



REACCIONES ADVERSAS CON LEVONORGESTREL REPORTADOS A
NIVEL MUNDIAL ENTRE LOS AÑOS 1974 -2019

TRABAJO DE GRADO

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS AMBIENTALES Y APLICADAS (U.D.C.A)
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
BOGOTÁ D.C

2019

Vicerrectoría de Investigaciones UDCA | Formato de Presentación Proyecto de Grado

REACCIONES ADVERSAS CON LEVONORGESTREL REPORTADOS A NIVEL
MUNDIAL ENTRE LOS AÑOS 1974 -2019

PINTO CASTAÑEDA AURA LILIANA

aupinto@udca.edu.co

Código: 1.057.592.607

UMAÑA RODRIGUEZ DIANA HASBLEIDY

dumana@udca.edu.co

Código: 1.113.634.864

TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO

DIRECTOR:

JUAN SEBASTIAN SABOGAL

QUÍMICO FARMACÉUTICO

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS AMBIENTALES Y APLICADAS (U.D.C.A)

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C

2019

Nota de aceptación:

Firma del presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

DEDICATORIA

Les dedicamos este trabajo a nuestros familiares, amigos, docentes y personas que estuvieron directamente e indirectamente involucrados.

AGRADECIMIENTOS

Le otorgamos nuestros agradecimientos ante todo a Dios, ya que gracias a él logramos nuestras metas.

Le agradezco a mis padres, hermanas, por el apoyo incondicional en este tiempo de estudio, a los docentes por sus conocimientos y a nuestro director de trabajo de grado el profesor Juan Sebastian Sabogal.

Aura Liliana Pinto Castañeda

Le agradezco infinitamente a mis padres y hermanas, por haber hecho esto posible gracias a su colaboración, apoyo, consideración en todas las facetas de este trabajo. A los profesores por su profesionalismo, su paciencia y pasión por lo que hacen que me inspire y me ayude, no solo en este trabajo si no durante todo el ciclo de mi carrera profesional.

Diana Hasbleidy Umaña Rodriguez

GLOSARIO

-Farmacovigilancia: la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro posible problema relacionado con los medicamentos" (Organización Mundial de la Salud, 2015)

-Fármaco: Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas (Organización panamericana de la salud, 2010).

-Actividad terapéutica: se refiere a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento satisfactorio de enfermedades físicas y mentales, el alivio de los síntomas de las enfermedades y la modificación o regulación beneficiosa del estado físico y mental del organismo (Organización mundial de la salud, 2019).

-Evento adverso: cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con este tratamiento (Organización panamericana de la salud, 2010).

-Medicamento: Una sustancia o combinación de sustancias destinadas a tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad, o para restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas mediante el ejercicio de una acción farmacológica, inmunológica o metabólica (European Medicin Agency , 2019).

-Reacción adversa a medicamentos: Una respuesta nociva e involuntaria a un medicamento (European Medicines Agency (EMA), 2019)

-Anticoncepción de emergencia: Se define como el método que se utiliza para prevenir un embarazo después de una relación sexual sin protección o cuando falla otro método de planificación familiar (Vargas Hernandez & Ferrer Areola, 2016).

-Anticonceptivos combinados: Son medicamentos que contienen dosis bajas de 2 hormonas un progestágeno y un estrógeno, iguales a las hormonas naturales progesterona y estrógeno en el cuerpo de la mujer (Organización panamericana de la salud, 2011).

ABREVIATURAS

DIU: Dispositivo intrauterino

RAM: Reacción adversa a medicamentos

MAE: Métodos Anticonceptivos de Emergencia

MAC: Métodos Anticonceptivos

AE: Anticonceptivo de Emergencia.

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

LNG: Levonorgestrel

LH: Hormona Luteinizante

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	12
1. OBJETIVOS	19
1.1. Objetivo General	19
1.2. Objetivos Específicos	19
2. MARCO TEÓRICO	20
2.1 ANTICONCEPCIÓN	20
2.1.1. Historia de los anticonceptivos	23
2.2 FARMACOTERAPIA ANTICONCEPTIVA	33
2.2.2 Ciclo hormonal	33
2.2.3 Tipos de Anticoncepción	39
2.2.4 Anticonceptivos orales con solo Progestágeno	44
2.2.5 Anticonceptivos orales combinados	44
2.2.6 Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos	46
2.3 LEVONORGESTREL	49
2.3.1. Epidemiología	51

2.3.2 Propiedades Fisicoquímicas	55
2.3.3 Farmacocinética	55
2.3.4 Farmacodinamia	59
2.3.5. Regulación en Colombia.....	59
2.3.6. Reacciones y vigilancia de eventos adversos.....	61
2.3.7. Factores necesarios para el estudio de causalidad	65
3. METODOLOGIA.....	67
3.1. Diseño de la investigación	69
3.2. Selección de la muestra	69
3.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	70
3.4. Materiales	70
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	71
5. CONCLUSIONES.....	104
ANEXO No. 1. REGISTROS SANITARIOS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES QUE CONTIENEN EN SU COMPOSICIÓN LEVONORGESTREL EN COLOMBIA.....	108
ANEXO No. 2 COMPOSICIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	113
ANEXO No. 3 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS DISTINTOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	114
ANEXO No. 4.RECOMENDACIONES PARA CAMBIOS ENTRE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	115
ANEXO No. 5 REACCIONES ADVERSAS DE OS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	116
ANEXO No. 6 ALGORITMO FALLO TERAPÉUTICO.....	119

ANEXO No. 7 FOLLETO ILUSTRATIVO PACIENTES	124
ANEXO No. 8 ARTÍCULO PARA LA REVISTA PERSPECTIVE ON SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH	126
CONCLUSIONES.....	144
BIBLIOGRAFÍA.....	147
BIBLIOGRAFÍA.....	160

Lista de Gráficas

<i>Gráfica 1.</i> Edad de los pacientes en las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a 2019.....	74
<i>Gráfica 2.</i> Muertes reportadas por efectos adversos en el uso del Levonorgestrel.	81
<i>Gráfica 3.</i> Anomalías congénitas por eventos adversos en el uso del Levonorgestrel.....	84
<i>Gráfica 4.</i> Años reportados de casos adversos con Levonorgestrel (1974 a 2019)	87
<i>Gráfica 5.</i> Población geográfica de las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel.....	88
<i>Gráfica 6.</i> Reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a	97

Lista de Imágenes

Imagen 1. Cambios durante el ciclo menstrual.....	36
Imagen 2. Modelos de DIU	42
Imagen 3. Fórmula estructural Levonorgestrel	56
Imagen 4. Factores necesarios para el estudio de causalidad	66

INTRODUCCIÓN

Para abrir paso hacia la discusión de la problemática central de este trabajo, se menciona la importancia que tiene la planificación familiar como un derecho fundamental que hace parte del cuidado de la salud sexual y reproductiva de todos los seres humanos. De acuerdo con Lugones y Ramírez (2006), el tema del manejo de la planificación familiar supone un entramado complejo desde el cual se deben revisar varios factores como la educación sexual, el acceso a los métodos de planificación y el conocimiento de la población alrededor de estos tópicos, entre otros. Además de esto, supone un trabajo continuo de acompañamiento del Estado a través de políticas efectivas para prevenir embarazos no planeados ni deseados; pero también para que la población conozca el uso adecuado de los medicamentos que son utilizados como anticonceptivos, especialmente aquellos que se usan como métodos de emergencia, que como se desarrollará en el documento, suponen una serie de riesgos para la salud si la dosis no es la recomendada.

De manera preliminar, Lugones y Ramírez (2006) mencionan que los anticonceptivos de emergencia como el Levonorgestrel se utilizan primordialmente para prevenir embarazos después de que se ha tenido relaciones sexuales y el método de protección ha fallado o se ha usado de manera incorrecta; sin embargo,

también es común que utilice de manera irresponsable cuando no se ha hecho uso de ningún método anticonceptivo. Esto lleva entonces a situaciones de mal uso de las dosis recomendadas, donde en un principio se considera únicamente para casos excepcionales y como su nombre lo indica, de emergencia; sin embargo, muchas personas terminan usándolos de manera rutinaria o habitual, lo que termina provocando reacciones adversas. La utilización de los métodos anticonceptivos de emergencia se da particularmente durante la adolescencia como consecuencia de conductas sexuales de riesgo (p. 1), lo que es lo mismo que una deficiente educación sexual.

Se considera que todas las mujeres o niñas que estén en edad de procrear y que tengan una vida sexual activa pueden utilizar los mecanismos de emergencia para evitar situaciones de embarazos no deseados y en general no se plantea un límite de edad debido a la nula contraindicación médica que supone su ingesta en casos de emergencia únicamente; sin embargo, sí se recomienda que el Levonorgestrel no se use en personas menores de 17 años. Tampoco existen restricciones de acceso para el caso de los hombres que utilizan el Levonorgestrel dentro de un tratamiento hormonal, aunque cada caso deberá ser tratado bajo control médico. De cualquier manera, el Levonorgestrel no tiene restricciones de uso considerando el factor de la edad únicamente.

Particularmente el Levonorgestrel es una progestina de tercera generación utilizada como anticonceptivo oral que se encuentra indicado en Colombia y a nivel mundial como anticonceptivo oral de emergencia o post coital; generalmente se usa con el fin de evitar el embarazo después de tener una relación sexual cuando no se cuenta con un método anticonceptivo regular o los que se utilicen fallan o no se usan de la forma indicada como el condón o las píldoras anticonceptivas no se administran de la manera indicada. El Levonorgestrel se debe administrar en el menor tiempo

posible después de tener la relación sexual (72 horas) (American Society of Health-System Pharmacist, 2019). En diferentes estudios de revisión de efectividad de Levonorgestrel se ha encontrado una disminución de hasta el 50% de los embarazos inesperados cuando se prescribe y administra en las primeras 72 horas. (Toro-Calzada y Estrada, 2014).

Como se mencionaba anteriormente, la anticoncepción de emergencia o poscoital, es útil en diferentes situaciones como relaciones sexuales sin protección, pero también en casos de violación, relaciones sexuales forzadas o por el uso incorrecto o falla de otros anticonceptivos. El Levonorgestrel se administra sin prescripción médica (venta libre) desde 2009 a nivel mundial y desde febrero de 2016 en Colombia según el acta número 4 de 2016 emitida por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos del INVIMA. Los efectos adversos con mayor recurrencia después de la administración de Levonorgestrel son: sangrado, dolor abdominal, fatiga, mareo; estos efectos adversos que se presentan en las mujeres que consumen Levonorgestrel son transitorios, pero bastantes frecuentes. Los efectos adversos más graves son migrañas y parestesias se producen con la toma repetida de Levonorgestrel (García Sevillano, Pellón Olmedo, Carvajal-García-Panda, Escudero García y Treceño Lobato, 2012). Aunque es de venta libre como anticonceptivo de emergencia, es importante tener claridad que la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que este medicamento no debe exceder más de dos dosis al año.

Los trastornos que se producen por una mala administración de este tipo de métodos pueden afectar desde el sistema nervioso, pues se pueden producir mareos y dolores de cabeza; el sistema gastrointestinal, produciéndose náuseas y dolor abdominal en la parte inferior, diarrea y vómitos; y en el aparato reproductor como dolor mamario, retraso de la menstruación, hipermenorrea y/o hemorragias;

hasta alteraciones que se dan en el momento y lugar de la administración como el cansancio.

Sin embargo, Toro y Estrada (2014) manifiestan que no se han reportado casos de muerte o complicaciones serias asociadas al uso de métodos de emergencia ya que la exposición y el contenido hormonal de estos medicamentos es realmente corto, si su administración es debidamente controlada. Hay que tener en cuenta el hecho de que cada persona puede reaccionar de manera diferente debido a factores biológico y genéticos que se desarrollan de manera única y personal, por lo tanto, en general se recomienda actuar con cautela frente al consumo de los anticonceptivos de emergencia. Se recomienda por lo tanto que las personas acudan al médico si los efectos secundarios persisten y las molestias duran de 3 a 5 semanas. Adicional a esto, las personas deben evaluar las reacciones que se pueden generar en el organismo si toman medicamentos para tratar convulsiones, tuberculosis, VIH/SIDA, entre otras.

Es importante tener claridad sobre el efecto terapéutico del Levonorgestrel el cual actúa como anticonceptivo oral de emergencia; algunas personas piensan que el uso de Levonorgestrel protege contra enfermedades de transmisión sexual, el mayor método de protección contra las enfermedades de transmisión sexual es el condón y se descarta totalmente que el uso de Levonorgestrel con este fin. (Profamilia, 2019).

En cuanto a los fallos terapéuticos que se han presentado con la administración de Levonorgestrel, la agencia sanitaria alemana (BfArM) publicó un comunicado de la compañía Gedeon Richter Pharma GmbH en el cual se incluyen nuevas recomendaciones para el uso concomitante de Levonorgestrel con inductores del citocromo CYP3A4 y antiepilépticos. Algunos de los inductores del citocromo

CYP3A4 más utilizados son los agentes antiepilépticos, preparaciones que contienen hierva de San Juan, algunos antirretrovirales y rifampicina, estos inductores enzimáticos reducen los niveles séricos del Levonorgestrel, y su efectividad para prevenir los embarazos (Centro de información de medicamentos (CIMUN), 2017).

Por otro lado, según la revisión bibliográfica se realizaron estudios de mutagenicidad; en los estudios realizados con los diferentes sistemas de prueba el resultado arroja que el Levonorgestrel no produce afectaciones mutagénicas (NIH U.S National Library of medicine, 2019).

Las dosis altas de progestinas pueden causar elevaciones de las enzimas plasmáticas esto se suele presentar de 1 a 2 semanas de haber empezado el tratamiento; principalmente se eleva la aminotransferasa sérica. Estas elevaciones son de duración corta y se resuelven con la interrupción o la disminución de la dosis, por lo tanto, no se presentan casos de hepatotoxicidad (Drug information, 2019).

En el caso de los anticonceptivos con progestágeno solo como el Levonorgestrel no existe información de carcinogenicidad, esta patología aumenta con el uso de anticonceptivos combinados; por otro lado las reacciones adversas reportadas por la administración de Levonorgestrel aumentan cuando se usan dispositivos médicos como DUI debido a que se pueden presentar problemas al momento de la inserción, se puede presentar extracción del dispositivo y dislocación del mismo (NIH US National library of medicine, 2011).

No hay que olvidar que de acuerdo con la OMS la salud sexual y reproductiva como un derecho debe garantizar un estado de bienestar físico, mental y social, de manera que no se presente ningún tipo de dolencia o enfermedad a nivel del sistema reproductivo de las personas. Esto debe entenderse también como la optimización

de la calidad de vida, pues se debe dar un acompañamiento a todas las personas que empiezan su vida sexual para que realicen prácticas saludables. Los derechos reproductivos se centran además en permitirle a las parejas y de manera individual decidir sobre la cantidad de hijos que desean tener como parte de la planificación familiar, esto supone información adecuada, medios para planificar y el derecho a acceder a los servicios básicos necesarios para prevenir embarazos no deseados, pero también enfermedades de transmisión sexual (OMS, 2018).

Dentro de la información relevante y adecuada para las personas que acceden al Levonorgestrel se debe considerar datos como la eficacia relativa, el uso correcto del medicamento, sus mecanismos de acción, los efectos secundarios más frecuentes, los riesgos y beneficios que pueden resultar sobre la salud, signos y síntomas que de persistir deben ser consultados de inmediato por un profesional, riesgos entorno a la fertilidad y su acción frente a la protección contra Enfermedades de Transmisión Sexual – ETS. Para la OMS es importante que mujeres y hombres reciban un asesoramiento adecuado antes del uso de este tipo de medicamentos, para que puedan conocer para prevenir el uso inadecuado (OMS, 2018)

Generalmente como se mencionó anteriormente su venta es libre en Colombia por lo que no requiere una fórmula médica, por lo tanto, las personas que hacen uso de este tipo de medicamentos no se informan de manera adecuada frente a los efectos secundarios y el modo de acción en el cuerpo, por lo que resulta una conducta de consumo riesgosa que necesita ser evaluada y tratada por las autoridades competentes. Esto supone seguir una serie de recomendaciones sobre prácticas saludables para el uso de anticonceptivos (OMS, 2018).

Según la normatividad colombiana, algunos MAC se contemplan como obligatorios dentro del Plan Obligatorio de Salud – POS: Condón masculino de látex con doble

propósito, implante subdérmico de Levonorgestrel, implante subdérmico de Etonorgestrel dispositivo intrauterino TCU, Levonorgestrel de 75 y 0,03 miligramos, Levonorgestrel y Etinilestradiol, Noretinedrona + etinilestradiol, Medroxiprogesterona y métodos anticonceptivos definitivos como la tubectomía (mujeres) y la Vasectomía (hombres) (Resolución 5926 de 2014).

De acuerdo con Peláez (2016), el acceso libre puede provocar un mal uso por la desinformación y las malas prácticas asociadas al cuidado de la salud sexual y reproductiva. Para empezar los servicios de salud no garantizan un acceso oportuno a la atención y acompañamiento en el uso de los anticonceptivos sean de emergencia o no, la creciente burocratización de este tipo de sistemas de atención no solo problematiza el acceso a citas médicas, sino también genera demoras innecesarias. Adicional a esto, los profesionales deben establecer un vínculo amable con los adolescentes que se acercan a este tipo de servicios, para que logren entender la importancia de llevar una buena salud sexual y sobre todo, que esto no recaiga únicamente sobre las mujeres como únicas responsables de situaciones de descuido y embarazos no deseados. Es decir que todavía faltan muchos esfuerzos de parte de las autoridades competentes para crear campañas de concientización en el uso adecuado de los MAC que fomente una sexualidad positiva y responsable.

Para desarrollar el problema de investigación relacionado con las reacciones adversas con Levonorgestrel se va a presentar la siguiente estructura de trabajo: en primer lugar se presentan los objetivos general y específicos en los que se menciona la intención de desarrollo del análisis de la problemática planteada. En segundo lugar se presenta un marco teórico desde el cual se repasan términos como la anticoncepción, su historia, la epidemiología del medicamento, sus propiedades fisicoquímicas, los tipos de anticoncepción, el ciclo hormonal, particularmente el

medicamento Levonorgestrel, su regulación en Colombia y la vigilancia de las reacciones adversas que pueden producir su mala manipulación. Luego de ello se presenta la metodología de trabajo mencionando los pasos que se siguieron para plantear el análisis de los datos recolectados. Seguido de esta sección se presentan los resultados y la discusión para finalmente elaborar unas conclusiones del trabajo presentado.

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo General

Analizar los reportes de reacciones adversas relacionados con el uso inadecuado de Levonorgestrel a nivel mundial entre los años 1974 y 2019, clasificando el nivel de seriedad y causalidad de estos.

1.2. Objetivos Específicos

Analizar los casos de reacciones adversas reportadas en la plataforma VigiAccess, por el uso de Levonorgestrel clasificando la seriedad y causalidad de estos.

Analizar los casos reportados a partir de las variables de persona y tiempo con las variables de las reacciones adversas relacionados con el uso de Levonorgestrel a nivel mundial entre los años 1974 y 2019.

Desarrollar una herramienta visual, con el fin de dar a conocer a las mujeres que utilizan el Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia las recomendaciones de uso y las reacciones adversas que se pueden producir al consumir este medicamento, así como la importancia de reportar las reacciones adversas y los canales por los cuales se puede hacer.

Proponer un artículo investigativo relacionado con los reacciones adversas que se pueden producir por el uso inadecuado del Levonorgestrel para ser sometido a publicación.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTICONCEPCIÓN

Para comenzar a desarrollar las categorías de este marco teórico es necesario hablar en primer lugar de la sexualidad del ser humano y la manera en la que es llevada a cabo durante las primeras etapas de adolescencia donde empieza la edad reproductiva de los seres humanos hasta la vida adulta donde se lleva a cabo un proceso más enfocado hacia la planificación familiar. En efecto, la sexualidad hace parte del ciclo vital de todos los seres humanos; sin embargo, no todos asumen las mismas actitudes y hábitos frente a la prevención de ETS y embarazos no deseados, esto está mediado por diferentes factores, uno de los más relevantes es el del género, pues hombres y mujeres asumen responsabilidades distintas frente a su propio cuerpo y pareja (García, Menéndez, Fernández y Cuesta, 2012).

Los métodos anticonceptivos se reconocen dentro de las prácticas de regulación de la salud sexual de las personas y permiten prevenir ETS así como embarazos no planeados o deseados. Sin embargo, la sociedad se ha abierto de manera tímida frente a la utilización de estos métodos, especialmente desde la adolescencia, pues

la sexualidad sigue siendo de alguna manera un tema tabú. Así, como lo mencionan González y Miyar (2001) hablar de la planificación y de los métodos anticonceptivos supone asumir una postura no religiosa que desliga el sexo de la reproducción; sin embargo, esta mirada se queda si se tiene en cuenta la importancia que tienen estos métodos frente a la prevención de ETS.

Así, los anticonceptivos son las técnicas diversas que le permiten establecer a la mujer y al hombre como pareja una forma segura de mantener relaciones sexuales evitando un estado de embarazo. Sin embargo, precisamente por su diversidad, las personas deben encontrar aquel que por su composición física, biológica y sobre todo, hormonal, se adapte mejor a sus necesidades y estilo de vida. Cabe resaltar que estos métodos de anticoncepción son fármacos que actúan a nivel hormonal y que de acuerdo a las características del sistema de cada mujer pueden presentar efectos secundarios. (Calaf, 2005)

Un perfil de un método de anticoncepción debe ofrecer un tipo de características o atributos que permita a la mujer una respuesta frente a eficacia que es el mayor objetivo, dado que la capacidad que tiene el método para impedir el embarazo o gestación después de haber realizado el acto sexual; frente a la seguridad, ya que es la propiedad que tiene el método para establecer que su uso no va generar ningún tipo de alteración positiva o negativa frente a la salud, es decir, efectos secundarios en los que se encuentran patologías nuevas, cambios en las características de la menstruación, desordenes hormonales entre otros; frente a la reversibilidad, que es una propiedad que permite a la mujer después de llevar un sistema de anticoncepción por un periodo de tiempo prolongado interrumpirlo y puede recuperar su capacidad de gestación (Calaf, 2005).

Algunos de los métodos más comunes como mencionan González y Miyar (2001) son: contraceptivos femeninos dentro de los cuales se pueden encontrar los dispositivos intrauterinos (DIU) que son dispositivos que liberan Levonogestrel y que combinan sus efectos con anticonceptivos hormonales, su acción es prolongada aunque reversible. Los anticonceptivos orales (sistémicos) que tienen una acción en diferentes partes del cuerpo, en general, inhiben la producción de gonadotrofinas y hormonas ováricas, disminuyen la secreción y mortalidad, lo que provoca que exista una disminución del glucógeno endometrial. En tercer lugar se tienen los implantes subdérmicos que son tubos de silicona que se implantan en la cara interna del brazo y que contiene Levonogestrel, su efectividad es de hasta 5 años. En cuarto lugar se tienen los anticonceptivos vaginales, que son anillos que liberan dosis fijas de progestágenos y que son especialmente útiles durante la lactancia materna. De igual manera existen los espermicidas, los diafragmas, los capuchones cervicales, el condón masculino y femenino y la esterilización femenina con la ligadura de trompas de Falopio y la vasectomía en el caso de los hombres. En último lugar, existen también los métodos poscoitales que de acuerdo con González y Miyar (2001), son píldoras encargadas de evitar la implantación una vez se han tenido relaciones sin una protección adecuada, estos métodos consisten en administrar una dosis suficiente de sustancia estrogénica para evitar la implantación del óvulo.

A continuación, se hace una breve mención a la historia relacionada con el uso de los anticonceptivos y los métodos tradicionales relacionados con la medicina ancestral que también han hecho parte de los procesos de anticoncepción en la tradición cultural. Esto se va a ampliar más adelante dentro la sección de los tipos de anticonceptivos.

2.1.1. Historia de los anticonceptivos

El concepto de anticoncepción alrededor del año 230 d.c. básicamente ya existía en la mayoría de las sociedades, dado que las prácticas anticonceptivas se centraban en diferentes medidas en cada continente y por tal motivo muchas ciudades han dejado recetas de espermicidas que las mujeres utilizaban dado que ellas eran las encargadas de controlar su natalidad y obtener su bienestar para disminuir el aumento de partos. (Vaca, 2016)

Díaz (1995) menciona sin embargo orígenes más remotos como el primer texto médico conocido como El Papiro de Petri que data del año 1850 a.c. en el que se pueden observar algunas recetas anticonceptivas asociadas a medicina ancestral o natural que responde a un proceso de transmisión cultural: el uso del excremento de cocodrilo mezclado con una pasta que se insertaba en el órgano reproductor de la mujer; también se encontró un método de irrigación de la vagina que consistía en una mezcla de miel y bicarbonato de sodio, obtenido por métodos naturales. De igual manera en el documento El Papiro de Ebers se menciona también el uso del tampón elaborado con miel u una hilaza que era ubicado dentro de la vulva de la mujer. En efecto, estos métodos artesanales respondían al avance científico de la época y su efectividad únicamente se puede considerar como parte de una tradición que aunque era válida de alguna manera para la época, en la actualidad no reviste de ninguna rigurosidad científica.

En efecto, al consultar diferentes textos antiguos, como algunos textos egipcios, se puede encontrar que sus métodos anticonceptivos no eran de gran variedad y se utilizaban en cambio métodos tradicionales que hacían uso de diferentes tipos de plantas o alimentos entre los cuales se puede encontrar: el uso de acacia mezclada con miel y dátiles molidos en forma de pasta dulce y pegajosa en forma de tampón para evitar el acceso del semen a la matriz. Por otro lado, textos griegos y romanos

referencian que algunas mujeres hacían uso de bolas de opio introducidas en la vagina, y también el uso de hierbas y raíces espermicidas para lavados vaginales después del coito, lo que resulta una primera referencia a métodos de anticoncepción postcoitales (Martos, 2010).

Los persas y sirios a diferencia de los egipcios, griegos y romanos no usaron hierbas como métodos anticonceptivos, pues ellos a raíz de que su conocimiento crecía, empezaron a implementar sustancias químicas que para ellos actuaban como espermicidas entre los cuales apareció el yodo, la quinina, el vinagre o el alcohol los cuales eran impregnados en esponjas absorbentes y eran introducidos en la vagina de la mujer antes del coito, técnica que tomó fuerza hacia el siglo XVII y VXIII cuando se comprobó mediante un microscopio la existencia de los espermatozoide en el semen de los hombres y la eficacia del vinagre para disminuir el pH del esperma del hombre, lo cual le hacía perder la calidad de su esperma y por lo tanto, disminuía las posibilidades de implantación.

Es común aquí que también se mencione el uso de los espermicidas que eran empleados para disminuir la eficacia del líquido seminal, de esta manera se recurría por ejemplo a sustancias como el vinagre, cacao, manteca de cacao, ácido bórico e incluso jugo de limón (Díaz, 1995).

Por su parte, las mujeres chinas que no lograban conseguir un método de anticoncepción con las técnicas antes mencionadas empezaron a optar por el consumo del mercurio calentado en aceite para abortar al feto, sin importar que esto terminara por costarles sus vidas o tener grandes repercusiones en su salud. Sin embargo, debido al uso sistemático de este peligroso método, China elaboraría su primera píldora anticonceptiva que consistía en una píldora con mercurio frito en aceite la cual contenía la dosis precisa para ser tomada una sola vez en la vida pues

su acción era tan fuerte que la mujer dejaba de ser fértil para siempre (Martos, 2010).

Como se puede observar, hasta el momento y debido al poco conocimiento científico de la época, los métodos anticonceptivos podrían resultar en prácticas peligrosas para la salud de la mujer. Además, la responsabilidad recaía especialmente sobre la mujer al estar asociada a la reproducción más que a la práctica sexual. Los métodos masculinos, como el condón, todavía no tenían una aparición, aunque sí fueron apareciendo con materiales poco convencionales, pero que permitieron compartir la responsabilidad en la prevención de enfermedades y embarazos.

Respecto al conocimiento ancestral, González (2007) menciona una serie de plantas de se consideraron en su momento como anticonceptivas de emergencia pues permitían la inhibición de la implantación. Su efectividad se considera de acuerdo a los períodos fértiles de las mujeres y al momento en el que se da la fecundación y de allí se determina si el riesgo es elevado o más bien bajo. Algunas de estas plantas son: Zanahorita Silvestre, Vitamina C, Corteza de la Raíz de Algodón, Hinojo (tomada en ayunas, Hierba copa de oro, Hierba Cucharilla, Raíz de Limón, Ruda/Rutina (Vitamina P), entre otras. De igual manera, algunas tienen una acción abortiva pues pueden irrumpir la implantación como es el caso común de la Ruda, una planta que cuenta con una amplia tradición de uso como anticonceptivo y abortivo en muchos casos, cuando se hace una gran ingesta de esta.

A pesar de lo artesanal que puedan resultar estos métodos naturales, hacen parte del conocimiento ancestral y cumple con sus propias rigurosidades, así, cada planta escogida debe complementarse la una con la otra, de manera que sus propiedades puedan funcionar de manera correcta. Estas podían ser cocinadas y consumidas a

través de procesos como la infusión, la decocción y ser consumidos como siropes (mezcladas con miel o azúcar) o tinturas (mezclados con alcohol y agua) (González, 2007).

Incluso el uso de este tipo de métodos en la antigüedad resultaba mal visto, aunque era el único recurso con el que podían contar las mujeres. Sin embargo, desde el principio de los tiempos, el uso de las plantas como medicinas ha sido común, especialmente para el tratamiento de la fertilidad, la interrupción de embarazos y la estimulación de períodos atrasados. Hoy día, este tipo de conocimiento persiste y lo que es más, su práctica en cierta población todavía es común y para el embarazo se evitan por ejemplo plantas conocidas como emenagogas pues pueden provocar abortos espontáneos (González, 2007).

Díaz (1995) menciona que la primera aparición del condón se relataría en la obra de Falopio donde se menciona su uso en la protección de enfermedades como la sífilis. Esta primera aparición del condón se daría a través de materiales como las membranas de un animal, como se mencionaba anteriormente, los primeros prototipos del condón consistían en materiales poco prácticos y con una calidad cuestionable. Como se puede ver, el anticonceptivo masculino más allá de prevenir el embarazo, en primer lugar apareció con la intención de proteger a los hombres del contagio de enfermedades.

Conforme pasaban los años, estos métodos fueron complejizándose y siendo más asertivos como anticonceptivos, con esto, se daría la época de la industrialización alrededor de 1987, en Inglaterra las mujeres empezaron a tener más pensamientos abortivos antes que permitir buscar un método de anticoncepción, en el cual apareció el uso de plomo en forma de tabletas de diaquilón y cabezas de cerillos por sus propiedades abortivas, igualmente se seguían usando mezclas de

preparados medicinales con hierbas y sustancias química para abortar y también creció la fabricación de aparatos e inyecciones para facilitar los métodos abortivos. (Martinez, 2017). Por ejemplo, en 1930 el condón ya aparece con una calidad más fina gracias al desarrollo del látex como material de protección.

Desde finales del Siglo XIX y principios del siglo XX, la ciencia empezó a desempeñar un papel cada vez más importante de la sociedad que iban más allá del perfeccionamiento de las máquinas propio del pensamiento de la Revolución Industrial. Así, se empiezan a dar descubrimientos dentro de la química orgánica que llevarían a los primer acercamientos hacia los métodos anticonceptivos que actuaran de manera hormonal en la prevención de embarazos no planeados.

Al pasar los años seguía evolucionando la idea de dar un bienestar a las mujeres y tranquilidad en cuanto a la no concepción y cerca de los años 1940 y 1950, Margaret Sanger, enfoco su conocimiento al seguimiento de las investigaciones referente a anticonceptivos orales y destinó dinero para trabajos de investigación. Ya en el año 1956 se declara exitoso los ensayos clínicos por el doctor Rock, y para 1960 se tiene autorización por la FDA para que el anticonceptivo Evonid pueda ser fabricado y distribuido, que consistía en la extracción de progestina de la planta Cabeza de negro combinada con un estrógeno.

Ya en el año 2006 la FDA permite la implantación de un dispositivo que libera una dosis seguida de progestágeno etonogestrel por un periodo no mayor a tres años (Dexter, 2012). Posterior a eso llega la creación de la píldora anticonceptiva la cual genero bastante controversia entre los integrantes de las comunidades, científicas, religiosas, agrupaciones políticas y por los ciudadanos. (Galán, 2010).

Particularmente respecto a la píldora anticonceptiva se tiene que nació gracias a los avances de la investigación farmacológicos. particularmente se ubica la fecha del 23 de abril de 1960 como el surgimiento de la primera píldora con permiso de ser distribuida como un anticonceptivo oral, que tuvo lugar en estados unidos, este sería el punto de partida para una serie de cambios que permitieron llegar hasta la variedad de píldoras que se conoce en la actualidad.

El descubrimiento de la píldora del día después se produjo en la selva de México en los años 30 del siglo pasado, donde el profesor de química Russell Marker, experimentaba con un grupo de esteroides vegetales conocidos como sapogenina, cuando descubrió un proceso químico que transforma la sapogenina diosgenina en progesterona (1,2), es decir la hormona sexual femenina; naciendo así la posibilidad de desarrollar la sustancia sintética con actividades similares a progesterona que pudiera administrarse por vía oral y que fuera capaz, en las dosis usadas, de interferir con el proceso cíclico de la ovulación y la fecundación. (Galán, 2010).

Los primeros resultados de la investigación permitieron preparar una píldora en 1955, que recibió el nombre comercial de Enovid. La píldora se basa en una combinación estro-progestínica en la que se mezclaban mestranol (150 microgramos) y norethynodrel (10 mg), aunque luego las cantidades de ambas sustancias disminuyeron. Del laboratorio se asó enseguida a fase de experimentación en mujeres. Los experimentos iniciaron en el año 1956 en Puerto Rico y el año siguiente en Haití y Ciudad de México. (Galán Ch., 2010).

La Food and Drug Administration FDA otorga los permisos necesarios para vender y administrar Enovid en 1957 no como anticonceptivo, si no como fármaco para regular la menstruación. Tres años después el 23 de junio de 1960 la píldora recibía el permiso para ser vendida explícitamente como anticonceptivo oral. (Galán Ch., 2010).

Lo novedoso era que las mujeres podrían obtener la liberación de su dependencia de su vida sexual con respecto a la maternidad. Desde entonces, los laboratorios han trabajado intensamente para crear una variedad de versiones más seguras en el campo de los anticonceptivos orales, disminuyendo sus efectos colaterales. En el año 1963 Hershel Smith sintetizó el racetamo de norgestrel gonano, siendo la primera síntesis total de un gestágeno. Poco tiempo después se aisló su componente biológicamente activo, el Levonorgestrel. (Galán, 2010).

