

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Cómo y cuándo el levonorgestrel previene el embarazo si se administra como anticonceptivo de emergencia

Dr. Horacio Croxatto Avoni

Profesor Titular

Facultad de Química y Biología

Universidad de Santiago de Chile (USACH) Miembro Titular Instituto Milenio de Biología

Fundamental y Aplicada (MIFAB) Profesor Honorario Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Prof. María Elena Ortiz Scarlazzetta

Investigadora Asociada

Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER)

Resumen

En esta revisión se actualiza el mecanismo de acción del levonorgestrel (LNG) usado en anticoncepción de emergencia. El análisis crítico de la estimación de la eficacia anticonceptiva del LNG indica que su tasa de falla es más alta que la publicada. El LNG aumenta la viscosidad del moco cervical impidiendo que los espermatozoides del reservorio cervical vayan a renovar la población espermática en el sitio de fecundación. Diversos autores han documentado que LNG suprime el pico preovulatorio de gonadotropinas e interfiere con el proceso ovulatorio en la mujer y en modelos animales. Administrado después de la ovulación en rata, en la mona *Cebus apella* y en la mujer, no interfiere con la implantación del embrión. Se concluye que LNG previene el embarazo solamente cuando se administra en un momento del ciclo menstrual en el cual puede impedir la fecundación y que el método falla cuando la administración es más tardía.

palabras clave: levonorgestrel; migración espermática; ovulación.

HOW AND WHEN LEVONORGESTREL PREVENTS PREGNANCY IF IT IS ADMINISTERED AS EMERGENCY CONTRACEPTIVE

This review updates the mechanism of action of levonorgestrel (LNG) used for emergency contraception. A critical analysis of estimates of the contraceptive efficacy of LNG indicates that its failure rate is higher than previously reported. Under the effect of LNG, cervical mucus turns highly viscous and hinders the exit of sperm from the cervical reservoir needed to renew the sperm population at the site of fertilization. Several authors have documented that LNG suppresses the preovulatory surge of gonadotropins and interferes with the ovulatory process in women and in animal models. Administered after ovulation in the rat, in the *Cebus apella* monkey and women, LNG does not interfere with embryo implantation. In conclusion, LNG prevents pregnancy only when it is administered at a time of the menstrual cycle in which it can impede fertilization and the method fails when it is given at later stages of the cycle.

Key words: levonorgestrel; sperm migration; ovulation.

1. Introducción

La anticoncepción hormonal de emergencia (AE) es utilizada para evitar un embarazo no deseado después de haber tenido una relación sexual en la que no se usó método anticonceptivo o si el que se usó presentó una falla. Fue diseñada en la década de los años 60 para prevenir el embarazo después de una violación y comenzó con el uso de altas dosis de estrógenos que, aunque tenían alguna efectividad, provocaban síntomas severos^{1, 2}. Con el propósito de bajar la dosis de estrógeno, Yuzpe y Lancee propusieron combinar etinil-estradiol con levonorgestrel (LNG)³. Posteriormente, los estudios clínicos comparativos realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostraron que LNG solo era mejor tolerado y más efectivo que combinado con etinil-estradiol⁴. Consecuentemente, el uso de LNG solo es hoy el método preferido para la AE. La AE está aprobada por la OMS, la Federación Internacional de Planificación de la Familia y las agencias reguladoras de la mayoría de los países y muchos la incluyen en las normas para atender casos de violación. La recomendación actual es que la AE debe usarse solo como método de emergencia y no es adecuada para ser usada en vez de la anticoncepción hormonal de uso regular, ya que es mucho menos efectiva y por usar dosis más altas produce más síntomas adversos.

Las situaciones en que se usa AE incluyen:

- Una relación sexual voluntaria, en la que ni el hombre ni la mujer usaron un método anticonceptivo.
- Una relación sexual voluntaria si el método anticonceptivo se usó en forma incorrecta o hubo un accidente con el uso de métodos de barrera o expulsión del dispositivo intrauterino.
- En caso de violación, cuando la mujer violada no estaba usando un método anticonceptivo.

