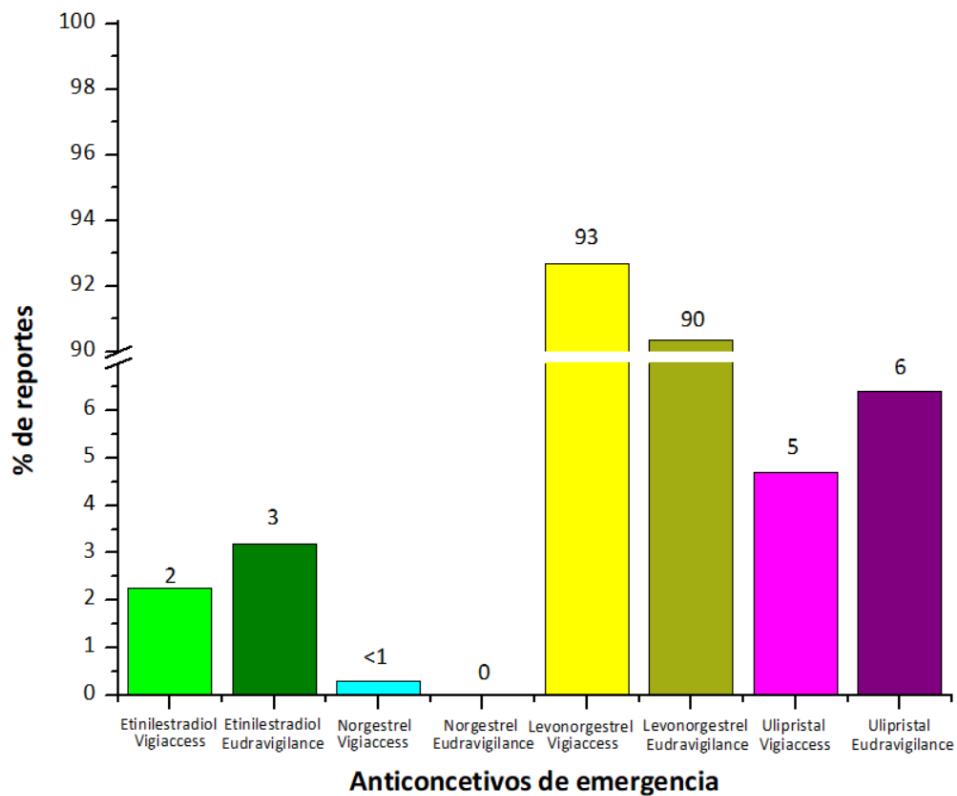


Figura 35. Distribución del total de los reportes de desórdenes del sistema linfático y circulatorio de los principios activos utilizados en los anticonceptivos de emergencia.

Al sumar los reportes obtenidos de las anteriores categorías relacionadas al sistema cardiovascular, es decir *desórdenes cardíacos*, *trastornos vasculares* y *desórdenes del sistema linfático y circulatorio* de los AHE y compararlas con los reportes totales que se obtuvieron de cada principio activo con cada una de las bases de datos, se obtuvo la gráfica de la figura 36.

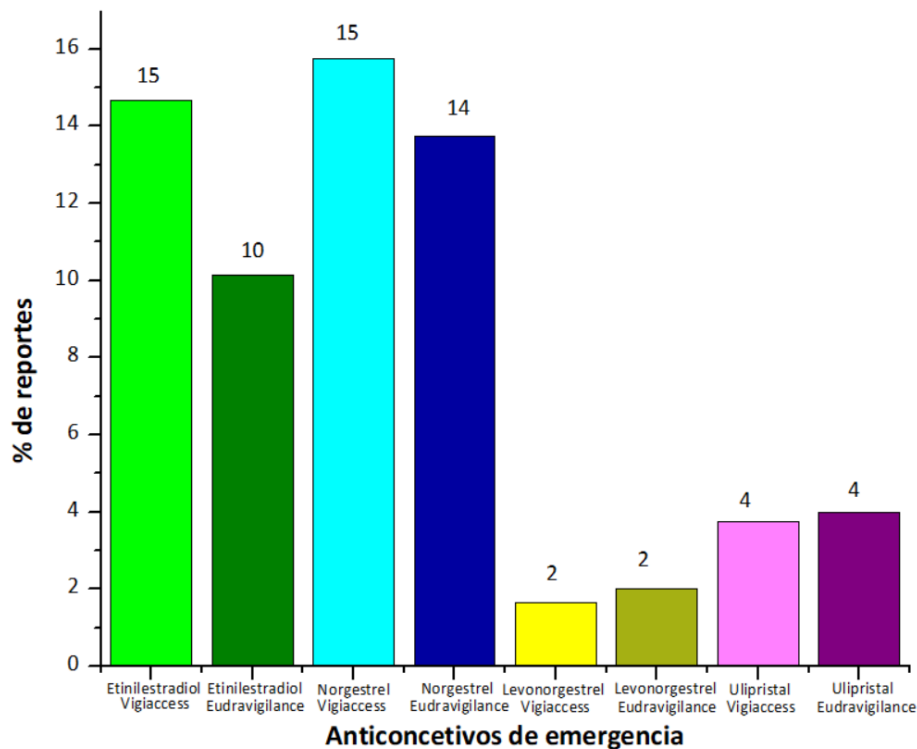


Figura 36. Distribución de la suma reportes de desórdenes cardíacos, trastornos vasculares y desórdenes del sistema linfático y circulatorio de los principios activos utilizados en los anticonceptivos de emergencia.

Por último, para la categoría de embarazo, puerperio y afecciones perinatales se reclasificaron los trastornos reportados en subcategorías con el mismo trastorno y/o desorden con sintomatología similar y con términos similares fueron las siguientes:

1. **Embarazo:** Complicación del embarazo, embarazo, embarazo bioquímico, embarazo con anticonceptivo, embarazo con anticonceptivo de implantes, embarazo con anticonceptivo inyectable, embarazo con anticonceptivo oral, embarazo con dispositivo anticonceptivo, embarazo con edad materna avanzada, embarazo de alto riesgo, embarazo de alto riesgo, embarazo de localización desconocida, embarazo de ubicación desconocida, embarazo del primer trimestre, embarazo después de la anticoncepción poscoital, embarazo ectópico, embarazo ectópico bajo anticoncepción hormonal, embarazo ectópico con dispositivo anticonceptivo, embarazo ectópico roto, embarazo gemelar, embarazo heterotópico, embarazo involuntario, embarazo múltiple, embarazo no deseado y embarazo prolongado.
2. **Parto prematuro:** Alumbramiento, trabajo inducido, amniorrexis, bebé prematuro, cesárea previa, desprendimiento trofoblástico gestacional, labor prematura, parto

- premature, precipitar el trabajo, rotura prematura de membranas, rotura prematura de membranas pretérmino y separación prematura de placenta.
3. **Aborto:** Amenaza de aborto, aborto, aborto amenazado, aborto completo, aborto del embarazo ectópico, aborto espontáneo, aborto espontáneo completo, aborto espontáneo complicado, aborto espontáneo incompleto, aborto habitual, aborto incompleto, aborto inminente, aborto perdido, aborto precoz, aborto tardío, aborto temprano y complicación postaborto.
 4. **Producto sin alteraciones:** Feto normal, nacido vivo, nacimiento vivo y recién nacido normal.
 5. **Líquido amniótico:** Oligohidramnios y amniorrea.
 6. **Alteraciones en la posición:** Malposición fetal, cordón umbilical alrededor del cuello, distocia de hombros, entrega, entrega tardía, mala presentación fetal, parto de nalgas y presentación de nalgas.
 7. **Hemorragia:** Hemorragia del cordón umbilical, hemorragia en el embarazo, hemorragia intraparto, hemorragia periparto, hemorragia posparto, hemorragia posparto en la tercera etapa, hemorragia postaborto y hemorragia subcoriónica.
 8. **Complicaciones de la madre:** Amenaza de aborto, hiperémesis gravídica, trastorno posparto, atonía uterina, complicación del parto, complicación laboral, condición materna que afecta al feto, contracciones uterinas anormales, contracciones uterinas durante el embarazo, diabetes gestacional, dilatación cervical, distocia del cuello uterino, dolor de parto, dolor en la cintura pélvica, dolor posparto, eclampsia, edema gestacional, yeso decidual, entrega retrasada, estado posparto, gestación anembrionaria, hiperestimulación uterina, hipertensión gestacional, hipertonía uterina, hipotonía uterina, incompetencia cervical, inversión uterina, irritabilidad uterina, mano de obra amenazada, náuseas matutinas, parto traumático, preeclampsia, productos retenidos de la concepción, rotura de trompas, síndrome de HELLP, subinvolución uterina posparto, trabajo de parto amenazado, trabajo de parto anormal que afecta al feto, trabajo de parto prematuro, trabajo de parto prolongado, trabajo detenido, trabajo precipitado, trastorno de la cavidad amniótica y trastorno de síntomas somáticos del embarazo.
 9. **Muertes:** Muerte en el recién nacido, muerte fetal y nacimiento de un niño muerto.
 10. **Alteraciones en el peso del producto:** Anomalía del crecimiento fetal, anomalía del crecimiento fetal, bebé de bajo peso al nacer, desproporción cefalopélvica, grande para la edad gestacional, macrosomía fetal, pequeño para la edad

gestacional, poco aumento de peso neonatal y restricción del crecimiento fetal.