En la década de los setenta fue observado y demostrado que los anticonceptivos orales traían beneficiosos a la salud, pero también un aumento en el riesgo cardiovascular. De igual manera se evidenció una relación directa entre la concentración estrogénica y los eventos cardiovasculares. (Galán, 2010).

El Levonorgestrel fue la base de los primeros anticonceptivos orales que aparecieron en el año 1973 los cuales incluían 30 μg de etinilestradiol. Por la misma época se observó que algunos gestágenos, especialmente 17-a-hidroxi derivados, al combinarlos con estrógenos también generaban enfermedad cardiovascular. Para disminuir estos efectos metabólicos adversos se sintetizaron nuevos progestágenos y además se disminuyó considerablemente su concentración (Galán, 2010).

Las medidas de acción para disminuir los efectos de salud que se venían presentando por el consumo de los anticonceptivos orales fueron las siguientes:

- Disminuir las dosis de anticonceptivos orales y reevaluar la composición de esta.
- Trabajaron en mejorar la seguridad de los anticonceptivos orales y la tolerancia de estos.

- Trabajaron en mantener la eficacia de los anticonceptivos orales (Galán, 2010).

Todo esto con el fin de obtener un anticonceptivo ideal que permitiera disminuir los riesgos asociados a la salud del consumidor, es decir:

- Menos estrógenos = Menos riesgo Cardiovascular
- Menos estímulo del endometrio = Menos control de endometrio + Sangrado irregular.
- Importancia del componente Progestageno. (Galán, 2010).

En la década de los ochenta se introdujeron el gestodeno, norgestimato y desogestrel, también del grupo de los gonano, que tiene al parecer un impacto metabólico favorable mucho mayor que sus predecesores. En 1998 son introducidos en Colombia, los anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis, que asocian 20µg de etinilestradiol y 75 µg de gestodeno (Galán, 2010). Lo cual mostró una evolución de la siguiente manera:

- Primera generación: Noretindrona, Noretindrel
- Segunda generación: Levonorgestrel
- Tercera generación (1980): Desorgestrel, Norgestimato, Gestodeno. (Galán, 2010).

De acuerdo a la evolución de los fármacos anticonceptivos, se amplió el mercado para métodos de planificación permitiendo a las mujeres mayores opciones de acuerdo a los combinaciones farmacológicas frente a su ciclo hormonal.

Sin embargo y también como parte de su historia, los anticonceptivos orales han significado una discusión amplia que se relaciona especialmente con cuestiones religiosas. De esta manera, Martín (2012) menciona que 69*-** consideraba en principio que su uso era peligroso por podía provocar trastornos- en la coagulación,

deficiencias a nivel vascular, enfermedades tromboembólicas, depresión, aumento en la presión arterial, entre otros. Adicional a esto, también se le asoció con la aparición y desarrollo de cáncer, por lo que su uso era atemorizante para las mujeres. Esta estigmatización se dio sobre todo por la década de los sesenta y setenta.

En el contexto colombiano, el uso de los métodos de planificación familiar se convirtió en un medio para controlar el crecimiento de la población. Un gran avance tuvo lugar en 1965 con la creación de la Asociación Probienestar de la Familia Colombiana – Profamilia, a través de la cual se llevaron a cabo una serie de acciones para acompañar a la población en el uso de métodos anticonceptivos y para proteger los derechos reproductivos y sexuales de hombres y mujeres (Torres y González, 2009).

Muchos estudios se han venido realizando para relacionar el uso de los anticonceptivos en la población de acuerdo con diferentes variables, una de las más notorias ha sido el nivel educativo, especialmente en el caso de las mujeres, pues se ha podido establecido que a mayor nivel educativo, existe una mayor conciencia del uso de anticonceptivos que previenen el uso indiscriminado de anticonceptivos de emergencia como resultado de un no cuidado durante la relación sexual (Torres y González, 2009).

De acuerdo con Torres y González (2009) en Colombia la tasa de fecundidad ha venido disminuyendo desde los años sesenta con la aparición de los métodos anticonceptivos (1960), de tal manera que los hogares pasaron de 7 hijos por mujer a 3 hijos. Esto ha llevado a que sea uno de los países latinoamericano con mayor impacto en las medidas de planificación familiar y uso de los anticonceptivos. El éxito parece atribuírsele a la gestión de organismos privados como Profamilia en

asociación con la Internacional de Planificación Parenthood Federation (IPPF) y la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina ASCOFAME que fue la primer entidad que presó el servicio de planificación familiar y que permitió la investigación de diferentes variables asociadas al uso de MAC para establecer estrategias de acción adecuadas. Como se pudo evidenciar en este breve recuento de los acontecimientos y las fechas claves en el desarrollo de los métodos anticonceptivos, el avance la ciencia ha permitido establecer métodos cada vez más seguros para las mujeres y los hombres, de manera que se busca promover unas conductas responsables frente al cuidado de la salud sexual. Sin embargo, en principio los MAC y especialmente los métodos postcoitales han tenido una carga ideológica y religiosa negativa pues se condena su uso como abortivos y además lleva a desligar el sexo de la reproducción. Aun así, hoy día tanto mujeres como hombres cuentan con una variedad de alternativas de prevención de embarazos no deseados y de ETS. De todas maneras persiste el desconocimiento de gran parte de la población todavía respecto a los anticonceptivos de emergencia y sus efectos sobre la salud, así como el uso de estos, lo que puede llevar en algunos casos a reacciones adversas por una toma regular de este tipo de medicamentos.

Dentro de la discusión acerca del uso de los anticonceptivos de emergencia se consideran los principios de la ética médica que deben responder siempre al cuidado de la salud como parte de la vida en sociedad y el desarrollo de los seres humanos como parte de sus derechos fundamentales. Tradicionalmente, ejercer la sexualidad, especialmente en el caso de las mujeres ha supuesto una serie de prejuicios basados en los supuestos roles de género que se construyen fundamentalmente respondiendo a una tradición patriarcal y machista. (Torres y González, 2009).

La garantía del cumplimiento de los derechos sexuales y reproductivos debe partir de un análisis del contexto social, económico y cultural de las personas para proponer medidas efectivas que no solo permitan el acceso gratuito a los MAC, sino también hacia una información suficiente y adecuada respecto al uso de estos y de los MAE, dentro de la cual se incluya los efectos secundarios que se pueden producir si no se le da un manejo adecuado. El respeto además por estos derechos debe partir de la libertad de las personas para acceder a cualquier tipo de medicamento que resulte beneficioso para su salud y elegir entre las diferentes opciones para el cuidado de su salud sexual. Con esto, esta sección busca también plantear una reflexión alrededor del uso de los anticonceptivos como mecanismos de prevención de embarazos no deseados y de ETS, pero también las implicaciones que hay detrás del uso de los anticonceptivos que son de emergencia, pues no solo supone en algunos casos irresponsabilidad o desinformación, sino también situaciones de acceso violento y no consensuado hacia las mujeres. De cualquier manera, la población debe estar lo suficiente informada acerca de la acción del medicamento en su organismo y las posibles consecuencias que se pueden dar si se hace una manipulación inadecuada de este tipo de métodos. (Galán, 2010).

2.2 FARMACOTERAPIA ANTICONCEPTIVA

2.2.2 Ciclo hormonal

Las mujeres producen gametos en forma cíclica y mensual (en promedio cada 28 días; el intervalo normal esta entre 24 y 35 días). Estos ciclos suelen ser llamados ciclos menstruales porque comienzan con un periodo entre 3 y 7 días en el que se produce sangrado uterino llamado menstruación. El ciclo menstrual se puede describir por los cambios que se producen en los folículos del ovario (ciclo ovárico) y en a capa endometrial del útero (ciclo uterino). (Alcaraz Romero, 2001)

El hipotálamo es el encargado de liberar una hormona llamada hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH). La GnRH actúa sobre la adenohipófisis para que esta libere otras dos hormonas. La hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona Luteinizante (LH). (L, T, N, G, & V, 2009).

El hipotálamo responde a los niveles bajos de estrógenos. En este el disparador de la liberación de la hormona liberadora de Gonadotropina (GnRH). La GnRH tiene una vida media de menos de minutos. (L, T, N, G, & V, 2009)

El ciclo ovárico se divide en tres fases:

1. Fase folicular: La primera parte del ciclo ovárico, que se denomina fase folicular, es el periodo en el que se produce el crecimiento de los folículos del ovario. Esta fase es más variable y dura entre 10 días y 3 semanas.
2. Ovulación: Cuando uno o varios folículos maduran el óvulo libera el o los ovocitos durante la ovulación.
3. Fase lútea: La fase del ciclo ovárico luego de la ovulación se denomina fase lútea o luteínica o posovulatoria. El nombre proviene de la transformación del folículo roto en un cuerpo lúteo (luteus, amarillo), que lleva su nombre por su pigmentación amarillenta y sus depósitos de lípidos. El cuerpo lúteo secreta hormonas que continúan los preparativos en caso de que se produzca un embarazo. Si esto no sucede, el cuerpo lúteo deja de ser funcional después de alrededor de 2 semanas y el ciclo ovárico vuelve comenzar. (L, T, N, G, & V, 2009).

La capa endometrial del útero atraviesa su propio ciclo, el ciclo uterino, regulado por las hormonas ováricas.

1. Menstruación: El comienzo de la fase folicular en el ovario se asocia con el sangrado menstrual procedente del útero.

2. Fase proliferativa: La última parte de la fase folicular del ovario correspondiente a la fase proliferativa del útero, durante la cual se agrega una nueva capa de células al endometrio como parte de los preparativos para el embarazo.

3. Fase secretora: Después de la ovulación, las hormonas del cuerpo lúteo convierten al endometrio engrosado en una en una estructura secretora. Así la fase lútea del ovario corresponde a la fase secretora del ciclo uterino. Si no se produce embarazo, las capas superficiales del endometrio secretor se pierden durante la menstruación y el ciclo uterino vuelve a comenzar. (Alcaraz Romero, 2001).

Los ciclos ovárico y uterino están sujetos al control primario de varias hormonas:

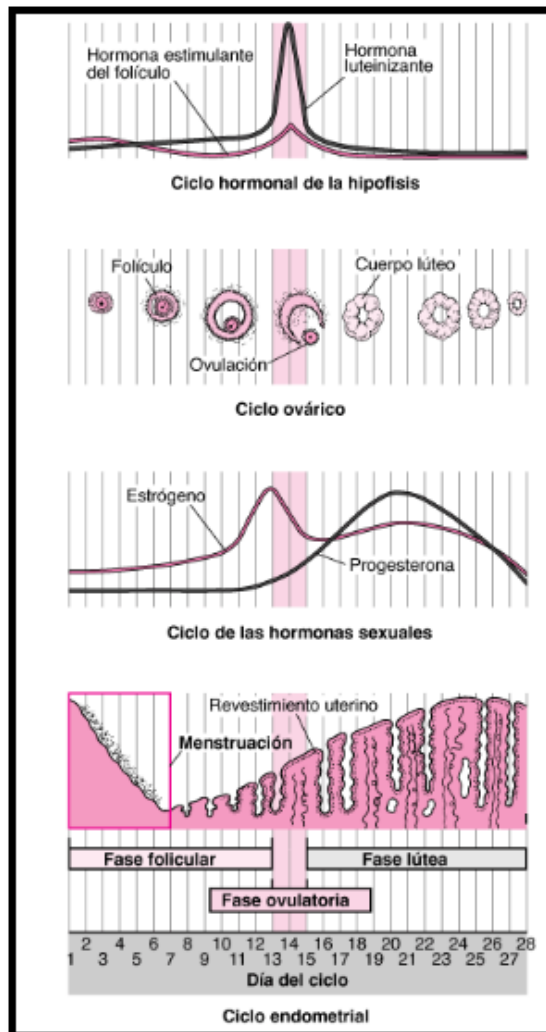
- GnRH del hipotálamo
- FSH y LH del lóbulo anterior de la hipófisis.
- Estrógeno, progesterona e inhibina del ovario.

Durante la fase folicular, la hormona esteroidea y predominante es el estrógeno. En la fase lútea predomina la progesterona pero se puede detectar cierta concentración de estrógeno. (Silverton, 2008)

Descripción del ciclo ovárico: el ciclo menstrual tiene tres fases:

- Folicular (antes de la liberación del óvulo)
- Ovulatorio (liberación del óvulo)
- Lútea (después de la liberación del óvulo) (L, T, N, G, & V, 2009)

Imagen 1. Cambios durante el ciclo menstrual



Fuente Tomado de: Ciclo menstrual, manual MDS.

El ciclo menstrual está regulado por la interacción compleja de hormonas: la hormona luteinizante, la hormona foliculoestimulante y las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona). Este inicia con una hemorragia (menstruación), que marca el primer día de la fase folicular. (L, T, N, G, & V, 2009) Cuando se inicia la fase folicular, los niveles de estrógenos y progesterona son bajos. Como consecuencia, se produce la descomposición y desprendimiento de

las capas superiores del revestimiento uterino (endometrio) y tiene lugar en la menstruación. En esta fase el nivel de hormona foliculoestimulante aumenta ligeramente y estimula el desarrollo de varios folículos de los ovarios. Cada folículo contiene un óvulo. Más tarde, en esta fase a medida que la concentración de hormona folículo-estimulante va disminuyendo, solo un folículo sigue su desarrollo. Este folículo produce estrógenos. (Schorge, 2009).

Al principio de la fase folicular, el revestimiento interno del útero (endometrio) está lleno de líquido y nutrientes destinados al futuro embrión. Sin ningún óvulo ha sido fertilizado los niveles de estrógenos y progesterona son bajos. Fase ovulatoria Esta fase comienza cuando se produce el pico de los niveles de hormona luteinizante. Esta hormona estimula el folículo dominante, que se aproxima a la superficie del ovario para finalmente romperse y liberar el óvulo. La cantidad de folículo estimulante aumenta en menor grado. La función del aumento del folículo estimulante aún no se conoce por completo. (Schorge, 2009).

La fase ovulatoria dura habitualmente entre 16 y 32 horas. Acaba con la liberación del óvulo, unas 10 a 12 horas después del aumento de la hormona luteinizante. El óvulo puede fertilizarse hasta un máximo de unas 12 horas después de su liberación. (Briden, 2019).

El aumento de la hormona luteinizante puede detectarse mediante la determinación de sus niveles en la orina, lo cual se realiza para determinar si las mujeres son fértiles. La fertilización es más probable si los espermatozoides están presentes en el sistema reproductor antes de la liberación del óvulo. La mayoría de los embarazos se producen por un coito realizado en los 3 días anteriores a la ovulación. (Briden, 2019).

En torno al momento de la ovulación, algunas mujeres experimentan un leve dolor en uno de los lados de la región inferior del abdomen. Este dolor es conocido como *mittelschmerz* (literalmente, dolor de la mitad o del medio) o dolor pélvico intermenstrual. El dolor puede durar desde unos minutos hasta algunas horas. El dolor aparece por lo general en el mismo lado del ovario que libera el óvulo, pero se desconoce su causa. El dolor precede o sigue a la rotura del folículo y puede no estar presente en todos los ciclos. (Briden, 2019).

La liberación del óvulo no tiene lugar alternativamente en uno u otro ovario, sino que parece producirse de forma aleatoria. Si se extirpa un ovario, el otro libera un óvulo cada mes. (Silverton, 2008)

Fase lútea, esta fase sigue a la ovulación, dura alrededor de 14 días (a menos que tenga lugar la fertilización) y finaliza justo antes del periodo menstrual. En la fase lútea, el folículo roto se cierra después de liberar el óvulo y forma una estructura denominada cuerpo lúteo, que secreta progresivamente una cantidad mayor de progesterona. La progesterona producida por el cuerpo lúteo prepara al útero por si se implanta un embrión. La progesterona hace que el endometrio se engrose y acumule líquido y nutrientes para alimentar a un posible embrión. La progesterona produce también el espesamiento de la mucosidad en el cuello uterino y dificulta la entrada de espermatozoides o bacterias en el útero. La progesterona provoca un ligero aumento de la temperatura corporal durante la fase lútea y hace que continúe elevada hasta que se inicie el periodo menstrual. Este aumento de la temperatura puede servir para estimar si ha ocurrido la ovulación. Durante la mayor parte de la fase lútea, el nivel de estrógenos es alto. Los estrógenos también estimulan el engrosamiento del endometrio. (Silverton, 2008).

El aumento de los niveles de estrógenos y de progesterona hace que se dilaten los conductos galactóforos de las mamas. Como resultado, estas pueden aumentar de tamaño y volverse dolorosas al tacto. Si no se fertiliza el óvulo, o si este, una vez fecundado, no se implanta, el cuerpo lúteo degenera tras 14 días, disminuyen los niveles de estrógenos y de progesterona, y comienza un nuevo ciclo menstrual. (Silverton, 2008).

Si se produce la implantación, las células que rodean al embrión en desarrollo comienzan a producir una hormona denominada gonadotropina coriónica humana. Esta hormona mantiene el cuerpo lúteo, que continúa produciendo progesterona hasta que el feto en crecimiento pueda producir sus propias hormonas. Las pruebas de embarazo se basan en la detección del aumento de la gonadotropina coriónica humana. (Knutson y McLaughlin, 2015).

De acuerdo al ciclo hormonal y los diferentes fármacos que se han establecido hasta la actualidad, se han establecido diferentes tipos de métodos de anticoncepción que le permite a la mujer escoger cuál se adapta mejor a su estilo de vida. (Schorge, 2009).

2.2.3 Tipos de Anticoncepción

La autonomía reproductiva es un derecho de las mujeres para decidir si desean o no quedar embarazadas. Si desean postergar o aplazar su embarazo porque consideran que no es el momento adecuado, lo cual pueden realizarlo mediante métodos anticonceptivos. (Gonzalez Fernandez & Fernandez Revilla, 2011).

Segun la Organización Mundial de la Salud (OMS), las adolescentes pueden usar cualquier método de anticoncepción y deben tener acceso a una variedad de opciones anticonceptivas. La edad no constituye una razón médica para negar a las adolescentes métodos como los implantes sub-dérmicos o los dispositivos

intrauterinos. La doble protección se refiere a la prevención simultánea del embarazo no deseado y de las infecciones de transmisión sexual, incluyendo VIH, SIDA. Se recomienda utilizar el condón y otro método anticonceptivo. (Gonzalez Fernandez & Fernandez Revilla, 2011).

Los métodos anticonceptivos modernos disponibles son:

- Implantes subdérmicos
- Dispositivos intrauterinos
- Inyectables
- Anticonceptivos orales
- Métodos de barrera: condón de látex masculino y condón femenino.
- Anillo vaginal
- Parche transdérmico
- Esterilización masculina y femenina. (ABECÉ sobre anticonceptivos, 2016)

Implante transdérmico: Es una pequeña varilla flexible, del tamaño de un cerillo, que se coloca por personal calificado, en el brazo debajo de la piel. Contiene hormonas similares a las que produce el cuerpo de la mujer las cuales inhiben la ovulación de la siguiente manera:

- Inhibe el pico de la secreción de LH, con lo que inhibe la ovulación. Éste es el mecanismo fundamental en la anticoncepción hormonal, tanto en la combinada como en la que solamente se emplean gestágenos. (ABECÉ sobre anticonceptivos, 2016)
- Espesamiento del moco cervical, que hace que disminuya el volumen y aumente la celularidad y la viscosidad del moco, haciendo que se convierta en un “moco hostil”. Este es el efecto más rápido en aparecer. (ABECÉ sobre anticonceptivos, 2016)

- Atrofia endometrial, provocando que el tamaño y el grosor de la mucosa endometrial no sea el adecuado para que se produzca la anidación de un óvulo fecundado. Este efecto provoca la aparición de irregularidades menstruales.
- Inhibición de la capacitación espermática.
- Disminución de la movilidad tubárica. (Gonzalez Fernandez & Fernandez Revilla, 2011).

Dispositivos intrauterinos: El DIU es un pequeño objeto que se coloca en el interior del útero, sobre el endometrio, a fin de impedir el embarazo.

Los DIU pueden ser:

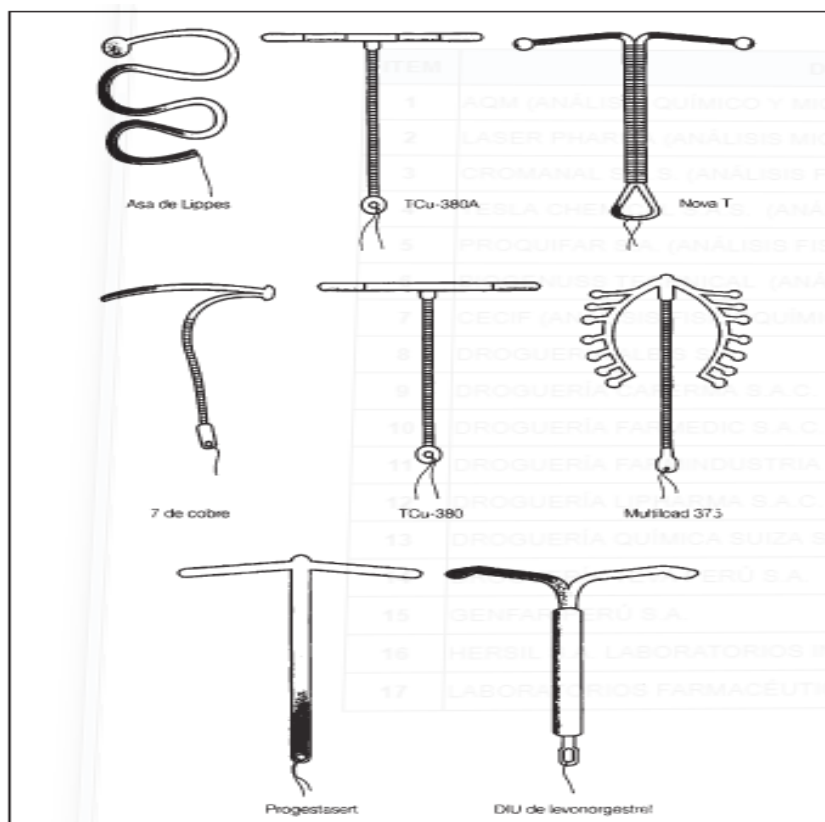
- Inertes, inactivos o no medicados, cuando están constituidos sólo por plástico.
- Activos o medicados, cuando contienen cobre, plata o algún gestágeno.

Los DIU liberadores de gestágenos tienen forma de T y disponen de un depósito que contiene el gestágeno en el vástago principal. Principalmente existen dos tipos:

- DIU liberador de progesterona (Progestasert[®]), con 38 mg de progesterona; libera 65 µg/día, dando lugar a una depleción total en unos 12-18 meses, lo que obliga a su recambio anual. No incrementa los valores plasmáticos de gestágenos. (Gonzalez Fernandez & Fernandez Revilla, 2011)
- DIU liberador de Levonorgestrel (Mirena[®]), que contiene en el vástago vertical 52 mg de Levonorgestrel; libera 15-20 µg/día; actúa no sólo como anticonceptivo local, sino que al incrementar los valores de gestágenos plasmáticos, inhibe parcialmente la ovulación, lo que permite una elevada eficacia anticonceptiva. Se estima que cada 5 años de uso debe ser sustituido, y se ha comprobado que una vez que se desea su extracción por métodos reproductivos la vuelta a la fertilidad es

extraordinariamente rápida. (Soto Blanco, Delgado Martin, & Becerra Martínez, 2013).

Imagen 2. Modelos de DIU



Fuente tomado de: DIU en atención primaria

Mecanismo de acción: La inserción de un DIU en la cavidad uterina desencadena de inmediato una respuesta inflamatoria aséptica del endometrio, con un infiltrado leucocitario endometrial, la aparición de fagocitosis de los espermatozoides y la creación de un ecosistema desfavorable para la implantación. (Soto Blanco, Delgado Martin, & Becerra Martínez, 2013).

Por otro lado, los DIU de cobre aportan a todo lo anterior un impacto bioquímico y morfológico sobre el endometrio, con la producción de prostaglandinas, la

interferencia del metabolismo del glucógeno y el aumento de estrógenos en la mucosa uterina. Además, los depósitos de cobre en el moco cervical producen de por sí una acción espermicida e impiden la capacitación espermática. (Soto Blanco, Delgado Martin, & Becerra Martínez, 2013).

Inyectables:

- Inyectables de progestágeno solo:

Cada uno de los anticonceptivos inyectables, acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y enantato de noretisterona (NET-EN) contiene un progestágeno igual a la hormona natural progesterona producida en el cuerpo de la mujer. No contienen estrógeno, por lo que pueden ser utilizados por mujeres que están amamantando y por mujeres que no pueden usar métodos con estrógeno. (Soto Blanco, Delgado Martin, & Becerra Martínez, 2013).

Se administra mediante inyección en el músculo (inyección intramuscular). La hormona se libera entonces lentamente en el flujo sanguíneo. Este método funciona fundamentalmente impidiendo la liberación de óvulos de los ovarios (ovulación). (ONU, 2011)

- Inyectables mensuales:

Los inyectables mensuales contienen 2 hormonas un progestágeno y un estrógeno iguales a las hormonas naturales progesterona y estrógeno que produce el cuerpo de la mujer; las dos hormonas pueden ser: acetato de medroxiprogesterona (AMP)/cipionato de estradiol y al enantato de noretisterona (NET-EN)/valerato de estradiol. Funciona fundamentalmente impidiendo la liberación de óvulos de los ovarios. (ONU, 2011).

2.2.4 Anticonceptivos orales con solo Progestágeno

Los anticonceptivos orales con progestágeno solo (AOPS) contienen solamente un progestágeno y ningún estrógeno.

Mecanismo de acción:

- Ejerce el efecto anovulatorio predominante
- Inhibe el desarrollo folicular
- Produce atresia por acción ovárica
- Modifica el moco cervical
- Modifica el endometrio

Para que exista un efecto anovulatorio efectivo debe haber sinergismo entre el progestágeno y el estrógeno ya que con ninguno de los dos por separado se obtendría un efecto anticonceptivo. (Mendoza Patiño, 2008).

No obstante, existen métodos hormonales de solo progestinas (orales, implantes subdérmicos, intramusculares, subcutáneos, y hasta dispositivos intrauterinos) con una alta eficiencia. La dificultad radica en que por carecer de estrógeno, el control del ciclo es pobre, y su efecto adverso principal son los ciclos irregulares que pueden ir desde un manchado o sangrado permanente hasta amenorreas. (Vásquez, Palacios, De Melo, Gómez y Loret de Mora, 2014)

2.2.5 Anticonceptivos orales combinados

Existen tres tipos de presentaciones de anticonceptivos hormonales combinados orales:

- Las que contienen dosis constantes de estrógenos y de la progestina en cada una de las tabletas o grageas.
- Las que contienen dosis variables del estrógeno y la progestina en tabletas o grageas que se administran dentro del ciclo de 21 días, se denominan

trifásicos por incluir tabletas o grageas con tres cantidades diferentes de hormonas sintéticas. (Mendoza Patiño, 2008)

- Los que contienen 28 tabletas, 24 activas monofásicas con igual dosis de estrógeno (generalmente bajas dosis de estrógeno: 15 o 20 mcg de EE) y progestina y 4 placebos.

El mecanismo de acción de los Anticonceptivos orales combinados se debe a que:

- Suprimen la ovulación
- Reducen el transporte de espermatozoides en el aparato genital superior (Trompas de Falopio)
- Modifican el endometrio para que haya menos posibilidad de implantación.

Espesan el moco cervical para impedir la penetración y el ascenso de los espermatozoides. (Vásquez, Palacios, De Melo, Gómez y Loret de Mora, 2014)

- Anillo vaginal de progesterona:

Es un método anticonceptivo de larga acción, indicado para las mujeres que amamantan y desean extender el efecto anticonceptivo de la amenorrea de la lactancia. Se trata de un dispositivo en forma de anillo que se inserta en la vagina, constituido por una mezcla de progesterona natural y silastic. La progesterona liberada de manera sostenida (aproximadamente 10 mg/ día) a lo largo de 90 días difunde a través de las paredes vaginales y alcanza la circulación general. Actúa inhibiendo la ovulación y modificando el moco cervical para inhibir la penetración espermática. (Cravioto, 2016).

- Parche transdérmico:

Como su nombre lo indica consiste en un sistema que se adhiere a la piel desde el cual se libera la hormona en forma sostenida y paulatina hacia el torrente sanguíneo. Es cómodo y fácil de administrar y no se desprende con el agua. La caja

contiene 3 parches que se cambian cada 7 días intercalando una semana de descanso. Contiene etinil estradiol y norelgestromín como progestágeno. (Montero V., 2010).

- Esterilización masculina y femenina:

No es un método de anticoncepción aprobado para las adolescentes y adultas jóvenes, pues es permanente e irreversible, y a estas edades comienza la vida reproductiva de la mujer. Excepcionalmente, puede recomendarse en estas etapas de la vida, ante la presencia de discapacidad mental o física o enfermedades invalidantes de transformación más genética, contando siempre con la previa autorización del interesado de sus progenitores o tutores. (Cruz, Yanes, Isla, Hernández y Velasco, 2007).

Es un procedimiento habitualmente quirúrgico, el procedimiento en la mujer consiste en ligar y/o seccionar la trompa uterina el que actualmente puede ser realizado por vía laparoscópica. En el varón consiste en la ligadura y/o disección de los conductos deferentes o vasectomía que puede ser realizado de forma ambulatoria. (Montero, 2010).

2.2.6 Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos

El profesional en salud (Químico farmacéutico) debe dar a los pacientes toda la información sobre los distintos métodos anticonceptivos que existen; con el fin de facilitar al paciente y a su pareja que tomen la decisión que sea más adecuada en función de su situación, experiencias previas y valores. (Soriano Fernández, Rodenas García y Moreno Escribano, 2010).

Las condiciones para elegir el método idóneo van a depender por una parte de la mujer y/o la pareja y por otro lado del método de planificación. El profesional en

salud debe realizar una anamnesis y exploración básica con el fin de realizar una adecuada elección del método anticonceptivo (Soriano, Rodenas y Moreno, 2010).

Anamnesis:

- Descartar contraindicaciones
- Valorar factores de riesgo cardiovascular (tabaco, obesidad, diabetes, dislipemias, hipertensión arterial) u otro tipo de patologías como migraña.
- Investigar antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o tromboembolismo venoso en familiares directos menores de 50 años.
- Conocer antecedentes patológicos y antecedentes obstétricos.
- También es útil conocer experiencias previas con distintos métodos. (Soriano, Rodenas y Moreno, 2010).

Exploración:

- Control de tensión arterial.
- Control peso, talla e índice de masa corporal (IMC)
- Inspección de piel (valorar hirsutismo, acné, etc) y exploración mamaria.
- Exploración ginecológica (citología) integrada en las actividades preventivas. (Soriano Fernández, Rodenas Garcia, & Moreno Escribano, 2010).

Factores dependientes del método:

- Eficacia: la capacidad de un método anticonceptivo para evitar una gestación se mide habitualmente con el índice de Pearl, que se define como el número de embarazos que presentarían teóricamente 100 mujeres que utilizarán el mismo método anticonceptivo durante un año. Se denomina eficacia teórica a la que se obtiene con el uso perfecto de cualquier método anticonceptivo, efectividad o eficacia real a la que se obtiene en condiciones normales de uso.

- Seguridad: viene condicionada por la capacidad del método de no producir efectos indeseados sobre la salud de la persona que lo utiliza.
- Facilidad o complejidad de uso es muy importante asegurarse que la paciente comprenda el adecuado uso el anticonceptivo.
- Reversibilidad: es la recuperación de la capacidad reproductiva al interrumpir un método anticonceptivo (Soriano, Rodenas y Moreno, 2010).

La Organización Mundial de la Salud ha entregado las recomendaciones a la hora de seleccionar un método anticonceptivo las cuales son:

- No hay restricción a los métodos anticonceptivos, se pueden usar en cualquier circunstancia.
- Las ventajas de usar el método generalmente superan los riesgos de usarlo; habitualmente se pueden usar
- Los riesgos normalmente superan las ventajas; no se recomienda su uso, salvo si no hay otros métodos disponibles otros métodos mejores, y por supuesto requiriendo un seguimiento más cuidadoso.
- Su uso representa un riesgo inaceptable para la salud; no debe usarse bajo ningún concepto (Soriano Fernández, Rodenas Garcia, & Moreno Escribano, 2010).

La eficacia de la anticoncepción de emergencia se define como el número de embarazos observados después del uso del anticonceptivo de emergencia, dividido por el número estimado de embarazos que se producirán sin el uso del anticonceptivo de emergencia cuando esta proporción se resta 1 resulta la fracción de prevención (Vargas Hernández, Ferrer Arreola, Tovar Rodríguez, & Macías Heredia, 2016).

2.3 LEVONORGESTREL

Dado que la intención de este estudio es analizar las reacciones adversas por consumo del Levonorgestrel (LNG), a continuación, se van a presentar algunas características fundamentales del medicamento. Para empezar, el LNG hace parte de los métodos anticonceptivos hormonales de emergencia que son utilizados en los días posteriores (máximo 72 horas después) de una relación sexual que no se ha asumido con una buena protección de otros métodos anticonceptivos y que puede provocar un embarazo no deseado. Croxatto y Ortíz mencionan que este medicamento fue lanzado en agosto de 1999 en Estados Unidos y su uso se ha venido regulando desde el 2000 en diferentes lugares del mundo como Canadá, Reino Unido, Europa y América Latina. Actualmente se encuentra disponible en más de 100 países como un medicamento de venta libre, aunque requiere receta en aproximadamente más de 30 países (Sarkar, 2003).

Este medicamento también se usa en los casos en los que se ha tenido una relación sexual no consensuada y se quiere evitar el riesgo de embarazo. Es necesario aclarar también que el LNG no previene el contagio de ETS pues su acción únicamente busca inhibir la fecundación. Siempre y cuando no se produzca una ingesta continua y habitual, el LNG no representa ningún riesgo para la salud de los pacientes. De acuerdo con Sarkar (2003) los Anticonceptivos de Emergencia se componen de píldoras de progestina que contiene 0,74 mg de LNG y píldoras combinadas compuestas por 0,5 mg de LNG y 0,1 mg de etinil estradiol, conocido como Método de Yuzpe (p. 58). Particularmente el LNG es un derivado de la 19-nortestosterona que imita los efectos de las hormonas naturales. (Sarkar, 2003).

Se considera que la efectividad de este medicamento es mayor si se toma en un plazo de 72 horas o tres días, aunque se considera que esta va disminuyendo conforme va pasando el tiempo. Debido a sus posibles efectos secundarios como

el vómito, si se producen en el plazo de 3 horas después de la ingesta, se recomienda repetir una dosis, o tomar una de reemplazo. (Croxatto y Ortíz, 2004).