La introducción de AE ha generado controversia en muchos países, por la percepción —a nuestro juicio errónea— de que induce aborto por alterar la implantación. Dicha percepción probablemente deriva del hecho de que hasta fines del siglo XX no había información suficiente para descartar la posibilidad de que pueda evitar la gestación interfiriendo sobre procesos posteriores a la fecundación. Durante los últimos cinco años se han desarrollado diversos estudios para dilucidar el modo como LNG previene el embarazo cuando se administra como AE en la mujer. Previamente hemos revisado el mecanismo de acción de LNG como AE^{5, 6, 7, 8, 9} y desde entonces se han publicado muy pocos trabajos originales. En consecuencia, esta revisión cubre gran parte del mismo material ya publicado por nosotros.

2. Qué es el levonorgestrel

El LNG es un esteroide sintético derivado de la 19-nortestosterona, que actuando a través del receptor de la progesterona imita los efectos de la hormona natural, por lo que se clasifica como agonista o progestina. Cuando el LNG se usa como AE, se puede emplear de tres maneras: a) La forma tradicional ha sido tomar una píldora que contiene 750 µg de LNG, dentro de las primeras 72 horas después de ocurrida la relación sexual no protegida, y tomar una segunda píldora 12 horas después de la primera. b) Otra modalidad es tomar las dos píldoras de una vez, es decir, usar una dosis única de 1.500 µg de LNG, lo que es igualmente efectivo que la forma tradicional y no se acompaña de más efectos adversos¹⁰. c) Otra alternativa más cómoda e igualmente

efectiva que el intervalo de 12 horas es tomar las dos píldoras separadas por un intervalo de 24 horas¹¹.

3. Eficacia anticonceptiva

No se ha podido determinar la eficacia anticonceptiva del LNG usado como AE con una precisión comparable a la del resto de los métodos anticonceptivos, debido a que no es factible ni ético diseñar un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo en mujeres que solicitan AE, para establecer cuántos embarazos se producirían sin uso del método. Por ello, solo hay estimaciones de su eficacia. Piaggio y col¹² estiman que cuando se usa LNG en los primeros cuatro días que siguen a la relación sexual se previene 69-92% de los embarazos esperados y cuando se usa en el quinto día previene solo el 31% (Tabla 1). Los métodos usados

Tabla 1

Efecto del retardo en la administración de levonorgestrel sobre su eficacia como anticonceptivo de emergencia

| Autores | Número de mujeres | Intervalo coito - tratamiento (horas) | Eficacia estimada % |
|---|--------------------------|--|----------------------------|
| Piaggio, von Hertzen | 1.644 | ≤ 24 | 84* |
| XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2003 Santiago, Chile. | 1.075 | 25-48 | 92* |
| (Metaanálisis de artículos publicados por WHO en Lancet 1998, 352: 428 y Lancet 2002, 360: 1803) | 636 | 49-72 | 69* |
| | 188 | 73-96 | 84* |
| | 126 | 97-120 | 31* |
| | | | |

* En estos estudios se estimó que la ovulación habría ocurrido catorce días antes de la fecha probable de inicio de la siguiente menstruación y la eficacia fue estimada según la probabilidad de embarazo clínico estimada por Trussell y col. para cada día del ciclo. Contraception 1998;57: 363.

para estimar la eficacia anticonceptiva de la AE han sido cuestionados^{13,14,15}, pues conducen a sobreestimar la proporción de embarazos que se previenen al presumir erróneamente un mayor número de mujeres expuestas al riesgo de embarazo que el número real. En los estudios de eficacia se le atribuye a la población de usuarias de AE la misma fertilidad que a la población que estudió Wilcox y col¹⁶ para establecer la probabilidad de embarazo después de un coito único (Tabla 2). La población que estudió Wilcox y col estaba constituida mayoritariamente por

parejas de fertilidad probada y todas sanas y que querían embarazarse, de modo que su probabilidad de

Tabla 2

Probabilidad de concepción y embarazo después de un coito único

| Día del coito relativo a la ovulación | Concepción¹ % | Embarazo² % |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
| - 5 | 8 | 4 |
| - 4 | 17 | 13 |
| - 3 | 8 | 8 |
| - 2 | 36 | 29 |
| - 1 | 34 | 27 |
| 0 (ovulación) | 36 | 8 |

¹ Porcentaje de casos en los que se detectó hCG en la orina.

² Porcentaje de casos que además de presentar hCG positivo evolucionaron a embarazo clínico (no se suman con los anteriores).