11. **Anormalidades de la Placenta:** Dúplex de placenta, hematoma retroplacentario, hemorragia de placenta previa, infarto de placenta, infarto placentario, insuficiencia placentaria, necrosis placentaria, placenta adherida, placenta de tamaño pequeño, placenta dúplex, placenta o membranas retenidas, placenta previa, separación prematura de placenta y trastorno placentario.
12. **Anormalidades del producto:** Trastorno fetal, hidropesía fetal, pérdida de peso neonatal, acidosis fetal, hematoma subcoriónico, hipocinesia fetal, hipotermia neonatal, *hydrops foetalis*, ictericia neonatal, mala perfusión vascular fetal, meconio en líquido amniótico, onfalorrexia, polihidramnios, síndrome de sufrimiento fetal, síndrome del gemelo desaparecido, tinción de meconio, trastorno cardíaco fetal, trastorno neonatal y villitis crónica de etiología desconocida.
13. **Anomalía del cordón umbilical:** Anomalía del cordón umbilical, prolapso del cordón umbilical y trastorno vascular del cordón umbilical.
14. **Daño fetal:** Daño fetal y producto anormal de la concepción.

Después del análisis se obtuvieron 14 subcategorías de las RAM, las cuales se muestran en la Tabla 5. A partir de estos datos se puede observar que la categoría con mayor número de reportes en ambas bases de datos para Etinilestradiol, Levonorgestrel, Norgestrel y Ulipristal fue el embarazo.

Tabla 05. Clasificación de embarazo, puerperio y afecciones perinatales de las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance.

No.	Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Etinilestradiol		Levonorgestrel		Norgestrel		Ulipristal	
		Número de reportes (% del total de reportes)							
		VA	EU	VA	EU	VA	EU	VA	EU
1	Embarazo	14 (56)*	87 (65)*	19030 (79)*	20154 (78)*	23 (92)*	3 (100)*	1130 (83)*	717 (81)*
2	Parto prematuro	5 (20)	14 (10)	324 (1)	449 (2)	0	0	25 (2)	16 (2)
3	Aborto	3 (12)	9 (7)	2700 (11)	2770 (11)	1 (4)	0	152 (11)	103 (12)

4	Producto sin alteraciones	1 (4)	1 (1)	117 (<1)	183 (1)	0	0	4 (<1)	5 (6)
5	Líquido amniótico	1 (4)	1 (1)	26 (<1)	18 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)
6	Alteraciones en la posición	1 (4)	3 (2)	21 (<1)	44 (<1)	0	0	0	0
7	Hemorragia	0	2 (1)	996 (4)	1238 (5)	0	0	7 (<1)	4 (<1)
8	Complicaciones de la madre	0	10 (7)	562 (2)	450 (2)	0	0	16 (1)	20 (2)
9	Muertes	0	1 (1)	97 (<1)	86 (<1)	1 (4)	0	4 (<1)	2 (<1)
10	Alteraciones en el peso del producto	0	4 (3)	81 (<1)	104 (<1)	0	0	11 (1)	4 (<1)
11	Anormalidades de la Placenta	0	0	138 (1)	126 (<1)	0	0	5 (<1)	4 (<1)
12	Anormalidades del producto	0	0	58 (<1)	74 (<1)	0	0	3 (<1)	4 (<1)
13	Anomalía del cordón umbilical	0	0	10 (<1)	12 (<1)	0	0	0	0
14	Daño fetal	0	1 (1)	0	3 (<1)	0	0	0	0

Abreviaturas: VigiAccess (VA), EudraVigilance (EU).

El porcentaje del total de reportes se presenta entre paréntesis.

En la mayoría de las categorías Sistema/Órgano MedDRA las dos bases de datos, VigiAccess y EudraVigilance se parecen, excepto en aquellas que están subrayadas en negritas.

(*) Representa a la subclasificación MedDRA con mayor número de reportes del principio activo en cada base de datos.

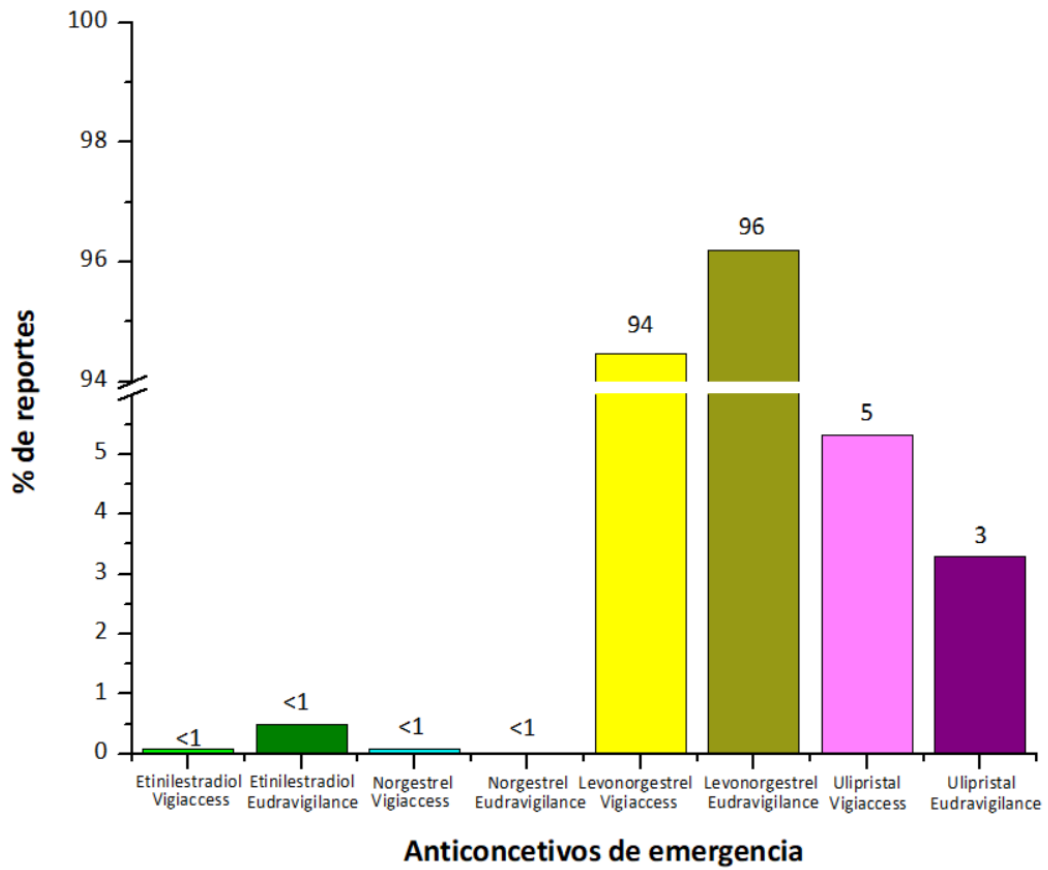


Figura 37. Distribución del total de los reportes de embarazo, puerperio y afecciones perinatales de los principios activos utilizados en los anticonceptivos de emergencia.

CAPÍTULO 4

4.1 DISCUSIÓN

Como consumidores de los AHE y otros medicamentos somos susceptibles ante la posibilidad de cometer errores, específicamente *errores en la medicación*, las cuales se pueden convertir (o ya representan) en algunos países una falla en la seguridad de los pacientes, sumado a otros factores como la clasificación de acuerdo a su venta y suministro al público, la automedicación, la falta de información de los AHE (que pudiera deberse a un obstáculo cultural), no tener en cuenta los factores de riesgo al paciente, entre otros.