De acuerdo con la OMS (2005), el LNG actúa en unión con la globulina en 50% y la globulina encargada de transportar hormonas sexuales (SHBG) en un 47,5%, el 2,5% actúa como un esteroide libre. Una vez se ha procesado dentro del cuerpo, el medicamento se excreta como metabolitos tanto en la orina como en las heces, siguiendo un comportamiento similar al del metabolismo de los esteroides. Tanto su eficacia como acción en el cuerpo lo han convertido en un AE de gran prestigio y se considera que es tolerado por una gran número de mujeres (Croxatto y Ortíz, 2004).

El nombre del medicamento es: Levonorgestrel STADA 1,5mg comprimido EFG y su composición cualitativa y cuantitativa consta de 43,3 mg de lactosa de monohidrato. La lista de excipientes del LNG es: celulosa microcristalina, Lactosa monohidrato, Poloxámero 188, Croscarmelosa sódica y Estearato de magnesio. Su presentación es en forma de comprimidos que tienen forma redonda y color blanco y cuyo diámetro aproximado es de 6 mm Su consumo se hace vía oral y es un tratamiento que consta de una única toma del comprimido. Es recomendable que las mujeres conozcan las reacciones que se pueden producir por el contacto con otros medicamentos, generalmente inductores de enzimas por un tiempo de al menos las últimas 4 semanas antes de la ingesta. Sin embargo, la toma del LNG no supone ningún riesgo para la efectividad de los otros métodos anticonceptivos. El LNG actúa en tres niveles: el primero relacionado con la migración espermática. Así, se ha determinado su acción sobre las células mucosas que se encuentran en el cuello uterino, de manera que altera su mecanismo de secreción, tornándose viscoso lo que dificulta el paso de los espermatozoides a través del moco cervical; es decir, desde el cuello del útero hasta el óvulo si se administra a las pocas horas de la relación sexual no consensuada o sin protección. Las migración de los

espermatozoides es fundamental dentro del proceso de fecundación y a través de la acción del LNG se dificulta a tal punto que puede inhibirlo (Pinzón y López, 2017).

El segundo es el efecto relacionado con el endometrio. De acuerdo con Pinzón y López (2017), algunos estudios sugieren que el LNG puede actuar sobre el endometrio de manera que interfiere con la implantación del embrión, aunque no se ha determinado de manera clara cuáles son sus mecanismos de acción a nivel celular y molecular dentro de la receptividad endometrial. Finalmente, se habla de su acción sobre el proceso ovulatorio siempre y cuando se haga la ingesta en días que no correspondan a la fase folicular y antes de la ovulación, pues interfiere con la descarga preovulatoria de gonadotrofinas de la hipófisis. Es decir que el resultado es que el óvulo no sale del ovario y por lo tanto, no se encuentra con el espermatozoide, provocando que no haya formación del embrión; Así, de igual manera que con los MAE, los mecanismos de acción del LNG son: antes de la fecundación: inhibe o retrasa la ovulación; altera el endometrio a nivel estructural y bioquímico dificultando el paso de los espermatozoides hacia el óvulo; y altera la secreción cervical, espesando la consistencia del moco cervical. Postfecundación el LNG actúa en la preimplantación pues altera la motilidad de las trompas; peri-implantación pues provoca cambios endometriales que dificultan la implantación del embrión; y postimplantación pues genera una inferencia con el cuerpo lúteo (Pinzón y López, 2017).

2.3.1. Epidemiología

De acuerdo con la OMS (2018) a nivel internacional un grupo de investigación de origen norteamericano al realizar una investigación en 105 países en marzo de 2018 pudo establecer que casi la mitad de los embarazos (44%) que se dieron en los años 90 fueron no deseados lo que significa un amplio margen que puede resultar preocupante frente al cuidado de la salud sexual de las mujeres y hombres del

mundo. Esto se debe considerar de acuerdo a lo que significa un embarazo que no ha sido planeado y que no quiere ser llevado a cabo a nivel de la salud física y mental de las mujeres. En efecto, llevar este tipo de embarazos puede darse de dos maneras: una plena aceptación del embarazo y el cuidado del niño por nacer o una negación constante y sentimientos negativos que se relaciona con la imposibilidad de mantener un niño. (OPS/OMS, 2018)

Este estudio además reveló que en el año 2018 se encontró que uno de los puntos más altos con embarazos no deseados en el mundo se daba en la zona del Caribe, dado que 116 de 1000 mujeres embarazadas eran inducidas al aborto, caso contrario a la situación en Europa dado que la tasa era de 24 por cada 1000 mujeres embarazadas. De nueva cuenta unas cifras que resultan alarmantes para el cuidado de la salud de las mujeres que deben asumir un embarazo que no quieren y que acuden a servicios de aborto, muchas veces clandestinos donde se expone su salud de manera riesgosa. Para la OMS (2018), el estudio indicó que el promedio en el mundo era 62 embarazos no deseados por cada 1000 mujeres.

De igual manera, recientemente en el informe entregado por el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) en octubre de 2018, se dijo que 62 de cada mil jóvenes entre 15 y 19 años en Latinoamérica han quedado embarazadas, lo que establece una tasa de 44 por cada mil adolescentes embarazadas a nivel mundial. (AFP, 2018). Ahora, el embarazo en la adolescencia representa una serie de problemáticas que van desde lo económico hasta la desinformación acerca de los métodos anticonceptivos y las malas prácticas de cuidado de la salud sexual y reproductiva. Esto es sin duda una problemática social que requiere de una mayor atención, en la medida en la que los jóvenes empiezan a tener una vida sexual activa desde edades tempranas y no existe ningún acompañamiento acerca de los cuidados necesarios para tener hábitos saludables. Parte de este problema nace de

los prejuicios y la prohibición que persisten sobre la sexualidad, pues no se establecen estrategias efectivas para una educación sexual suficiente para los jóvenes.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente y cada una de las intervenciones e investigaciones a nivel mundial que han tenido lugar alrededor de los tópicos de esta investigación, se ha podido puntualizar que una de las políticas más efectivas para disminuir el número de embarazos en niñas menores de edad, es la combinación de una educación sexual completa e íntegra y permitirles a ellas un acceso a toda la información sobre métodos anticonceptivos. (AFP, 2016)

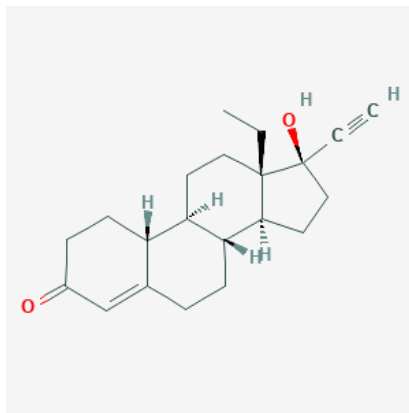
Es más, en América Latina a mediados del año 2014, fallecieron alrededor de 1900 mujeres entre los 15 y 24 años por problemas de salud presente durante el embarazo, adicionalmente, se estableció que las muertes se duplican en madres que estaban sobre los 15 años de edad (OPS/OMS, 2018). Esto se debe ya sea a un deficiente cuidado de las condiciones de embarazo, pero también hacia los intentos que se hacen para abortar y que no necesariamente son seguros o legales.

En Colombia, el embarazo en la adolescencia desde de los años 70 se consideró como una “problemática social y de salud pública”, ya que se hizo muy común ver a gran parte de la población joven asumiendo un embarazo que no corresponde necesariamente a la edad de maduración biológica y mental de las mujeres. Un adolescente de 19 años según Profamilia (Entidad especializada en salud sexual y salud reproductiva que ofrece servicios médicos, educación y venta de productos a la población colombiana) en estado de embarazo adquiere un riesgo para su salud vida o el feto, dado que en Colombia se evidenció que la segunda causa de muerte en mujeres entre 15 y 19 años de edad está precedida por complicaciones en el embarazo (Género, 2016).

Asimismo en Colombia según un estudio realizado por el DANE (Entidad responsable de la planeación, levantamiento, procesamiento, análisis y difusión de las estadísticas oficiales de Colombia) en el año 2015 nacieron entre 17 niños/niñas diariamente de mujeres menores de edad entre los 10 y 14 años, por lo cual un embarazo en este rango de edad, está relacionado con una violación a los derechos humanos, dado que se pone en riesgo la posibilidad de que este menor pierda el derecho a la educación, salud y autonomía que están garantizados en tratados internacionales como lo es la convención sobre los derechos del niño (Género, 2016). La realidad resulta abrumadora si se piensa en que muchos de estos casos surgen como consecuencia de violencia sexual, especialmente en zonas rurales y en población desfavorecida que no recibe la atención necesario y los contextos sociales y culturales todavía se mantienen en la desinformación frente a los métodos de anticoncepción.

La importancia de tener un acceso a la información sobre métodos de anticoncepción es vital ya que el porcentaje de embarazos no deseados terminan en un procedimiento médico como lo es el aborto o en la búsqueda de métodos seguros para interrumpir el embarazo como es el uso de misoprostol u otras técnicas que pueden resultar poco seguras para la población (Género, 2016).

2.3.2 Propiedades Físicoquímicas



Fuente: PubChem open chemistry database, 2019.

Nombre químico: Levonorgestrel.

Fórmula molecular: $C_{21}H_{28}O_2$

Peso Molecular: 312.453 g/mol.

Punto de fusión: 240 °C

Solubilidad: Muy soluble en agua, poco soluble en etanol, cloroformo y dioxano.

Rotación óptica: -324

Tomado de "PubChem open chemistry database".

2.3.3 Farmacocinética

El Levonorgestrel se une a los receptores de progesterona y estrógenos. Las células diana incluyen el tracto reproductor femenino, la glándula mamaria, el hipotálamo y la hipófisis. Una vez unidos al receptor, las progestinas como el Levonorgestrel disminuirán la frecuencia de liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo y atenuarán la oleada de LH (hormona luteinizante)

preovulatoria (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

Los principales sitios de acción de Levonorgestrel son:

Receptores de progesterona: Las hormonas esteroides y sus receptores están implicados en la regulación de la expresión génica eucariótica y afectan la proliferación y diferenciación celular en los tejidos diana. Dependiendo de la isoforma, el receptor de progesterona funciona como un activador o represor transcripcional. El Levonorgestrel actúa como agonista de los receptores de progesterona (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

Isoforma A: represor transdominante dependiente del ligando de la actividad transcripcional del receptor de la hormona tiroidea, incluida la represión de su isoforma B, MR y ER. La actividad transrepresina puede involucrar el reclutamiento del corepresor NCOR2 (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

Isoforma B: activador transcripcional de varios promotores dependientes de progesterona en una variedad de tipos de células (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

Isoforma 4: aumenta el potencial de la membrana mitocondrial y la respiración celular tras la estimulación con progesterona (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

3-oxo-5-alpha-steroid-4-dehydrogenase 1: Convierte la testosterona en 5-alfa-dihidrotestosterona y progesterona o corticosterona en sus correspondientes 5-alfa-3-oxosteroides. Juega un papel central en la diferenciación sexual y la fisiología androgénica. El Levonorgestrel inhibe la acción de la enzima 3-oxo-5-alpha-steroid-

4-dehydrogenase 1 (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

Receptor de andrógenos: Son factores de transcripción activados por ligando que regulan la expresión de genes eucarióticos y afecta la proliferación y diferenciación celular en los tejidos diana. La actividad del factor de transcripción está modulada por proteínas coactivadoras y corepresoras unidas como ZBTB7A que recluta NCOR1 y NCOR2 a los elementos de respuesta androgénica / ARE en los genes diana, regulando negativamente la señalización del receptor de andrógenos y la proliferación celular inducida por andrógenos; el Levonorgestrel actúa como agonista de estos receptores (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

En cuanto a la absorción el Levonorgestrel no está sujeto a efecto de primer paso, y es prácticamente 100% biodisponible, el metabolismo se realiza por vía hepática, y su unión a proteínas es de 55%. Alrededor del 45% de Levonorgestrel y sus metabolitos se excretan en la orina y aproximadamente el 32% se excretan en la heces, principalmente como conjugados de glucurónido (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

La concentración de la dosis letal 50 DL50 es de >5000 mg/Kg por vía oral en ratas (Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions, 2010). El Levonorgestrel es metabolizado por reducción de la función cetona en el carbono 3 y por hidroxilación en los carbonos 2 y 16. La eliminación es predominantemente renal y en menor medida biliar (Savari, 2007).

Las reacciones adversas detectados fueron alteraciones menstruales y diversos síntomas. Entre estos últimos, se observaron náuseas, vómitos, mareos, fatiga, cefaleas, hipersensibilidad mamaria y dolor abdominal. (Savari, 2007).

La incidencia de náuseas va de aproximadamente 15 a 25%. La fatiga, mareos, cefalea, dolor abdominal e hipersensibilidad mamaria aparecen en 10 a 15% de los casos. La incidencia de vómitos va de 1 a 6%. No se recomienda como regla general la administración preventiva de antieméticos. Si hay vómitos dentro de las cuatro horas posteriores a una dosis, debe repetirse la toma (Savari, 2007).

Croxatto y Ortíz (2004) mencionan adicionalmente las siguientes propiedades farmacocinéticas: la absorción en primer lugar, el LNG es administrado por vía oral y su absorción se da de manera rápida casi por completo. Su biodisponibilidad es casi del 100% de la dosis que es administrada. El producto dura dentro del organismo un aproximado de 43 horas. Su concentración plática máxima es de 40 nmol/L aproximadamente y alcanza las 3 horas una vez se ha ingerido. Respecto a su *distribución* se tiene que el LNG se une con la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB), como se mencionó anteriormente en un 65% aproximadamente, y solo el 1,5% se comporta como esteroide libre. Adicional a esto, alrededor del 0,1% de la dosis puede pasar al niño a través de la lactancia lo que no representa realmente un riesgo para su salud.

En cuanto a su *biotransformación*, el LNG no se excreta de manera inalterada, sino que en forma de metabolitos. Como se mencionó, el LNG se transforma de la misma manera que los esteroides y por lo tanto el órgano encargado de su procesamiento de hidroxilado es el hígado (40-50%) y el riñón (60-80%). Finalmente, su *eliminación* en forma de metabolitos se da en la orina y las heces como conjugados de glucurónido. Alberta Innovates-Health Solutions, 2010).

2.3.4 Farmacodinamia

El Levonorgestrel es una progestina o una forma sintética de la hormona sexual femenina de origen natural, la progesterona. En el ciclo menstrual normal de la mujer, un óvulo madura y se libera de los ovarios (ovulación). El ovario produce progesterona, impidiendo la liberación de más óvulos y preparando el revestimiento de la matriz para un posible embarazo. Si se produce el embarazo, los niveles de progesterona en el cuerpo se mantienen altos, manteniendo el revestimiento de la matriz. Si no se produce el embarazo, los niveles de progesterona descienden, dando como resultado un periodo menstrual. El levonorgestrel engaña al cuerpo para que piense que la ovulación ya se ha producido. Glasier (2010).

El mecanismo principal de acción del LNG consiste en retrasar o eliminar la ovulación a través de un proceso que busca eliminar el pico de la hormona de luteinización (LH). Esto solo se da si la administración se da antes de la aparición y76 de esta hormona, pues no tendría efecto si se ha iniciado ya el ciclo. De acuerdo con Glasier (2010), se ha encontrado que la ingesta de LNG ha evitado un porcentaje del 65% al 85% de embarazos no deseados, aunque su efectividad disminuye al pasar más tiempo a partir de la relación sexual.

Se ha estudiado la incidencia de factores como el peso corporal sobre la eficacia de los métodos de anticoncepción de emergencia, aunque no se ha llegado a resultados concluyentes. Adicional a esto y como se ha mencionado de manera reiterada, las dosis recomendadas no representan por sí mismas un riesgo para la salud ni incidencias en la coagulación, metabolismo de lípidos y de carbohidratos en las personas. Glasier (2010).

2.3.5. Regulación en Colombia

En Colombia, la Norma vigente sobre anticoncepción para hombres y mujeres (Resolución 769 de 2008 y 1973 de 2008) indica la obligatoriedad de los servicios

de salud de ofrecer información en anticoncepción, suministrar el método anticonceptivo que más se ajuste a las necesidades y brindar el seguimiento de su uso, para que las personas o parejas puedan ejercer el derecho a decidir libre y responsablemente si quieren o no tener hijos, así como su número y el espaciamiento entre ellos.

La anticoncepción ha demostrado su eficacia en la disminución de la mortalidad materna, dado que previene los embarazos de alto riesgo; el uso de métodos anticonceptivos modernos permite el ejercicio seguro de la sexualidad tanto de hombres como de mujeres. Las mujeres pueden postergar o evitar un embarazo cuando así lo deseen, ejerciendo su derecho fundamental a la autonomía reproductiva. (Ministerio de Salud y protección social, 2019).

En Colombia, las políticas que se han desarrollado en torno a la salud sexual y reproductiva garantizan el derecho de las personas a la información y a una atención de calidad que incluye: consulta de anticoncepción, consejería y entrega de métodos anticonceptivos modernos (Ministerio de Salud y protección social, 2019). La anticoncepción de emergencia puede ser solicitada en el servicio de salud, en consulta prioritaria o en servicio de urgencias (Resolución 1973 de 2008). El trato del proveedor a la mujer que solicita el servicio debe ser respetuoso y abierto a escuchar sus inquietudes y experiencias, evitando cualquier juzgamiento por el servicio solicitado.

Los esquemas de anticoncepción de emergencia disponibles son:

- **Yuzpe o régimen combinado:** píldoras que contienen altas dosis de dos derivados hormonales y que se toman dentro de las 72 horas (3 días) siguientes a la relación sexual sin protección, seguidas de dos tabletas 12 horas más tarde. El profesional de salud debe ser quien indique la dosis adecuada en cada caso.

- **Régimen de solo progestinas:** píldoras que contienen solo Levonorgestrel (dos tabletas de 750 µg). Se toman dentro de las 120 horas (tres días) siguientes a la relación sexual sin protección. No es un método abortivo, ya que su acción ocurre antes de la implantación del óvulo en el endometrio.
- **Dispositivo intrauterino (DIU) o T de Cobre:** Puede ser usado hasta el quinto día (120 horas) después de la relación sexual de riesgo. Método adecuado para las mujeres que deseen continuar su uso.
- **Acetato de ulipristal** (hasta el quinto día o 120 horas después de la relación sexual de riesgo). Evita el embarazo en el 98% de los casos (Ministerio de salud y protección social, 2019).

A la fecha se encuentran registrados en la página del INVIMA 9 registros sanitarios entre medicamentos y dispositivos médicos que tienen como principio activo Levonorgestrel, de los cuales 23 se encuentran vigentes, 4 en trámites de renovación y los demás cancelados; se encuentran aprobados bajo la modalidad de fabricar y vender e importar y vender (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos "INVIMA", 2019).

2.3.6. Reacciones y vigilancia de eventos adversos

De acuerdo con Pinzón y López (2017), las reacciones adversas del uso de los métodos anticonceptivos de emergencia parten de un mal uso en la medida en la que se hace un uso regular de los medicamentos cuando en realidad se recomienda acudir a ellos únicamente en casos de extrema necesidad. Esto no significa sin embargo que se trate de medicamentos perjudiciales para la salud, sino que de acuerdo a su acción en el organismo, su uso solo se recomienda una vez o dos al años.

Como se ha mencionado anteriormente, la dosis de LNG es justa y precisa para el propósito que cumple y no debe presentar ninguna alteración secundaria que signifique una alteración mayor en el cuerpo, aunque esto va a depender de la

situación de cada persona. Dentro de las reacciones más comunes se encuentran las alteraciones en el ciclo menstrual, migraña, mareo, vómito, dolor abdominal y cervical, fatiga y sensibilidad mamaria. Dentro de los más severos se pueden encontrar complicaciones en los ovarios, sangrado o incluso depresión, debido a la alteración hormonal (Pinzón y López, 2017). Las reacciones adversas más frecuentes son el mareo, la cefalea, las náuseas, el dolor abdominal en la parte inferior, dolor mamario al contacto, retraso de la menstruación, hipermenorrea, hemorragias y cansancio; en cambio, son frecuentes aunque en menor medida la diarrea y los vómitos. Estos transitorios se definen como leves y transitorios aunque son muy frecuentes en las usuarias que acceden a este tipo de anticonceptivos. Aquí se reitera que los trastornos más graves se pueden presentar generalmente tras la toma repetida y período de tiempo cercano una toma de la otra.

Hay que tener en cuenta que en cuanto a los cambios en el ciclo menstrual, todo va a depender del momento de ingesta del medicamento. Por ejemplo, si el LNG se tomara antes de la ovulación de la mujer de acuerdo con su ciclo, lo que se generará es que de acuerdo a la alta concentración de progestágeno presente en el medicamento se puede dar un sangrado por privación de la hormona unos días después de la dosis (al menos en los siguientes 7 días), por esto es común que se dé un pequeño sangrado al acudir a este tipo de anticonceptivos de emergencia o pequeñas molestias (Pinzón y López, 2017).

Otro de los casos que se pueden presentar son los embarazos ectópicos que suceden cuando el óvulo es fecundado fuera del útero, particularmente en las Trompas de Falopio. Estos casos representan aproximadamente el 2% de todos los casos de embarazos ectópicos reportados, por lo que es una situación poco común. Es importante por tal motivo que la mujer acuda a un chequeo médico para tratar los posibles efectos secundarios, pero también para llevar un control de su ciclo menstrual después de la toma de un anticonceptivo de emergencia. Esto se recomienda especialmente en los casos en los que las molestias persistan por más

de 3 días y si hay un dolor abdominal severo o incluso si hay un sangrado irregular (Pinzón y López, 2017).

Hay que tener en cuenta también que los efectos se pueden dar de acuerdo a la información de cada paciente. De esta manera, Croxatto y Ortiz (2004) recomienda entonces que se indague acerca de la historia clínica, pues se reconocen los siguientes factores de riesgo: personas con antecedentes de salpingitis y embarazos ectópicos, personas con insuficiencia hepática grave, también las personas que tienen riesgo de sufrir tromboembolia por antecedentes personales o familiares, de la misma manera, las personas que tienen síndromes graves de malabsorción como la enfermedad de Crohn, pues la eficacia del medicamento puede disminuir notoriamente. Adicional a esto también se han encontrado resultados de cierta intolerancia en la medida en la que el medicamento está compuesto por lactosa como se mencionó en su fórmula, así, los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa e insuficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa o galactosa, entre otros, pueden presentar inflamación abdominal o síntomas asociadas a este tipo de intolerancia, aunque su concentración en realidad es bastante poca. Los cambios hormonales y menstruales pueden producir eventos adversos también si se asume el riesgo de tomar más de una vez el LNG durante un mismo período menstrual debido a la gran carga hormonal, por lo cual se pueden producir incluso episodios tromboembólicos. Como garantía de la calidad de los medicamentos que son puestos a la venta a la población mundial, se han establecido una serie de protocolos para el cuidado y la vigilancia de los posibles eventos adversos que se pueden presentar en diferentes casos para evitar cualquier tipo de riesgo sobre la salud de los pacientes. Estos mecanismos de control les brindan la seguridad a los consumidores de que los medicamentos a los que acceden no van a vulnerar su salud de ninguna manera. De esta manera, se han establecido los siguientes mecanismos:

- Programa mundial de farmacovigilancia de la OMS:

En 1968 se puso en marcha el programa de la OMS de vigilancia farmacéutica internacional con la idea de aglutinar los datos existentes sobre las reacciones adversas a los medicamentos. En principio se trataba de un proyecto piloto implantado en 10 países que disponían de un sistema de notificación de reacciones adversas. Desde entonces la red se ha ido ampliando considerablemente, a medida que países de todo el mundo se iban dotando de centros nacionales de farmacovigilancia para registrar las reacciones adversas a los medicamentos. El centro colaborador de la OMS analiza los informes contenidos en la base de datos con el objeto de: reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas o gravedad de algún medicamento, evaluar los peligros, investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces (Organización Mundial de la Salud "OMS", 2004).

El acceso a esta gran plataforma es libre y gratuito de manera que es un recurso valioso para la población interesada en conocer casos específicos sobre algún medicamento en particular. Se espera que el uso de estos datos disminuya las situaciones de riesgo en el uso de medicamentos, y que las personas estén cada vez más informados respecto a su salud.

- UMC (Upsala Monitoring Center)

La UMC se creó en 1978 para apoyar el programa de la OMS, para el control internacional de medicamentos. Comenzó a funcionar como respuesta global a la tragedia de la tadalomía. El propósito fue recopilar información sobre los efectos adversos de los medicamentos de tantas fuentes como sea posible en todo el mundo, para garantizar que no se pasen por alto los primeros signos de posible peligro de los medicamentos. Desde entonces la conciencia de la necesidad de la farmacovigilancia se ha extendido en la mayoría de los países del mundo. Todo esto contribuye al impulso para proteger a los pacientes de cualquier daño y para ayudar

a los pacientes y profesionales de la salud a tomar decisiones terapéuticas acertadas (Uppsala Monitoring Centre, 2019).

- VigiBase®:

Es la única base de la Organización Mundial de la Salud de informe de seguridad de casos individuales. Es la base de datos más grande de su tipo en el mundo, con más de 19 millones de informes de presuntos efectos adversos de medicamentos, presentados, desde 1968, por los países miembros del programa de la Organización Mundial de la Salud para el control internacional de medicamentos (VigiBase, 2019).

- VigiAccess:

Esta base de datos permite navegar y ver datos sobre posibles efectos secundarios de diversos medicamentos (también conocidas como sospechas de reacciones adversas de medicamento (ADR)). Todos los datos contenidos en esta base de datos provienen de VigiBase®, la base de datos globales para ADR de la organización mundial de la salud, mantenida por el Centro de Monitoreo Uppsala. La base de datos VigiAccess contiene informes de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, los llamados informes de seguridad de casos individuales, recopilados por las autoridades nacionales de medicamentos en más de 110 países y abarcan más de 100.000 productos medicinales diferentes; por lo tanto esta base de datos es un repositorio de los informes de seguridad de los casos individuales provistos para la VigiBase® (WHO collaborating center for International Drug Monitoring, 2019).

2.3.7. Factores necesarios para el estudio de causalidad

Como parte de la autonomía y la libertad de las personas, los métodos conceptivos representan una amplia variedad de alternativas para el cuidado de la salud sexual. Es deber de los médicos profesionales brindar la información adecuada para tomar una decisión acorde con las necesidades de cada organismo y la evaluación de los posibles efectos adversos que se puedan presentar de acuerdo a la composición

biológica y hormonal de cada persona. Las reacciones adversas están clasificadas también de la siguiente manera: Definidas, probables, posibles y condicionales. Y para establecer una correcta aplicación de cada uno de los métodos mencionados es importante conocer aspectos relacionados con el paciente y tener información completa del caso clínico en cuestión (Castells Molina & Hernández Pérez, 2007).

Por tal motivo, es necesario que la mujer tenga un seguimiento adecuado de su información clínica para adoptar el método más favorable y reconocer su uso adecuado. Es así como se recomienda tener en cuenta la siguiente información del paciente:

Imagen 3. Factores necesarios para el estudio de causalidad

<p>Paciente Edad Sexo Condición clínica Experiencias anteriores con el medicamento Otras enfermedades/factores ambientales (causas alternativas)</p>
<p>Medicamentos Medicamentos sospechosos y todo el resto de medicamentos en tratamiento Dosis Confirmación de la administración del medicamento antes del hecho clínico</p>
<p>Efecto adverso Tiempo de latencia entre la administración del medicamento y el efecto adverso Descripción completa del efecto adverso Características del efecto adverso tras la suspensión del mismo Características de la puesta en contacto con el medicamento si las hubiera</p>

Fuente: Castells y Hernández, 2007.

Respecto a la información del paciente se deben conocer datos básicos como la edad, el sexo, su condición e historia clínica, sus experiencias con otros medicamentos y enfermedades. En cuanto a los medicamentos, el médico debe

indagar respecto a las posibles interacciones que puedan alterar la efectividad del medicamento así como su acción dentro del organismo. Finalmente, se le debe brindar a los pacientes los recursos necesarios para que sepa qué hacer antes la presencia de efectos adversos, cuándo se debe consultar ante el médico y protocolo que debe seguir para evitar consecuencias mayores. (Castells Molina & Hernández Pérez, 2007).

3. METODOLOGIA

Se realizó una investigación de enfoque descriptivo de corte transversal teniendo en cuenta que el fin del estudio se fundamenta en establecer la prevalencia de los efectos adversos producidos al administrar Levonorgestrel, se realizó un análisis estadístico de los datos recolectados; teniendo como base, fuentes de información para caracterizar el nicho de mercado como la plataforma *Vigiaces* de la organización mundial de la salud con el fin de evaluar las reacciones adversas e intoxicaciones que se pueden producir al administrar los anticonceptivos orales.

Este estudio se fundamenta en un paradigma cualitativo desde el cual se plantea un alcance descriptivo y analítico que permita hacer una triangulación entre la teoría y los resultados obtenidos a través de la recolección de la información. Es importante mencionar entonces que el estudio se hace con el propósito de conocer las reacciones adversas reportadas por el uso del LNG, para poder proyectar un análisis sobre El uso de este tipo de Anticonceptivos de Emergencia y plantear unas posibles recomendaciones que se pueden hacer para fomentar la información

adecuada a las mujeres que acceden a este tipo de anticonceptivos ya sea por una relación sexual no consensuada o por una mala protección durante esta.

De acuerdo con Campos y Sosa (2011), el análisis parte tanto desde la identificación como desde la comprensión de las partes que componen un todo, es decir, de la situación problemática que se quiere estudiar. Esta descomposición permite no solo identificar las partes de un fenómeno, sino también reflexionar acerca de las relaciones que existen entre dichas partes. Por eso en primer lugar se habla de un momento exploratorio y descriptivo que permita, por ejemplo, entender cada una de las características que tiene el medicamento y su acción sobre el organismo para inhibir la fecundación.

Tomando esto en consideración, el alcance exploratorio y descriptivo como lo plantean Tamayo y Tamayo (2004), dentro de una investigación cualitativa transversal de este tipo, tiene el objetivo de comprender, mostrar datos, analizar e interpretar un hecho de la realidad aplicado en un grupo de personas, durante un período de tiempo determinado utilizando criterios sistemáticos de tal forma que den cuenta de las conclusiones a las que se quiere llegar.

Así, el proceder se fundamenta en el análisis que permite descomponer a un todo en sus partes, para comprender las acciones o discursos que tienen una influencia directa con el mismo y que termina por modificarlo. Esto es de gran importancia en el desarrollo de investigaciones en el campo de las ciencias humanas, y especialmente válido en las investigaciones que se relaciona con una problemática que pueda afectar a una población, pues se reconocen los significados que se codifican a través de los postulados teóricos que se han establecido previamente (Lopera, Ramírez, Zuluaga y Ortiz, 2010).

3.1. Diseño de la investigación

Se efectuó una revisión de los reportes recibidos en los años 1974-2019 en la plataforma VigiAccess a nivel mundial relacionados al uso de anticonceptivos orales, principalmente Levonorgestrel; para poder así realizar un estudio sobre la causalidad y los posibles efectos que puede causar la administración de este medicamento.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables en el tratamiento de las reacciones adversas reportadas con LGN a la plataforma mencionada: edad de los pacientes, muertes reportados, casos reportados por años, población geográfica con casos reportados y finalmente los tipos de reacciones adversas que se presentaron por la ingesta de este anticonceptivo. A cada variable correspondió una gráfica con su debida explicación y análisis para enriquecer los hallazgos con la información teórica y conceptual recogida anteriormente.

3.2. Selección de la muestra

La investigación se centró en los reportes de eventos adversos que se han repostado en la plataforma VigiAccess de la Organización Mundial de la Salud, entre los años 1974 y 2019 derivados de la administración de anticonceptivos orales como Levonorgestrel.

VigiAccess se escogió por la confiabilidad que representa pues está avalada por la OMS como una plataforma que permite el acceso abierto a una Base de Datos Mundial de Seguridad de Medicamentos de la OMS. Este es un mecanismo que permite la farmacovigilancia y la seguridad de los medicamentos pues permite reportar y mostrar las reacciones adversas que se pueden dar como efectos secundarios de los medicamentos para así minimizar las situaciones de riesgo en el consumo de estos.

Este se consideró un elemento valioso para la investigación también por su facilidad de acceso, ya que se considera como un bien público de acceso global, gratuito y

sencillo que garantiza además la transparencia de la información que allí se reúne. Se tomaron entonces los datos para elaborar las gráficas y plantear el análisis de acuerdo a las variables que se mencionaron anteriormente.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión y exclusión para delimitar el alcance la investigación se tuvo en cuenta los siguientes datos: se incluyeron los EAM (Eventos Adversos al Medicamento) reportados en la plataforma VigiAccess de la Organización Mundial de la Salud entre los años 1974 y 2017, tras la administración de Levonorgestrel como anticonceptivo oral de emergencia.

Criterios de exclusión: Se realizó exclusión de los EAM (Eventos Adversos al Medicamento) que se hayan reportado en la plataforma VigiAccess de la organización mundial de la salud fuera de los años 1974 y 2017, y aquellos que se deriven de otros anticonceptivos orales diferentes al Levonorgestrel y a otras sustancias con actividad farmacológica administradas.

Control de sesgo: El estudio descriptivo tomo como base los datos reales de la plataforma VigiAccess, de la organización mundial de la salud.

3.4. Materiales

Para realizar el debido análisis de los resultados obtenidos y garantizar la confiabilidad y veracidad de los resultados fueron necesarios los siguientes materiales:

Material bibliográfico: La información primaria se suministró según el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess donde se clasifico según las variables, criterios de inclusión, exclusión descrito anteriormente. Para la discusión de resultados se tomó como referencia la información obtenida de artículos científicos,

libros, bases de datos, relacionados con posibles eventos adversos con Levonorgestrel debido a su consumo, clasificando dicha información de acuerdo a su relevancia para el estudio.

Material Informático: Se empleó software Microsoft Word y Microsoft Excel para el análisis de datos recopilados por medio de gráficas, tablas y para la elaboración del documento final.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha podido evidenciar a lo largo de este entramado teórico y conceptual, el uso de Levonorgestrel a nivel mundial es importante para disminuir los embarazos no deseados; pero no solo eso, sino que además es de vital importancia el acompañamiento de profesionales en salud para orientar a las mujeres que utilizarán métodos anticonceptivos que tengan como principio activo Levonorgestrel, ya que se debe realizar un estudio individual en cada mujer para saber que método se acopla mejor a su organismo, esto con el fin de disminuir las reacciones adversas que se pueden provocar con el uso de los diferentes métodos anticonceptivos.

En el periodo comprendido entre los años 1974 -2019 se reportaron 187.398 reacciones adversas sospechosas de acuerdo con los datos suministrados por el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess siendo esta información tomada el 15 enero del año 2019. Los reportes se presentaron en pacientes femeninos y

masculinos con edades entre 0 y 75 años, la edad en la que se presentaron más casos de reacciones adversas se encuentra entre 18 y 44 años, encontramos 187.398 número de casos y 452.634 descriptores.