Wilcox A.J., Weinberg C.R., Baird D.D. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 1517-21.

Wilcox A.J., Weinberg C.R., Baird D.D. *Human reproduction* 1998; 13: 394-7.

embarazo es la más alta que se puede esperar. Esa probabilidad es la que se aplica a las mujeres que acuden a solicitar AE, a pesar de que no son probadamente fértiles y algunas son portadoras de infecciones genitales que reducen la fertilidad. Por otra parte, Espinós-Gómez y col¹⁷ reportaron que cerca del 40% de las mujeres que solicitan AE por falla de un método de barrera no presenta espermatozoides en la vagina. Como este examen no se hace en los estudios de eficacia, estas mujeres se incluyen inadvertidamente en el grupo en riesgo de embarazarse. Todos estos factores llevan a sobreestimar la eficacia anticonceptiva de este método en una magnitud imponderable. Si la eficacia de este método fuera vecina a 100%, no habría duda alguna que tendría que evitar algunos embarazos por interferencia con eventos posteriores a la fecundación, pero no es así. De hecho, una explicación coherente de su mecanismo de acción necesariamente tiene que dar cuenta no solo de cómo evita algunos embarazos, sino que también por qué no los evita todos^{18, 19}.

En los estudios clínicos diseñados para evaluar la eficacia de la AE, las estimaciones se basan en dos datos: uno muy impreciso, que es una estimación del número de embarazos que se espera que se producirían si no se usara la AE (embarazos esperados), y otro más preciso que es el número de embarazos registrados u observados. La imprecisión de este último depende de las pérdidas de seguimiento, que son de aproximadamente un 1%. Como es obvio, si se produce

algún embarazo entre las pérdidas de seguimiento, este no se registra y como se producen pocos afecta de modo importante el cálculo final. Con estos datos, la eficacia anticonceptiva del método, expresada como porcentaje de embarazos que previene, se calcula aplicando la fórmula $[1 \text{ menos la razón embarazos observados/ embarazos esperados}] \times 100$. Para estimar el número de embarazos esperados, hay que asignar a cada caso una probabilidad de que la relación sexual que tuvo resulte en un embarazo. La probabilidad que se le asigne depende de si la mujer tuvo el coito no protegido en uno de los días fértiles del ciclo y en cuál de ellos, porque la fertilidad no es la misma para todos ellos. Los días fértiles del ciclo se han establecido en estudios independientes que han determinado la probabilidad de embarazo para cada día del ciclo en que ocurre un coito. De estos estudios, el que más se acerca a un diseño formalmente impecable es el de Wilcox y col.^{20,21}. Este estudio consistió en determinar en qué días del ciclo menstrual un coito único podía resultar en un embarazo. Para ello enrolaron 221 parejas que querían un embarazo, se determinó el día de la ovulación a partir de determinaciones hormonales en orina y se registraron las fechas en las que tuvieron relaciones sexuales. Se obtuvo información de 620 ciclos, de los cuales 192 fueron conceptionales. El análisis de los datos mostró que un coito único puede producir una concepción si ocurre en el mismo día de la ovulación o en cualquiera de los cinco días precedentes, los que se conocen como los días fértiles del ciclo menstrual. En estos días se registró la probabilidad de que se forme un cigoto que llega a producir hCG detectable en la orina. El 29,4% de estas concepciones no evoluciona a un embarazo clínico, tal como se muestra en la Tabla 2 o tabla de Wilcox, que es una de las fuentes que se usa para asignar la probabilidad de embarazo en los estudios de eficacia anticonceptiva de la AE. De esta tabla se desprende que los espermatozoides depositados en el tracto genital de la mujer pueden retener su capacidad fecundante hasta por 5-6 días, mientras que el ovocito necesita ser fecundado dentro de las primeras horas después de la ovulación para generar un cigoto que sea viable más allá de la implantación. Por lo tanto, un aspecto crucial en la estimación de los embarazos que previene la AE, es la exactitud con la que se determina si el coito ocurrió en alguno de los días fértiles y en cuál de ellos, ya que la probabilidad de embarazo no es la misma para todos ellos. En los estudios de eficacia de la AE, que son masivos por requerimiento estadístico, solo se puede **estimar** en qué fecha podría ocurrir o haber ocurrido la ovulación en el ciclo en que la mujer consulta, porque la fecha del coito la proporciona la mujer. Si la mujer estaba o no en un día fértil cuando ocurrió el coito y en cuál de ellos, lo estima el investigador basándose en la fecha presunta en que debería ocurrir la ovulación en ese ciclo. Para ello, primero se obtiene de la mujer la duración promedio de sus ciclos menstruales, lo cual no siempre es un dato confiable. A partir de ese dato **se estima** la fecha probable de su próxima menstruación y a esa fecha se le restan 14 días, que es la duración promedio de la fase lútea. Se presume que la fecha resultante corresponde a la fecha probable de la ovulación en ese ciclo. Al intervalo coito-ovulación obtenido de este modo, en cada caso se le asigna la probabilidad de embarazo que indica la tabla de Wilcox. Los intervalos que exceden el periodo -5 a 0 días, siendo día 0 el día de la ovulación, tienen probabilidad cero, mientras aquellos que están dentro de ese periodo tienen una probabilidad de embarazo clínico que fluctúa entre 4 y 29²². Al usar esta metodología, la estimación del número de embarazos esperados está sujeta a errores de magnitud desconocida y a una incertidumbre ajena al método científico, lo que también dificulta poder estimar la eficacia anticonceptiva de la AE.