Con el fin de evitar riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos, existen organizaciones, centros e instituciones encargadas de salvaguardar la seguridad del paciente, a través de la farmacovigilancia, se concentran los reportes de RAM's en bases de datos como lo son EudraVigilance y VigiAccess.

Una de las diferencias entre ambas bases de datos es la escala de reportes, mientras que VigiAccess reúne los datos de más de 151 miembros inscritos al programa de la OMS para la Vigilancia Internacional de Medicamentos, EudraVigilance reúne los datos del EEE contando con solo 30 miembros. A pesar de tener altos estándares de calidad, la recolección de datos en VigiAccess no es homogénea entre los países inscritos al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos de la OMS y tampoco es obligatorio como en EudraVigilance. Aun con estas diferencias, en nuestros resultados encontramos que las RAM reportadas tienen datos muy similares en las categorías MedDRA analizadas en ambas bases de datos.

Los sistemas de registro y notificación sobre los medicamentos son importantes para conocer las posibles consecuencias de los problemas de seguridad y en algunas ocasiones las causas, si es que los reportes cuentan con los suficientes datos, de tal manera que, se puede aprender de los errores y evitar su ocurrencia. Pese a esto, la cultura de la seguridad de los medicamentos no es propia de países cuyos centros o unidades dedicadas a la farmacovigilancia están recientemente estructurados o no existen, lo que es importante en México, puesto a que la CONAMED (Comisión Nacional de Arbitraje Médico) menciona que los problemas relacionados con la medicación se encuentran entre los primeros tres incidentes durante la atención médica (CONAMED y OPS 2018).

La farmacovigilancia dirigida a los AHE en México es escasa debido a la clasificación para su venta y suministro al público (grupo IV) siendo medicamentos que para adquirirse requieren

receta médica, pero que pueden surtirse tantas veces como lo indique el médico que prescriba. Pese a esto, existe la venta sin receta en establecimientos que no son farmacias o en la clandestinidad (no solo sucede con este grupo de medicamentos), por lo que al momento de ingerirlos no se toman en cuenta los factores de riesgo o patologías preexistentes del usuario.

Al analizar los principios activos utilizados como AHE se encontró que el mayor número de reportes notificados fueron de Levonorgestrel al presentar el 97% de los reportes totales notificados en VigAccess y 96% de los reportes totales notificados en EudraVigilance (Fig. 32). Estos resultados pueden atribuirse a que Levonorgestrel es el anticonceptivo más empleado, según *The American College of Obstetricians and Gynecologists* en el año 2013. Su mayor uso y comercialización puede ser debido a su costo en el mercado, ya que Levonorgestrel es más económico en comparación con los de su mismo grupo terapéutico.

Sin embargo, existen estudios que comprueban que el uso habitual de Levonorgestrel, en las dosis empleadas como AHE no son seguras para el paciente, tendiendo a desencadenar un mayor número de notificaciones de RAM (*The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2013, Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo et al. 2000).

Por otro lado, Levonorgestrel fue el primer tipo de AHE aprobado por la FDA que sólo contiene progestágeno, esto contribuye a que las personas que tienen contraindicaciones para el consumo de estrógenos elijan a los que sólo contienen progestágenos, por ejemplo, aquellas personas que consumen antirretrovirales los cuales presentan una interacción medicamentosa con los estrógenos (Department of Health and Human Services 2022; Wishart et al. 2022)

Con el objetivo de analizar los reportes relacionados con el sistema cardiovascular se realizó una subclasificación de los RAM por similitud de los términos médicos usados para registrarlas, para tal efecto se eligieron las categorías *trastornos vasculares*, *desórdenes cardíacos* y *desórdenes del sistema linfático y circulatorio*. En el estudio se encontró que los 4 principios activos presentaron RAM relacionadas con el sistema cardiovascular siendo las arritmias las de mayor prevalencia en los 4 principios activos examinados (Tabla 02).

Frente a lo mencionado, la OMS indica que entre las principales causas de defunción a nivel mundial se encuentran las que se relacionan con el sistema cardiovascular y a pesar de que existe una relación cardioprotectora entre la función vascular y el estrógeno fisiológico como

lo menciona Iorga y cols. en el 2017, cuando el estrógeno es exógeno se reporta asociado a infarto, arritmia, insuficiencia cardíaca, trombosis, enfermedades coronarias y trastornos vasculares como lo mencionan Farley, Collins y Schlesselman (1998), Morimont y cols. (2021) y Niță y cols. (2021).

Cabe remarcar que los factores de riesgo asociados con enfermedades cardíacas como son la obesidad, diabetes, tabaco, edad avanzada, hipertensión arterial o predisposición genética pueden incrementar la probabilidad de presentar arritmias durante el uso de AHE (Pinto y Umaña 2019).

En tanto que en la categoría *trastornos vasculares*, la presencia de RAM's relacionadas con trombosis (Tabla 02) fue la de mayor prevalencia en 3 de los 4 principios activos, exceptuando a Levonorgestrel ya que es un progestágeno, por lo que en las RAM asociadas al estrógeno y a enfermedades tromboembólicas no son predominantes en comparación, con el Etinilestradiol que presentó la mayor prevalencia de trombosis. Cabe mencionar que su uso está contraindicado en mujeres con tabaquismo debido a que presentan riesgos trombóticos y vasculares (FDA 2017).

En contraste, a pesar de que Norgestrel es un progestágeno presentó RAM's relacionadas con trombosis esto es debido probablemente a que se administra combinado con estrógenos (presentación que predomina en el mercado). Desafortunadamente en este trabajo no se puede confirmar si en las plataformas VigiAccess y EudraVigilance se reportó combinado siendo esto una limitante del estudio (Department of Health and Human Services 2022; FDA 2016; FDA 2017).

Mientras que en la categoría *desórdenes del sistema linfático y circulatorio*, la principal subclasificación de RAM's fueron los trastornos de la coagulación relacionados con el empleo de Etinilestradiol (Tabla 04). De acuerdo a la literatura, se ha presentado un aumento persistente del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en las formulaciones de anticonceptivos orales de nueva generación, pero se ha demostrado que el uso de principios activos combinados los hace más seguros en cuanto a la incidencia de presentar TEV, también se ha observado que en aquellos que contienen Levonorgestrel como progestágeno se reduce este efecto adverso. (Pinto y Umaña 2019; Shufelt y Bairey 2009).

Respecto a la categoría *embarazo, puerperio y afecciones perinatales*, se pudo observar en la subclasificación realizada que la RAM con mayor número de reportes de los 4 principios

activos fue embarazo (Tabla 5), por lo que se puede inferir que los AHE no poseen relación estrecha con el aborto como lo mencionan Oizerovich y Labovsky en el 2004. Además, algunos autores reportan embarazo a pesar de haber usado el AHE mencionando que las consumidoras que consultan con profesionales médicos acerca de la anticoncepción tienen una tasa más alta de embarazo que aquellas que no lo hacen, también se le puede atribuir a que ninguno de estos principios activos posee una eficacia del 100% en la prevención del embarazo (Natavio et al. 2019; Patterson et al. en el 2022).

Por otro lado, la biodisponibilidad es más baja en mujeres con un IMC > 30 lo que puede ser un factor de riesgo para el fracaso de la AHE, esto es importante en México debido a que en el 2022 se ocupó el quinto lugar de obesidad en el mundo de acuerdo a la Federación Mundial de Obesidad quien menciona que la mitad de las mujeres con obesidad viven en 11 países, entre ellos México (Patterson et al. en el 2022; World obesity 2022).

En varios estudios observacionales el Levonorgestrel se asocia a embarazos ectópicos lo que pudiera deberse a que reduce la frecuencia del movimiento de los cilios en las células que recubren el interior de las trompas de Falopio. Por otro lado, entre las RAM graves identificadas por el empleo de Levonorgestrel se incluyeron convulsiones, embarazo ectópico, neutropenia febril y accidente cerebrovascular (Leelakanok y Methaneethorn 2020).

En consecuencia, el tiempo en su utilización, ya sea crónico o agudo y la dosis administrada, son factores de los que depende la presencia y el tipo de RAM. Además, la acción como AHE de los principios activos dependerá de la fase del ciclo ovárico en el momento de la administración y de la frecuencia con la que se toman. Por ejemplo, la administración repetida durante la fase folicular de Levonorgestrel influye en la ovulación y alarga el ciclo ovárico, esto en mujeres que tomaron una dosis de Levonorgestrel de 0.75 mg como único método anticonceptivo en 6 meses. No obstante, el empleo de una sola dosis de Levonorgestrel usado de modo no habitual no parece tener este efecto. (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo et al. 2000).