Al realizar la comparación por sexo de los pacientes se observó que el sexo femenino es el que más presentan RAMs asociadas al uso de Levonorgestrel las cuales representan un 99% $n=185088$, en comparación a un 1% $n= 1509$ presentado en los hombres, y un total de 801 equivalente a %0.00 casos en los cuales al dar la información de la reacción adversa no se proporcionó información del sexo de la persona que reporta, esto se debe a que se pueden reportar como fallos de calidad de los medicamentos, o porque al momento de realizar el reporte no se cuenta con la información solicitada necesaria del paciente.

El uso de anticonceptivos de emergencia es más marcado en el sexo femenino ya que se usa como estrategia para brindarles a las mujeres la posibilidad disminuir los embarazos no deseados, así como la capacidad de elegir el número de hijos y el intervalo de tiempo en los cuales pueden concebir, como método para controlar la fertilidad y la natalidad (Gonzalez C., de Almeida, Villamor, M.J Cao, & M.J Castro, 2013).

Otros casos se pueden presentar en las mujeres lactantes que utilizan el Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia en las cuales por medio de la leche materna pueden pasar pequeñas cantidades a los bebés, y los casos de consumo accidental que se pueden presentar en niños. (Chao & T. Page, 2016).

De acuerdo con García et al, sobre las mujeres y los hombres recaen diferencias marcadas de acuerdo a su disposición biológica, pero esto también corresponde a las construcciones culturales, religiosas y personales alrededor de cada sexo. Así, mientras que a la mujer se le asocia con la reproducción, el hombre asume una

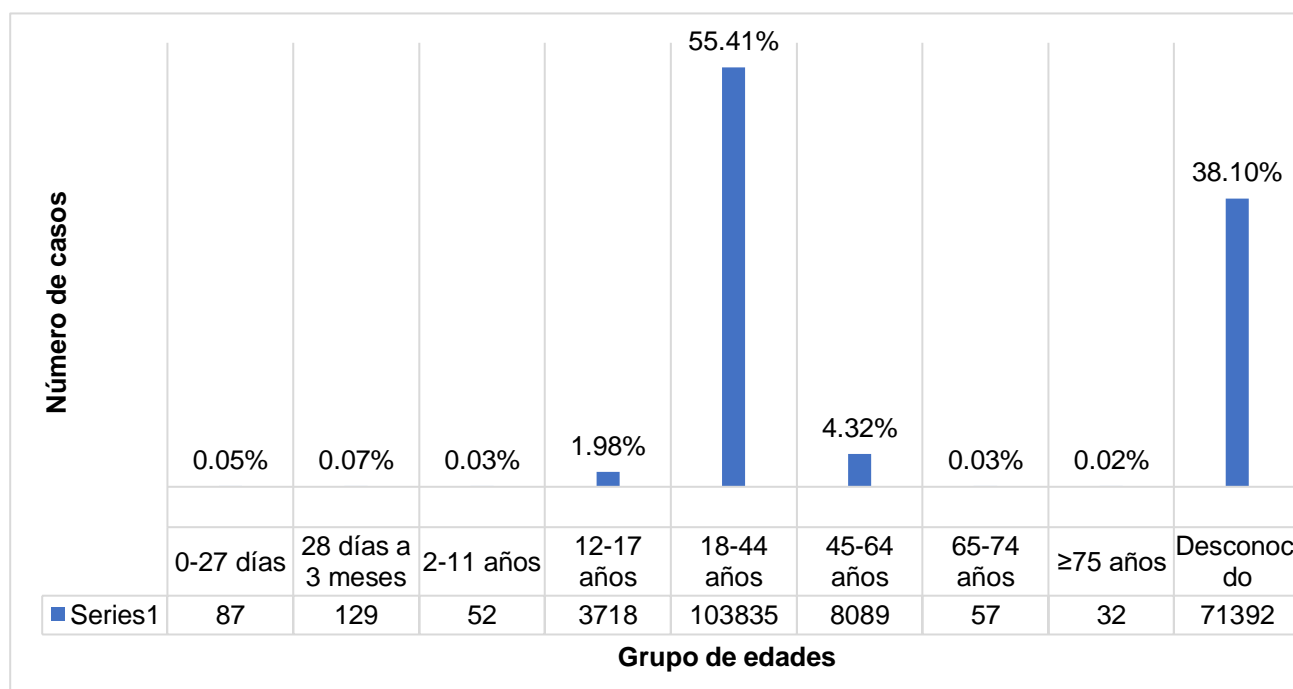
postura más libre respecto a su salud sexual. Esto lleva a que como se especificó en el apartado histórico del uso de los anticonceptivos, las mujeres en primer lugar recurrieran a la medicina natural y tradicional para evitar embarazos no deseados; sin embargo estas medidas eran peligrosas y podían atentar contra su salud de diferentes maneras. En cambio, en el caso de los hombres, la aparición de los métodos anticonceptivos fue tardía y únicamente se enfocó a prevenir enfermedades ETS.

Esto en definitiva para situar la discusión hacia que el uso de los anticonceptivos de emergencia no se ha enfocado hacia el hombre. Esto corresponde a las condiciones propias biológicas de hombres y mujeres, que se proyectan especialmente en la implantación del óvulo que se da en el cuerpo de la mujer. Es así como menciona Martos (2010) que los hombres proyectan el cuidado de su salud sexual y reproductiva haciendo uso de anticonceptivos, pero estos no corresponden a una situación de emergencia, por lo que su cuidado es mucho más limitado. Esto justifica entonces la diferencia evidente entre géneros, que no debe verse como una cuestión tiránica, sino como consecuencia de la constitución biológica propia de la mujer que la lleva a tener la opción de tomar anticonceptivos de emergencia.

A continuación se presenta la variable de la edad de los pacientes que reportaron casos adversos en el uso del Levonorgestrel, teniendo en cuenta en primer medida que de acuerdo con Croxatto y Ortiz (2004); Quintana (2018); Severino (2017); entre otros, la edad que se recomienda para el uso de este tipo de anticonceptivos de emergencia corresponde a los 17 o 16 años. Sin embargo, estudios han demostrado que los seres humanos tienen diferentes edades de iniciación de su vida sexual, y que estas edades más bien son muy tempranas (Severino, 2017). A continuación los resultados:

Gráfica 1. Edad de los pacientes en las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a 2019

Gráfica 2. Edad de los pacientes en las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a 2019



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019)

De la gráfica anterior, se observa que los mayores porcentajes (1.98% n=3718, 4.32% n=8089 y 55.41 n=103835) residieron entre los 12 y 64 años de edad, lo que establece que existe un inicio de actividad sexual en mujeres a temprana edad.

Incluso muchos casos se reportan en edades que no corresponden a una iniciación sexual, sino que más bien como se mencionó en primera instancia, corresponden a un consumo por lactancia que es accidental y que incluso puede corresponder de manera hipotética a reacciones adversas como consecuencia del consumo del Levonogestrel.

Sin embargo, como menciona Barrios (2017) los jóvenes inician una vida sexual activa desde edades tempranas que muchas veces no se reportan dentro de las estadísticas. Esto porque se da en un entorno de prohibición pues se espera que los adolescentes empiecen su vida sexual desde edades más tardías, cercanas a su mayoría de edad. La discusión es más importante si se menciona entonces la incidencia de casos en edades de 12 a 17 años, pues ya hay un indicio de la edad de iniciación de la vida sexual de muchos adolescentes. Esto va incluso más allá si se piensa que no solo se da una vida sexual “promiscua”, sino que además se recurre desde esas edades a anticonceptivos orales de emergencia.

De acuerdo con la OMS (2018) citada anteriormente, el uso de los anticonceptivos de emergencia en edades tempranas sobre todo corresponde a una serie de problemáticas sociales de salud sexual y reproductiva. Esto como consecuencia de una deficiente educación sexual en los adolescentes pues persisten muchos estereotipos negativos hacia este tópico todavía en la sociedad. A pesar de que como se ha mencionado reiteradamente el Levonogestrel no representa un peligro para la salud, sí lo es cuando no se administra de manera correcta, especialmente

si se toma de manera reiterada en un período muy corto de tiempo. Pinzón y López (2017) mencionan entonces que las malas prácticas de salud sexual y reproductiva corresponden a tres factores esenciales que pueden ayudar a la discusión de esta variables: cuestiones económicas de acceso a mecanismos de anticoncepción, desinformación en el cuidado de la salud sexual tanto para prevenir embarazos no deseados como ETS, y finalmente malas prácticas que llevan a relaciones sexuales sin un cuidado adecuado. Todas estas cuestiones deben ser revisadas entonces de una manera más minuciosa y cuidadosa para que sin importar la edad, los adolescentes tengan conocimiento sobre la anticoncepción y la anticoncepción de emergencia, sin que esto sea un tabú.

Por otro lado se encontró una mayor incidencia en las edades de 18 a 44 años, lo que corresponde con la edad reproductiva de las personas. La actividad sexual en Colombia se está registrando en promedio de edades entre 13 y 16 años y en el peor de los casos en niñas de 11 años, las cuales no cuentan con información o con un método de planificación establecido; lo que conlleva a la posibilidad de tener un embarazo no deseado (Mendoza Tascón, Claros Benitez, & Peñaranda Ospina, 2016). Cuando estos casos ocurren las niñas y adolescentes ven como primera opción la anticoncepción de emergencia con tabletas que contienen Levonorgestrel las cuales tienen poca vigilancia ante el control de venta libre ; y pueden empezar a realizar uso inadecuado de las mismas desconociendo las reacciones adversas y los efectos indeseados que estas pueden provocar en la salud.

Según el Ministerio de Salud de la república de Colombia la anticoncepción de emergencia se puede indicar en casos de violencia sexual contra niñas o contra mujeres que no cuenten con un método de planificación establecido, esta anticoncepción de emergencia se debe solicitar en el servicio de salud e consulta prioritaria o en servicio de urgencias (Ministerio de salud y protección social, 2019).

En un artículo de la revista “El arte del cuidado”, donde se habla de los riesgos y daños a la salud de las adolescentes por el uso de la pastilla de emergencia, define que, por la falta de educación sexual hacia las adolescentes y poco control en la regulación de los anticonceptivos de emergencia, un 46% de la población entrevistada hizo uso del anticonceptivo de emergencia alguna vez, pero de ese porcentaje el 33% se sobre paso en el número de tomas recomendada por la OMS. Esta es una conducta alarmante, pero por lo general recurrente en la población que desconoce los efectos de los anticonceptivos de emergencia sobre el cuerpo. (Cuevas *et al*,2012).

Del 33% de las adolescentes que se excedieron en la toma del anticonceptivo de emergencia, se encontró que estas pueden consumir hasta 36 de estas en 12 meses. Este hábito por las adolescentes arrojo un número de reacciones adversas como: cambios en los estados de ánimo, dolor intenso en los senos, menstruaciones irregulares y sangrados abundantes. (Cuevas *et al*, otros, 2012).

Se evidencia también que existe un porcentaje muy alto (55.41% n=103835) de reacciones adversas entre los 18 a 44 años, con lo anterior podemos observar que existe un alto índice de mujeres que planifican con Levonorgestrel pero que de igual manera su organismo se ha visto afectado de una u otra manera por el uso de este anticonceptivo hormonal; esta práctica de planificación aunque brinda una protección frente a un estado de embarazo, deja en entre dicho si las personas que se encuentran planificando mediante un dispositivo, tableta u otro medio están siendo retroalimentadas por médicos o se están auto medicando (Cabañas *et al*, 2015).

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, se asocia entonces el uso irresponsable de los anticonceptivos de emergencia a edades más tempranas por factores como

la desinformación y a las malas prácticas que se dan a partir de esta. Sin embargo, en el caso de las mujeres de 18 a 44 años, se espera un mayor conocimiento de los anticonceptivos de emergencia y una mayor madurez para la toma de decisiones alrededor de este tema (Pinzón y López, 2017). Sin embargo esto es apenas una conjetura que no corresponde al uso real que se hace de los anticonceptivos de emergencia.

Para Quintana (2018), a partir de la mayoría de edad, las mujeres incluso acuden a consultas médicas para establecer un método anticonceptivo que se adapte a sus necesidades. A edades mayores, las mujeres acuden para establecer una planificación adecuada dependiendo de su deseo de ser madres o no y además también de acuerdo a proyecciones de pareja y familia. Sin embargo, el consumo de anticonceptivos de emergencia no solo corresponde a un fallo en los métodos anticonceptivos, sino también a situaciones más complejas como olvidos en la toma de anticonceptivos, falta de presupuesto, malas prácticas e incluso en caso de relaciones no consensuadas (OMS, 2018).

También es importante resaltar que entre este rango de edad (18 a 44 años), existe la probabilidad que se encuentren mujeres con el hábito de fumar lo que permite potencializar efectos cardiovasculares cambiando la coagulación sanguínea debido a un incremento en la producción de los factores VII X y fibrinógeno y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumentando las de baja (LDL), lo cual aumenta un posible riesgo de accidente cerebro vascular, debido a una combinación de etinilestradiol mayor a 50 mcg y un progestágeno (Levonorgestrel) (Cabañas *et al*, 2015).

La grafica muestra que el porcentaje para mujeres (4.32%) desde los 45 años en adelante baja significativamente; alrededor de los 40 años las mujeres se enfrenta a una serie de cambios fisiológicos que les permite dudar sobre cuál sería el método

de anticoncepción más adecuado, pero es importante resaltar que las mujeres entre los 40 y 55 años con ciclos regulares ovulan, pero esto sucede hasta el momento en que ellas sufren un proceso de transformación a nivel hormonal (menopausia), y aunque es aconsejable para ellas continuar con el método de planificación por un año más después de su última menstruación, después la mujer tendrá la posibilidad de liberarse de la métodos de planificación arrojando datos deficientes en cuanto a reacciones que se puedan presentar en ese rango de edad (Pilnik, 2011).

Jadán (2017) y Viela, Sayuri, Pereira, Alves, Fujimori (2017) mencionan además que los médicos profesionales muchas veces también tienen responsabilidad al respecto de las actitudes e información que tienen las mujeres en los diferentes rangos de edad. De esta manera se analiza entonces que las mujeres más jóvenes no reciben toda la información necesaria acerca de los métodos anticonceptivos y los métodos anticonceptivos de emergencia. En cambio, en el caso de las mujeres mayores, el apoyo y la información es mucho mayor, lo que en definitiva es una problemática que afecta el uso o no de este tipo de mecanismos. Es importante mencionar además que este rango de edad corresponde a las edades ideales reproductivas de la mujer, pues después de los 44 años, las mujeres sufren una serie de cambios que fueron mencionados anteriormente.

En cuanto a las reacciones adversas que se producen en las edades de 45-64 años con un 4.32% y un número de casos de 8089, entre 65-74 años con un 0.03% con 57 número de casos y por últimolas mujeres mayores de 75 años con 32 números de caso y un 0.02%, se utilizan los anticonceptivos hormonales como terapias hormonal de reemplazo en la menopausia debido a que se reducen la variabilidad de hormonas que se presentan en esta etapa; para realizar esta terapia de reemplazo se utilizan dosis mas bajas de las que se utilizan comúnmente en los anticonceptivos hormonales con indicación de anticoncepción, con el fin de

disminuir sus reacciones adversas (David, Palacios , de Melo, Gomez Tabares, & Loret de Mora, 2014)

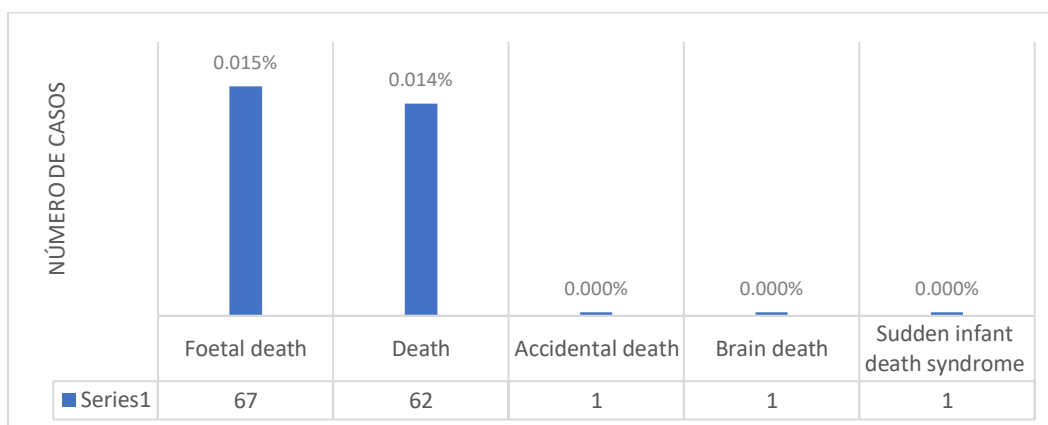
Adicionalmente se observa en la gráfica anterior un porcentaje de casos 0.05% n=87 y 0.07% n=129 que son representativos para niños desde los 0 días de nacidos hasta los 3 meses, si bien es importante destacar que cuando se habla del Levonorgestrel, este se excreta en leche materna pudiendo pasar al lactante alrededor de un 0.1% de la dosis, y aunque no se han evidenciado efectos adversos según la entidad servicio vasco de salud, siempre se recomienda a la madre la extracción de leche para futuras tomas antes de empezar a tomar el Levonorgestrel, o evitar lactancia. (Moro Alvarez, y otros, 2016).

Según lo mencionado anteriormente y aunque existen estudios que demuestran que no se han encontrado efectos adversos en neonatales, es muy relevante establecer que, si existe un porcentaje de bebés que aparecen en el programa mundial de farmacovigilancia, dado que cabe la posibilidad de que existe un tipo de combinación con Levonorgestrel que esté generando una afectación en neonatales que se está pasando por alto.

Respecto a la edad entonces se puede mencionar que es importante que se le preste mayor atención a secciones de edad jóvenes que aunque representan un porcentaje bajo, en realidad corresponden a 3.718 casos de reacciones adversas con un 1.98% por el uso del LNG, especialmente porque este rango de edad representa a una población adolescente que inició su vida sexual desde edades tempranas y que pueden no tener un amplio conocimiento frente a los MAC y menos frente al uso adecuado de los anticonceptivos de emergencia.

A continuación, se relaciona la variable de muertes asociadas a los eventos adversos respecto al uso inadecuado del LNG:

Gráfica 2. Muertes reportadas por reacciones adversas en el uso de Levonorgestrel



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

Teniendo en cuenta la anterior gráfica obtenemos que la mayoría de los efectos de los anticonceptivos orales sobre la mortalidad se producen con el uso actual o reciente de los mismos, mientras que son muy pocas las muertes que se producen tiempo después de dejar la terapia. Los resultados de muertes se presentan con el uso de anticonceptivos orales combinados, debido a que la administración de los mismos trae como resultado enfermedades del sistema circulatorio y esta patología aumenta si el paciente es fumador; adicional a esto se pueden presentar muertes debido a que el uso de anticonceptivos según estudios realizados puede provocar cáncer de órganos reproductores femeninos, así como se logra evidenciar un aumento en la incidencia de cáncer de mama con las pacientes que consumen el medicamento actualmente y en pacientes que han suspendido el uso de los anticonceptivos orales y han tenido seguimiento en los años posteriores (Beral *et al*, 1999).

Como mencionan Narváez, Grant, Correa, Porras, Bueno, Ocampo, Ríos y Quintana (2019) el metabolismo que corresponde al método de emergencia del Levonogestrel no es tóxico para el ser humano y cada tableta corresponde a la dosis recomendada de este tipo de medicamentos. Por lo tanto, no se han encontrado resultados concluyentes al respecto de afectaciones mortales como consecuencia de la ingesta del medicamento; sin embargo, sí se asocia a complicaciones asociadas a condiciones particulares de los pacientes que complican el metabolismo de la sustancia en el cuerpo, a pesar de que esencialmente no se considera un medicamento peligroso para la salud de la mujer como se ha insistido en diferentes aportes.

Los anticonceptivos hormonales combinados causan anualmente una muerte por cada 370.000 mujeres entre 20-24 años de edad y 1 por cada 170.000 entre 30-34 años; asimismo, en las fumadoras se estima un fallecimiento al año por cada 100.000 féminas menores de 35 años y 1 de cada 10.000 en mayores de 35 años (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

Como mencionan Pinzón y López (2017), el uso de los anticonceptivos se ha asociado a alteraciones graves únicamente como respuesta a otro tipo de patologías que presentan los pacientes y que pueden llevar a trastornos de coagulación, enfermedades cardiovasculares e incluso trastornos endócrinos y metabólicos que pueden llevar a casos de reacciones adversas que incluso pueden llevar a casos fatales; sin embargo esto es tan poco común, que el uso del medicamento no se considera peligroso para las mujeres, aunque sí se sugieren contraindicaciones y cuidados para la ingesta de este.

La anticoncepción hormonal es la causa más frecuente de enfermedad tromboembólica venosa en la mujer joven. Los anticonceptivos orales de tercera generación presentan mayor riesgo que los de segunda generación (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

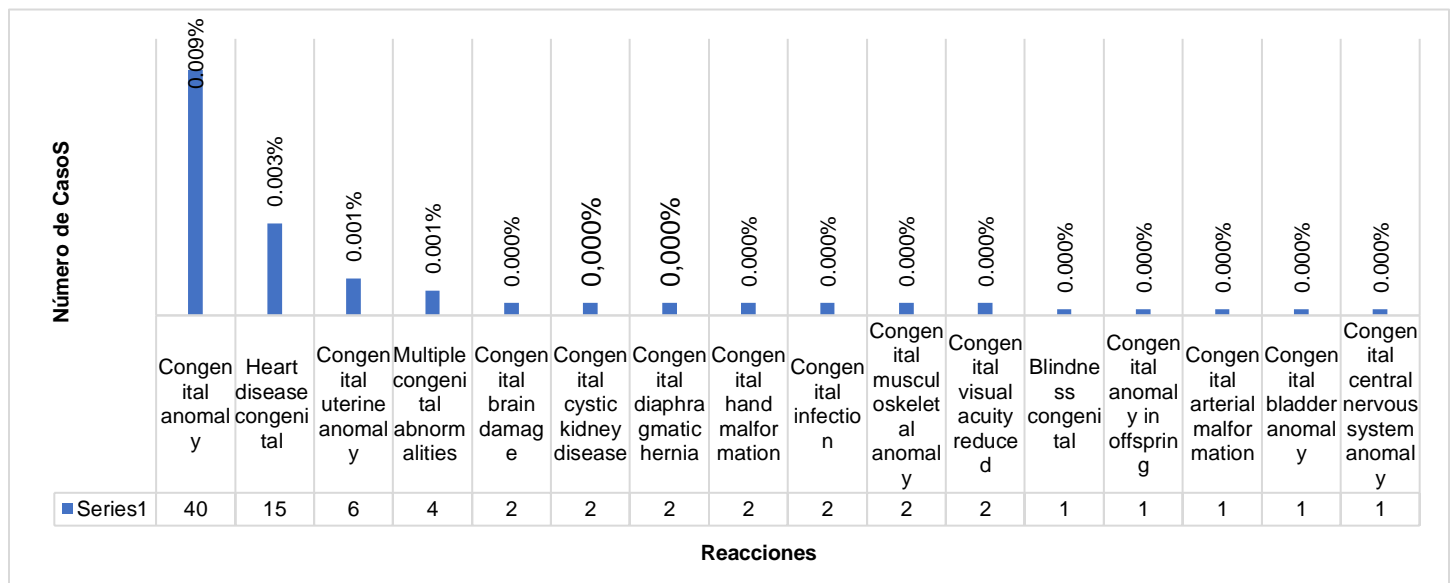
El tromboembolismo venoso es una enfermedad común, con una incidencia anual global de 1/1000 personas (0.001%) y una tasa de mortalidad estimada en 6 países europeos de 370.000 muertes/año. Por su parte, la incidencia global de trombosis recurrente es de 30-70% en 10 años, con una tasa más elevada en los meses posteriores a la interrupción del tratamiento anticoagulante. Se ha detectado que los episodios de trombosis venosa son más frecuentes en las mujeres que toman anticonceptivos con drospirenona, un análogo de la progesterona natural de las píldoras de tercera generación, en relación con las que usan anticonceptivos en cuya composición figura el Levonorgestrel, un tipo de progesterona sintética más antigua (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

Uno de los mayores efectos secundarios que producen con el uso de anticonceptivos orales combinados es el cambio en coagulación sanguínea debido a un incremento en la producción de los factores VII y X y fibrinógeno; este efecto está relacionado con la administración de etinilestradiol en dosis superiores a 50 mcg. Por otra parte, el componente progestágeno disminuye la lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta las proteínas de baja densidad (LDL) esto implica que aumente el riesgo de accidente cerebrovascular y por lo tanto muerte cerebral en el feto (Cabañas, y otros).

No hay que olvidar tampoco el efecto abortivo que tienen este tipo de anticonceptivos de emergencia y que pueden resultar en casos de muerte fetal o en casos de neonatos. Sin embargo, esto se produce en muy raras ocasiones y si no se ha llevado un cuidado adecuado de esta etapa en general. (Cabañas, y otros). Por otro lado, la muerte accidental (1 Caso) (0.000%) se puede dar cuando hay una sobredosis del anticonceptivo hormonal, o cuando los niños tienen contacto con el medicamento sin supervisión de los adultos, lo cual puede aumentar el riesgo de

sufrir enfermedades o trastornos circulatorios. (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

Gráfica 3. Anomalías congénitas por reacciones adversas en el uso del Levonorgestrel



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

Según las reacciones asociadas a “Daños Congénitos” en la gráfica anterior se establece la *Anomalía congénita*, 40 casos (0.009%) como uno de los más recurrentes a nivel mundial, pero también es importante resaltar que todos los números de casos precedidos están asociados al mismo patrón que radica en el momento de la formación del feto. Este tipo de anomalías tienen lugar durante la formación del feto y antes de su nacimiento debido a un mal cuidado de parte de la gestante o su exposición a medicamentos perjudiciales para el desarrollo de la etapa embrionaria. (Benjumea, Tejeda y Goy, 2011).

De acuerdo a un artículo de farmacia hospitalaria en obstetricia y ginecología, en el cual se tiene considerado fármacos que cuentan con características que pueden

afectar el desarrollo embrionario referencia que durante las tres primeras semanas que se realiza la embriogénesis, la exposición a un fármaco es posible que no genere ningún efecto teratogénico dado que en esta fase el embrión puede morir. (Benjumea, Tejeda y Goy, 2011).

En el periodo embrionario, después de la tercera semana hasta la 8, tras la concepción, momento en el que se produce los pasos básicos de la organogénesis (formación y diferenciación de órganos), hace referencia al periodo de máxima sensibilidad a los teratógenos, porque en ese momento los tejidos se encuentran en un proceso de diferenciación rápida y su lesión se convierte en irreparable. (Cabañas , y otros, 2015).

La exposición a un agente teratogénico como lo es el Levonorgestrel, durante el periodo embrionario, tiene la máxima probabilidad de provocar una anomalía estructural, debido a que los teratógenos son capaces de afectar muchos órganos, y este patrón varía dependiendo de qué sistema se esté diferenciando en ese momento de la exposición teratogénica. (Cabañas , y otros, 2015).

Generalmente los órganos que inician su formación primero tienden a ser sensibles a una malformación y los órganos más complejos tienden a tener tiempos de alta susceptibilidad a la disrupción. La fase fetal, desde el término de la fase embrionaria hasta el término de la gestación, es el lapso de tiempo en el que se produce el crecimiento y la maduración a nivel funcional de los órganos y de los sistemas. Entendiendo esto se establece que una exposición a teratógenos afectará en gran parte al crecimiento, tamaño o la función de un órgano específico. Es importante resaltar que el encéfalo en especial está expuesto a una afectación funcional durante casi todo el embarazo. (Cabañas , y otros, 2015).

Y según la clasificación de fármacos por teratogenicidad de la FDA, la cual está distribuida en 5 categorías (A, B, C, D, X), en la cual la categoría X se caracteriza como medicamento contraindicado para el embarazo, ya que existen estudios de investigación en animales y humanos que han demostrado un riesgo fetal y supera claramente cualquier posible beneficio al paciente (FDA), 2012).

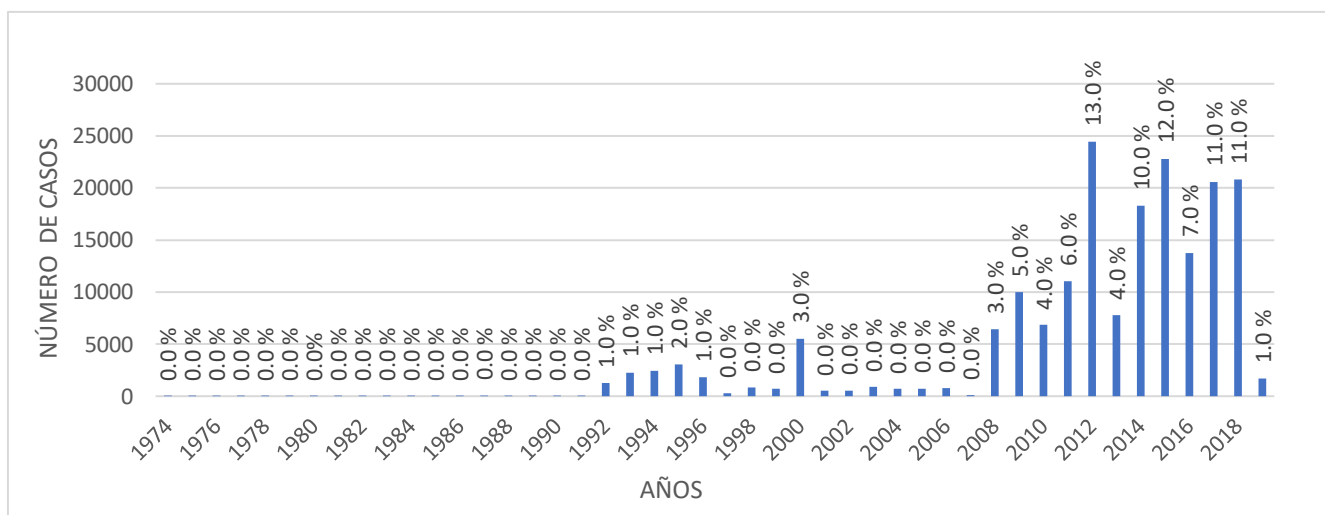
De acuerdo a la clasificación y criterio de la FDA el Levonorgestrel está incluido en la categoría X por tal motivo se establece que la exposición a este fármaco después de la tercera semana de gestación puede establecer importantes defectos a nivel estructural del feto. ((FDA), 2012).

Ahora bien, de acuerdo a la prevalencia de las malformaciones congénitas se calcula que en gran parte no todas las malformaciones que se detectan en el feto son atribuidas a fármacos, ya que se atribuye a factores como orígenes desconocidos, defectos genéticos, interacciones entre factores hereditarios, factores ambientales y existe un cálculo que determina que del 2 al 5% de las irregularidades congénitas son atribuidas a fármacos. (Benjumea, Tejeda y Goy, 2011).

Valdría la pena además reflexionar acerca de las consecuencias que se dan sobre la salud a partir de la variable de la edad de las personas, de esta manera, las mujeres de mayor edad pueden presentar mayores reacciones adversas en la medida en la que los cuerpos van presentando cambios biológicos significativos que pueden afectar el funcionamiento y la efectividad del Levonorgestrel. Sin embargo, como mencionan Narváez et al, 2019, estos casos también se deben a un uso regular de los anticonceptivos de emergencia y la proyección de uso como un mecanismo de aborto que no es seguro una vez se ha dado la implantación del óvulo.

Continuando con el análisis, se menciona ahora la variable de años en los que fueron reportados las reacciones adversas, para considerar aquellos en los que hubo un mayor reporte y aquellos en los que menos:

Gráfica 4. Años reportados de reacciones adversas con Levonorgestrel (1974 a 2019)



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

Con el fin de brindar a las mujeres la posibilidad de elegir en qué momento quedar embarazadas y el número de hijos que deseaba tener o en caso contrario como violaciones poder evitar un embarazo no deseado, en la década de 1960 se lanzaron al mercado los progestágenos de segunda generación “Levonorgestrel y norgestrel”. En este tiempo se administraba el Levonorgestrel bajo fórmula médica por lo tanto había mayor control sobre el uso del medicamento. El incremento en reporte de reacciones adversas asociadas con el uso de Levonorgestrel se da desde el 2009 año en el que el mismo pasó de ser expendido bajo fórmula a médica a venta libre; por lo cual tiene mayor asequibilidad para las mujeres y tiene menor control por los profesionales en la salud; hay mayor consumo del medicamentos

indiscriminadamente sin tener en cuenta los efectos adversos que puede producir. En Colombia desde el año 2016 las tabletas de Levonorgestrel se aprueba por parte del INVIMA la condición de venta libre de venta libre, la diferencia con los demás años es que los profesionales en salud tienen conocimientos adecuados para brindarle información a las consumidoras sobre los eventos adversos que se pueden presentar con la administración del mismo, y se busca lograr concientizar a la comunidad sobre el uso indiscriminado de estos medicamentos brindando información sobre las distintas alternativas de planificación familiar que se pueden utilizar, adicional a esto se busca capacitar a las usuarias sobre cómo realizar los reportes asociados al uso de los medicamentos que contiene Levonorgestrel en su composición.