La amplia variabilidad en la duración de ciclos menstruales consecutivos y de las fases lúteas correspondientes están profusamente documentadas en la literatura científica y textos de estudio.

En nuestra experiencia, la fase lútea determinada desde la ruptura folicular ecográfica hasta el día que precede a la menstruación siguiente dura 9 a 16 días en mujeres sanas fértiles entre 18 y 40 años²³. Debido a esta variabilidad fisiológica del ciclo menstrual, cuando se estima que la ovulación habría ocurrido 14 días antes de la fecha probable de inicio de la próxima menstruación, inevitablemente se cometen errores en ambas direcciones, en número y magnitud desconocidos. Con el objeto de simplificar la metodología, algunos investigadores han ideado algoritmos que asignan probabilidad de embarazo al coito según el número de días transcurridos desde el comienzo de la última menstruación, sin necesidad de precisar el día ovulatorio, pero ello no anula los errores intrínsecos de estas formas de estimar la eficacia²⁴. Las metodologías descritas prestan utilidad cuando se quiere comparar la eficacia anticonceptiva de distintas drogas o distintas dosis de la misma droga dentro de un mismo estudio^{25,26,27,28,29} pero es obvio que no tienen la capacidad de determinar con un razonable grado de seguridad cuál es la eficacia absoluta de la AE ni menos contribuir a esclarecer su mecanismo de acción. Los pocos estudios que han intentado verificar el grado de coincidencia entre la estimación del día ovulatorio con los métodos antes señalados y su determinación a través de parámetros objetivos del ciclo menstrual en curso, revelan que hay un grado importante de discrepancia^{30,31,32}.

La eficacia anticonceptiva del LNG se ha estimado en numerosos estudios clínicos^{33, 34, 35, 36, 37} que han usado diversos criterios para calcular la probabilidad de embarazo en cada caso^{38, 39, 40}. Los resultados se resumen en la (Tabla 3). A pesar de las dificultades para estimar la eficacia de la AE, en todos los estudios se reconoció que ésta disminuye a medida que aumenta el intervalo coito-tratamiento^{41, 42, 43}. Esta disminución se reconoce claramente en la Tabla 1 que presenta la eficacia anticonceptiva estimada para el LNG de acuerdo con el día en que se usa después de una relación sexual no protegida. Los datos se basan en un análisis que combina dos estudios coordinados por la OMS^{44, 45} y que incluye a 3.669 usuarias sanas, la mayoría de las cuales usó las píldoras correctamente⁴⁶. En este análisis se recalculó la eficacia del primer estudio⁴⁷ según la probabilidad de embarazo estimada por Trussell y col⁴⁸, de modo que todos los datos fueron analizados usando el mismo criterio. De acuerdo a este análisis, el método es aún efectivo si se usa hasta 96 horas después del acto sexual, pero su eficacia disminuye drásticamente cuando la administración de LNG se posterga hasta el 5° día después del coito⁴⁹, por lo que claramente es peor anticonceptivo que la anticoncepción hormonal de uso regular.