Por último, cabe resaltar que a pesar de que la NOM-005-SSA2-1993 nos proporciona un panorama general sobre el empleo de los AHE en México, hace falta realizar una revisión y actualización de la norma que especifique las posibles RAM que pudieran provocar, debido a que se han generado nuevas evidencias desde su aplicación (1994) y la resolución a la modificación (2004) con relación al sistema cardiovascular y hacia el embarazo, a fin de

indicar de forma más explícita los posibles efectos que pudieran desencadenar al ser administrados de manera crónica. A esto se suma que algunos productos han sido suspendidos comercialmente o reemplazados con otro uso terapéutico, como en el caso de Ulipristal, en donde la EMA ha informado que se ha suspendido su comercialización en la presentación de 5 mg para los fibromas uterinos, pero no como AHE donde se comercializa en una presentación de 30 mg (European Medicines Agency 2020).

CONCLUSIÓN

El análisis sistemático realizado determinó que si bien existen reportes de RAM's en el sistema cardiovascular relacionados a los principios activos utilizados en los AHE en las bases de datos VigiAccess y EudraVigilance el porcentaje de ellos es bajo comparado con otros sistemas MedDRA analizados (Fig. 36). Sin embargo, las RAM's registradas en el sistema cardiovascular son potencialmente mortales, por tal motivo no debe ser menospreciado el efecto de los AHE en las personas que tienen patologías preexistentes en dicho sistema pues podrían potenciar las RAM.

Además, antes de su administración hay que considerar otros factores que intervienen en la generación de RAM's por el uso de anticonceptivos como lo es el principio activo y/o sus mezclas, el tiempo de administración, las dosis utilizadas y la frecuencia de uso, por lo que es indispensable evaluar el equilibrio de los riesgos y beneficios al administrar los AHE, asimismo se deben detectar los factores de riesgo cardiovascular en las usuarias para prevenir o evitar propiciar un incremento de la mortalidad cardiovascular.

Por otro lado, se encontró como efecto predominante no deseado en los 4 principios activos el embarazo. Controversialmente, la principal función de los AHE en la sociedad es reducir la mortalidad y morbilidad materna derivadas de prácticas de aborto inducidas de forma inadecuada e insegura por posibles riesgos por negligencia. Por lo que la probabilidad de evitar un embarazo no deseado dependerá de la dosis, la etapa del ciclo ovárico en que es administrado, los días posteriores del coito sin protección, la eficacia del AHE, la frecuencia de su consumo, entre otros factores.

El sistema de notificación dependerá de las necesidades de cada país y el margen de seguridad según su farmacovigilancia, pese a esto es importante inculcar la cultura de la notificación, ya que es una herramienta que nos podrá proporcionar información sobre la seguridad del medicamento y así los profesionales de la salud y organizaciones dedicadas a la salud tomen mejores decisiones al prescribir y administrar los medicamentos, creando conciencia de los principios activos prescritos por los profesionales de salud, así como el consumo en los pacientes.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Adán Alicia. 2021. "Farmacovigilancia en anticoncepción postcoital: Levonorgestrel y Acetato de Ulipristal". *Universidad de Zaragoza*: 4-15, 30-37. <https://zaguan.unizar.es/record/111277/files/TAZ-TFG-2021-694.pdf?version=1>
2. Aguilar Arturo y Huerta Maira. 2009. "Human Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor-Activated Cellular Functions and Signaling Pathways in Extra-Pituitary Tissues and Cancer Cells (Review)". *Oncology Reports* 22 (5). doi:10.3892/or_00000525
3. Allen Rebecca. 2021. "Uptodate". *Uptodate.Com*. <https://www.uptodate.com/contents/combined-estrogen-progestin-oral-contraceptives-patient-selection-counseling-and-use#H4171659430>
4. Añez Roberto. 2017. Hormonas: Receptores Acoplados A Proteína G + Ejemplos. Video. <https://www.youtube.com/watch?v=MJW0g39xt00>
5. Betts Gordon, Desaix Peter, Eddie Johnson, Jody Johnson, Korol Oksana, Kruse Dean, Poe Brandon, Wise James, Womble Mark y Young Kelly. 2012. *Anatomy and Physiology*. Ebook. Texas: Openstax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/1-introduction>
6. Bilbao Aitziber, Saucedo de la Llata Eric y Salvador Zaira. 2021. "Las Diferencias Entre 'Cigoto', 'Embrión' Y 'Feto' Durante Un Embarazo". *Reproducción Asistida ORG*. <https://www.reproduccionasistida.org/diferencias-entre-cigoto-embriion-y-feto/#morula>
7. Bulun Serdar, Lin Zhihong, Imir Gonca, Amin Sanobar, Demura Masashi, Yilmaz Bertan, Martin Regina, Utsunomiya Hiroki, Thung Steven, Gurates Bilgin, Tamura Mitsuyoshi, Langoi David y Deb Santanu. 2005. "Regulation of Aromatase Expression in Estrogen Responsive Breast y Uterine Disease: From Bench to Treatment". *Pharmacological Reviews* 3: 361, 363, 364. doi:10.1124
8. Cable Jessie y Grider Michael. 2022. "Fisiología, Progesterona". *Ncbi.Nlm.Nih.Gov* . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558960/>
9. Casarini Livio y Crépieux Pascale. 2019. "Molecular Mechanisms of Action of FSH". *Frontiers In Endocrinology* 10. doi:10.3389/fendo.2019.00305
10. Chen Zhong, Yuhanna Ivan, Galcheva-Gargova Zoya, Karas Richard, Mendelsohn Michael y Shaul Philip. 1999. "Estrogen Receptor A Mediates the Nongenomic Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Estrogen". *Journal of Clinical Investigation* 103 (3): 401-406. doi:10.1172/jci5347

11. Christian Catherine. 2017. "Neurophysiology of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons". *Hormones, Brain And Behavior* 3: 379-400. doi:10.1016/b978-0-12-803592-4.00061-4
12. Cleland Kelly, Raymond Elizabeth, Westley Elizabeth y Trussell James. 2015. "Emergency contraception review: evidence-based recommendations for clinicians" *Clin Obstet Gynecol.* 57 (4): 741-50 doi: 10.1097/GRF.0000000000000056
13. Clínica Universidad de Navarra. 2022. "Decidua. Diccionario Médico.". *Cun.Es.* <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/decidua>
14. Clínica Universidad de Navarra. 2022. "Folículo Atrésico. Diccionario Médico.". *Cun.Es.* <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/foliculo-atresico>
15. Clínica Universidad De Navarra. 2022. "Mitógeno. Diccionario Médico.". *Cun.Es.* <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/mitogeno>
16. Clínica Universidad de Navarra. 2022. "Oocito. Diccionario Médico.". *Cun.Es.* <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/oocito>
17. Clínica Universidad de Navarra. 2022. "Oogonia. Diccionario Médico.". *Cun.Es.* <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/oogonia#:~:text=f.,lugar%20a%20los%20%C3%B3vulos%20primordiales>
18. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. 2022. "Farmacovigilancia En México". *Gob.Mx.* <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/farmacovigilancia-73541>
19. Committee on Gynecologic Practice. 2013. *Hormone Therapy And Heart Disease.* Ebook. 1ª ed. The American College of Obstetricians and Gynecologists. <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2013/06/hormone-therapy-and-heart-disease.pdf>
20. CONAMED y OPS. 2018. *Incidentes adversos relacionados con la medicación.* Boletín CONAMED-OPS. <http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin21/incidentes.pdf>
21. Consejo de Salubridad General. 2017. *CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS.* Ebook. 9ªed. México: Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf