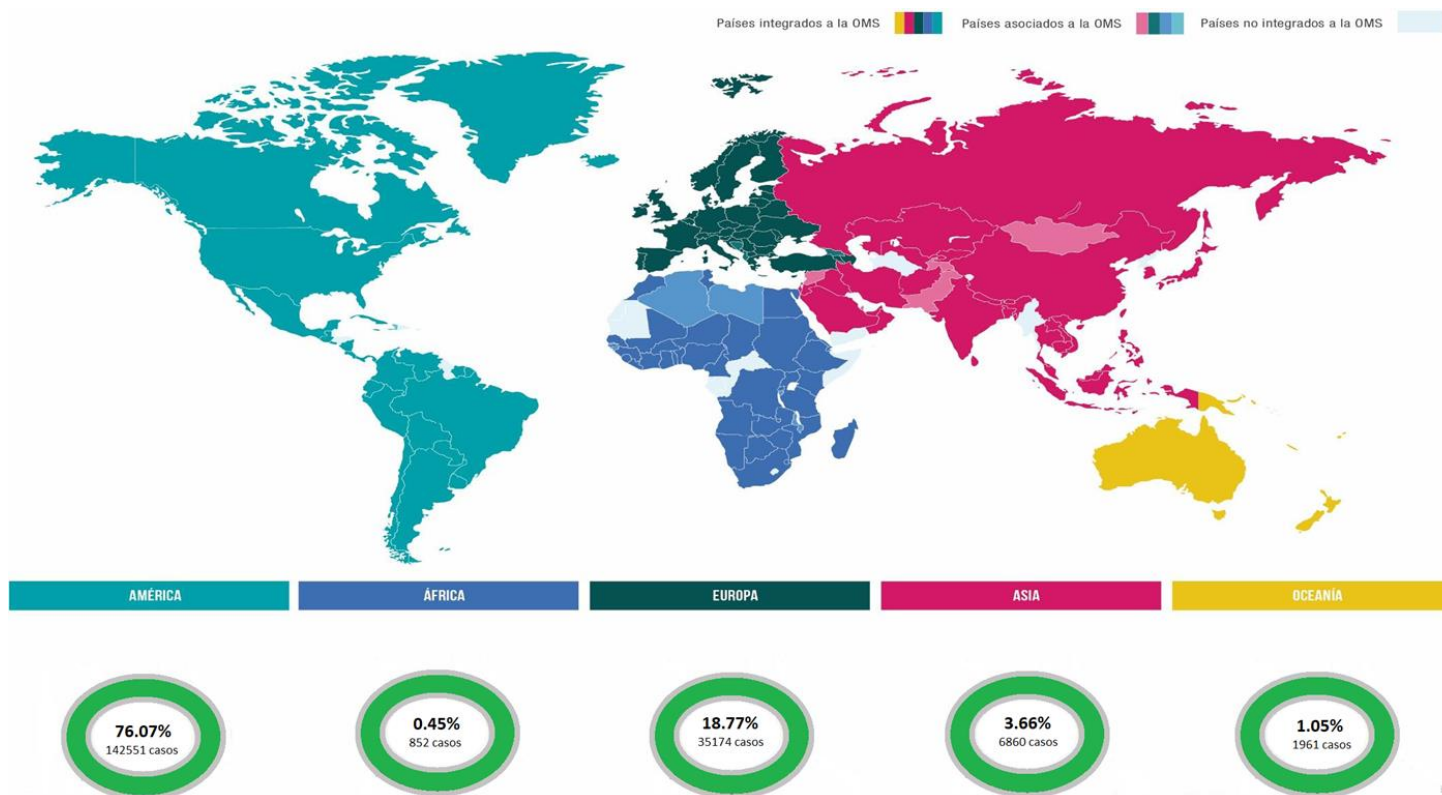
El reciente incremento de los casos debe ser un llamado de alerta frente a las políticas de venta, que más que endurecerse, deben estar acompañadas por campañas de información a las usuarias frente a las maneras de uso correcto del medicamento. Además de mostrar los años donde se han reportado un mayor número de casos, también se muestra a continuación las zonas geográficas donde es más común que se presenten este tipo de eventos adversos y que se organiza fundamentalmente a nivel continental.

El análisis por años de los reportes hechos no se presentó con la intención de establecer un año predominante, sino para reflexionar acerca del avance que han tenido los métodos anticonceptivos de emergencia y su recepción dentro de la sociedad. En efecto, antes del 2000 no se reportaron muchos casos en la medida en la que todavía no se tenía conocimiento explícito del medicamento e incluso, la ciencia no permitía el acceso libre al Levonogestrel (Vaca, 2016). Es a partir de los años posteriores que se viene presentando un uso sistemático del medicamento que ha llevado incluso a un uso rutinario e irresponsable de este, en la medida en la que no se considera peligroso para la salud. Muchas mujeres siguen asumiendo

hoy día que la ingesta del medicamento en repetidas ocasiones no trae consecuencias mayores, pero lo cierto es que como se mencionaba anteriormente, se pueden dar reacciones como consecuencia de condiciones particulares de cada ser humano.

A continuación se sitúa el reporte de los casos de reacción adversa en el mundo:

Gráfica 5. Población geográfica de las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel



En la gráfica se refleja que en América del Norte, América Central y América del Sur es donde se encuentra mayor porcentaje de uso de anticonceptivos orales que contienen en su composición Levonorgestrel siendo de 76.07% n=142551, desde las décadas de los años 60 y 70 entro en auge el uso de métodos anticonceptivos modernos por parte de la población femenina en edades fértiles (15-49 años), como un indicador de autonomía sobre las decisiones reproductivas por parte de las mujeres.

Existen diferente tipos de métodos de anticoncepción que pueden ser usados en hombres y mujeres, pero los de mayor prevalencia son los usados por las mujeres.

El método más utilizado es la píldora anticonceptiva, este método representó para un sector amplio de las mujeres, un símbolo de liberación, al permitir ejercer el control sobre el número de hijos que quieren tener y el tiempo que puede tardar entre ellos. Este método logro crear una división entre la sexualidad y la procreación (Fanta Garrido, 2018).

La difusión de la píldora se realizaba a través de programas de planificación familiar, diseñados sobre bases antinatalistas, y su finalidad se alejaba de obtener una sexualidad sana para la mujer y la emancipación de la misma. La difusión de la píldora no pretendía liberar a la mujer de la maternidad obligatoria, al contrario su objetivo era limitar la fecundidad. La reproducción, entonces, dejaba de desenvolverse exclusivamente en una esfera privada, buscando como fin explotar el cuerpo femenino. Por otro lado las mujeres también prefieren el uso de la píldora anticonceptiva sobre las demás alternativas que implican intervenciones quirúrgicas o efectos indeseados en el cuerpo (Fanta Garrido, 2018).

El que las mujeres obtengan su libertad reproductiva no es en su totalidad verdad, la población masculina también debería participar activamente en el uso de los métodos anticonceptivos, como principal método para prevenir embarazos (Fanta Garrido, 2018).

Por otro lado según el artículo “conocimiento y uso de la anticoncepción de emergencia: un análisis “multipaís” deja en evidencia que el nivel de conocimientos y uso de los métodos anticonceptivos varía en las diferentes regiones (Palermo , Bleck, & Westley , 2015)

En África encontramos un 0% n=852 casos; el conocimiento de la anticoncepción de emergencia vario de 2% a Chad a 40% en Kenia y entre mujeres sexualmente activas la población que reportó haber usado anticoncepción de emergencia alguna

vez varió desde 0.1 en Chad a 4% en Ghana. En Asia las mujeres que habían oído sobre anticoncepción de emergencia varió de 3% en Timor-Leste a 29% en las Maldivas (Palermo , Bleck, & Westley , 2015).

No hay que olvidar entonces las situaciones precarias en las que vive gran parte de la población africana, especialmente en lo referente al cuidado de la salud sexual y a los derechos de acceso y beneficios de las mujeres. Esto lleva no solo a que se desconozca en gran parte el uso de los anticonceptivos y los anticonceptivos de emergencia, sino que además su acceso sea bastante limitado para muchas mujeres ya sea por escasez o por un costo elevado. Por lo tanto es común que el menor porcentaje de casos reportados tenga lugar en este continente.

En Europa con un 19% $n= 35174$ y Asia occidental con un 4% $n=6860$, la proporción de mujeres que había oído hablar de anticoncepción de emergencia varió desde 5% en Azerbaijan a 49% en Ucrania y las tasas de uso de anticonceptivos de emergencia variaron de 1% en Azerbaijan a 6% en Ucrania. Por otro lado en América Latina y el Caribe la proporción de mujeres que había oído sobre la anticoncepción de emergencia varió desde 13% en Haití a 66% en Colombia y las tasas de uso de los anticonceptivos orales en mujeres sexualmente activas se encontraron de 1% en Haití a un 12% en Colombia (Palermo, Bleck y Westley , 2015).

Las mujeres que tuvieron relaciones sexuales, el uso de anticoncepción de emergencia aumento con el nivel de escolaridad; comparadas con mujeres que tienen un nivel de escolaridad menor. La relación entre riqueza o estabilidad económica es mucho menos pronunciada que la encontrada entre riqueza y nivel de conocimientos. En 10 países africanos no hubo diferencias en el uso de la anticoncepción de emergencia por nivel de riqueza. En tres países, las mujeres en

zonas urbanas tuvieron mayores probabilidades de haber usado el método que aquellas en las zonas rurales (rango 2.8 en Madagascar a 6.9 en Burkina Faso) (Palermo, Bleck y Westley , 2015).

En Europa y Asia Occidental entre las mujeres sexualmente experimentadas, aquellas que nunca habían estado casadas tuvieron mayor probabilidad que las mujeres actualmente casadas de haber usado alguna vez la anticoncepción de emergencia en países como Ucrania y Armenia. En Jordania, las mujeres que habían completado la escuela primaria tuvieron menor probabilidad de haber usado anticoncepción de emergencia en aquellas que no la completaron; y no hubo diferencias en Albania y Turquía. En Ucrania las mujeres urbanas tuvieron mayor probabilidad que las mujeres en zonas rurales de haber usado el método (Palermo , Bleck y Westley , 2015).

En la región de América Latina y el Caribe la educación las mujeres con un nivel educativo menor a la escuela primaria, aquellas con primaria completa tuvieron mayor probabilidad de haber oído hablar acerca del método; al igual que aquellas con parte de la secundaria o educación superior completa. Hubo una relación entre en nivel de riqueza y el conocimiento de la anticoncepción de emergencia en Haití, en donde solamente las mujeres en los dos quintiles de mayor riqueza tuvieron altas posibilidades de haber oído hablar acerca del método. Solo en República Dominicana y Nicaragua las mujeres en zonas urbanas tuvieron mayor probabilidad que las mujeres de las zonas rurales de haber oído hablar del método, las diferencias económicas tuvieron una gran brecha de uso de anticonceptivos orales en Colombia y Honduras donde solo las mujeres con mayor nivel económico tienen mayor posibilidad de usar el método anticonceptivo (Palermo, Bleck y Westley , 2015).

Como se pudo evidenciar, las diferencias de casos reportados geográficamente corresponden a un acceso desigual del LNG como método anticonceptivo de emergencia en la población femenina del mundo. Como lo menciona la OMS (2018) esto se sitúa en dinámicas complejas de problemáticas sociales que se dan en diferentes países, teniendo en cuenta su cultura y las concepciones que se tejen alrededor de la anticoncepción, especialmente si se da en casos de emergencia.

Se puede pensar entonces en el acceso diferenciado que tienen las mujeres del continente americano y europeo, con aquellas mujeres que hacen parte del continente africano. Esto sin desconocer las condiciones de pobreza que llevan a que muchas mujeres de América y Europa no tengan acceso a este tipo de medicamentos, y que incluso no tengan acceso a un buen sistema de salud que les garantice buenas prácticas en su salud sexual y reproductiva. Así, aunque se piense que como parte de los derechos básicos, la mujer pueda elegir si puede tener o no un embarazo, la realidad no corresponde a esta decisión y muchas veces, las mujeres en condiciones de pobreza que no tienen acceso a ningún sistema de salud asumen embarazos en condiciones precarias para sí mismas. En definitiva es una discusión que se puede asumir desde diferentes miradas: política, social, económica, cultural, etc.

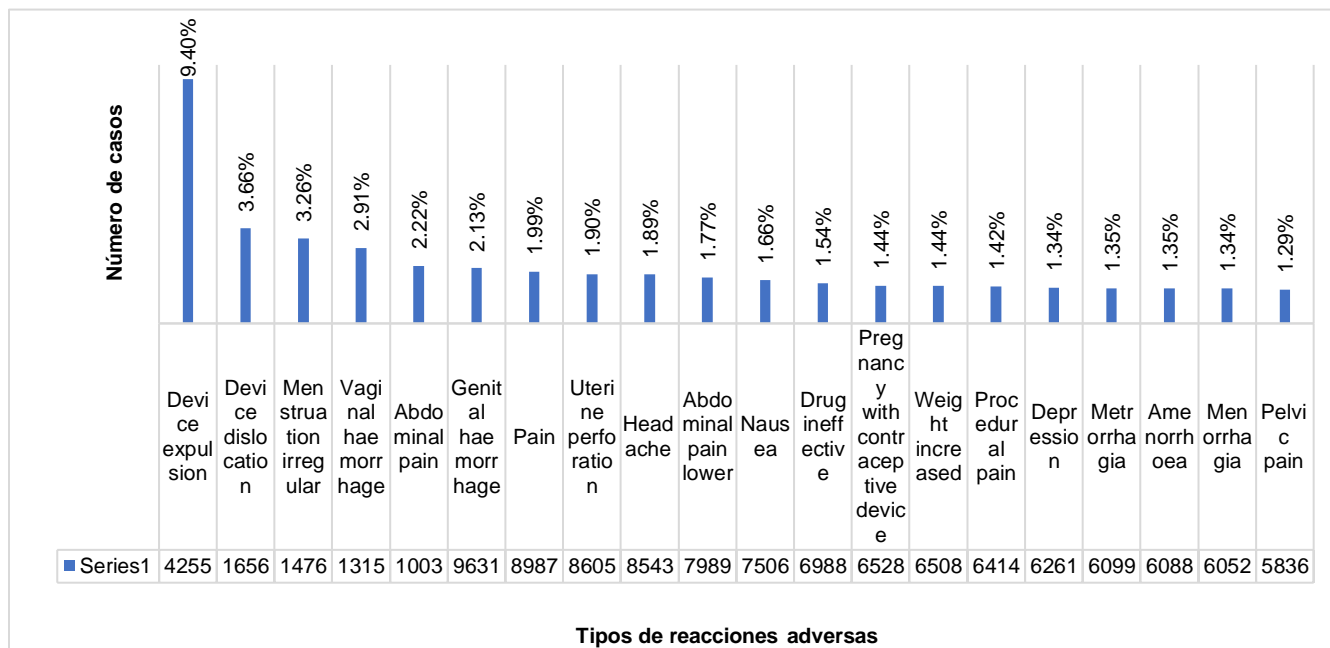
A continuación se muestra una tipificación más específica de los tipos de reacciones adversas que se pueden presentar por el uso del LNG como método anticonceptivo de emergencia para poder identificar de manera clara los efectos secundarios que se vienen reportando y que generan inquietud respecto al efecto de este medicamento en el cuerpo.

Tabla No 1. CUADRO RELACIÓN Y DISTRIBUCIÓN CLASS

TIPO CLASS	SUB CLASS
Blood and lymphatic system disorders	794
Cardiac disorders	1884
Congenital, familial and genetic disorders	225
Ear and labyrinth disorders	1767
Endocrine disorders	458
Eye disorders	3142
Gastrointestinal disorders	32790
General disorders and administration site conditions	46336
Hepatobiliary disorders	467
Immune system disorders	651
Infections and infestations	7290
Injury, poisoning and procedural complications	32194
Investigations	10178
Metabolism and nutrition disorders	1748
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9442
Neoplasms benign, malignant and unspecified	2436

Nervous system disorders	19329
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	16233
Product issues	69882
Psychiatric disorders	17649
Renal and urinary disorders	1434
Reproductive system and breast disorders	75157
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1747
Skin and subcutaneous tissue disorders	13914
Social circumstances	655
Surgical and medical procedures	1102
Vascular disorders	3749

Gráfica 6. Reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a 2019.



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

En la gráfica se puede observar que la principal RAM presentada a nivel mundial está relacionada a problema con el producto en cuanto a la expulsión del dispositivo médico (DIU) con un 9,4.% n=4255, el cual libera la dosis de Levonorgestrel.

En la gráfica 6 se observa que la principal Reacción Adversa presentada se relaciona con un fallo terapéutico, ya que está relacionada a un problema con el producto en cuanto a la expulsión del dispositivo médico (DIU) el cual libera la dosis de Levonorgestrel; cuando el dispositivo médico ha sido expulsado podemos decir que se encuentra en la vagina o ha sido expulsado totalmente del organismo, la expulsión del DIU se suele presentar con los siguientes factores: Tipo y tamaño del

DIU, tiempo de uso, edad de la usuaria; la paridad la tasa de expulsión a medida que aumenta la paridad y la paridad disminuye con la edad, otro factor que puede influir es la falta de capacitación en el personal al momento de la inserción. (Soto, Delgado y Becerra, 2003).

Por otro lado, la dislocación o rotura del dispositivo DIU siendo el segundo con mayor número de casos reportados, producen niveles de levonorgestrel en plasma 10 veces más altos (4.7 nmol / L) que los observados con un dispositivo implantado en el útero, este alto nivel plasmático de levonorgestrel suprime la ovulación y, por lo tanto, se ha sugerido que se elimine este dispositivo mal colocado cuando se desee un embarazo, sin embargo, los embarazos también se han documentado este desplazado. (Kailasam, 2008).

De acuerdo a lo anterior, ambos casos se pueden clasificar como Reacción Adversa tipo F (Fallo terapéutico) en donde su análisis mediante el algoritmo de CIMUN (Centro de Información en Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia) proponen su causalidad como “Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento” (Ver anexo No 6), el cual podría estar relacionado a la inserción incorrecta del dispositivo intrauterino (DIU), ya que éste, principalmente en forma de DIU de cobre, es considerado seguro puesto que el número de eventos adversos que genera es bajo con una tasa de fracaso de menos de 1 por cada 100 mujeres (kaneshiroy, 2010)

Continuando con las reacciones adversas asociadas al uso de dispositivos médicos liberadores de Levonorgestrel encontramos la perforación uterina con un número de casos de 8605 equivalente a un 1,90%; la cual se puede provocar en el momento de la inserción o tiempo después de la misma como consecuencia de un proceso gradual de migración hacia la cavidad pélvica. Cuando el útero se perfora pero no

se lesiona un vaso pélvico o visera hueca que requiera intervención quirúrgica urgente, el dispositivo puede quedar atrapado en el epiplón mayor y según la contaminación y el sangrado, provocar colecciones, abscesos, o ambos con obstrucción intestinal, secundaria al síndrome adherencial que esta ocasiona (Gálvez Valdovinos , Hernández López, López Ambriz, & Ramme Cruzat, 2015).

Al observar los eventos relacionados en la gráfica anterior como es el aumento de peso con 1,44% n=6508, lo que está relacionado posiblemente a la retención de líquidos que es causada por el estrógeno y la progesterona en los tejidos, también es importante tener en cuenta que la progesterona desempeña un papel en la formación de la estructura lobular-alveolar lo que causaría también un aumento del tamaño de los senos (SJ, PC, & S, 2001).

Los eventos asociados a la menstruación como son la tardía o más intensa después del consumo de Levonorgestrel está ligado a las variaciones en eje hipotálamo-hipófisis-ovario dado que esta conduce a cambios en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) del hipotálamo, produciendo un tipo de alteración para la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), permitiendo un retraso en la ovulación y la liberación de progesterona del cuerpo lúteo, lo que causa posibles retrasos en la menstruación. (KJ, 2016).

Es esencial resaltar que debe existir un balance de progesterona y estrógenos para que exista un flujo menstrual normal y cualquier desequilibrio hormonal genera un aumento del desarrollo del endometrio y un aumento del sangrado menstrual abundante (menorragia) (B, 2002).

También existen textos que mencionan que un síndrome premenstrual puede ser adjudicado a un desequilibrio en estrógenos y progesterona. Los niveles de progesterona caen en la fase lútea tardía, generando un aumento en los niveles de prostaglandinas en el endometrio creando una estimulación al miometrio, lo que causa contracciones a nivel del utero, que genera metabolitos anaeróbicos que aumenta la sensibilidad al dolor, produciendo efectos como lo es la dismenorrea. (B, 2002).

Los embarazos ectópicos están relacionados fuertemente con el consumo de Levonorgestrel; La alteración en la motilidad e la trompa de Falopio causa un retraso en el óvulo para llegar al endometrio lo que genera un embarazo ectópico. (Pereira, Cabar, Raiza, Roncaglia, & Zugaib, 2005).

La falla o ineficacia del medicamento donde solo se administra el Levonorgestrel que se usa para inhibir la ovulación por un mecanismo de retroalimentación negativa en el hipotálamo para disminuir la producción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), puede conducir a un embarazo inesperado. (Pereira, Cabar, Raiza, Roncaglia, & Zugaib, 2005).

Cabe resaltar que aunque a Organización Mundial de la salud define al Levonorgestrel como uno de los anticonceptivos hormonales más vendidos de igual manera el reporte de efectos adversos también se ha incrementado, este caso como se observa en la gráfica anterior, los patrones de sangrado menstrual después del consumo de la tableta de emergencia muestran un comportamiento que modifica cambios en las características del ciclo menstrual, alterando el tiempo de sangrado después del uso de la tableta, aunque los investigadores establecen que estos cambios son transitorios y se resolverán en el próximo ciclo. (Gainer, Kenfack, Mboudou, Sama, & Bouyer, 2006).

En cuanto a las Reacciones adversas que se presentan como ineffectividad del medicamento o fallo terapéutico; la agencia sanitaria alemana (BfArM) publicó un comunicado de la compañía Gedeon Richter Pharma GmbH en el cual se incluyen nuevas recomendaciones para el uso concomitante de Levonorgestrel con inductores del citocromo CYP3A4. Algunos de los inductores del citocromo CYP3A4 más utilizados son los agentes antiepilépticos, preparaciones que contienen hierba de San Juan, algunos antirretrovirales y rifampicina (Centro de información de medicamentos (CIMUN), 2017).

El comunicado sugiere a las mujeres que desean recurrir a un método anticonceptivo de emergencia y han consumido inductores enzimáticos en las últimas 4 semanas, acudir a un método anticonceptivo no hormonal, tal como el dispositivo intrauterino de cobre. Lo anterior, debido a que inductores enzimáticos antes mencionados llevan a que se reduzcan los niveles séricos de Levonorgestrel, reduciendo su efectividad en la prevención de embarazos (Centro de información de medicamentos (CIMUN), 2017).

El profesional en salud debe informar a los pacientes que toman cualquier medicamento con efecto de inductor enzimático conocido acerca del riesgo que se puede presentar, y asesorar al paciente en cuanto a los demás métodos de anticoncepción a los que se puede acudir (Centro de información de medicamentos (CIMUN), 2017).

Los métodos anticonceptivos a base de hormonas han sido cada vez más utilizados por mujeres por mujeres y adolescentes. Las mujeres son vulnerables naturalmente a la depresión las hormonas femeninas (estrógeno y progesterona) son importantes en el inicio o en esta enfermedad. Demetrio y Vieira (2001) señalaron que “el papel

central de los estrógenos en los ritmos biológicos femeninos puede interrumpir o sensibilizar los mecanismos neurotransmisores y neuroendocrinológicos, lo que contribuye a los trastornos de humor cíclico” (p.10). Se puede concluir que los anticonceptivos hormonales pueden contribuir a un empeoramiento en la calidad de vida de las mujeres; con el acompañamiento de los profesionales de la salud se pueden obtener conocimiento sobre métodos anticonceptivos con los cuales se puedan disminuir estos eventos que disminuyen la calidad de vida de las mujeres, se debe seleccionar el anticonceptivo adecuado dependiendo el funcionamiento corporal de cada mujer. Este estudio individual se debe realizar con el fin de obtener un perfil de efectos secundarios y beneficios adicionales con la administración de los anticonceptivos. El factor de mayor influencia es (fórmula-cuerpo), como ya se había mencionado es indispensable para cada mujer buscar el anticonceptivo que se adecue mejor al cuerpo y evitar al máximo la automedicación (Holanda de Gauw & Cavalcante Santos, 2012).

En efecto, para Gorijn, Teichert, Nicolai, Elzevier y Guchelaar (2019) las afectaciones que se pueden presentar a nivel emocional son igual de importantes que las que se dan a nivel físico, pues muchas veces se suelen subestimar a pesar de que generan grandes problemas en las mujeres. Así, se producen también problemas de depresión y alteraciones resultantes de un desequilibrio hormonal que se da por la entrada al cuerpo del LNG. No hay que olvidar entonces que se trata de una sustancia similar a la progesterona que interfiere en el proceso cíclico de evolución y fecundación lo que genera inevitablemente reacciones en respuesta a esta interrupción.

Más allá de esto, es importante evaluar casos con mayor detenimiento para asumir mayores responsabilidades frente al uso que están haciendo las mujeres de los anticonceptivos de emergencia y evitar reacciones adversas crónicas como

consecuencia de un mal uso o una desinformación de parte de las usuarias. Esto implica evaluar incluso la salud mental y física, de manera que se pueden tomar patrones de comportamiento en prácticas saludables y no saludables del cuidado sexual y reproductivo. Esta responsabilidad se debe asumir desde políticas certeras y un acompañamiento profesional de parte de los médicos especializados, para brindar a la mujer toda la información necesaria antes de acceder a los anticonceptivos de emergencia disponibles en el mercado como venta libre.

5. CONCLUSIONES

De acuerdo con lo evaluado en el programa mundial de farmacovigilancia se detectó que las reacciones adversas que tienen mayor número de casos reportados tienen que ver con los dispositivos médicos liberadores de Levonorgestrel, luego encontramos las reacciones adversas propias de la utilización del medicamento como sangrados irregulares, anemias producidas por la pérdida de sangre, dolores abdominales, dolor de cabeza, entre otros.

En general la utilización del método de emergencia con levonorgestrel es seguro solo dos tomas al año como lo recomienda la OMS, dado que el uso indiscriminado podría generar reacciones adversas como las descritas en este documento de investigación. También debe ser claro que su atención si debe ser oportuna en la medida en la que los síntomas duren de 3 a 5 semanas. De igual manera, no hay que olvidar que, dentro de los hábitos saludable de vida sexual, las mujeres y los hombres deben mantener un chequeo constante e informar en el caso de las mujeres a su ginecólogo de confianza acerca de la toma de este tipo de medicamentos que alteran de una u otra manera el funcionamiento normal del organismo.

En definitiva cualquier tipo de sangrado anormal debe resultar alarmante para las mujeres y por lo tanto sería valioso darle un mayor seguimiento a este tipo de casos

para que se evalúe los factores que inciden en que el organismo no haga un buen procesamiento del anticonceptivo de emergencia.

Respecto a las anomalías congénitas y las muertes producidas por el uso de anticonceptivos orales que tienen en su composición Levonorgestrel tienen un porcentaje muy bajo de las reacciones adversas producidas por la utilización de este medicamento, en sí. Según las revisiones bibliográficas realizadas la mayoría de las reacciones adversas se presentan al utilizar anticonceptivos orales combinados las cuales tienen en su composición como uno de los principios activos el Levonorgestrel.

Los casos que más se reportaron como muertes fueron asociados a la muerte fetal que se da como consecuencia del uso del LNG como método abortivo, pues en efecto su ingesta durante el primer trimestre de embarazo es un riesgo para la salud del bebé. Ahora bien, aunque no se da un gran volumen de casos, sí sería válido revisar el uso que le dan algunas mujeres que buscan abortar exponiendo su salud y sometiéndose a un proceso muchas veces traumático de pérdida de un bebé, aunque esta sea su intención inicial.

Ahora bien, incluso si no se presenta una pérdida del feto en formación, también se pueden presentar anomalías congénitas relacionadas con la formación del corazón del bebé y afectaciones en general dentro del útero. En este punto, el LNG se considera como un medicamento de alto riesgo una vez se ha dado la fecundación; es decir, que su uso excede incluso mucho más de las 72 horas estipuladas como recomendación. Este es un uso irresponsable que definitivamente lleva a la generación de eventos adversos al uso del medicamento y que debe ser manejado dentro de las estrategias de información a las pacientes que se quieren someter a este tipo de tratamientos como consecuencia de un caso fortuito de no cuidado durante una relación sexual consensuada o no.

Adicionalmente con el análisis gráfico realizado se puede deducir que el sexo en el que se presentan las reacciones adversas relacionados con anticonceptivos orales de emergencia son las mujeres, adicional a esto la edad en la que las mujeres consumen con mayor frecuencia este medicamento es entre los 18 y 44 años en los cuales se encuentra la edad reproductiva de la mujer, el uso de anticonceptivos de emergencia les brinda la posibilidad de poder elegir libremente el momento en el cual quieren quedar embarazadas.

No hay que olvidar entonces que el uso más común de este tipo de medicamento se da en las mujeres para prevenir embarazos cuando no se ha hecho uso de un MAC durante una relación sexual. Por lo tanto, es común que los casos de usos y eventos adversos se reporten en casi todos los casos por esta población. Sin embargo, es importante retomar aquí otros usos que se le puede dar a este tipo de medicamentos que por su carga hormonal, pueden ser utilizados en tratamientos de diversa índole por parte de hombres que quieren hacer una transición de sexo. Sin embargo esto es poco común y únicamente corresponde a protocolos médicos establecidos con el paciente.

Así mismo se logró establecer que a partir del 2009 año en el cual el Levonorgestrel paso de ser formulado bajo criterios del médico a venta libre se han aumentado el número de reacciones adversas presentadas ya que ha aumentado el uso indiscriminado del mismo medicamento, siendo tal el caso en el que la OMS aconseja que el número de veces máximo en el que se puede consumir este medicamento al año debe ser 2 hay mujeres que lo utilizan más de 30 veces.

Aquí se evidencia entonces una deficiente educación sexual que debe ser superada a través de políticas efectivas de cobertura y campañas de concientización e información suministrada a las mujeres, especialmente al inicio de su edad

reproductiva para prevenir este tipo de casos en los que se da un mal uso al medicamento. En efecto, los resultados adversos que se dan como consecuencia de una mala administración corresponden precisamente a la desinformación de las mujeres o su falta de acceso a MAC que no sean de emergencia, desconociendo así los efectos adversos que se pueden dar por esto.

También y mediante la investigación realizada se realizó un folleto con el fin de concientizar a la población sobre el uso adecuado y responsable de los anticonceptivos de emergencia que contienen Levonorgestrel, dando a conocer su forma de uso, las principales reacciones adversas que se pueden producir con su utilización y concientizando a los usuarios de la importancia que tiene reportar los eventos adversos provocados al administrar el medicamento.

Por último, se desarrolló un artículo científico con base en los resultados obtenidos a partir del programa nacional de farmacovigilancia, comparando los eventos adversos más representativos con el uso de este medicamento, teniendo en cuenta que el embarazo en adolescentes se puede convertir en un problema de salud pública.

**ANEXO No. 1. REGISTROS SANITARIOS DE ANTICONCEPTIVOS
ORALES QUE CONTIENEN EN SU COMPOSICIÓN LEVONORGESTREL EN
COLOMBIA**

Nombre del producto	Principio activo	No. Registro sanitario	Modalidad	Titular
PERDU	LEVONORGESTREL	INVIMA 2018M-0018194	Fabricar y vender	MEDPHARMA S.A.S
LEVONOR® 0.75 MG TABLETAS	LEVONORGESTREL	INVIMA 2018M-0018491	Importar y vender	BCN MEDICAL S.A.
LEVONOR 1,5 MG TABLETAS	LEVONORGESTREL	INVIMA 2017M-0017615	Importar y vender	BCN MEDICAL S.A.
CERCIORAT® 1.5 MG TABLETAS	LEVONORGESTREL	INVIMA 2016M-0017038	Importar y vender	EXELTIS S.A.S.
KYLEENA®	LEVONORGESTREL MICRONIZADO	INVIMA 2018M-0018405	Importar y vender	KAISER - WILHELM - ALLEE 1, 51373 LEVERKUSEN

AFTERPIL 0.75 MG TABLETAS	LEVONORGESTREL	INVIMA 2016M- 0017046	Importar y vender	FARMADISA
ONIVE 1® 1.5 MG TABLETA	LEVONORGESTREL	INVIMA 2016M- 0016963	Importar y vender	ASOCIACION PROBIENESTAR DE LA FAMILIA COLOMBIANA "PROFAMILIA
ONIVE 2® 0.75 MG TABLETAS	LEVONORGESTREL	INVIMA 2016M- 0016962	Importar y vender	ASOCIACION PROBIENESTAR DE LA FAMILIA COLOMBIANA "PROFAMILIA
EVINET®	LEVONORGESTREL	INVIMA 2015M- 0016656	Fabricar y vender	PROCAPS S.A
EMERPILL®	LEVONORGESTREL	INVIMA 2016M- 0017201	Importar y vender	VITALIS S.A. C.I.
POSTCOID® 0,75 MG	LEVONORGESTREL MICRONIZADO	INVIMA 2015M- 0016314	Importar y vender	GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S- GIMED S.A.S
ASUMATE ®20	LEVONORGESTREL MICRONIZADO	INVIMA 2015M- 0016309	Importar y vender	EXELTIS S.A.S.
LEVOPEARL	LEVONORGESTREL	INVIMA 2015M- 0015728	Importar y vender	SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LIMITED

c	LEVONORGESTREL	INVIMA 2017M- 0017722	Importar y vender	BCN MEDICAL S.A
---	----------------	-----------------------------	----------------------	-----------------

ACTIVA 21 SUAVE®	LEVONORGESTREL	INVIMA 2014M- 0015376	Importar y vender	BCN MEDICAL S.A
LIBELLE® TABLETA RECUBIERTA	LEVONORGESTREL	INVIMA 2012M- 0013739	Fabricar y vender	NOVAMED S.A.
JAYDESS®	LEVONORGESTREL MICRONIZADO	INVIMA 2014M- 0014939	Importar y vender	BAYER A.G.
LEVONORGESTREL 150 MCG + ETINILESTRADIOL 30 MCG GRAGEAS	LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	INVIMA 2012M- 0013802	Importar y vender	BIOSYNTEC S.A.
SEGUBELL®	LEVONORGESTREL	INVIMA 2017M- 0012892- R1	Fabricar y vender	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
FEMERLEV®	LEVONORGESTREL	INVIMA 2016M- 0011664- R1	Importar y vender	MYLAN LABORATORIES LIMITED
DIADED 2 TABLETAS	LEVONORGESTREL MICRONIZADO 0.75 mg	INVIMA 2010M- 0010889	Fabricar y vender	TECNOQUIMICAS S.A.
LEVONOR GRAGEAS	LEVONORGESTREL	INVIMA 2010M- 0010891	Importar y vender	BCN MEDICAL S.A.
NORVETAL	LEVONORGESTREL	INVIMA 2010M- 0010607	Importar y vender	LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

VONESTREL	LEVONORGESTREL	INVIMA 2010M- 0010631	Fabricar y vender	PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S. A. "PROCAPS S. A."
LEVODAY® TABLETA RECUBIERTA 1.5 MG	LEVONORGESTREL	INVIMA 2009M- 0009499	Fabricar y vender	CIPLA LTD.
EVINET 0,75 MG TABLETA RECUBIERTA	LEVONORGESTREL	INVIMA 2008M- 0008477	Fabricar y vender	PROCAPS S.A.
ACTIVA 21	LEVONORGESTREL	INVIMA 2008M- 0008403	Importar y vender	BCN MEDICAL S.A.
MICRO PF30	LEVONORGESTREL	INVIMA 2018M- 0008433- R1	Importar y vender	ASOCIACION PROBIENESTAR DE LA FAMILIA COLOMBIANA "PROFAMILIA
POSLAC® TABLETA	LEVONORGESTREL	INVIMA 2007M- 0007627	Fabricar y vender	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
SINOVUL	LEVONORGESTREL	INVIMA 2018M- 0007478- R1	Fabricar y vender	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

LEVODAY® LEVONORGESTREL TABLETAS 0.75 MG	LEVONORGESTREL	INVIMA 2008M- 0008058	Importar y vender	CIPLA LTD.
FAMERGEN	LEVONORGESTREL	INVIMA 2007M- 0007503	Importar y vender	MYLÁN LABOTARATORIES LIMITED
POSTDAY 1	LEVONORGESTREL	INVIMA 2018M- 0007480- R1	Fabricar y vender	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
MINIPIL SUAVE	LEVONORGESTREL	INVIMA 2015M- 0004156- R1	Fabricar y vender	LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.
LINDELLA ® SUAVE TABLETAS	LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	INVIMA 2015M- 0003062- R1	Fabricar y vender	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.
LINDELLA ®	LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	INVIMA 2014M- 0003060- R1	Fabricar y vender	LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A.
JADELLE ®	LEVONORGESTREL	INVIMA 2014M- 0002181- R1	Importar y vender	BAYER A.G.
MICROFEMIN	LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	INVIMA 2016M- 14414-R2	Importar y vender	GEDEON RICHTER PLC

MICROFEMIN CD	LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	INVIMA 2017M- 014738- R2	Importar y vender	GEDEON RICHTER PLC
NORDETTE ® GRAGEAS	LEVONORGESTREL ETINILESTRADIOL	INVIMA 2016M- 014475- R2	Importar y vender	PFIZER S.A.S.
MICROLUT	LEVONORGESTREL	INVIMA 2010 M- 14015 R1	Importar y vender	KAISER - WILHELM - ALLEE 1, 51373 LEVERKUSEN ALEMANIA

Tomado de:

http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

ANEXO No. 2 COMPOSICIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Forma Farmacéutica	Estrógeno	Progestágeno
Comprimidos	Etinilestradiol	Desogestrel
		Ciproterona*
		Drospirenona
		Clormadinona
		Norgestimato
		Levonorgestrel
		Gestodeno
		Nomegestrol

		Dienogest
Anillo vaginal	Etinilestradiol	Etonorgestrel
Parche transdérmico	Etinilestradiol	Norelgestromina
Implante subcutáneo		Etonorgestrel
		Levonorgestrel
Sistema Intrauterino		Levonorgestrel
Inyección Intramuscular		Medroxiprogesterona

*Indicado solamente como anticonceptivo en mujeres que presenten alguna manifestación androgénica y en el tratamiento de enfermedades andrógeno dependientes (acné acompañado de seborrea, inflamación o nódulos, alopecia androgénica e hirsutismo).