Tabla 3

Eficacia estimada del levonorgestrel administrado como anticonceptivo de emergencia

| | Número | Intervalo | Eficacia |
|-----------------------------------|---------|---------------------|----------|
| Autores | de | coito - tratamiento | estimada |
| | mujeres | (horas) | % |
| Ho, Kwan. Hum Reprod 1993; 8: 389 | 331 | ≤ 48 | 60* |
| WHO, Lancet 1998; 352: 428 | 450 | ≤ 24 | 95** |

| | | | |
|--|-------|----------|-------|
| (dos dosis de 0.75 mg) | 338 | 25 - 48 | 85** |
| | 187 | 49 - 72 | 58** |
| WHO, Lancet 2002; 360: 1803 | 1.183 | ≤ 72 | 79*** |
| (dos dosis de 0.75 mg) | 164 | 96 - 120 | 60*** |
| WHO, Lancet 2002; 360: 1803 | 1.198 | ≤ 72 | 84*** |
| (una dosis de 1.5 mg) | 150 | 96 - 120 | 63*** |
| Hamoda y col., Obstet Gynecol 2004; 104: 1307 | 966 | 0 - 72 | 64*** |
| Ngai y col., Hum Reprod 2005; 20: 307. 2ª dosis 24 hrs después de la 1ª | 1.038 | ≤ 120• | 72*** |
| Ngai y col., Hum Reprod 2005; 20: 307. 2ª dosis, 12 hrs después de la 1ª | 1.022 | ≤ 120• | 75*** |

En todos los estudios se estimó que la ovulación habría ocurrido catorce días antes de la fecha probable de inicio de la siguiente menstruación.

- Intervalo coito 1ª dosis ≤ 72 horas 91,7 % casos.

* Según la probabilidad de embarazo estimada por Dixon y col., para días antes y después de la ovulación. J Am Med Assoc 1980; 244: 1336.

** Según la probabilidad de embarazo clínico estimada por Wilcox y col., para días antes y después de la ovulación. N Engl J Med 1995; 333: 1517.

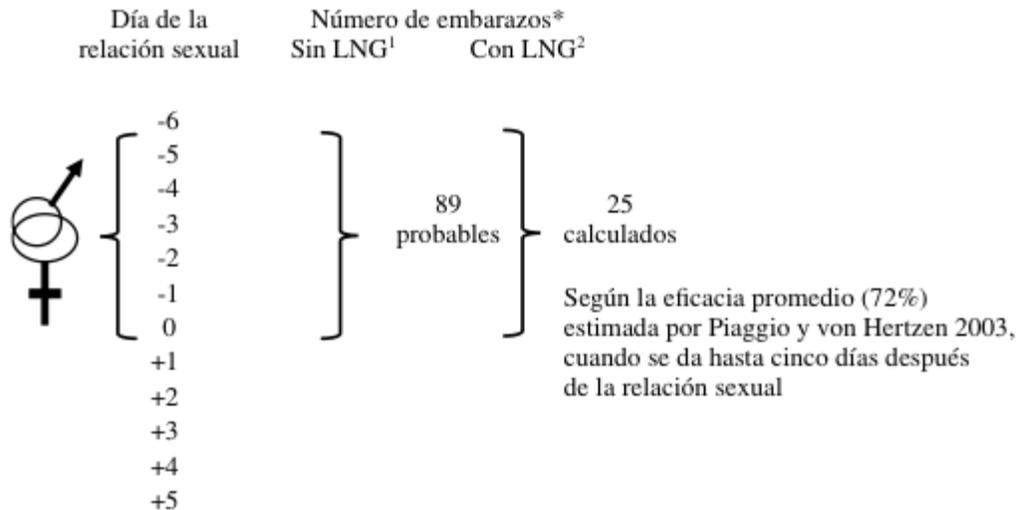
*** Según la probabilidad de embarazo clínico estimada por Trussell y col., para cada día del ciclo. Contraception 1998; 57: 363.