22. Cunningham Gary. 2021. *Williams Obstetricia, 26E*. Ebook. 25ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3103§ionid=259201062>
23. d'Anglemont Xavier y Henry William. 2010. "The role of kisspeptin signaling in reproduction". *Physiology (Bethesda)* 25 (4) 207-217. doi: 10.1152/physiol.00009.2010
24. Das Nandana y Kumar Rajendra. 2018. "Molecular Regulation Of Follicle-Stimulating Hormone Synthesis, Secretion y Action". *Journal Of Molecular Endocrinology* 60 (3): R131-R155. doi:10.1530/jme-17-0308
25. Delgado Benjamin y Wilfredo Lopez-Ojeda. 2021. *Estrogen*. Ebook. 1ª ed. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>
26. Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. 2015. *Criterios Médicos De Elegibilidad Para El Uso De Anticonceptivos Quinta Edición 2015*. 5ª ed. OMS. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205016/WHO_RHR_15.07_spa.pdf;jsessionid=2BF4F4A95F2E1E6AF24932C6C0821323?sequence=
27. Department of Health and Human Services. 2022. "Estado Serológico | Clinicalinfo". *Clinicalinfo.Hiv.Gov*. <https://clinicalinfo.hiv.gov/es/glossary/estado-serologico>.
28. Dhont Marc. 2010. "History Of Oral Contraception". *The European Journal Of Contraception & Reproductive Health Care* 15 (2): 13-17. doi: <https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.3109/13625187.2010.513071?needAccess=true>
29. Diccionario médico. 2021. "Isquemia: Qué Es, Síntomas Y Tratamiento | Top Doctors". *Top Doctors*. <https://www.topdoctors.es/diccionario-medico/isquemia>
30. Dominguez Moises. 2021. "Contraception - Gynecology - Medbullets Step 2/3". *Step2.Medbullets.Com*. <https://step2.medbullets.com/gynecology/120201/contraception>
31. Donnez Jacques, Courtoy Guillaume, Donnez Olivier y Madeleine Marie. 2018. "Ulipristal Acetate For The Management Of Large Uterine Fibroids Associated With Heavy Bleeding: A Review". *Reproductive Biomedicine Online* 37 (2): 216-223. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.04.040
32. Dos Santos Roger, Da Silva Fabrício, Ribeiro Rogério y Stefanon Ivanita. 2014. "Sex Hormones In The Cardiovascular System". *Hormone Molecular Biology And Clinical Investigation* 18 (2). doi:10.1515/hmbci-2013-0048

33. Edelman Alison, Cherala Ganesh, Blue Steven, Erikson David y Jensen Jeffrey. 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
34. Ehlers Kara y Halvorson Lisa. 2013. "Gonadotropin-Releasing Hormone (Gnrh) And The Gnrh Receptor (Gnrhr)". *The Global Library Of Women's Medicine*. doi:10.3843/glowm.10285
35. European Medicines Agency. 2022. "Eudravigilance". *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>
36. European Medicines Agency. 2022. "Suspension of ulipristal acetate for uterine fibroids during ongoing EMA review of liver injury risk" *European Medicines Agency*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/suspension-ulipristal-acetate-uterine-fibroids-during-ongoing-ema-review-liver-injury-risk>
37. Farley Timothy, Collins John y Schlesselman James. 1998. "Hormonal Contraception And Risk Of Cardiovascular Disease". *Contraception* 57 (3): 211-230. doi:10.1016/s0010-7824(98)00019-5
38. FDA. 2009. *Plan B One-Step (Levonorgestrel) Tablet, 1.5 Mg, For Oral Use*. Ebook. 2ª ed. U.S. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021998lbl.pdf
39. FDA. 2016. *LOW-OGESTREL - Norgestrel And Ethinyl Estradiol*. Ebook. 1ª ed. California. https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB09389.pdf?1472069635
40. FDA. 2017. *SEASONALE (Levonorgestrel And Ethinyl Estradiol Tablets) For Oral Use*. Ebook. 2ª ed. U.S.: FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021544s013lbl.pdf
41. FDA. 2021. *ELLA (Ulipristal Acetate) Tablet, For Oral Use*. Ebook. 1ª ed. U.S. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022474s011lbl.pdf
42. Francos Alicia, Ausin Iratxe, De Pablo José Luis y Salvador Zaira. 2022. "¿Cómo Se Clasifican Los Embriones Según Su Día De Desarrollo?". *Reproducción Asistida ORG*. <https://www.reproduccionasistida.org/clasificacion-embriones-calidad/>
43. Fresquet José. 2007. "Edward Adelbert Doisy (1893-1986)". *Historiadelamedicina.Org*. <https://www.historiadelamedicina.org/doisy.html>
44. Fuentes Nathalie y Silveyra Patricia. 2019. "Estrogen Receptor Signaling Mechanisms". *NIH*. doi: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fbs.apcsb.2019.01.001>

45. González Ginés. 2007. *Anticoncepción Hormonal De Emergencia, Guía De Procedimientos Para Profesionales De La Salud*. Ebook. 1ª ed. Argentina: Ministerio de Salud. <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento103.pdf>
46. Graham Dinny y Clarke Christine. 1997. "Physiological Action Of Progesterone In Target Tissues". *Endocrine Reviews* 18 (4): 502-506. doi:10.1210/edrv.18.4.0308
47. Grupo de Información en Reproducción Elegida. 2010. ANTICONCEPCIÓN. Ebook. 1ª ed. México. <https://informe.gire.org.mx/caps/cap2.pdf>
48. Gunawardena Gamini. 2022. "Dimerization". *Chemistry Libretexts*. https://chem.libretexts.org/Ancillary_Materials/Reference/Organic_Chemistry_Glossary/Dimerization
49. Halpern Vera, Raymond Elizabeth y Lopez Laureen. 2014. "Repeated use of pre- and postcoital hormonal contraception for prevention of pregnancy" *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (9): 1465-1858 doi: 10.1002/14651858.CD007595.pub3
50. Haspels Arie. 1976. "Interception: Post-Coital Estrogens In 3016 Women". *Contraception* 14 (4): 375-381. doi:10.1016/s0010-7824(76)80052-2
51. Hu Kai-Lun, Zhao Hongcui, Chang Hsun-Ming, Yu Yang y Qiao Jie. 2018. "Kisspeptin/Kisspeptin Receptor System In The Ovary". *Frontiers In Endocrinology* 8: 3-8. doi:10.3389/fendo.2017.00365
52. IMSS. 2022. "Anticoncepción De Emergencia O Anticoncepción Hormonal Postcoito". *Imss.Gob.Mx*. <http://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/planificacion-familiar/anticoncepcion-emergencia#:~:text=%C2%BFSe%20recomienda%20su%20uso%20rutinario,m%C3%A1s%20frecuentes%20los%20efectos%20secundarios.0frecuentes%20los%20efectos%20secundarios>
53. IMSS. 2022. "Métodos Anticonceptivos Temporales". *Imss.Gob.Mx*. <https://www.imss.gob.mx/maternidad/planificacion-familiar/metodos-anticonceptivos-temporales>
54. Instituto Nacional del Cáncer. 2021. "Extravasación". *Diccionario De Cáncer Del NCI* <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/extravasacion>
55. Instituto Nacional del Cáncer. 2021. "Folículo Ovárico". *Diccionario De Cáncer Del NCI*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/foliculo-ovarico>

56. Instituto Nacional del Cáncer. 2021. "Lisis". *Diccionario De Cáncer Del NCI*.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/lisis>
57. Instituto Nacional del Cáncer. 2021. "Miometrio". *Diccionario De Cáncer Del NCI*.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/miometrio>
58. Instituto Nacional del Cáncer. 2021. "Tejido Conjuntivo". *Diccionario De Cáncer Del NCI*.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tejido-conjuntivo>
59. Instituto Nacional del Cáncer. 2022. "Sinérgico". *Diccionario De Cáncer Del NCI*.
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sinergico>
60. International Planned Parenthood Federation. 2018. *Declaración Del IMAP Sobre La Anticoncepción De Emergencia*. Ebook. 1ª ed. London.
https://www.ippf.org/sites/default/files/2019-12/IPPF_IMAP_Emergency_Contraception_Spanish%20%281%29.pdf
61. Iorga Andrea, Cunningham Christine, Moazeni Shayan, Ruffenach Gregoire, Umar Soban y Eghbali Mansoureh. 2017. "The Protective Role Of Estrogen And Estrogen Receptors In Cardiovascular Disease And The Controversial Use Of Estrogen Therapy". *Biology Of Sex Differences* 33 (1). doi:<https://doi.org/10.1186%2Fs13293-017-0152-8>
62. Irecta César y Álvarez Guadalupe. 2016. *Mecanismos Moleculares De La Obesidad Y El Rol De Las Adipocinas En Las Enfermedades Metabólicas*. Ebook. 2ª ed. Chiapas: Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.
<http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v35n2/ibi06216.pdf>
63. Kahlenborn Chris, Peck Rebecca y Severs Walter. 2015. "Mechanism Of Action Of Levonorgestrel Emergency Contraception". *The Linacre Quarterly* 82 (1): 19. doi:10.1179/2050854914y.0000000026
64. Khalaf David, Krüger Marcus, Wehland Markus, Infanger Manfred y Grimm Daniela. 2019. "The Effects Of Oral L-Arginine And L-Citrulline Supplementation On Blood Pressure". doi: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu11071679>
65. Klabunde Richard. 2018. "CV Physiology | Nitric Oxide". *Cvphysiology.Com*.
<https://www.cvphysiology.com/Blood%20Flow/BF011>
66. Laurence Brunton, Bruce Chabner y Björn Knollmann. 2019. *Introducción A La Endocrinología: Eje Hipotálamo-Hipófisis*. Ebook. 13ª ed. McGraw Hill.