Tomado de: (Hidalgo Pérez & Nardiz Cirarda, 2014)

ANEXO No. 3 VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS DISTINTOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

	Ventajas	Desventajas
Preparados orales	Eficacia, reversibilidad	- Uso diario. - Vómitos y diarreas afectan a su eficacia. - Mayor posibilidad de olvido
Anillo vaginal	- Uso mensual. - Eficacia, reversibilidad	Posibilidad de expulsión accidental

Parche transdérmico	<ul style="list-style-type: none"> - Menor manifestación de efectos secundarios - Vómitos y diarrea no afectan a su eicacia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Posibilidad de despegarse accidentalmente - Posibles irritaciones cutáneas en la zona de colocación del parche
DIU		- Menstruaciones más irregulares y menos abundantes
Implante hormonal	<ul style="list-style-type: none"> - Larga duración (años) - Eicacia, reversibilidad - Menor manifestación de efectos secundarios - Vómitos y diarrea no afectan a su eicacia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere de la intervención de un médico especialista para su colocación y retirada

Tomado de: (Hidalgo Pérez & Nardiz Cirarda, 2014)

ANEXO No. 4. RECOMENDACIONES PARA CAMBIOS ENTRE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

	Inicio del tratamiento	Pauta	Cambio de un anticonceptivo hormonal a otro	
			Después de anticonceptivo	Después de anticonceptivo progestagénico

			hormonal combinado	
Anticoncepción oral combinada	Primer día de sangrado. 2º-5º día + método barrera	- Método diario - Misma hora de toma 21-22 días + semana descanso	-Nuevo blíster sin descanso	Cualquier día del ciclo
Anticonceptivo progestagénico		- Método diario - Misma hora de toma - 28 días, sin semana de descanso	-Después del período descanso	
Parche transdérmico		- Semanal - 3 semanas (3 parches) + semana descanso	- 1º día del sangrado + método barrera 7 días	
Anillo vaginal		- Mensual - 3 semanas (1 anillo) + semana descanso	- Después de período de descanso	

Tomado de: (Hidalgo Pérez & Nardiz Cirarda, 2014)

ANEXO No. 5 REACCIONES ADVERSAS DE OS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Anticonceptivos combinados	Anillo	Parches
Infecciones e infestaciones	Anillo vaginal		

Transtornos del sistema nervioso	Cefaleas, migrañas		
Transtornos gastrointestinales	Naúseas	Nauseas, dolor abdominal	
			Vómitos, diarrea
Transtornos psiquiáticos	Ánimo depresivo		
		Líbido disminuido	
Transtornos del aparato reproductor y mamas	Sensibilidad mamaria, dismenorrea, trastorno menstrual, secreción vaginal		
		Prurito genital	
Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Acné
			Irritación de la piel, erupción cutánea, prurito
Transtornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Espasmos musculares
Transtornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Malestar, fatiga, reacciones en el lugar de administración, prurito, erupción cutánea
Otras		Aumento de peso	
		Molestia por un método anticonceptivo vaginal y expulsión del mismo	



Tomado de: (Hidalgo Pérez & Nardiz Cirarda, 2014)

ANEXO No. 6 ALGORITMO FALLO TERAPÉUTICO

FACTORES	PREGUNTAS	SI	NO	NS	CATEGORÍAS DE CAUSALIDAD
1. Farmacocinética	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja? ¹		x		1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinética (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-
2. Condiciones clínicas del paciente	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética? ²			x	
3. Uso del medicamento	3. ¿El medicamento se prescribió de manera adecuada? ³	x			

¹ Si el fármaco tiene: estrecho margen terapéutico, circulación enterohepática, cinética de orden cero u otra característica farmacocinética especial, incluido el polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 y otros.

² Si el paciente presenta alteraciones en la función Hepática y/o renal, obesidad, desnutrición, deshidratación, edema, quemaduras o cirugía de resección gástrica y/o duodenal, alteraciones y/o enfermedad gastrointestinal, embarazo, edades extremas o cualquier condición que altere el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del fármaco.

³ Si el medicamento tuvo: una indicación adecuada, dosis adecuada y/o ajustes de dosis, vía de administración adecuada y si se administró durante el tiempo indicado.

	4. ¿El medicamento se usó de manera adecuada? ⁴	x			Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2,3 y 4 es afirmativa.
	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente? ⁵	x			
4. Interacciones	6. ¿Existe potenciales interacciones? ⁶		x		

⁴ Si se usó adecuadamente en dosis e intervalos recomendados y si se administró de manera adecuada y durante el tiempo indicado, para lo cual se debe tener en cuenta si hubo adherencia, si se maceró o trituró y si se administró con agua u otro líquido.

⁵ Si el medicamento requiere de una intervención específica y/o entrenamiento específico para su uso y administración.

⁶ Cuando el paciente consume por lo menos dos medicamentos, y se documenta potencial interacción farmacocinética (cualquier condición que altere el ADME -Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción- del fármaco) y/o farmacodinámica (relacionada con la disminución de la acción farmacológica) y/o incompatibilidad fisicoquímica (estas son reacciones que se producen in vitro, antes de la administración del medicamento y producen inactivación de los fármacos a administrar). Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico (F-F, F-A, F-PFT).

<p>5. Competencia Comercial</p>	<p>7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?⁷</p>		<p>x</p>	<p>2. Notificación posiblemente inducida.</p> <p>Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y ninguna de las respuestas de los factores 1, 2, 3 y 4 es afirmativa.</p>
<p>6. Calidad</p>	<p>8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado?⁸</p>		<p>x</p>	<p>3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad).</p> <p>Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética</p>
	<p>9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?⁹</p>		<p>x</p>	

⁷ Se sugiere en este caso indagar información adicional como cambio de proveedor en una institución particular, normas de adquisición que establezcan sanciones por notificación o ingreso al mercado de un nuevo competidor, notificaciones de FT de un mismo sitio y/o que se refieran a un mismo medicamento de un productor particular.

⁸ Cuando al medicamento se le han realizado pruebas y/o se han divulgado alertas de calidad (por agencias regulatorias), pruebas de biodisponibilidad y/o se tienen dudas sobre falsificación (medicamento falsificado es todo aquel producto etiquetado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente, para este caso se caracteriza por la ausencia de principios activos terapéuticos) o adulteración (esta se caracteriza por envases apócrifos y/o ingredientes incorrectos o bien, principios activos en dosis insuficientes). También cuando se sospecha que el medicamento tuvo una inadecuada preformulación (diseño y producción).

⁹ No se cumplen condiciones de temperatura, humedad, iluminación, cadena de frío.

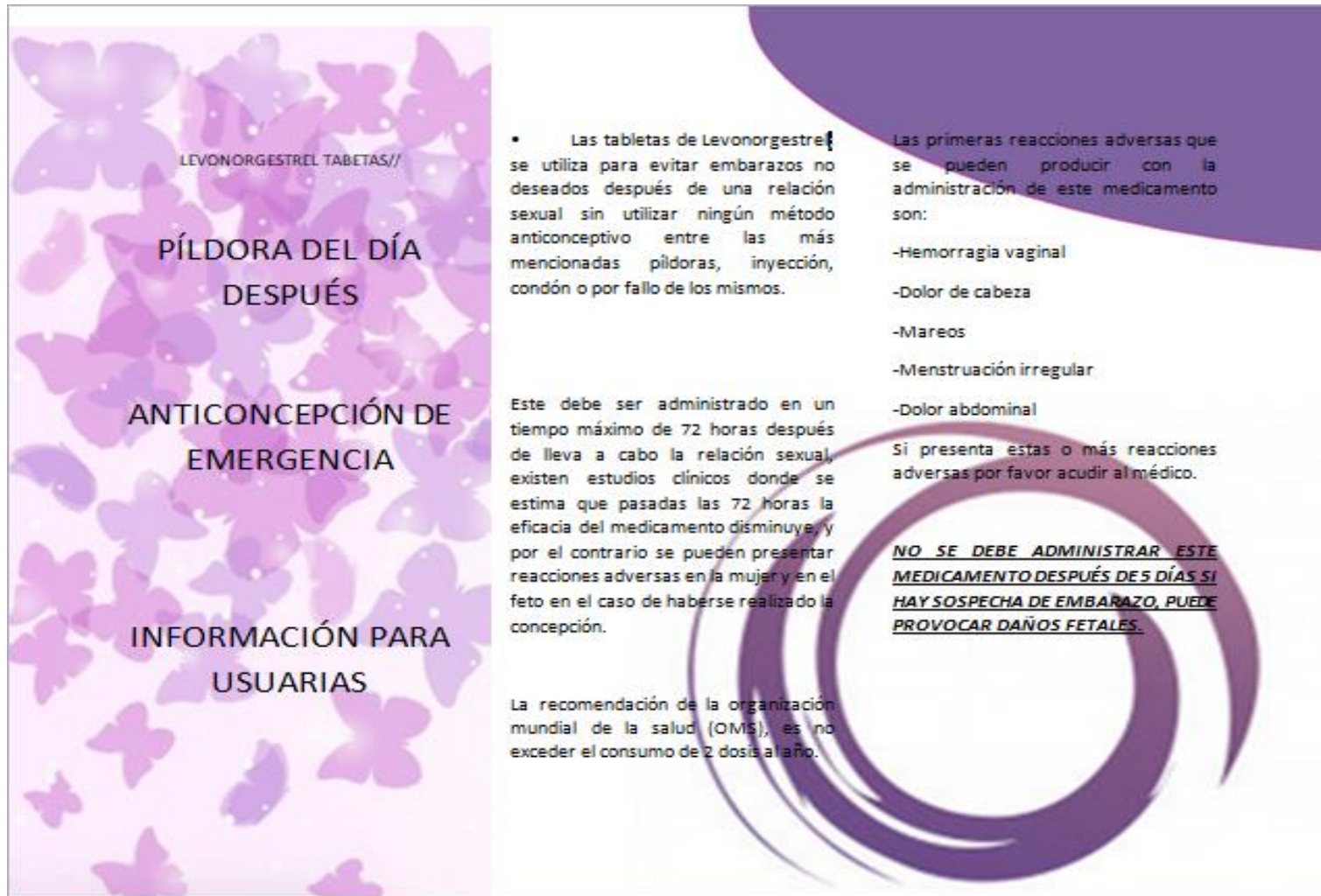
					<p>compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1, 2, 3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.</p>
<p>7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos</p>	<p>10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT?¹⁰</p>		<p>x</p>		<p>4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT. Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia,</p>

¹⁰ Si el fármaco es un opioide u otro que en la literatura reporte tolerancia. Si el fármaco es un anestésico u otro que en la literatura reporte taquifilaxia. Si el fármaco es un anticonvulsivante u otro que en la literatura reporte refractariedad. Si se trata de resistencia celular, de microorganismos (a antiviral, antirretroviral, antibiótico, antimicótico, antiparasitario, antimalárico, antimicótico) o células del cuerpo humano que generan resistencia a biotecnológicos o quimioterapéuticos (p.e. cáncer con quimioterapéuticos, diabetes con insulina).



					refractoriedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura.
8. Información insuficiente			x		5. No se cuenta con información suficiente para el análisis. Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

ANEXO No. 7 FOLLETO ILUSTRATIVO PACIENTES



LEVONORGESTREL TABETAS//

PÍLDORA DEL DÍA DESPUÉS

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

INFORMACIÓN PARA USUARIAS

- Las tabletas de Levonorgestrel se utiliza para evitar embarazos no deseados después de una relación sexual sin utilizar ningún método anticonceptivo entre las más mencionadas píldoras, inyección, condón o por fallo de los mismos.

Este debe ser administrado en un tiempo máximo de 72 horas después de lleva a cabo la relación sexual, existen estudios clínicos donde se estima que pasadas las 72 horas la eficacia del medicamento disminuye, y por el contrario se pueden presentar reacciones adversas en la mujer y en el feto en el caso de haberse realizado la concepción.

Las primeras reacciones adversas que se pueden producir con la administración de este medicamento son:

- Hemorragia vaginal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Menstruación irregular
- Dolor abdominal

Si presenta estas o más reacciones adversas por favor acudir al médico.

NO SE DEBE ADMINISTRAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE 5 DÍAS SI HAY SOSPECHA DE EMBARAZO, PUEDE PROVOCAR DAÑOS FETALES.

La recomendación de la organización mundial de la salud (OMS), es no exceder el consumo de 2 dosis al año.

INFORMACIÓN IMPORTANTE

- Levonorgestrel tabletas no ofrece protección contra enfermedades VIH/SIDA, ni contra las demás enfermedades de transmisión sexual.
- El único método de protección contra enfermedades de transmisión sexual es el condón y se debe usar en todas las relaciones sexuales.
- Si usted es sexualmente activa debe dirigirse a su centro de planificación para elegir el método anticonceptivo.

Los canales por los cuales se pueden reportar las reacciones adversas que se presentan con el uso de Levonorgestrel tabletas son:

-Reportar la reacción adversa con el profesional de salud encargado en las IPS; químico farmacéutico, médico o en su caso enfermeras.

-Comunicación directa con el laboratorio fabricante con la información contenida en etiquetas y plegadizas del medicamento.

-Directamente en la página del INVIMA seleccionando la opción quejas y reclamos o a los correos: reportefv@invima.gov.co.

Recuerda: " se deben notificar todos los efectos adversos que se manifiesten con el uso del medicamento al personal idóneo ; como por ejemplo en una IPS con el médico o con el químico farmacéutico el cual cuenta con el deber de realizar el respectivo seguimiento y las alertas en caso de ser necesario" horas

**ANEXO No. 8 ARTÍCULO PARA LA REVISTA PERSPECTIVE ON
SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH**

REACCIONES ADVERSAS CON LEVONORGESTREL REPORTADOS A NIVEL
MUNDIAL ENTRE LOS AÑOS 1974 -2019

ADVERSE REACTIONS WITH LEVONORGESTREL REPORTED WORLDWIDE
BETWEEN 1974-2019

Juan Sebastian Sabogal Carmona
Aura Liliana Pinto Castañeda
Diana Hasbleidy Umaña Rodríguez

RESUMEN

En el presente artículo se describen las reacciones adversas asociadas al uso de anticonceptivos orales que tienen en su composición Levonorgestrel reportadas a nivel mundial en la base de datos Vigiacess entre los años 1974 a 2019; se trata de un estudio no experimental, descriptivo y de corte transversal; en este lapso de tiempo se reportaron 187.398 casos de reacciones adversa que se presentad después de la administración o consumo de anticonceptivos orales. Estas reacciones adversas se presentan en las mujeres que utilizan Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia; para evitar embarazos no deseados en caso de no usar un método de planificación o que el mismo falle; con el fin de tener control sobre el tiempo en el que se desea concebir y el número de hijos que desea tener.

SUMMARY

This article describes the adverse reactions associated with the use of oral contraceptives reported worldwide in the Vigibase database between 1974 and 2019 in their levonorgestrel composition; This is a nonexperimental, descriptive and cross cutting study; in this period of time 187.398 cases of adverse reactions that are presented after the administration or consumption of oral contraceptives were reported. These adverse reactions occur in women who use levonorgestrel as an emergency contraceptive; to avoid unwanted pregnancies if they do not use a planning method or fail; in order to have control over the time you want to conceive and the number of children you want to have

INTRODUCCIÓN

Entre el periodo de 1974 y 2019 se han presentado y reportado 187.398 reacciones adversas luego de la administración de Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia; los anticonceptivos de emergencia que contienen en su composición Levonorgestrel, se utilizan para prevenir embarazos después de haber tenido relaciones sexuales sin protección o en otro caso cuando se usan métodos de planificación y estos fallan o se usan de manera incorrecta.

Se pretende impactar en la vida de las mujeres y crear un grado de conciencia sobre las niñas y mujeres en cuanto a la natalidad ya que se ha vuelto un problema de salud pública, evitando así la muerte de las madres y de los bebés o las posibles complicaciones que se pueden presentar a lo largo del desarrollo y crecimiento de los niños en los cuales se

pueden ver afectados tanto los padres como los niños.

Generalmente el Levonorgestrel se usa con el fin de evitar el embarazo después de tener una relación sexual cuando no se cuenta con un método anticonceptivo regular o los que se utilicen fallan o no se usan de la forma indicada como el condón o las píldoras anticonceptivas no se administran de la manera indicada. El Levonorgestrel se debe administrar en el menor tiempo posible después de tener la relación sexual (72 horas) (American Society of Health-System Pharmacist, 2019).

El Levonorgestrel se administra sin prescripción médica (venta libre) desde 2009 a nivel mundial y desde febrero de 2016 en Colombia según el acta número 4 de 2016 emitida por la sala especializada de medicamentos y productos biológicos del INVIMA. Los efectos adversos con mayor recurrencia

después de la administración de Levonorgestrel son: sangrado, dolor abdominal, fatiga, mareo; estos efectos adversos que se presentan en las mujeres que consumen Levonorgestrel son transitorios, pero bastantes frecuentes. Los efectos adversos más graves son migrañas y parestesias se producen con la toma repetida de Levonorgestrel (García Sevillano, Pellón Olmedo, Carvaja-García-Panda, Escudero García y Treceño Lobato, 2012).

Aunque es de venta libre como anticonceptivo de emergencia, es importante tener claridad que la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que este medicamento no debe exceder más de dos dosis al año.

Es importante tener claridad sobre el efecto terapéutico del Levonorgestrel el cual actúa como anticonceptivo oral de emergencia; algunas personas piensan que el uso de Levonorgestrel protege contra enfermedades de transmisión sexual, el mayor método de protección

contra las enfermedades de transmisión sexual es el condón y se descarta totalmente que el uso de Levonorgestrel con este fin. (Profamilia, 2019).

Por otro lado según la revisión bibliográfica se realizaron estudios de mutagenicidad; en los estudios realizados con los diferentes sistema de prueba el resultado arroja que el Levonorgestrel no produce afectaciones mutagénicas (NIH U.S National Library of medicine, 2019).

Las dosis altas de progestinas pueden causar elevaciones de las enzimas plasmáticas esto se suele presentar de 1 a 2 semanas de haber empezado el tratamiento; principalmente se eleva la aminotransferasa sérica. Estas elevaciones son de duración corta y se resuelven con la interrupción o la disminución de la dosis, por lo tanto no se presentan casos de hepatotoxicidad (Drug information, 2019).

En el caso de los anticonceptivos con progestágeno solo como el Levonorgestrel no existe información de carcinogenicidad, esta patología aumenta con el uso de anticonceptivos

combinados; por otro lado las reacciones adversas reportadas por la administración de Levonorgestrel aumentan cuando se usan dispositivos médicos como DUI debido a que se pueden presentar problemas al momento de la inserción, se puede presentar extracción del dispositivo y dislocación del mismo (NIH US National library of medicine, 2011).

Este presente trabajo de grado tiene como finalidad describir, analizar y concluir de manera organizada los casos reportados a nivel mundial, con el fin de crear una propuesta de prevención y mitigación de las reacciones adversas que se presentan tras la administración de Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Se realizó un estudio de enfoque descriptivo de corte transversal teniendo en cuenta que el fin del estudio se fundamenta en establecer la prevalencia de los efectos adversos producidos al administrar Levonorgestrel,

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

se realizó un análisis estadístico de los datos recolectados; teniendo como base, fuentes de información para caracterizar el nicho de mercado como la plataforma Vigiacces de la organización mundial de la salud con el fin de evaluar las reacciones adversas e intoxicaciones que se pueden producir al administrar los anticonceptivos orales.

Población de estudio: La investigación se centró en los reportes de eventos adversos que se han repostado en la plataforma VigiAccess de la Organización Mundial de la Salud, entre los años 1974 y 2019 derivados de la administración de anticonceptivos orales como Levonorgestrel.

Selección de la muestra: La investigación se centró en los reportes de eventos adversos que se han repostado en la plataforma VigiAccess de la Organización Mundial de la Salud, entre los años 1974 y 2019 derivados de la administración de anticonceptivos orales como Levonorgestrel.

Criterios de inclusión: Como criterios de inclusión y exclusión para delimitar el

alcance la investigación se tuvo en cuenta los siguientes datos: se incluyeron los EAM (Eventos Adversos al Medicamento) reportados en la plataforma VigiAccess de la Organización Mundial de la Salud entre los años 1974 y 2019, tras la administración de Levonorgestrel como anticonceptivo oral de emergencia.

Criterios de exclusión: Se realizó exclusión de los EAM (Eventos Adversos al Medicamento) que se hayan reportado en la plataforma VigiAccess de la organización mundial de la salud fuera de los años 1974 y 2019, y aquellos que se deriven de otros anticonceptivos orales diferentes al Levonorgestrel y a otras sustancias con actividad farmacológica administradas.

Control de sesgo: El estudio descriptivo tomo como base los datos reales de la plataforma VigiAccess, de la organización mundial de la salud.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

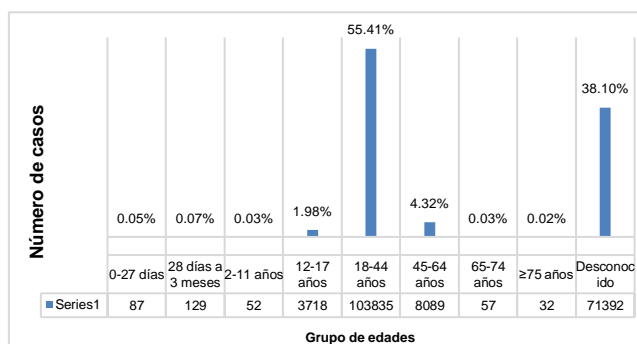
En el periodo comprendido entre los años 1974 -2019 se reportaron 187.398 reacciones adversas sospechosas de

acuerdo con los datos suministrados por el programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess siendo esta información tomada el 15 enero del año 2019. Los reportes se presentaron en pacientes femeninos y masculinos con edades entre 0 y 75 años, la edad en la que se presentaron más casos de reacciones adversas se encuentra entre 18 y 44 años, encontramos 187.398 número de casos y 452.634 descriptores en los cuales se basa nuestro proyecto.

Al realizar la comparación por sexo de los pacientes se observó que el sexo femenino es el más propenso a presentar RAMs asociadas al uso de Levonorgestrel las cuales representan un 99% $n=185088$, en comparación a un 1% $n= 1509$ presentado en los hombres, y un total de 801 casos en los cuales al dar la información de la reacción adversa no se proporcionó información del sexo de la persona que reporta. La diferencia del número de casos presentados en los dos sexos es marcada, y nos soportamos en la evidencia bibliográfica encontrada donde relacionan el uso de Levonorgestrel solo o en combinaciones

con otros anticonceptivos orales son utilizados por las mujeres para prevenir el embarazo luego de tener relaciones sexuales sin protección. En el caso de los reportes presentados en los hombres podemos inferir que se presentan en las mujeres lactantes que utilizan el Levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia, y los casos de consumo accidental que se pueden presentar en niños.

Gráfica 7. Edad de los pacientes en las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a 2019



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019)

De la gráfica anterior, se observa que los mayores porcentajes (1.98% n=3718, 4.32% n=8089 y 55.41% n=103835) residieron entre los 12 y 64 años de edad, lo que establece que existe un inicio de actividad sexual en mujeres a temprana edad. Se encontró una mayor incidencia en las edades de 18 a 44 años, lo que corresponde con la edad reproductiva de las personas. Como se mencionaba anteriormente, se espera que las mujeres no hagan un consumo de este tipo de anticonceptivos antes de los 17 años, aunque esto en general corresponde a una edad ideal para iniciar la vida sexual a pesar de que se ha demostrado que algunos adolescentes tienen un desarrollo más promiscuo.

En un artículo de la revista “El arte del cuidado”, donde se habla de los riesgos y daños a la salud de las adolescentes por el uso de la pastilla de emergencia, define que por la falta de educación sexual hacia las adolescentes y la poca regulación de venta libre de los anticonceptivos de emergencia, un 46% de la población entrevistada hizo uso del anticonceptivo de emergencia alguna vez, pero de ese

porcentaje el 33% se sobre paso en el número de tomas recomendada por la Organización Mundial de Salud (OMS). Esta es una conducta alarmante pero por lo general recurrente en la población que desconoce los efectos de los anticonceptivos de emergencia sobre el cuerpo.

En el estudio reportado por esta revista encuentra que el comienzo de la vida sexual de una mujer se ocurre desde los 13 años hasta los 19 años de edad con un promedio de iniciación que se da a 15 años de edad. Dado que la mayoría de las adolescentes carecen de una educación sexual a temprana edad, es muy común que ellas no acudan al médico para ser instruidas de las posibles reacciones adversas de los anticonceptivos de emergencia, si no que la consiguen por sus propios medios (Cuevas et al, 2012).

Del 33% de las adolescentes que se excedieron en la toma del anticonceptivo de emergencia, se encontró que estas pueden consumir hasta 36 de estas en 12 meses. Este hábito por las adolescentes arrojó un número de reacciones adversas

como: cambios en los estados de ánimo, dolor intenso en los senos, menstruaciones irregulares y sangrados abundantes. (Cuevas et al, otros, 2012).

Se evidencia también que existe un porcentaje muy alto (55.41% n=103.835) de reacciones adversas entre los 18 a 44 años, lo que a la vista deja entre dicho que existe un alto índice de mujeres que planifican con Levonorgestrel pero que de igual manera su organismo se ha visto afectado de una u otra manera por el uso de este anticonceptivo hormonal; esta práctica de planificación aunque brinda una protección frente a un estado de embarazo, deja en entre dicho si las personas que se encuentran planificando mediante un dispositivo, tableta u otro medio están siendo retroalimentadas por médicos o se están auto medicando.

También es importante resaltar que entre este rango de edad (18 a 44 años), existe la probabilidad que se encuentren mujeres con el hábito de fumar lo que permite potencializar efectos cardiovasculares cambiando la coagulación sanguínea debido a un

incremento en la producción de los factores VII X y fibrinógeno y una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumentando las de baja (LDL), lo cual aumenta un posible riesgo de accidente cerebro vascular, debido a una combinación de etinilestradiol mayor a 50 mcg y un progestágeno (Levonorgestrel) (Cabañas et al, 2015).

La grafica muestra que el porcentaje para mujeres (4.32%) desde los 45 años en adelante baja significativamente; alrededor de los 40 años las mujeres se enfrentan a una serie de cambios fisiológicos que les permite dudar sobre cuál sería el método de anticoncepción más adecuado, pero es importante resaltar que las mujeres entre los 40 y 55 años con ciclos regulares ovulan, pero esto sucede hasta el momento en que ellas sufren un proceso de transformación a nivel hormonal (menopausia), y aunque es aconsejable para ellas continuar con el método de planificación por una año más después de su última menstruación, después la mujer tendrá la posibilidad de liberarse de la métodos de planificación arrojando datos deficientes en cuanto a

reacciones que se puedan presentar en ese rango de edad (Pilnik, 2011).

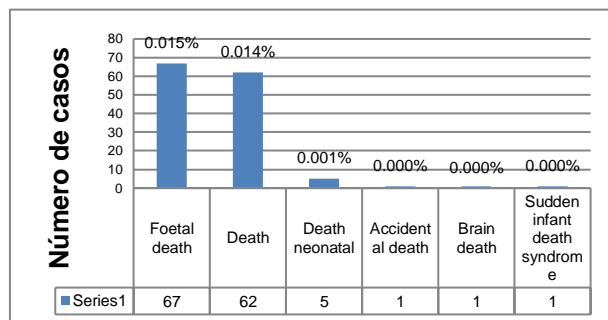
Adicionalmente se observa en la gráfica anterior un porcentaje de casos 0.05% n=87 y 0.07% n=129 que son representativos para niños desde los 0 días de nacidos hasta los 3 meses, si bien es importante destacar que cuando se habla del Levonorgestrel, este se excreta en leche materna pudiendo pasar al lactante alrededor de un 0.1% de la dosis, y aunque no se han evidenciado efectos adversos según la entidad servicio vasco de salud, siempre se recomienda a la madre la extracción de leche para futuras tomas antes de empezar a tomar el Levonorgestrel, o evitar lactancia. (Moro Alvarez, y otros, 2016).

Si bien entendiendo lo anteriormente mencionado y aunque existen estudios que demuestran que no se han encontrado efectos adversos en neonatales, es muy relevante establecer que si existe un porcentaje de bebés que aparecen en el programa mundial de farmacovigilancia, es porque cabe la posibilidad de que existe un tipo de

combinación con Levonorgestrel que esté generando una afectación en neonatales que se está pasando por alto.

Respecto a la edad entonces se puede mencionar que es importante que se le preste mayor atención a secciones de edad jóvenes que aunque representan un porcentaje bajo, en realidad corresponden a 3.718 casos de reacciones adversas por el uso del LNG, especialmente porque este rango de edad representa a una población adolescente que inició su vida sexual desde edades tempranas y que pueden no tener un amplio conocimiento frente a los MAC y menos frente al uso adecuado de los anticonceptivos de emergencia.

Gráfica 8. Muertes reportadas por efectos adversos en el uso del Levonorgestrel.



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

Teniendo en cuenta la anterior gráfica obtenemos que la mayoría de los efectos de los anticonceptivos orales sobre la mortalidad se producen con el uso actual o reciente de los mismos, mientras que son muy pocas las muertes que se producen tiempo después de dejar la terapia. Los resultados de muertes se presentan con el uso de anticonceptivos orales combinados, debido a que la administración de los mismos trae como resultado enfermedades del sistema

circulatorio y esta patología aumenta si el paciente es fumador; adicional a esto se pueden presentar muertes debido a que el uso de anticonceptivos según estudios realizados puede provocar cáncer de órganos reproductores femeninos, así como se logra evidenciar un aumento en la incidencia de cáncer de mama con las pacientes que consumen el medicamento actualmente y en pacientes que han suspendido el uso de los anticonceptivos orales y han tenido seguimiento en los años posteriores (Beral et al, 1999).

Los anticonceptivos hormonales combinados causan anualmente una muerte por cada 370.000 mujeres entre 20-24 años de edad y 1 por cada 170.000 entre 30-34 años; asimismo, en las fumadoras se estima un fallecimiento al año por cada 100.000 féminas menores de 35 años y 1 de cada 10.000 en mayores de 35 años (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

La anticoncepción hormonal es la causa más frecuente de enfermedad tromboembólica venosa en la mujer joven. Los anticonceptivos orales de tercera

generación presentan mayor riesgo que los de segunda generación (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

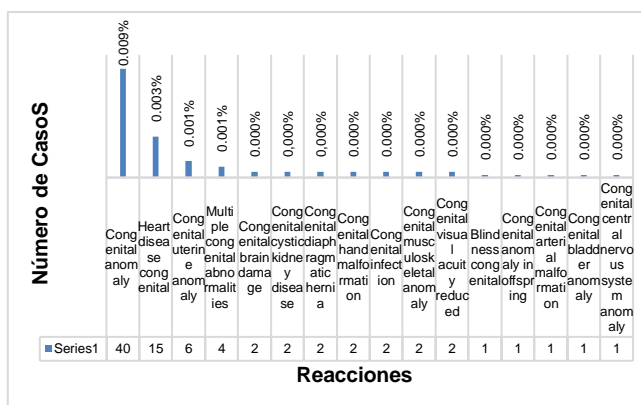
El tromboembolismo venoso es una enfermedad común, con una incidencia anual global de 1/1000 personas y una tasa de mortalidad estimada en 6 países europeos de 370.000 muertes/año. Por su parte, la incidencia global de trombosis recurrente es de 30-70% en 10 años, con una tasa más elevada en los meses posteriores a la interrupción del tratamiento anticoagulante. Se ha detectado que los episodios de trombosis venosa son más frecuentes en las mujeres que toman anticonceptivos con drospirenona, un análogo de la progesterona natural de las píldoras de tercera generación, en relación con las que usan anticonceptivos en cuya composición figura el Levonorgestrel, un tipo de progesterona sintética más antigua (González, Restrepo y Vásquez, 2013).

Uno de los mayores efectos secundarios que producen con el uso de anticonceptivos orales combinados es el

cambio en coagulación sanguínea debido a un incremento en la producción de los factores VII y X y fibrinógeno; este efecto está relacionado con la administración de etinilestradiol en dosis superiores a 50 mcg. Por otra parte, el componente

y si no se ha llevado un cuidado adecuado de esta etapa en general.

Por otro lado la muerte accidental se puede dar cuando hay una sobredosis del anticonceptivo hormonal, o cuando los niños tienen contacto con el medicamento sin supervisión de los adultos, lo cual puede aumentar el riesgo de sufrir enfermedades o trastornos circulatorios.