- <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457§ionid=200157102>
67. Laurence Brunton, Bruce Chabner y Björn Knollmann. 2019. *Métodos anticonceptivos y farmacoterapia de trastornos obstétricos y ginecológicos*. Ebook. 13ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina-mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468§ionid=21119653212>
 68. Leelakanok Nattawut y Methaneethorn Janthima. 2020. "A Systematic Review and Meta-analysis of the Adverse Effects of Levonorgestrel Emergency Oral Contraceptive". *Clinical Drug Investigation* 40 (5): 395-420. doi: 10.1007/s40261-020-00901-x
 69. Lefkowitch Jay. 2021. "Apolipoprotein". *Science Direct*. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/apolipoprotein>
 70. Leigh Anderson. 2021. "Emergency Contraception Laid Bare: The 10 Biggest Myths Revealed". *Drugs.Com*. <https://www.drugs.com/slideshow/emergency-contraception-1121>.
 71. Levin Ellis, Vitek Wendy y Hammes Stephen. 2019. *Estrógenos, progestinas y tracto reproductivo femenino*. Ebook. 13ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2457§ionid=200157542>
 72. Liji Thomas. 2018. "Estradiol Measurement". *News-Medical.Net*. [https://www.news-medical.net/health/Estradiol-Measurement-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Estradiol-Measurement-(Spanish).aspx)
 73. López Norberto. 2012. *Biología Del Desarrollo. Cuaderno De Trabajo*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1476§ionid=95223649>
 74. López Norberto. 2012. *Biología Del Desarrollo. Cuaderno De Trabajo*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1476§ionid=95223881>
 75. López Norberto. 2012. *Biología Del Desarrollo. Cuaderno De Trabajo*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1476>
 76. Mair Kirsty, Gaw Rosemary y MacLean Margaret. 2020. "Obesity, Estrogens And Adipose Tissue Dysfunction – Implications For Pulmonary Arterial Hypertension". *Pulmonary Circulation* 10 (3): 8-12. doi:10.1177/2045894020952023

77. Marqués Pedro, Skorupskaite Karolina, Rozario Kavitha, Anderson Richard y George Jyothis. 2018. "Physiology Of GnRh And Gonadotropin Secretion". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279070/>
78. Martin Antonieta. 2004. *La Anticoncepción De Emergencia En América Latina Y El Caribe*. Ebook. 1ª ed. Rev Panam Salud Publica. <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2004.v16n6/424-431/es>
79. Medina Rodolfo, Aranda Evelyn, Verdugo Cesar, Kato Sumie y Owen Gareth. 2003. "The Action Of Ovarian Hormones In Cardiovascular Disease". *Scielo*. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602003000300005
80. Messinis Ioannis. 2006. "Ovarian Feedback, Mechanism Of Action And Possible Clinical Implications". *Human Reproduction Update* 12 (5): 557-564. doi:10.1093/humupd/dml020
81. Mitwally Mohamed, Casper Roberto y Diamond Michael. 2004. "Oestrogen-Selective Modulation Of FSH And LH Secretion By Pituitary Gland". *British Journal Of Cancer* 92 (2): 416-417. doi: 10.1038/sj.bjc.6602292
82. Mody Sheila y Han Michelle. 2015. "Obesity And Contraception". doi: <https://dx.doi.org/10.1097%2FGRF.0000000000000047>
83. Moenter Suzanne, Chu Zhiguo y Christian Catherine. 2009. "Neurobiological Mechanisms Underlying Oestradiol Negative And Positive Feedback Regulation Of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRh) Neurones". doi: <https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2826.2009.01826.x>
84. Molina Patricia. 2013. *Aparato Reproductor Femenino*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=1501§ionid=101809893>
85. Morimont Laure, Haguët Hélène, Dogné Jean-Michel, Gaspard Ulysse y Jonathan Douxfils. 2021. "Combined Oral Contraceptives And Venous Thromboembolism: Review And Perspective To Mitigate The Risk". *Frontiers In Endocrinology* 12. doi:10.3389/fendo.2021.769187
86. Morton David, Foreman Bo y Albertine Kurt. 2018. *Anatomía Macroscópica: Un Panorama General*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=2480§ionid=202775064#:~:text=El%20infund%C3%ADbulo%20es%20el%20extremo,tiene%20proyecciones%20digitiformes%20llamadas%20fimbrias.&text=El%20movimiento%20de%20los%20cilios,luz%20de%20la%20tuba%20uterina>

87. Munuce María José, Gómez Matías, Caille Adriana, Bahamondes Luis, Cuasnicú Patricia y Cohen Débora. 2020. "Mechanisms Involved In The Contraceptive Effects Of Ulipristal Acetate". *Reproduction* 159 (3): R139-R149. doi:10.1530/rep-19-0355
88. Natavio Melissa, Stanczyk Frank, Molins Emilie, Nelson Anita y Jusko William. 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: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.contraception.2019.01.003>
89. National Center for Biotechnology Information. 2022. "Ethinylestradiol". *Pubchem.Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethinylestradiol>
90. National Center for Biotechnology Information. 2022. "Levonorgestrel". *Pubchem.Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levonorgestrel>
91. National Center for Biotechnology Information. 2022. "Norgestrel". *Pubchem.Ncbi.Nlm.Nih.Gov*.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16051930>
92. National Center for Biotechnology Information. 2022. "Ulipristal Acetate". *Pubchem.Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/130904>
93. Nedresky Daniel y Singh Gurdeep. 2022. "Physiology, Luteinizing Hormone". *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539692/>
94. Ng Shu-Wing, Norwitz Gabriella, Pavlicev Mihaela, Tilburgs Tamara, Simón Carlos y Norwitz Errol. 2020. "Endometrial Decidualization: The Primary Driver Of Pregnancy Health". *NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312091/pdf/ijms-21-04092.pdf>
95. Nicpon Elaine. 2001. "Human Reproduction - Lessons - Blendspace". *Blendspace*. <https://www.blendspace.com/lessons/MtjDc01UHwjEhQ/human-reproduction>
96. Niță Ana, Knock Greg y Heads Richard. 2021. "Signalling Mechanisms In The Cardiovascular Protective Effects Of Estrogen: With A Focus On Rapid/Membrane Signalling.". *Current Research In Physiology* 4: 103-118. doi:10.1016/j.crphys.2021.03.003
97. Noé Gabriela, Croxatto Horacio, Salvatierra Ana, Reyes Verónica, Villarroel Claudio, Muñoz Carla, Morales Gabriela y Retamales Anita. 2011. "Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation" *Contraception* 84 (5): 486-92. doi: 10.1016/j.contraception.2011.03.006

98. Noriega María José. 2017. "G367: Tema 1. Generalidades Del Sistema Endocrino Y Mecanismos De Acción Hormonal". *Ocw.Unican.Es*. <https://ocw.unican.es/mod/page/view.php?id=582>
99. Novikova Natalia, Weisberg Edith, Stanczyk Frank, Croxatto Horacio y Fraser Ian. 2007. "Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception* 75 (2): 112-8 doi: 10.1016/j.contraception.2006.08.015
100. Oizerovich Silvia y Labovsky Marisa. 2004. *Mitos Y Realidades En Anticoncepción De Emergencia*. Ebook. 1ª ed. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. <http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2009/n1/5.pdf>
101. Oliveras Josep. 2020. "Cavidad Uterina - In vitro". *In vitro*. <https://www.invitro.com/diccionario/cavidad-uterina/>
102. OMS. 2019. *OMS Indicadores De Farmacovigilancia Un Manual Práctico Para La Evaluación De Los Sistemas De Farmacovigilancia*. Ebook. 1ª ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?ua=1>
103. OMS. 2022. "Emergency Contraception". *Who.Int*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/emergency-contraception>
104. OMS. 2022. "Programme For International Drug Monitoring". *Who.Int*. <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/health-professionals-info/pidm>
105. OMS. 2022. "Las 10 Principales Causas De Defunción". *Who.Int*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
106. OMS. 2022. "Vigiaccess". *Vigiaccess.Org*. <https://www.vigiaccess.org/>
107. Ouyang Pamela, Michos Erin y Karas Richard. 2006. "Hormone Replacement Therapy And The Cardiovascular System". *Journal Of The American College Of Cardiology* 47 (9): 1741-1751. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.076
108. Patterson Susan, McDaid Lisa, Saunders Kristina, Battison Claire, Glasier Anna, Radley Andrew y Stephenson Judith et al. 2022. "Improving Effective Contraception Uptake Through Provision Of Bridging Contraception Within Community Pharmacies: Findings From The Bridge-It Study Process Evaluation". *BMJ Open* 12 (2): e057348. doi:10.1136/bmjopen-2021-057348

109. Pavone Mary y Bulun Serdar. 2013. "The Use Of Aromatase Inhibitors For Ovulation Induction And Superovulation". *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98 (5): 1838-1839. doi:10.1210/jc.2013-1328
110. Perrett Rebecca y McArdle Craig. 2013. "Molecular Mechanisms Of Gonadotropin-Releasing Hormone Signaling: Integrating Cyclic Nucleotides Into The Network". *Frontiers In Endocrinology* 4. doi: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffendo.2013.00180>
111. Phillippe Haley. 2017. "Overview Of Venous Thromboembolism". *THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE* 23 (20): 378-380. <https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/ajmc/0965bf8971417aabcfe105736b9af732f24d719a.pdf/Overview%2520of%2520Venous%2520Thromboembolism.pdf>
112. Pinto Aura y Umaña Diana. 2019. "REACCIONES ADVERSAS CON LEVONORGESTREL REPORTADOS A NIVEL MUNDIAL ENTRE LOS AÑOS 1974 -2019". *Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas Bogotá*; 75-83. <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1947/TESIS%20PDF.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
113. Postigo Rodrigo, Brosch Sabine, Slattery Jim, Van Anja, Dogné Jean, Kurz Xavier, Candore Gianmario, Domergue Francois y Arlett Peter. 2018. "Eudravigilance Medicines Safety Database: Publicly Accessible Data For Research And Public Health Protection". *Drug Safety* 41 (7): 665-675. doi:10.1007/s40264-018-0647-1
114. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Fondo de Población de las Naciones Unidas, Organización Mundial de la Salud, Banco Mundial, Programa especial de desarrollo de investigaciones y capacitación en investigación sobre reproducción humana y Grupo de trabajo sobre métodos posovulatorios para la regulación de la fertilidad. 2000. "Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception" *Contraception* 61 (5): 303-308. doi: 10.1016/S0010-7824(00)00116-5
115. Puri Pawan, Little-Ihrig Lynda, Chandran Uma, Law Nathan, Hunzicker-Dunn Mary y Zeleznik Anthony. 2016. "Protein Kinase A: A Master Kinase Of Granulosa Cell Differentiation". *Scientific Reports* 6. doi: <https://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep28132>
116. Raff Hershel y Levitzky Michael. 2013. *Fisiología Médica. Un Enfoque Por Aparatos Y Sistemas*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Book.aspx?bookid=1501>

117. Raymond Elizabeth, Halpern Vera y Lopez Laureen. 2011. "Pericoital oral contraception with levonorgestrel: a systematic review" *Obstet Gynecol.* 117 (3): 673-681 doi: 10.1097/AOG.0b013e318209dc25
118. Rodríguez Rodolfo. 2015. *Vademécum Académico De Medicamentos*. Ebook. 1ª ed. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1552>
119. Rodríguez Héctor. 2022. "Cuerpo Luteo". *Histologia.Uchile.Cl.* http://www.histologia.uchile.cl/contenidos/ovario/cuerpo_luteo/cuerpo_luteo.html
120. Rosato Elena, Farris Manuela y Bastianelli Carlo. 2016. "Mechanism Of Action Of Ulipristal Acetate For Emergency Contraception: A Systematic Review". *Frontiers In Pharmacology* 6: 4-5. doi:10.3389/fphar.2015.00315
121. Sánchez Alfonso. 2002. "Inmunoanticoncepción: Un Nuevo Concepto En El Control De La Fertilidad En Mamíferos". *Tecnovet.Uchile.Cl.* <https://tecnovet.uchile.cl/index.php/RT/article/view/10507>
122. Secretaria de Salud. 2004. "NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-005-SSA2-1993, DE LOS SERVICIOS DE PLANIFICACION FAMILIAR". México: Diario Oficial de la Federación
123. Secretaria de Salud. 2009. *Consulta Y Asesoría Médica Para El Uso De La Anticoncepción Hormonal Temporal*. Ebook. 1ª ed. México: Secretaría de Salud. <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/eyr/SS-202-09.pdf>
124. Secretaria de Salud. 2016. "NORMA Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para La Atención De La Mujer Durante El Embarazo, Parto Y Puerperio, Y De La Persona Recién Nacida". México: Diario Oficial de la Federación
125. Secretaria de Salud. 2017. "NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación Y Operación De La Farmacovigilancia". México: Diario Oficial de la Federación
126. Secretaria de Salud. 2020. *Guía De Farmacovigilancia Para La Notificación De EA, SRAM, RAM, ESAVI O Cualquier Problema De Seguridad Relacionado Con El Uso De Medicamentos Y Vacunas*. Ebook. 1ª ed. México: COFEPRIS. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541023/Gu_a_de_FV_para_la_notificaci_n_v_nGu_a_de_FV_para_la_notificaci_n_versi_n_1.1.pdf
127. Semaan Sheila y Kauffman Alexander. 2010. "Sexual differentiation and development of forebrain reproductive circuits" *Current Opinion in Neurobiology* 10 (4) 424-431. doi: 10.1016/j.conb.2010.04.004

128. Shah Nishel, Lai Pei, Imami Nesrina y Johnson Mark. 2019. "Progesterone-Related Immune Modulation Of Pregnancy And Labor". *Frontiers In Endocrinology* 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00198
129. Shufelt Chrisandra y Bairey Noel. 2009. "Contraceptive Hormone Use And Cardiovascular Disease". *Journal Of The American College Of Cardiology* 53 (3): 225-227. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.042
130. Simoni Manuela, Gromoll Jörg y Nieschlag Eberhard. 1997. "The Follicle-Stimulating Hormone Receptor: Biochemistry, Molecular Biology, Physiology, And Pathophysiology*". *Endocrine Reviews* 18 (6) 739-773. doi: 10.1210/edrv.18.6.0320
131. Skinner Donal, Evans Neil, Delaleu Bernadette, Goodman Robert, Bouchard Philippe y Caraty Alain. 1998. "The Negative Feedback Actions Of Progesterone On Gonadotropinreleasing Hormone Secretion Are Transduced By The Classical Progesterone Receptor". *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* 94 (18). doi: <https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.95.18.10978>
132. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013. "Access To Emergency Contraception". *Acog.Org*. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/07/access-to-emergency-contraception>
133. Thiyagarajan Dhanalakshmi, Basit Hajira y Jeanmonod Rebecca. 2022. "Physiology, Menstrual Cycle". *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>
134. Uenoyama Yoshihisa, Inoue Naoko, Maeda Kei-ichiro y Tsukamura Hiroko. 2018. "The Roles Of Kisspeptin In The Mechanism Underlying Reproductive Functions In Mammals". *The Journal Of Reproduction And Development* 64 (6). doi: <https://dx.doi.org/10.1262%2Fjrd.2018-110>
135. UNAM. 2022. "Homeostasis". *Facmed.Unam.Mx*. <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio/FuncionesGenerales/Homeostasis/Homeostasis.html>
136. Upadhya Krishna, Breuner Cora, Trent Maria, Blythe Margaret, Adelman William, Levine David, Marcell Arik, Murray Pamela, O'Brien Rebecca y Seigel Warren. 2012. "Emergency Contraception". *The American Academy of Pediatrics* 130 (6): 1174-1182. doi:10.1542/peds.2012-2962