Gráfica 3. Anomalías congénitas por eventos adversos en el uso del Levonorgestrel

progestágeno disminuye la lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumenta las proteínas de baja densidad (LDL) esto implica que aumente el riesgo de accidente cerebrovascular y por lo tanto muerte cerebral en el feto (Cabañas, y otros).

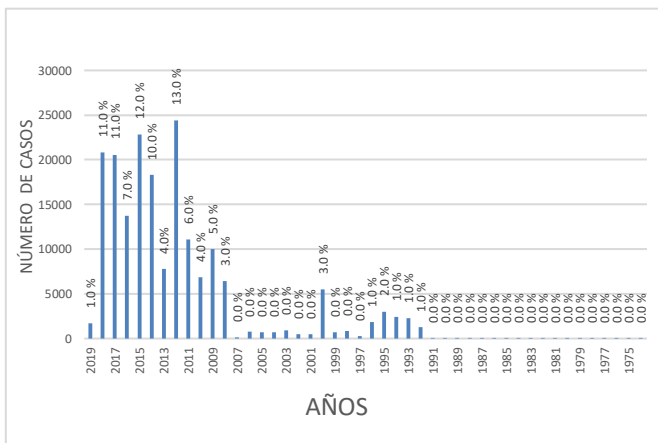
Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

No hay que olvidar tampoco el efecto abortivo que tienen este tipo de anticonceptivos de emergencia y que pueden resultar en casos de muerte fetal o en casos de neonatos. Sin embargo, esto se produce en muy raras ocasiones

Todos los están asociados al mismo patrón que radica en el momento de la formación del feto. En el periodo embrionario, después de la tercera semana hasta la 8, tras la concepción, momento en el que se produce los pasos básicos de la organogénesis (formación y diferenciación de órganos), hace referencia al periodo de máxima sensibilidad a los teratógenos, porque en ese momento los tejidos se encuentran en un proceso de diferenciación rápida y su

lesión se convierte en irreparable. (Cabañas et al, 2015).

La exposición a un agente teratogénico como lo es el Levonorgestrel, durante el periodo embrionario, tiene la máxima probabilidad de provocar una anomalía estructural, debido a que los teratógenos son capaces de afectar muchos órganos, y este patrón varía dependiendo de qué sistema se esté diferenciando en ese



momento de la exposición teratogénica. (Cabañas et al, 2015).

Y según la clasificación de fármacos por teratogenicidad de la FDA, la cual está distribuida en 5 categorías (A, B, C, D, X), en la cual la categoría X se caracteriza como medicamento contraindicado para el embarazo, ya que existen estudios de

investigación en animales y humanos que han demostrado un riesgo fetal y supera claramente cualquier posible beneficio al paciente (FDA, 2012).

De acuerdo a la clasificación y criterio de la FDA el Levonorgestrel está incluido en la categoría X por tal motivo se establece que la exposición a este fármaco después de la tercera semana de gestación puede establecer importantes defectos a nivel estructural del feto. ((FDA), 2012).

De acuerdo con lo anterior, es válido reafirmar que el uso del LNG debe realizarse de acuerdo a las indicaciones que se describen y no después del tiempo establecido

Gráfica 4. Años reportados de casos adversos con Levonorgestrel (1974 a 2019)

Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

Con el fin de brindar a las mujeres la posibilidad de elegir en qué momento

quedar embarazadas y el número de hijos que deseaba tener o en caso contrario como violaciones poder evitar un embarazo no deseado, en la década de 1960 se lanzaron al mercado los progestágenos de segunda generación “Levonorgestrel y norgestrel”. En este tiempo se administraba el Levonorgestrel bajo fórmula médica por lo tanto había mayor control sobre el uso del medicamento.

El incremento en reporte de reacciones adversas asociadas con el uso de Levonorgestrel se da desde el 2009 año en el que el mismo pasó de ser expendido bajo fórmula a médica a venta libre; por lo cual tiene mayor asequibilidad para las mujeres y tiene menor control por los profesionales en la salud; hay mayor consumo del medicamentos indiscriminadamente sin tener en cuenta los efectos adversos que puede producir. En Colombia desde el año 2016 las tabletas de Levonorgestrel se aprueba por parte del INVIMA la condición de venta libre de venta libre, la diferencia con los demás años es que los profesionales en salud tienen conocimientos adecuados

para brindarle información a las consumidoras sobre los eventos adversos que se pueden presentar con la administración del mismo, y se busca lograr concientizar a la comunidad sobre el uso indiscriminado de estos medicamentos brindando información sobre las distintas alternativas de planificación familiar que se pueden utilizar, adicional a esto se buscar capacitar a las usuarias sobre cómo realizar los reportes asociados al uso de los medicamentos que contiene Levonorgestrel en su composición.

El reciente incremento de los casos debe ser un llamado de alerta frente a las políticas de venta, que más que endurecerse, deben estar acompañadas por campañas de información a las usuarias frente a las maneras de uso correcto del medicamento.

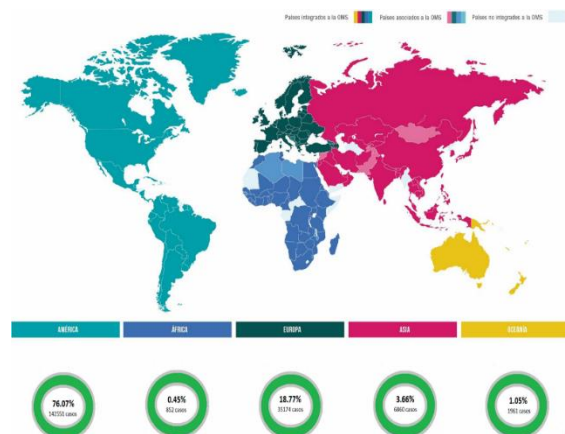
Gráfica 5. Población geográfica de las reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel

En la gráfica se refleja que en América del Norte, América Central y América del Sur es donde se encuentra mayor porcentaje de uso de anticonceptivos orales que contienen en su composición Levonorgestrel siendo de 76.07% n=142551, desde las décadas de los años 60 y 70 entro en auge el uso de métodos anticonceptivos modernos por parte de la población femenina en edades fértiles (15-49 años), como un indicador de autonomía sobre las decisiones reproductivas por parte de las mujeres.

En África encontramos un 0% n=852 casos; el conocimiento de la anticoncepción de emergencia vario de 2% a Chad a 40% en Kenia y entre mujeres sexualmente activas la población que reportó haber usado anticoncepción de emergencia alguna vez varió desde 0.1 en Chad a 4% en Ghana.

En Asia las mujeres que habían oído sobre anticoncepción de emergencia

vario de 3% en Timor-Leste a 29% en las Maldivas (Palermo , Bleck, & Westley , 2015).



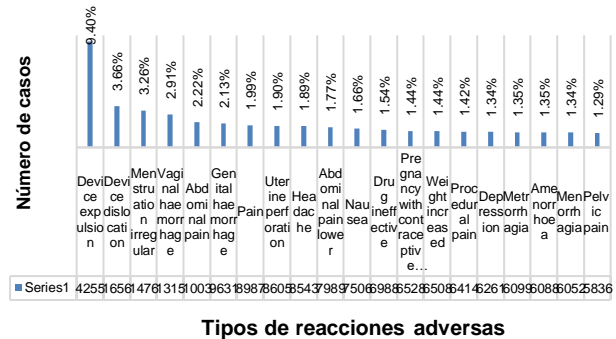
En Europa con un 19% n= 35174 y Asia occidental con un 4% n=6860, la proporción de mujeres que había oído hablar de anticoncepción de emergencia varió desde 5% en Azerbaiyan a 49% en Ucrania y las tasas de unos de anticonceptivos de emergencia variaron de 1% en Azerbaiyan a 6% en Ucrania. Por otro lado en América Latina y el Caribe la proporción de mujeres que había oído sobre la anticoncepción de

emergencia vario desde 13% en Haití a 66% en Colombia y las tasas de uso de

los anticonceptivos orales en mujeres sexualmente activas se encontraron de 1% en Haití a un 12% en Colombia (Palermo, Bleck y Westley , 2015).

En Europa y Asia Occidental entre las mujeres sexualmente experimentadas, aquellas que nunca habían estado casadas tuvieron mayor probabilidad que las mujeres actualmente casadas de haber usado alguna vez la anticoncepción de emergencia en países como Ucrania y Armenia. En Jordania, las mujeres que habían completado la escuela primaria tuvieron menor probabilidad de haber usado anticoncepción de emergencia en aquellas que no la completaron; y no hubo diferencias en Albania y Turquía. En Ucrania las mujeres urbanas tuvieron mayor probabilidad que las mujeres en zonas rurales de haber usado el método (Palermo , Bleck y Westley , 2015).

Gráfica 6. Reacciones adversas reportadas con Levonorgestrel de 1974 a 2019.



Fuente: Programa mundial de farmacovigilancia VigiAccess (1974-2019).

En la gráfica se puede observar que la principal RAM presentada a nivel mundial está relacionada a problema con el producto en cuanto a la expulsión del dispositivo médico (DIU) con un 9,4.% n=4255, el cual libera la dosis de Levonorgestrel; cuando el dispositivo médico ha sido expulsado podemos decir que se encuentra en la vagina o ha sido expulsado totalmente del organismo, la expulsión del DIU se suele presentar con los siguientes factores: Tipo y tamaño del

DIU, tiempo de uso, edad de la usuaria; la paridad la tasa de expulsión a medida que aumenta la paridad y la paridad disminuye con la edad, otro factor que puede influir es la falta de capacitación en el personal al momento de la inserción. (Soto Blanco, Delgado Martín, & Becerra Matínez , 2003).

Por otra parte la dislocación o rotura del Dispositivo DIU el segundo con mayor número de casos reportados $n=1656$ equivalente a 3,66%; estas dos reacciones adversas que reportan mayor número de casos están asociados al uso de dispositivos médicos, en este caso dispositivos liberadores de Levonorgestrel. (Ministerio de Protección Social, 2005).

La reacción adversa dislocación o ruptura del dispositivo médico es un problema relacionado con el producto y sus causas se pueden establecer como errores en el diseño, fabricación, instrucciones de inserción en este caso y problemas de calidad del dispositivo médico (Instituto

Nacional de Medicamentos y alimentos INVIMA)

En Colombia se diseñan programas de tecnovigilancia con el fin de identificar los incidentes adversos no descritos, identificar riesgos, proponer y realizar medidas de salud pública, para reducir la incidencia. (Instituto Nacional de Medicamentos y alimentos INVIMA).

Continuando con las reacciones adversas asociadas al uso de dispositivos médicos liberadores de Levonorgestrel encontramos la perforación uterina con un número de casos de 8605 equivalente a un 1,90%; la cual se puede provocar en el momento de la inserción o tiempo después de la misma como consecuencia de un proceso gradual de migración hacia la cavidad pélvica. Cuando el útero se perfora pero no se lesiona un vaso pélvico o visera hueca que requiera intervención quirúrgica urgente, el dispositivo puede quedar atrapado en el epiplón mayor y según la contaminación y el sangrado, provocar colecciones, abscesos, o ambos con obstrucción intestinal, secundaria al

síndrome adherencial que esta ocasiona (Gálvez Valdovinos , Hernández López, López Ambriz, & Ramme Cruzat, 2015).

El aumento de peso con 1,44% n=6508, lo que está relacionado posiblemente a la retención de líquidos que es causada por el estrógeno y la progesterona en los tejidos, también es importante tener en cuenta que la progesterona desempeña un papel en la formación de la estructura lobular-alveolar lo que causaría también un aumento del tamaño de los senos (SJ, PC, & S, 2001).

Los eventos asociados a la menstruación como son la tardía o más intensa después del consumo de Levonorgestrel está ligado a las variaciones en eje hipotálamo-hipófisis-ovario dado que esta conduce a cambios en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) del hipotálamo, produciendo un tipo de alteración para la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH), permitiendo un retraso en la ovulación y la liberación de progesterona del cuerpo

lúteo, lo que causa posibles retrasos en la menstruación. (KJ, 2016)

Los embarazos ectópicos están relacionados fuertemente con el consumo de Levonorgestrel; La alteración en la motilidad e la trompa de Falopio causa un retraso en el óvulo para llegar al endometrio lo que genera un embarazo ectópico. (Pereira, Cabar, Raiza, Roncaglia, & Zugaib, 2005)

En cuanto a las Reacciones adversas que se presentan como ineffectividad del medicamento o fallo terapéutico; la agencia sanitaria alemana (BfArM) publicó un comunicado de la compañía Gedeon Richter Pharma GmbH en el cual se incluyen nuevas recomendaciones para el uso concomitante de Levonorgestrel con inductores del citocromo CYP3A4. Algunos de los inductores del citocromo CYP3A4 más utilizados son los agentes antiepilépticos, preparaciones que contienen hierva de San Juan, algunos antirretrovirales y rifampicina (Centro de información de medicamentos (CIMUN), 2017).

El comunicado sugiere a las mujeres que desean recurrir a un método anticonceptivo de emergencia y han consumido inductores enzimáticos en las últimas 4 semanas, acudir a un método anticonceptivo no hormonal, tal como el dispositivo intrauterino de cobre. Lo anterior, debido a que inductores enzimáticos antes mencionados llevan a que se reduzcan los niveles séricos de Levonorgestrel, reduciendo su efectividad en la prevención de embarazos (Centro de información de medicamentos (CIMUN), 2017).

Se puede concluir que los anticonceptivos hormonales pueden contribuir a un empeoramiento en la calidad de vida de las mujeres; con el acompañamiento de los profesionales de la salud se pueden obtener conocimiento sobre métodos anticonceptivos con los cuales se puedan disminuir estos eventos que disminuyen la calidad de vida de las mujeres. (Holanda de Gauw & Cavalcante Santos, 2012).

CONCLUSIONES

De acuerdo con lo evaluado en el programa mundial de farmacovigilancia se detectó que las reacciones adversas que tienen mayor número de casos reportados tienen que ver con los dispositivos médicos liberadores de Levonorgestrel, luego encontramos las reacciones adversas propias de la utilización del medicamento como sangrados irregulares, anemias producidas por la pérdida de sangre, dolores abdominales, dolor de cabeza, entre otros.

En general el balance resulta positivo pues la utilización del medicamento como dispositivo de emergencia no reviste de mayores riesgos sobre la salud, aunque su atención si debe ser oportuna en la medida en la que los síntomas duren de 3 a 5 semanas. De igual manera, no hay que olvidar que dentro de los hábitos saludable de vida sexual, las mujeres y los hombres deben mantener un chequeo constante e informar en el caso de las mujeres a su ginecólogo de confianza acerca de la toma de este tipo de medicamentos que alteran de una u otra

manera el funcionamiento normal del organismo.

En definitiva cualquier tipo de sangrado anormal debe resultar alarmante para las mujeres y por lo tanto sería valioso darle un mayor seguimiento a este tipo de casos para que se evalúe los factores que inciden en que el organismo no haga un buen procesamiento del anticonceptivo de emergencia.

Respecto a las anomalías congénitas y las muertes producidas por el uso de anticonceptivos orales que tienen en su composición Levonorgestrel tienen un porcentaje muy bajo de las reacciones adversas producidas por la utilización de este medicamento, en sí. Según las revisiones bibliográficas realizadas la mayoría de las reacciones adversas se presentan al utilizar anticonceptivos orales combinados las cuales tienen en su composición como uno de los principios activos el Levonorgestrel.

Los casos que más se reportaron como muertes fueron asociados a la muerte fetal que se da como consecuencia del uso del LNG como método abortivo, pues

en efecto su ingesta durante el primer trimestre de embarazo es un riesgo para la salud del bebé. Ahora bien, aunque no se da un gran volumen de casos, sí sería válido revisar el uso que le dan algunas mujeres que buscan abortar exponiendo su salud y sometiéndose a un proceso muchas veces traumático de pérdida de un bebé, aunque esta sea su intención inicial.

Ahora bien, incluso si no se presenta una pérdida del feto en formación, también se pueden presentar anomalías congénitas relacionadas con la formación del corazón del bebé y afectaciones en general dentro del útero. En este punto, el LNG se considera como un medicamento de alto riesgo una vez se ha dado la fecundación; es decir, que su uso excede incluso mucho más de las 72 horas estipuladas como recomendación. Este es un uso irresponsable que definitivamente lleva a la generación de eventos adversos al uso del medicamento y que debe ser manejado dentro de las estrategias de información a las pacientes que se quieren someter a este tipo de tratamientos como consecuencia de un

caso fortuito de no cuidado durante una relación sexual consensuada o no.

Adicionalmente con el análisis gráfico realizado se puede deducir que el sexo en el que se presentan las reacciones adversas relacionados con anticonceptivos orales de emergencia son las mujeres, adicional a esto la edad en la que las mujeres consumen con mayor frecuencia este medicamento es entre los 18 y 44 años en los cuales se encuentra la edad reproductiva de la mujer, el uso de anticonceptivos de emergencia les brinda la posibilidad de poder elegir libremente el momento en el cual quieren quedar embarazadas.

No hay que olvidar entonces que el uso más común de este tipo de medicamento se da en las mujeres para prevenir embarazos cuando no se ha hecho uso de un MAC durante una relación sexual. Por lo tanto, es común que los casos de usos y eventos adversos se reporten en casi todos los casos por esta población. Sin embargo, es importante retomar aquí otros usos que se le puede dar a este tipo de medicamentos que por su carga

hormonal, pueden ser utilizados en tratamientos de diversa índole por parte de hombres que quieren hacen una transición de sexo. Sin embargo esto es poco común y únicamente corresponde a protocolos médicos establecidos con el paciente.

Así mismo se logró establecer que a partir del 2009 año en el cual el Levonorgestrel paso de ser formulado bajo criterios del médico a venta libre se han aumentado el número de reacciones adversas presentadas ya que ha aumentado el uso indiscriminado del mismo medicamento, siendo tal el caso en el que la OMS aconseja que el número de veces máximo en el que se puede consumir este medicamento al año debe ser 2 hay mujeres que lo utilizan más de 30 veces.

Aquí se evidencia entonces una deficiente educación sexual que debe ser superada a través de políticas efectivas de cobertura y campañas de concientización e información suministrada a las mujeres, especialmente al inicio de su edad reproductiva para prevenir este tipo de casos en los que se da un mal uso al

medicamento. En efecto, los resultados adversos que se dan como consecuencia de una mala administración corresponden precisamente a la desinformación de las mujeres o su falta de acceso a MAC que no sean de emergencia, desconociendo así los efectos adversos que se pueden dar por esto.

BIBLIOGRAFÍA

Adam, S., & Vicent, C. (2004). Protocolo para investigación y análisis de incidentes clínicos. (Clinical Safety Research Unit, Imperial College London. Obtenido de https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/PROTOCOLO_DE_LONDRES_INCIDENTES%20CLINICOS.pdf

Adanu, R., Amaral, E., Jean-Jacques, A., & Cameron, S. (2018). Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. Organización Mundial de la Salud "Departamento de salud reproductiva e investigaciones conexas". AFP, A. (17 de Octubre de 2018). ONU alerta: América Latina supera tasa

mundial de embarazo adolescente. La Nación, pág. 1.

al, J. P. (2011). Evolution of the Global Burden of Viral Infections from Unsafe Medical Injections, 2000–2010. OMS.

American Society of Health-System Pharmacist. (25 de Marzo de 2019). Medline plus información de salud para usted. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a610021-es.html>

Asociación Probienestar de la Familia Colombiana "PROFAMILIA". (Febrero de 2011). Encuesta nacional de demografía y salud 2010. Obtenido de <http://profamilia.org.co/docs/ENDS%202010.pdf>

B, B. (2002). Dictionary of pharmacoepidemiology. John Wiley & Sons.

Ballon Cossio, D. (2014). L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. Revista de la Sociedad Boliviana de pediatría, 53(1), 24-28.

Barone, L. R., Rodriguez, C. E., & Ghiglioni, M. L. (2012). Anatomía y fisiología del cuerpo humano. Buenos

Aires, Argentina: Grupo libreria americana S.A.

Barrios Viera, O., Cabrera González, J., Camp Medero, I., & Armas Villa, R. (2017). Fascitis necrotizante. Presentación de un paciente. San José de las Lajas: Scielo.

Benjumea, D., Tejeda, F., & Goy, I. (2011). Actualización en anticoncepción Hormonal. Informe del Sistema Nacional de Salud, 80.

Buitrago, T. P., Calderon, C. A., & Vallejo, C. (2014). Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Revista Colombiana Ciencia Quimica Farmacutica, 43, 173-195. Recuperado el 11 de agosto de 2018, de www.farmacia.unal.edu.co

Caballero, P., Perez, S., Patiño, M., Sanz, S., & Garcia, J. A. (2012). Actualización en Fascitis Necronizante. Seminarios de la Fundación Española, 13, 41-48. doi:10.1016

Cabañas, M. J., Longoni, M., Corominas, N., Sarode, C., Yurrebaso, M. J., & Aguirrezábal, A. (2015). Obstetricia y

ginecología. En Farmacia Hospitalaria (pág. 996).

Calaf, J. (2005). Manual Basico de Anticoncepción. Barcelona: Elsevier España, 2005.

Calle, A., Arango, I., & Cardona, R. (2018). Síndrome DRESS por penicilina benzatínica. Primer reporte de caso en Latinoamérica. Revista Alergia Mexicana. Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions. (Enero de 2010). Drugbank. Obtenido de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00367>

Cardenas Acevedo, X. (2016). Caracterización de reacciones adversas en menores de 5 años, Bogotá D.C. 2008-2015. Repositorio UDCA, 1-80.

Cardona Serna, M. (2015). Diclofenac sodico intravenoso en la prevención de la pancreatitis aguda pos colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, en paciente del hospital militar central durante los años 2012-2013. Universidad Nueva Granada Hospital Militar Central de Colombia.

Cartín, M. y Rojas, M. (2013). Métodos anticonceptivos en el Siglo XX: mujeres que se opusieron a maridos, familia y

credo religioso. Rev Costarr Salud Pública; 22: 169-178

Carmioli, P., Solís, K., Andrade, J., & Sanabria, H. (Junio de 2017). Revista electronica Enfermeria actual en Costa Rica. Recuperado el 2018 de Octubre de 08, de Dolor al administrar medicamento por inyección intramuscular: ventroglútea vs dorsoglútea:

<http://www.scielo.sa.cr/pdf/enfermeria/n32/1409-4568-enfermeria-32-00119.pdf>

Castells Molina, S., & Hernández Pérez, M. (2007). Farmacología en enfermería. Madrid España: Elsevier España.

Castillo Cañadas, A. (2011). Anatomía y fisiología del aparato reproductor femenino y de la mama. España: Complejo hospitalario Universitario de Albacete.

Centro de información de medicamentos (CIMUN). (12 de Marzo de 2017). Blog de noticias del centro de información de medicamentos de la universidad nacional de colombia. Obtenido de <http://cimuncol.blogspot.com/2017/03/posible-fallo-terapeutico-de.html>

Cohen, S., & Valverde, K. (2018). Pancreatitis aguda como efecto adverso

de L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. Acta Médica Costarricense,, 60(2), 30-33.

Cravioto, M. d. (2016). Nuevas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de los métodos anticonceptivos. Pubmed, 602-603.

Croxatto, H. y Ortiz, M. (2004). Mecanismo de acción del Levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. MECANISMO DE ACCIÓN DEL LEVONORGESTREL

Cruz Hernandez, J., Yanes Quesada, M., Isla Valdéz, A., Hernandez Garcia, P., & Velasco Boza, A. (2007). Anticoncepción en la adolescencia. Scielo.

Cuevas Guajardo, L., Guillén Cadena, D. M., Villegas Diaz, J. S., Martinez Silva, L. A., Santiago Pineda, M. D., & Quinteros Avendaño, R. S. (2012). Riesgos y daños a la salud de las adolescentes por el uso de la pastilla de emergencia. El arte del cuidado, 41-47.

Debesa, F., Jimenez, G., Avila, J., Gonzales, B., Perez, J., & Fernandez, R. (2005). Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año

2004. Revista Cubana de Farmacia, 39(3).

Dexter McCormick, K. (2012). Historia de los métodos anticonceptivos . New York: Planned Parenthood Federation of America.

Díaz, G. (1995). Historia de la anticoncepción. Revista Cubana de Medicina General Integral, 11(2), 192-194. En línea, disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251995000200015&lng=es&tlng=en)

21251995000200015&lng=es&tlng=en.

El Gobierno de Colombia. (02 de 10 de 2018). Decreto 2200 de 2005. Obtenido de INVIMA: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Decreto-2200de-2005.pdf

Facultad de Medicina UNAM. (2007). Diclofenaco. Recuperado el 4 de octubre de 2018, de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Diclofenaco%20Iny.htm

Fanta Garrido, J. (2018). Prevalencia de uso de métodos anticonceptivos en la población femenina:¿ Indicación de la

segunda transición demográfica? Revista de salud pública.

Ferrer Lozano, Yovanny, Oquendo Vázquez, Pablo, Asin, Lázara, & Morejón Trofimova, Yanett. (2014). Diagnóstico y tratamiento de la fascitis necrosante. Matanzas: Scielo. Recuperado el 12 de Agosto de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000200002&lng=es&tlng=es)

897X2014000200002&lng=es&tlng=es.

Ferrer, Y., Oquendo, P., Azin, L., & Mojeron, Y. (2014). Diagnóstico y tratamiento de la fascitis necrosante. MediSur, 12(2), 365-375. Recuperado el 11 de agosto de 2018

Fica, A. (2003). Celulitis y erisipela:. Revista chilena de infectología, 20(2), 104-110.

Gainer, E., Kenfack, B., Mboudou, E., Sama, A., & Bouyer, J. (2006). Menstrual bleeding patterns following Levonorgestrel. Elsevier, 118 - 124.

Galán Ch., G. (2010). 50 años de la píldora anticonceptiva. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.

Gálvez Valdovinos , R., Hernández López, R., López Ambriz, G., & Ramme

Cruzat, C. (2015). Dispositivo intrauterino con Levonorgestrel translocado asociado con ectasia ureteropielocalicial bilateral. *Ginecol Obstet Mex*, 637-639.

García Sevillano, L., Pellón Olmedo, M., Carvaja-García-Panda, A., Escudero García, A., & Treceño Lobato, C. (2012). Perfil de toxicidad de la píldora del día después. Estudio de seguimiento desde la farmacia comunitaria. *Revista Trimestral Farmacéuticos Comunerros*.

García, P., Gil, T., & Guitierrez, C. (2014). Fascitis necrotizante fulminante tras inyección intramuscular glútea. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*, 49(259), 116-122.

García, E., Menéndez, E., Fernández, P. y Cuesta, M. (2012). Sexualidad, Anticoncepción y Conducta Sexual de Riesgo en Adolescentes. *International Journal of Psychological Research*, 5 (1), 79-87.

genero, O. d. (2016). Embarazo Adolescente. *Bogota mejor para todas*, 17.

Gimenez, J., & Herrera, J. (2004). Errores de medicación concepto y evolución. *Atención Farmacéutica*, 18(9), 44-50.

Gonzales Fernandez, C., & Fernandez Revilla, J. M. (2011). Manejo de los implantes subdérmicos de etonorgestrel en atención primaria. *Medico de familia, centro de salud entrevistas*, Madrid.

Gonzales, I., Sierra, E., Leon, M., Battamorde, Y., Vega, M., & Perovani, F. (2018). Desórdenes conativos en la enfermedad de Alzheimer. Presentación de un caso. *Revista Medica Electrónica*, 40(1).

González, M. (2007). Plantas, anticoncepción y aborto. *Boston Women's Health Book Collective*. Primera Edición. En línea, disponible en: https://www.academia.edu/22307318/Plantas_anticonceptivas

González, I. y Miyar, E. (2001). Consideraciones sobre planificación familiar: métodos anticonceptivos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 17(4), 367-378.

Holanda de Gauw, J., & Cavalcante Santos, M. (2012). Los anticonceptivos hormonales y su influencia en la salud mental de las mujeres. *Revista Argentina Clínica Neuropsiquiátrica*, 303-306.

Hospital Universitario Reina Sofia. (2010). Manual de Protocolos y procedimientos generales de enfermería. Bogota.

Instituto de Salud Publica. (2015). Celulitis en el sitio de inyección posterior a la vacunación. Boletín de farmacología vacunas .

Instituto Nacional de Medicamentos y alimentos INVIMA. (s.f.). Instituto Nacional de Medicamentos y alimentos INVIMA. Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/presentaciones/TECNOVIGILANCIA%20\(PM06-CAT-DI51\).pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/presentaciones/TECNOVIGILANCIA%20(PM06-CAT-DI51).pdf)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos "INVIMA". (18 de Marzo de 2019). INVIMA Consulta datos de productos. Obtenido de http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos" INVIMA". (20 de Agosto de 2018). Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos" INVIMA". Obtenido de https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3504

%3Alistado-de-medicamentos-de-venta-libre-otc&catid=239%3Asala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio&Itemid=328

INVIMA. (2005). Decreto 2200 de 2005. Recuperado el 10 de octubre de 2018, de INVIMA:

https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Decreto-2200de-2005.pdf

INVIMA. (Mayo de 2006). Boletín de Farmacovigilancia. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de Conceptos básicos en Farmacovigilancia:

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>

INVIMA. (2015). ESAVI. Recuperado el 8 de octubre de 2018, de Informe de ejecución convenio interadministrativo número 646 de 2013 Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA:

https://www.invima.gov.co/images/pdf/vacun/Vigilancia/Analisis_Esavis_No_1_ao_2015.pdf

INVIMA. (30 de septiembre de 2018). Farmacovigilancia . Obtenido de

<https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima>

INVIMA. (30 de septiembre de 2018). Glosario de Terminos. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/servicios-de-informacion-al-ciudadano/glosario-de-terminos.html>

INVIMA;. (2013). Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos INVIMA. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/ABC%20Dispositivos%20Medicos%20INVIMA.pdf>

James L. Chen Kathleen E. Fullerton Neil M. Flynn. (2001). Necrotizing Fasciitis Associated with Injection Drug Use. California: Oxford Academic. doi:<https://doi.org/10.1086/320874>

Khamnuan, P., Chongruksut, W., Jearwattanakanok, K., Patumanond, J., Yodluangfun, S., & Tantraworasin, A. (2015). Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. Chiang Mai: Dovepress. doi:[10.2147/RMHP.S77691](https://doi.org/10.2147/RMHP.S77691)

KJ, S. (2016). Mestruation Disorders in Adolescents. Obtenido de <http://emedicine.medscape.com/article/953945-overview#a6>.

Knudtson, J., & McLaughlin, J. E. (2015). Ciclo menstrual. Manual MDS.

Lan, Y.-H., Wang, K.-W., Yu, S., Chen, I.-J., Wu, H., & Tang, F.-I. (2014). Medication errors in pediatric nursing: Assessment of nurse knowledge and analysis or the consequences of errors. Nurse Education Today, 821-828.

Línea de Acción Medicamentos Seguros. (Agosto de 2013). Programa Distrital de Farmacovigilancia. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de Guía de farmacovigilancia para establecimientos farmacéuticos distribuidores minoristas: http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/2dd7e801ee5538de65f7dc0b7b9bf908/farmacovigilancia_est_farm_min.pdf

Lugones Botell, Miguel, & Ramírez Bermúdez, Marieta. (2006). Anticoncepción de emergencia en la adolescencia. Revista Cubana de Pediatría, 78(2). En línea, disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000200009&lng=es&tling=es)

[75312006000200009&lng=es&tling=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000200009&lng=es&tling=es).
Martin, A. (2010). La anticoncepción de emergencia en América Latina y el

Caribe. En línea, disponible en:
<https://www.scielo.org/article/rpsp/2004.v16n6/424-431/>

Martinez Conde , M. J. (2017). Anticonceptivos de antaño, ¿qué hacían antes de la píldora y el látex? Actualidad/Mundo, 17.

Martos Rubio, A. (2010). Breve historia del condón y de los métodos anticonceptivos. Madrid España: Ediciones Nowtilus S.L.

Ministerio de Protección Social . (26 de Diciembre de 2005). Decreto número 4725 de 2005. Bogotá D.C, Bogotá D.C, Colombia.

Ministerio de Protección Social. (12 de Diciembre de 2008). Reglamentación del programa nacional de tecnovigilancia. Bogotá, Bogotá, Colombia.

Ministerio de protección social. (23 de Diciembre de 2014). Resolución número 5926 de 2014. Resolución número 5926 de 2014. Bogotá, Colombia.

Ministerio de Salud Publica de Cuba. (2013). Comunicacion de Riesgos a Profesionales Sanitarios "Reacciones Adversas del Diclofenaco". Recuperado el 4 de octubre de 2018, de

[http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/11/diclofenaco-nota-](http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/11/diclofenaco-nota-informativa.pdf?iwp_post=2013%2F11%2F15%2FDiclofenaco%2F5981&iwp_ids=5_981)

[informativa.pdf?iwp_post=2013%2F11%2F15%2FDiclofenaco%2F5981&iwp_ids=5_981](http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/11/diclofenaco-nota-informativa.pdf?iwp_post=2013%2F11%2F15%2FDiclofenaco%2F5981&iwp_ids=5_981)

Ministerio de Salud y Protección Social. (Abril de 2013). Guía Metodológica para registros, observatorios, sistemas de seguimiento y salas situacionales nacionales en salud. Obtenido de Dirección de Epidemiología y Demografía: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20metodol%C3%B3gica%20para%20registros,%20observatorios,%20sistemas%20de%20seguimientos%20y%20salas%20situacionales%20nacionales%20en%20salud.pdf>

Ministerio de salud y protección social. (18 de 03 de 2019). Ministerio de salud y protección social. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Anticoncepcion-de-emergencia.aspx>

Ministerio de Salud y protección social. (Marzo de 2019). Ministerio de Salud y protección social. Obtenido de

<https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/anticoncepcion.aspx>
Ministerio de salud y protección social; (20 de Agosto de 2018). Medicamentos a un clic. Obtenido de http://www.medicamentosau clic.gov.co/contenidos/venta_libre.aspx
MINSALUD. (2018). Anticoncepción. Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia.
Montero V., A. (2010). Anticoncepción en la adolescencia. Med. Clin. Condes, 62.
Moore , k. (1983). The developing Human: Clinically Oriented Embryology. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.
Moro Alvarez, L., Delgado Soto , C., Lopez Sanchez, T., Hidalgo Varela , S., Rodriguez, L. F., Duarte Muñoz, C., & Cachan Fernandez, R. (2016). Enfermera/o de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. España: Ediciones Rodio. Volumen 2.
Morrón, F., & Levy, M. (2002). Farmacología General. La Habana: Ciencias Medicas.
Mosby, S. (2010). Diccionario Mosby Pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud (sexta ed.). Elsevier.