137. Velaz Yolanda. 2020. "¿Qué Es La Fase Folicular? Nadie Como Mamá". [Imagen] *Nadie Como Mamá*. <https://www.nadiecomomama.com/blog/que-es-la-fase-folicular/>
138. Venkatachalam Kartik, Zheng Fei y Gill Donald. 2003. "Regulation Of Canonical Transient Receptor Potential (TRPC) Channel Function By Diacylglycerol And Protein Kinase C". *Journal of biological chemistry* 278 (31) 29031-29040. doi:10.1074/jbc.M302751200
139. Vrettakos Christina y Bajaj Tushar. 2021. "Levonorgestrel". *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539737/>
140. 24. Wahab Fazal, Atika Bibi, Shahab Muhammad y Behr Rüdiger. 2015. "Kisspeptin signalling in the physiology and pathophysiology of the urogenital system". *Nature Reviews Urology* 13, 21-32. doi.org/10.1038/nrurol.2015.277
141. Wenner Megan, Taylor Hugh y Stachenfeld Nina. 2011. "Progesterone Enhances Adrenergic Control Of Skin Blood Flow In Women With High But Not Low Orthostatic Tolerance". *The Journal Of Physiology* 589 (4). doi: <https://dx.doi.org/10.1113%2Fjphysiol.2010.194563>
142. Wishart David, Feunang Yannick, Guo An, Lo Elvis, Marcu Ana, Grant Jason y Sajed Tanvir et al. 2022. "Ethinylestradiol: Uses, Interactions, Mechanism Of Action | Drugbank Online". *Go.Drugbank.Com*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00977>
143. Wishart David, Feunang Yannick, Guo An, Lo Elvis, Marcu Ana, Grant Jason y Sajed Tanvir et al. 2022. "Levonorgestrel: Uses, Interactions, Mechanism Of Action | Drugbank Online". *Go.Drugbank.Com*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00367>
144. Wishart David, Feunang Yannick, Guo An, Lo Elvis, Marcu Ana, Grant Jason y Sajed Tanvir et al. 2022. "Mestranol: Uses, Interactions, Mechanism Of Action | Drugbank Online". *Go.Drugbank.Com*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01357>
145. Wishart David, Feunang Yannick, Guo An, Lo Elvis, Marcu Ana, Grant Jason y Sajed Tanvir et al. 2022. "Mifepristone: Uses, Interactions, Mechanism Of Action | Drugbank Online". *Go.Drugbank.Com*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00834>
146. Wishart David, Feunang Yannick, Guo An, Lo Elvis, Marcu Ana, Grant Jason y Sajed Tanvir et al. 2022. "Norgestrel: Uses, Interactions, Mechanism Of Action | Drugbank Online". *Go.Drugbank.Com*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09389>
147. Wishart David, Feunang Yannick, Guo An, Lo Elvis, Marcu Ana, Grant Jason y Sajed Tanvir et al. 2022. "Ulipristal: Uses, Interactions, Mechanism Of Action | Drugbank Online". *Go.Drugbank.Com*. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08867>

148. Wong Eric y Chaudhry Sultan. 2022. "Venous Thromboembolism (VTE) | McMaster Pathophysiology Review". *Pathophys.Org*. <http://www.pathophys.org/vte/>
149. World Obesity 2022. "World Obesity Atlas 2022" *worldobesity.org* https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/Global_Obesity_Atlas_2022_PR_-_Embargoed_040322.pdf
150. Yuzpe Albert y Lancee William. 1977. "Ethinylestradiol and dl-Norgestrel as a Postcoital Contraceptive" *Fertility and Sterility* 28 (9):932-936. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)42793-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)42793-7)
151. Zegers Fernando. 2004. *Mecanismo De Acción Del Levonorgestrel Como Anticonceptivo De Emergencia*. Ebook. 95ª ed. Estudios Públicos. https://www.cepchile.cl/cep/site/docs/20190617/20190617163347/revista_estudios_publicos_95.pdf

6. GLOSARIO

Adipocina (Irecta y Álvarez 2016): Proteínas que se producen en el tejido adiposo y que son importantes en el funcionamiento y homeostasis, han sido identificadas por sus funciones en la regulación metabólica energética, los efectos orexigénicos o por su relación con el sistema inmune.

Cavidad uterina (Oliveras 2020): Designa la región central del útero.

Decidua (Clínica Universidad De Navarra 2022): Mucosa uterina o endometrio. Cuando está dispuesta para la anidación del embrión se denomina decidua de la gravidez. La parte que comprende desde la mucosa uterina superficial a su capa basal se desprende en cada menstruación (decidua menstrual). La capa basal es la que se encarga de regenerar toda la mucosa en los intervalos intermenstruales.

Dimerización (Gunawardena 2022): Es una reacción de adición en la que dos moléculas del mismo compuesto reaccionan entre sí para dar el aducto.

Error de medicación (Secretaria de Salud 2017): Cualquier acontecimiento prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos y vacunas, cuando éstos están bajo el control de los profesionales de la salud o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

Evento adverso (EA) (Secretaria de Salud 2017): Cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

Extravasación (Instituto Nacional del Cáncer 2021): Escape de sangre, linfa u otro líquido, tal como un medicamento anticanceroso, desde un vaso sanguíneo o un tubo hacia el tejido que lo rodea.

Folículo atrésico (Clínica Universidad de Navarra. 2022): Folículo ovárico que antes de alcanzar la madurez sufre un proceso de atrofia.

Folículo ovárico (Instituto Nacional del Cáncer 2021): Saco pequeño lleno de líquido ubicado en el ovario que contiene un óvulo inmaduro.

Gonadotropinas o gonadotrofinas (Raff y Levitzky 2013): Grupo de hormonas secretadas en la hipófisis o glándula pituitaria.

Implantación (López 2012): Proceso complejo a través del cual el embrión se aproxima y se adhiere al endometrio al que finalmente lo invade

Isquemia (Diccionario médico 2021): Reducción del flujo sanguíneo en los tejidos del cuerpo humano que provoca la disminución de la cantidad de oxígeno y nutrientes en la zona afectada.

Lisis (Instituto Nacional del Cáncer 2021): Se refiere al deterioro de una célula debido a una lesión en su membrana plasmática (exterior).

Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA): Es el diccionario de terminología médica aceptada internacionalmente para ser utilizada por las autoridades regulatorias y la industria farmacéutica, en el registro, la documentación y el seguimiento de la seguridad de los medicamentos y vacunas en todas las fases del ciclo de desarrollo.

Miometrio (Instituto Nacional del Cáncer 2021): Capa muscular externa del útero.

Mitógeno (Clínica Universidad De Navarra 2022): Sustancia que induce una proliferación celular.

Neuronas GnRH (Marques et al. 2018): Se originan en la placa olfativa medial durante el desarrollo embriológico y migran a lo largo del bulbo olfatorio hasta sus posiciones finales dentro del hipotálamo.

Ovocito (Clínica Universidad de Navarra 2022): Célula sexual femenina en la fase previa a la formación del óvulo, considerada una de las células germinales).

Ovogonias (Clínica Universidad De Navarra 2022): Célula primordial progenitora de los ovocitos, que se divide activamente dando lugar a los óvulos primordiales.

Reacción adversa a un medicamento (RAM) (Secretaria de Salud 2017): Respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible.

Retroalimentación negativa (UNAM 2021): Mecanismo de retroalimentación que resulta en la inhibición o la desaceleración de un proceso.

Sinergia (Instituto Nacional del Cáncer 2022): Interacción de dos o más medicamentos cuando sus efectos combinados son mayores que la suma de los efectos que se observan cuando se administra cada medicamento por separado.

Tejido conjuntivo (Instituto Nacional del Cáncer 2021): Tejido que sostiene, protege y estructura otros tejidos y órganos del cuerpo.

Trofoblasto (Serna 2012): Se diferencia en dos tipos celulares, internamente se forma el citotrofoblasto, cuyas células son de forma poliédrica con límites bien definidos y muy activos mitóticamente. Externamente, se diferencia el sincitiotrofoblasto, tejido multinucleado que carece de límites celulares. En la periferia del conceptus, el trofoblasto en diferenciación forma proyecciones llamadas vellosidades primarias constituidas por ambos tipos de células; el citotrofoblasto se ubica centralmente, mientras que el sincitiotrofoblasto se localiza en la periferia.

Tromboembolismo venoso (TEV) (Phillippe 2017) (Wong y Chaudhry 2022): Es la consecuencia de la formación de trombos que migran desde su ubicación original para ocluir un vaso distal, estos trombos pueden estar formados por desprendimiento de coágulos en las paredes de las venas, grasa, aire, líquido amniótico o un tumor y que puede ser provocado o no.