Narvaez , A., Calvache, J., Avila , M., Latorre, S., Ruano, C., Delgadillo, J., . . . Caicedo, L. (2018). Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados. Revista Colombiana Ciencia Quimica Farmaceutica, 47(1), 86-104.
Ochoa, A. (s.f.). Los anticonceptivos explicados a los jóvenes. Aguilar.
OMS. (2006). Conceptos Basicos de Farmacovigilancia. Boletín de Farmacovigilancia, 1-10. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
OMS. (30 de octubre de 2018). Efectos adversos e interacciones. Obtenido de Formulario Modelo de la OMS 2004: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
OMS. (30 de septiembre de 2018). Guía de la buena prescripción - Manual práctico. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s/4.3.4.html>
OMS. (2018). Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas pra el uso de anticonceptivos . Suiza: Organización Mundial de la Salud.

OMS. (2018). Seguridad del paciente. OMS.

OMS. (30 de Septiembre de 2018). Vacunas. Obtenido de <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>

ONU, O. M. (2011). Planificación familiar.

OPS/OMS. (28 de Febrero de 2018). Organización Mundial de la Salud. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=996:america-latina-y-el-caribe-tienen-la-segunda-tasa-mas-alta-de-embarazo-adolescente-en-el-mundo&Itemid=1005

Organización Mundial de la Salud. (2015). OMS indicadores de farmacovigilancia, "un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia". En Organización Mundial de la salud. OMS.

Organización Mundial para la Salud (2005). Levonorgestrel para anticoncepción de emergencia (en español). Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana.

Organización Mundial de la Salud. (2004). Portal de información-Medicamentos esenciales y productos de salud . Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/4.html>

Organización mundial de la salud. (2019). Medicina tradicional definiciones. Ginebra: OMS.

Organización Mundial de la Salud Ginebra. (2004). Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>

Organización panamericana de la salud. (2010). Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Washington D.C.: OPS.

Ortega, P., Artasio, P., Albaladejo, R., Gomez, I., Dejuanes, J., & Dominguez, V. (2002). CADENA DEL FRÍO PARA LA CONSERVACIÓN DE LAS VACUNAS EN LOS CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE UN AREA DE MADRID: MANTENIMIENTO Y NIVEL DE

CONOCIMIENTOS. Revista Española de Salud Pública, 333-346.

Palermo , T., Bleck, J., & Westley , E. (2015). Conocimiento y uso de la anticoncepción de emergencia: un análisis multipaís. Perspectivas internacionales en salud sexual y reproductiva .

Peláez, J. (2016). El uso de métodos anticonceptivos en la adolescencia. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 42(1) En línea, disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-)
[arttext&pid=S0138-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-)

[600X2016000100011&lng=es&tlng=e](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000100011&lng=es&tlng=e)

Pereira, P., Cabar, F., Raiza, L., Roncaglia, M., & Zugaib, M. (2005). Emergency contraception and ectopic pregnancy: report of 2 cases. Sao Paulo.

Perez, A., Allende , M., Fernandez, A., & Palomo, P. (2002). Teratogénesis: Clasificaciones. Servicio de Farmacia Clínica Quiron de Zaragoza, 171-177.

Pilnik, S. (2011). Salud sexual y reproductiva Anticonceptivos despues de los 40 años. Entremujeres.

Profamilia. (2019). Profamilia. Obtenido de

<https://profamilia.org.co/servicios/its/como-prevenir-las/>

Protocolo de Londres. (2004). Protocolo para investigacion y analisis de incidentes clinicos. Obtenido de https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/PROTOCOLO_DE_LONDRES_INCIDENTES%20CLINICOS.pdf

Quintana, R., & Estrada, L. (2018). Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana. Medicina Interna de México, 173-187.

Rodriguez , P. B., Mariño, J., Rodriguez, J., Martinez, C., & Bueno, E. (1999).

Fascitis Necronizante. Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología, 47-48. Recuperado el 11 de agosto de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X1999000100007)
[arttext&pid=S0864-215X1999000100007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X1999000100007)

Romero Cabrera, V. (2014). Errores en la administracion parenteral de antibioticos. 1-112.

Sabogal Carmona, J. S., & Urrego Novoa, J. R. (2018). Farmacovigilancia y farmacia clínica. Bogota: Oficina de Publicaciones UDCA.

Salas Rojas, S., Perez Morales, M., Melendez Lopez, S., & Castro Pastrana, L. (2012). Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 43(3).

Salud, R. (18 de Abril de 2018). El 44 % de los embarazos en el mundo no son deseados. *El Espectador*, pág. 1.

Santos, I., Pulido, T., Bautista, E., Porres, M., Gotes, J., Rojas, G., . . . Sandoval, J. (2004). Síndrome de embolia grasa secundaria a inyección intramuscular de material oleoso. *Revista de instituto nacional de enfermedades respiratorias*, 17(4), 272-279.

SARKAR, N. (2003). Levonorgestrel as an emergency contraceptive drug. *IJCP*, vol. 57 N° 9.

Savari, F. (2007). Contracepción de emergencia con Levonorgestrel. *Escuela*

de medicina nuclear facultad de ciencias médicas, 482-483.

Secretaría Distrital de Salud. (Agosto de 2013). Fundamentos de farmacovigilancia. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf

Silverton, D. U. (2008). *Fisiología Humana, Un enfoque integrado*. Buenos Aires: Panamericana.

SIVIGILA. (2018). Reportes de alteraciones por via intramuscular 2008-2017.

SJ, E., PC, W., & S, D. (2001). Use of Proportional reporting (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug*.

Soriano Fernández, H., Rodenas Garcia, L., & Moreno Escribano, D. (2010). Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos. *Nuevas recomendaciones*. Scielo, revisión de guías clínicas.

Soto Blanco, F., Delgado Martín, A., & Becerra Martínez, M. (2013). DIU en atención primaria. España: Hospital universitario origen de las nieves.

Soto Blanco, F., Delgado Martín, A., & Becerra Martínez, M. (2003). DIU en atención primaria. Elsevier.

Suarez, V., Zavala, R., Ureta, J. M., Híjar, G., Lucero, J., & Pachas, P. (2010). Efecto del Levonorgestrel como anticonceptivo oral de emergencia en la ovulación, el endometrio y los espermatozoides. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*.

Tejeda, I., Espinal, A., Fontecha, D., Sosa, M., Fuentes, M., & Padgett, R. (2014). ABSCESO POST-INYECCIÓN EN PERSONAS QUE ASISTIERON A LA UNIDAD DE SALUD LA JOYA, TEGUCIGALPA, HONDURAS. *Facultad de Ciencias Médicas*, 26-34.

Toro-Calzada, R., & Estrada Soria, M. (2014). Revisión de la efectividad de la anticoncepción de emergencia. *Revista Mexicana de la Medicina de la Reproducción*.

Torres, M. y González, P. (2009). Antecedentes teóricos y empíricos del uso

de métodos de planificación familiar. *rev.fac.cienc.econ.*, Vol. XVII (2), 171-182

Trusell, J., Raymond, E., & Cleland, K. (2016). *Aticonceptivos de emergencia: Una última oportunidad para prevenir embarazos no deseados*. Princeton University.

Universidad Arturo Prat. (2008). Los cinco porques (Five Whys). Recuperado el 3 de octubre de 2018, de <http://www.mpuga.com/docencia/Informacion%20Para%20Las%20Decisiones/Los%20Cinco%20por%20ques.pdf>

Uppsala Monitoring Centre. (18 de Marzo de 2019). Uppsala Monitoring Centre. Obtenido de <https://www.who-umc.org/about-us/our-story/>

Vaca Jaramillo, G. (2016). Los métodos anticonceptivos marcaron un antes y un después ¿Cómo era en la antigüedad? *Nuevamujer*.

Vademecum. (2018). Tocoferol (vitamina E). Recuperado el 15 de octubre de 2018, de [Vademecum.es: https://www.vademecum.es/principios-activos-tocoferol+\(vitamina+e\)-a11ha03](https://www.vademecum.es/principios-activos-tocoferol+(vitamina+e)-a11ha03)

Vargas Hernández, V. M., Ferrer Arreola, L. P., Tovar Rodríguez, J. M., & Macías

Heredia, M. t. (2016). Anticoncepción de emergencia. Sociedad medicoquirúrgica de Mexico, 152.

Vásquez Awad, D., Palacios, S., De Melo, N. R., Gomez Tabares, G., & Loret de Mora , R. (2014). Anticonceptivos Orales Combinados Guías Latinoamericanas. ISSN: 0120-5498, 138-140.

VigiBase. (Marzo de 2019). Uppsala Monitoring Centre. Obtenido de <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>

WHO collaborating center for International Drug Monitoring. (Marzi de 2019).

VigiAccess TM. Obtenido de <http://www.vigiaccess.org/>

Zarea, K., Mohammadi, A., Beiranvand, S., Hassani, F., & Baraz, S. (2018). Iranian nurses' medication errors: A survey of the types, the causes, and the related factors. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 112-116.

Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Gabmann, G., Rascher, W., Hahn, G., . . . Dormann, H. (2008). Women encounter ADRs more often than do men. *Pharmacoepidemiology and Prescription*, 999-1004

BIBLIOGRAFÍA

Adam, S., & Vicent, C. (2004). Protocolo para investigacion y analisis de incidentes clinicos. (*Clinical Safety Research Unit, Imperial College London*). Obtenido de https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/PROTOCOLO_DE_LONDRES_INCIDENTES%20CLINICOS.pdf

- Adanu, R., Amaral, E., Jean-Jacques, A., & Cameron, S. (2018). Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de anticonceptivos. *Organización Mundial de la Salud "Departamento de salud reproductiva e investigaciones conexas"*.
- AFP, A. (17 de Octubre de 2018). ONU alerta: América Latina supera tasa mundial de embarazo adolescente. *La Nación*, pág. 1.
- al, J. P. (2011). Evolution of the Global Burden of Viral Infections from Unsafe Medical Injections, 2000–2010. *OMS*.
- American Society of Health-System Pharmacist. (25 de Marzo de 2019). *Medline plus información de salud para usted*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a610021-es.html>
- Asociación Probienestar de la Familia Colombiana "PROFAMILIA". (Febrero de 2011). *Encuesta nacional de demografía y salud 2010*. Obtenido de <http://profamilia.org.co/docs/ENDS%202010.pdf>
- B, B. (2002). Dictionary of pharmacoepidemiology. John Wiley & Sons.
- Ballon Cossio, D. (2014). L-Asparaginasa, un arma de doble filo pero de vital importancia. *Revista de la Sociedad Boliviana de pediatría*, 53(1), 24-28.
- Barone, L. R., Rodriguez, C. E., & Ghiglioni, M. L. (2012). *Anatomía y fisiología del cuerpo humano*. Buenos Aires, Argentina: Grupo librería americana S.A.
- Barrios Viera, O., Cabrera González, J., Camp Medero, I., & Armas Villa, R. (2017). *Fascitis necrotizante. Presentación de un paciente*. San José de las Lajas: Scielo.
- Benjumea, D., Tejeda, F., & Goy, I. (2011). Actualización en anticoncepción Hormonal. *Informe del Sietema Nacional de Salud*, 80.
- Buitrago, T. P., Calderon, C. A., & Vallejoz, C. (2014). Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. *Revista Colombiana Ciencia Quimica Farmacutica*, 43, 173-195. Recuperado el 11 de agosto de 2018, de www.farmacia.unal.edu.co

- Caballero, P., Perez, S., Patiño, M., Sanz, S., & Garcia, J. A. (2012). Actualización en Fascitis Necronizante. *Seminarios de la Fundación Española*, 13, 41-48. doi:10.1016
- Cabañas, M. J., Longoni, M., Corominas, N., Sarode, C., Yurrebaso, M. J., & Aguirrezábal, A. (2015). Obstetricia y ginecología. En *Farmacia Hospitalaria* (pág. 996).
- Calaf, J. (2005). *Manual Básico de Anticoncepción*. Barcelona: Elsevier España, 2005.
- Calle, A., Arango, I., & Cardona, R. (2018). Síndrome DRESS por penicilina benzatínica. Primer reporte de caso en Latinoamérica. *Revista Alergia Mexicana*.
- Canadian Institutes of Health Research; Alberta Innovates-Health Solutions. (Enero de 2010). *Drugbank*. Obtenido de <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00367>
- Cardenas Acevedo, X. (2016). Caracterización de reacciones adversas en menores de 5 años, Bogotá D.C. 2008-2015. *Repositorio UDCA*, 1-80.
- Cardona Serna, M. (2015). Diclofenac sodico intravenoso en la prevención de la pancreatitis aguda pos colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, en paciente del hospital militar central durante los años 2012-2013. Universidad Nueva Granada Hospital Militar Central de Colombia.
- Cartín, M. y Rojas, M. (2013). Métodos anticonceptivos en el Siglo XX: mujeres que se opusieron a maridos, familia y credo religioso. *Rev Costarr Salud Pública*; 22: 169-178
- Carmioli, P., Solís, K., Andrade, J., & Sanabria, H. (Junio de 2017). *Revista electrónica Enfermería actual en Costa Rica*. Recuperado el 2018 de Octubre de 08, de Dolor al administrar medicamento por inyección intramuscular: ventroglútea vs dorsoglútea: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/enfermeria/n32/1409-4568-enfermeria-32-00119.pdf>
- Castells Molina, S., & Hernández Pérez, M. (2007). *Farmacología en enfermería*. Madrid España: Elsevier España.

Castillo Cañadas, A. (2011). *Anatomía y fisiología del aparato reproductor femenino y de la mama*. España: Complejo hospitalario Universitario de Albacete.

Centro de información de medicamentos (CIMUN). (12 de Marzo de 2017). *Blog de noticias del centro de información de medicamentos de la universidad nacional de colombia*.

Obtenido de <http://cimuncol.blogspot.com/2017/03/posible-fallo-terapeutico-de.html>

Cohen, S., & Valverde, K. (2018). Pancreatitis aguda como efecto adverso de L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. *Acta Médica Costarricense*, 60(2), 30-33.

Cravioto, M. d. (2016). Nuevas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el uso de los métodos anticonceptivos. *Pubmed*, 602-603.

Croxatto, H. y Ortiz, M. (2004). Mecanismo de acción del Levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. MECANISMO DE ACCIÓN DEL LEVONORGESTREL

Cruz Hernandez, J., Yanes Quesada, M., Isla Valdéz, A., Hernandez Garcia, P., & Velasco Boza, A. (2007). Anticoncepción en la adolescencia. *Scielo*.

Cuevas Guajardo, L., Guillén Cadena, D. M., Villegas Diaz, J. S., Martinez Silva, L. A., Santiago Pineda, M. D., & Quinteros Avendaño, R. S. (2012). Riesgos y daños a la salud de las adolescentes por el uso de la pastilla de emergencia. *El arte del cuidado*, 41-47.

Debesa, F., Jimenez, G., Avila, J., Gonzales, B., Perez, J., & Fernandez, R. (2005). Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(3).

Dexter McCormick, K. (2012). *Historia de los métodos anticonceptivos*. New York: Planned Parenthood Federation of America.

Díaz, G. (1995). Historia de la anticoncepción. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 11(2), 192-194. En línea, disponible en: Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251995000200015&lng=es&tlng=en.

El Gobierno de Colombia. (02 de 10 de 2018). *Decreto 2200 de 2005*. Obtenido de INVIMA: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Decreto-2200de-2005.pdf

Facultad de Medicina UNAM. (2007). *Diclofenaco*. Recuperado el 4 de octubre de 2018, de http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Diclofenaco%20Iny.htm

Fanta Garrido, J. (2018). Prevalencia de uso de métodos anticonceptivos en la población femenina: ¿Indicación de la segunda transición demográfica? *Revista de salud pública*.

Ferrer Lozano, Yovanny, Oquendo Vázquez, Pablo, Asin, Lázara, & Morejón Trofimova, Yanett. (2014). *Diagnóstico y tratamiento de la fascitis necrosante*. Matanzas: Scielo. Recuperado el 12 de Agosto de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000200002&lng=es&tlng=es.

Ferrer, Y., Oquendo, P., Azin, L., & Mojeron, Y. (2014). Diagnóstico y tratamiento de la fascitis necrosante. *MediSur*, 12(2), 365-375. Recuperado el 11 de agosto de 2018

Fica, A. (2003). Celulitis y erisipela. *Revista chilena de infectología*, 20(2), 104-110.

Gainer, E., Kenfack, B., Mboudou, E., Sama, A., & Bouyer, J. (2006). Menstrual bleeding patterns following Levonorgestrel. *Elsevier*, 118 - 124.

Galán Ch., G. (2010). 50 años de la píldora anticonceptiva. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*.

Gálvez Valdovinos, R., Hernández López, R., López Ambriz, G., & Ramme Cruzat, C. (2015). Dispositivo intrauterino con Levonorgestrel translocado asociado con ectasia ureteropielocalicial bilateral. *Ginecol Obstet Mex*, 637-639.

- Garcia Sevillano, L., Pellón Olmedo, M., Carvaja-Garcia-Panda, A., Escudero Garcia, A., & Treceño Lobato, C. (2012). Perfil de toxicidad de la píldora del día después. Estudio de seguimiento desde la farmacia comunitaria. *Revista Trimestral Farmacéuticos Comuneros*.
- Garcia, P., Gil, T., & Guitierrez, C. (2014). Fascitis necrotizante fulminante tras inyección intramuscular glútea. *Revista Española de Cirugía Osteoarticular*, 49(259), 116-122.
- García, E., Menéndez, E., Fernández, P. y Cuesta, M. (2012). Sexualidad, Anticoncepción y Conducta Sexual de Riesgo en Adolescentes. *International Journal of Psychological Research*, 5 (1), 79-87.
- genero, O. d. (2016). Embarazo Adolescente. *Bogota mejor para todas*, 17.
- Gimenez, J., & Herrera, J. (2004). Errores de medicacion concepto y evolucion. *Atencion Farmaceutica*, 18(9), 44-50.
- Gonzales Fernandez, C., & Fernandez Revilla, J. M. (2011). Manejo d elos implantes subdérmicos de etonorgestrel en atención primaria. *Medico de familia, centro de salud entrevistas, Madrid*.
- Gonzales, I., Sierra, E., Leon, M., Battamorde, Y., Vega, M., & Perovani, F. (2018). Desórdenes conativos en la enfermedad de Alzheimer. Presentación de un caso. *Revista Medica Electrínoca*, 40(1).
- González, M. (2007). Plantas, anticoncepción y aborto. Boston Women's Health Book Collective. Primera Edición. En línea, disponible en: https://www.academia.edu/22307318/Plantas_anticonceptivas
- González, I. y Miyar, E. (2001). Consideraciones sobre planificación familiar: métodos anticonceptivos. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 17(4), 367-378.
- Holanda de Gauw, J., & Cavalcante Santos, M. (2012). Los anticonceptivos hormonales y su influencia en la salud mental de las mujeres. *Revista Argentina Clínica Neuropsiquiátrica*, 303-306.

Hospital Universitario Reina Sofia. (2010). Manual de Protocolos y procedimientos generales de enfermería. Bogota.

Instituto de Salud Pública. (2015). Celulitis en el sitio de inyección posterior a la vacunación. *Boletín de farmacología vacunas*.

Instituto Nacional de Medicamentos y alimentos INVIMA. (s.f.). *Instituto Nacional de Medicamentos y alimentos INVIMA*. Obtenido de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/presentaciones/TECNOVIGILANCIA%20\(PM06-CAT-DI51\).pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/presentaciones/TECNOVIGILANCIA%20(PM06-CAT-DI51).pdf)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos "INVIMA". (18 de Marzo de 2019). *INVIMA Consulta datos de productos*. Obtenido de http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos "INVIMA". (20 de Agosto de 2018). *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos "INVIMA"*. Obtenido de https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3504%3Aalastado-de-medicamentos-de-venta-libre-otc&catid=239%3Asala-especializada-de-medicamentos-y-productos-bio&Itemid=328

INVIMA. (2005). *Decreto 2200 de 2005*. Recuperado el 10 de octubre de 2018, de INVIMA: https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Decreto-2200de-2005.pdf

INVIMA. (Mayo de 2006). *Boletín de Farmacovigilancia*. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de Conceptos básicos en Farmacovigilancia: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>

INVIMA. (2015). *ESAVI*. Recuperado el 8 de octubre de 2018, de Informe de ejecución convenio interadministrativo número 646 de 2013 Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos INVIMA:

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

https://www.invima.gov.co/images/pdf/vacunas/Vigilancia/Analisis_Esavis_No_1_a_o_2015.pdf

INVIMA. (30 de septiembre de 2018). *Farmacovigilancia*. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima>

INVIMA. (30 de septiembre de 2018). *Glosario de Terminos*. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/servicios-de-informacion-al-ciudadano/glosario-de-terminos.html>

INVIMA;. (2013). *Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos INVIMA*. Obtenido de <https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/ABC%20Dispositivos%20Medicos%20INVIMA.pdf>

James L. Chen Kathleen E. Fullerton Neil M. Flynn. (2001). *Necrotizing Fasciitis Associated with Injection Drug Use*. California: Oxford Academic. doi:<https://doi.org/10.1086/320874>

Khamnuan, P., Chongruksut, W., Jearwattanakanok, K., Patumanond, J., Yodluangfun, S., & Tantraworasin, A. (2015). *Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality*. Chiang Mai: Dovepress. doi:10.2147/RMHP.S77691

KJ, S. (2016). *Menstruation Disorders in Adolescents*. Obtenido de <http://emedicine.medscape.com/article/953945-overview#a6>.

Knudtson, J., & McLaughlin, J. E. (2015). Ciclo menstrual. *Manual MDS*.

Lan, Y.-H., Wang, K.-W., Yu, S., Chen, I.-J., Wu, H., & Tang, F.-I. (2014). Medication errors in pediatric nursing: Assessment of nurse knowledge and analysis or the consequences of errors. *Nurse Education Today*, 821-828.

Línea de Acción Medicamentos Seguros. (Agosto de 2013). *Programa Distrital de Farmacovigilancia*. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de Guía de farmacovigilancia para establecimientos farmacéuticos distribuidores minoristas: http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/2dd7e801ee5538de65f7dc0b7b9bf908/farmacovigilancia_est_farm_min.pdf

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

- Lugones Botell, Miguel, & Ramírez Bermúdez, Marieta. (2006). Anticoncepción de emergencia en la adolescencia. *Revista Cubana de Pediatría*, 78(2). En línea, disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000200009&lng=es&tlng=es.
- Martin, A. (2010). La anticoncepción de emergencia en América Latina y el Caribe. En línea, disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2004.v16n6/424-431/>
- Martinez Conde , M. J. (2017). Anticonceptivos de antaño, ¿qué hacían antes de la píldora y el látex? *Actualidad/Mundo*, 17.
- Martos Rubio, A. (2010). *Breve historia del condón y de los métodos anticonceptivos*. Madrid España: Ediciones Nowtilus S.L.
- Ministerio de Protección Social . (26 de Diciembre de 2005). Decreto número 4725 de 2005. Bogotá D.C, Bogotá D.C, Colombia.
- Ministerio de Protección Social. (12 de Diciembre de 2008). Reglamentación del programa nacional de tecnovigilancia. Bogotá, Bogotá, Colombia.
- Ministerio de protección social. (23 de Diciembre de 2014). Resolución número 5926 de 2014. *Resolución número 5926 de 2014*. Bogotá, Colombia.
- Ministerio de Salud Publica de Cuba. (2013). *Comunicacion de Riesgos a Profesionales Sanitarios "Reacciones Adversas del Diclofenaco"*. Recuperado el 4 de octubre de 2018, de http://files.sld.cu/cdfc/files/2013/11/diclofenaco-nota-informativa.pdf?iwp_post=2013%2F11%2F15%2FDiclofenaco%2F5981&iwp_ids=5_981
- Ministerio de Salud y Protección Social. (Abril de 2013). *Guía Metodológica para registros, observatorios, sistemas de seguimiento y salas situacionales nacionales en salud*. Obtenido de Dirección de Epidemiología y Demografía: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20metodol%C3%B3gica%20para%20registros,%20observatorios,%20sistemas%2>

Ode%20seguimientos%20y%20salas%20situacionales%20nacionales%20en%20salud.pdf

Ministerio de salud y protección social. (18 de 03 de 2019). *Ministerio de salud y protección social*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/Anticoncepcion-de-emergencia.aspx>

Ministerio de Salud y protección social. (Marzo de 2019). *Ministerio de Salud y protección social*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/ssr/Paginas/anticoncepcion.aspx>

Ministerio de salud y protección social;. (20 de Agosto de 2018). *Medicamentos a un clic*. Obtenido de http://www.medicamentosau clic.gov.co/contenidos/venta_libre.aspx

MINSALUD. (2018). Anticoncepción. *Ministerio de Salud y Protección Social*, Colombia.

Montero V., A. (2010). Anticoncepción en la adolescencia. *Med. Clin. Condes*, 62.

Moore , k. (1983). *The developing Human: Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.

Moro Alvarez, L., Delgado Soto , C., Lopez Sanchez, T., Hidalgo Varela , S., Rodriguez, L. F., Duarte Muñoz, C., & Cachan Fernandez, R. (2016). *Enfermera/o de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud*. España: Ediciones Rodio. Volumen 2.

Morrón, F., & Levy, M. (2002). *Farmacología General*. La Habana: Ciencias Medicas.

Mosby, S. (2010). Diccionario Mosby Pocket de medicina, enfermería y ciencias de la salud (sexta ed.). ElSevier.

Narvaez , A., Calvache, J., Avila , M., Latorre, S., Ruano, C., Delgadillo, J., . . . Caicedo, L. (2018). Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados. *Revista Colombiana Ciencia Quimica Farmaceutica*, 47(1), 86-104.

Ochoa, A. (s.f.). Los anticonceptivos explicados a los jóvenes. Aguilar.

- OMS. (2006). Conceptos Basicos de Farmacovigilancia. *Boletin de Farmacovigilancia*, 1-10. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
- OMS. (30 de octubre de 2018). *Efectos adversos e interacciones*. Obtenido de Formulario Modelo de la OMS 2004: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/4.4.html#Js5422s.4.4>
- OMS. (30 de septiembre de 2018). Guía de la buena prescripción - Manual práctico. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2991s/4.3.4.html>
- OMS. (2018). Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas pra el uso de anticonceptivos . Suiza: Organización Mundial de la Salud.
- OMS. (2018). Seguridad del paciente. OMS.
- OMS. (30 de Septiembre de 2018). *Vacunas*. Obtenido de <http://www.who.int/topics/vaccines/es/>
- ONU, O. M. (2011). Planificación familiar.
- OPS/OMS. (28 de Febrero de 2018). *Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: https://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=996:america-latina-y-el-caribe-tienen-la-segunda-tasa-mas-alta-de-embarazo-adolescente-en-el-mundo&Itemid=1005
- Organización Mundial de la Salud. (2015). OMS indicadores de farmcovigilancia, "un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia". En Organización Mundial de la salud. OMS.
- Organización Mundial para la Salud (2005). Levonorgestrel para anticoncepción de emergencia (en español). Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana.

- Organización Mundial de la Salud. (2004). *Portal de información-Medicamentos esenciales y productos de salud*. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/4.html>
- Organización mundial de la salud. (2019). *Medicina tradicional definiciones*. Ginebra: OMS.
- Organización Mundial de la Salud Ginebra. (2004). *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
- Organización panamericana de la salud. (2010). *Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas*. Washington D.C.: OPS.
- Ortega, P., Artasio, P., Albaladejo, R., Gomez, I., Dejuanes, J., & Dominguez, V. (2002). CADENA DEL FRÍO PARA LA CONSERVACIÓN DE LAS VACUNAS EN LOS CENTROS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE UN AREA DE MADRID: MANTENIMIENTO Y NIVEL DE CONOCIMIENTOS. *Revista Española de Salud Publica*, 333-346.
- Palermo , T., Bleck, J., & Westley , E. (2015). Conocimiento y uso de la anticoncepción de emergencia: un análisis multipaís. *Perspectivas internacionales en salud sexual y reproductiva* .
- Peláez, J. (2016). El uso de métodos anticonceptivos en la adolescencia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 42(1) En línea, disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000100011&lng=es&tlng=e
- Pereira, P., Cabar, F., Raiza, L., Roncaglia, M., & Zugaib, M. (2005). *Emergency contraception and ectopic pregnancy: report of 2 cases*. Sao Paulo.
- Perez, A., Allende , M., Fernandez, A., & Palomo, P. (2002). Teratogénesis: Clasificaciones. *Servicio de Farmacia Clínica Quiron de Zaragoza*, 171-177.

- Pilnik, S. (2011). Salud sexual y reproductiva Anticonceptivos despues de los 40 años. *Entremujeres*.
- Profamilia. (2019). *Profamilia*. Obtenido de <https://profamilia.org.co/servicios/its/como-prevenir/>
- Protocolo de Londres. (2004). *Protocolo para investigacion y analisis de incidentes clinicos*. Obtenido de https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/PROTODLO_DE_LONDRES_INCIDENTES%20CLINICOS.pdf
- Quintana, R., & Estrada, L. (2018). Descripción y cuantificación de riesgos atribuidos a analgésicos antiinflamatorios no esteroides no selectivos consumidos por la población mexicana. *Medicina Interna de MExico*, 173-187.
- Rodriguez , P. B., Mariño, J., Rodriguez, J., Martinez, C., & Bueno, E. (1999). Fascitis Necronizante. *Revista Cubana de Ortopedia y Traumatología*, 47-48. Recuperado el 11 de agosto de 2018, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-215X1999000100007
- Romero Cabrera, V. (2014). Errores en la administracion parenteral de antibioticos. 1-112.
- Sabogal Carmona, J. S., & Urrego Novoa, J. R. (2018). *Farmacovigilancia y farmacia clinica*. Bogota: Oficina de Publicaciones UDCA.
- Salas Rojas, S., Perez Morales, M., Melendez Lopez, S., & Castro Pastrana, L. (2012). Reacciones adversas a medicamentos relacionadas con ingresos y estancias hospitalarias: revisión sistemática de 2000-2011. *Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas*, 43(3).
- Salud, R. (18 de Abril de 2018). El 44 % de los embarazos en el mundo no son deseados. *El Espectador* , pág. 1.
- Santos, I., Pulido, T., Bautista, E., Porres, M., Gotes, J., Rojas, G., . . . Sandoval, J. (2004). Síndrome de embolia grasa secundaria a inyección intramuscular de material oleoso. *Revista de instituto nacional de enfermedades respiratorias*, 17(4), 272-279.
- Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

- SARKAR, N. (2003). Levonorgestrel as an emergency contraceptive drug. *IJCP*, vol. 57 N° 9.
- Savari, F. (2007). Contracepción de emergencia con Levonorgestrel. *Escuela de medicina nuclear facultad de ciencias médicas*, 482-483.
- Secretaría Distrital de Salud. (Agosto de 2013). *Fundamentos de farmacovigilancia*. Recuperado el 03 de Octubre de 2018, de http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf
- Silverton, D. U. (2008). *Fisiología Humana, Un enfoque integrado*. Buenos Aires: Panamericana.
- SIVIGILA. (2018). Reportes de alteraciones por via intramuscular 2008-2017.
- SJ, E., PC, W., & S, D. (2001). Use of Proportional reporting (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug*.
- Soriano Fernández, H., Rodenas Garcia, L., & Moreno Escribano, D. (2010). Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos. Nuevas recomendaciones. *SciELO, revisión de guías clínicas*.
- Soto Blanco, F., Delgado Martin, A., & Becerra Martinez , M. (2013). *DIU en atención primaria*. España: Hospital universitario vrigen de las nieves.
- Soto Blanco, F., Delgado Martín, A., & Becerra Matínez , M. (2003). DIU en atención primaria . *Elsevier*.
- Suarez, V., Zavala, R., Ureta, J. M., Hajar , G., Lucero, J., & Pachas , P. (2010). Efecto del Levonorgestrel como anticonceptivo oral d emergencia en la ovulación, el endometrio y los espermatozoides. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*.
- Tejeda, I., Espinal, A., Fontecha, D., Sosa, M., Fuentes, M., & Padgett, R. (2014). ABSCESO POST-INYECCIÓN EN PERSONAS QUE ASISTIERON A LA UNIDAD DE SALUD LA JOYA, TEGUCIGALPA, HONDURAS. *Facultad de Ciencias Médicas*, 26-34.

- Toro-Calzada, R., & Estrada Soria, M. (2014). Revisión de la efectividad de la anticoncepción de emergencia. *Revista Mexicana de la Medicina de la Reproducción*.
- Torres, M. y González, P. (2009). Antecedentes teóricos y empíricos del uso de métodos de planificación familiar. *rev.fac.cienc.econ.*, Vol. XVII (2), 171-182
- Trusell, J., Raymond, E., & Cleland, K. (2016). *Aticonceptivos de emergencia: Una última oportunidad para prevenir embarazos no deseados*. Princeton University.
- Universidad Arturo Prat. (2008). *Los cinco porques (Five Whys)*. Recuperado el 3 de octubre de 2018, de <http://www.mpuga.com/docencia/Informacion%20Para%20Las%20Decisiones/Los%20Cinco%20por%20ques.pdf>
- Uppsala Monitoring Centre. (18 de Marzo de 2019). *Uppsala Monitoring Centre*. Obtenido de <https://www.who-umc.org/about-us/our-story/>
- Vaca Jaramillo, G. (2016). Los métodos anticonceptivos marcaron un antes y un después ¿Cómo era en la antigüedad? *Nuevamujer*.
- Vademecum. (2018). *Tocoferol (vitamina E)*. Recuperado el 15 de octubre de 2018, de [Vademecum.es: https://www.vademecum.es/principios-activos-tocoferol+\(vitamina+e\)-a11ha03](https://www.vademecum.es/principios-activos-tocoferol+(vitamina+e)-a11ha03)
- Vargas Hernández, V. M., Ferrer Arreola, L. P., Tovar Rodríguez, J. M., & Macías Heredia, M. t. (2016). Anticoncepción de emergencia. *Sociedad medicoquirúrgica de Mexico*, 152.
- Vásquez Awad, D., Palacios, S., De Melo, N. R., Gomez Tabares, G., & Loret de Mora, R. (2014). Anticonceptivos Orales Combinados Guías Latinoamericanas. *ISSN: 0120-5498*, 138-140.
- VigiBase. (Marzo de 2019). *Uppsala Monitoring Centre*. Obtenido de <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>
- WHO collaborating center for International Drug Monitoring. (Marzi de 2019). *VigiAccess TM*. Obtenido de <http://www.vigiaccess.org/>

- Zarea, K., Mohammadi, A., Beiranvand, S., Hassani, F., & Baraz, S. (2018). Iranian nurses' medication errors: A survey of the types, the causes, and the related factors. *International Journal of Africa Nursing Sciences*, 112-116.
- Zopf, Y., Rabe, C., Neubert, A., Gabmann, G., Rascher, W., Hahn, G., . . . Dormann, H. (2008). Women encounter ADRs more often than do men. *Pharmacoepidemiology and Prescription*, 999-1004.