4. Estudios farmacológicos sobre el mecanismo de acción del ING

Desentrañar el mecanismo de acción de la AE es una tarea muy compleja porque el efecto de los esteroides administrados depende de la fase del ciclo

Figura 1

Eficacia anticonceptiva del levonorgestrel administrado como anticonceptivo de emergencia hasta cinco días después de la relación sexual



¹ Wilcox y col Human Reprod, 13:394-397, 1998 (Figura 1)

² Piaggio, von Hertzen XVII FIGO Congreso de Ginecología y Obstetricia, 2003

*Asumiendo que hay 100 mujeres en cada intervalo de -5 a 0.

menstrual en que se usan y la fertilidad de la mujer varía de acuerdo con la etapa del ciclo menstrual en que se encuentre al momento de tener una relación sexual⁵⁰.

Como demostró Wilcox, cinco de los seis días fértiles del ciclo menstrual (83%) se ubican antes de la ovulación, solo 1 (17%) en el día de la ovulación y ninguno después de la ovulación (Figura 1). Por lo tanto, en la gran mayoría de los casos en riesgo, los espermatozoides tienen que esperar entre uno y cinco días en el tracto genital femenino hasta que se produzca la ovulación. Este intervalo ofrece una posibilidad real y concreta para que la AE interfiera con el transporte y la vitalidad de los espermatozoides y/o con el proceso ovulatorio y que prevenga por estos mecanismos el encuentro del óvulo con un espermatozoide en la trompa de Falopio.

A continuación se describen los estudios más relevantes que ilustran los posibles mecanismos por los que LNG puede prevenir el embarazo.

4.1 Efectos del levonorgestrel sobre la migración espermática

El LNG no afecta directamente de un modo adverso la motilidad o capacidad fecundante de los espermatozoides *in vitro*, al menos en las concentraciones que ocurrirían *in vivo*^{51, 52}. Por otra parte, diversos estudios han confirmado que el LNG actúa sobre las células mucosas del cuello uterino alterando su secreción de un modo que la torna muy viscosa, hasta el punto de suprimir totalmente el avance de los espermatozoides a través del moco cervical^{53, 54}. Kesserü y col⁵⁵ reportaron que la administración de 400 µg de LNG, 3-10 horas después del coito, produce una marcada disminución del número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina tres horas después del tratamiento y aumenta la viscosidad del moco cervical a partir de las nueve horas impidiendo el paso de más espermatozoides hacia la cavidad uterina. Aunque estas

observaciones fueron hechas utilizando el 57% de la dosis que se usa actualmente, son relevantes al modo de acción del LNG usado como AE.

Los espermatozoides pueden conservar su viabilidad y capacidad fecundante hasta por 5-6 días en las criptas del cuello uterino, donde se forma un reservorio que surte continuamente a la trompa de Falopio de nuevos espermatozoides durante varios días hasta que se produce la ovulación. Por otra parte, el óvulo necesita ser fecundado pocas horas después de la ovulación para generar un cigoto sano que sea viable más allá de la implantación. Los datos disponibles sobre migración espermática en la mujer indican que ocurre como en el resto de los mamíferos. Después de una fase rápida y breve en la cual los primeros espermatozoides llegan a la trompa pocos minutos después del coito, hay una fase sostenida en la cual los espermatozoides migran en sucesivas cohortes desde el reservorio cervical hacia la trompa en el curso de varios días. Los únicos experimentos que han evaluado la capacidad fecundante de estas dos poblaciones de espermatozoides revelan que solo los de la fase sostenida tienen la capacidad de fecundar⁵⁶. La fase sostenida mantiene en la trompa una población de espermatozoides con capacidad fecundante hasta que se produzca la ovulación, ya que después de llegar a la trompa no se quedan en ella ni persisten viables por mucho tiempo. Algunos pasan directamente a la cavidad peritoneal, mientras otros se adhieren al epitelio de la trompa por algunas horas, proceso en el cual adquieren motilidad hiperactivada, y muy pronto pierden su vitalidad. Mientras se espera que ocurra la ovulación, la población de espermatozoides que se encuentra en la trompa de Falopio está en constante renovación gracias a nuevos espermatozoides que llegan desde el reservorio cervical. Por lo tanto, para que la fecundación sea posible se requiere que la migración de nuevos espermatozoides desde el reservorio cervical hacia el sitio de fecundación persista hasta que ocurra la ovulación, lo cual no es posible si aumenta la viscosidad del moco cervical.

La eficiencia de la migración espermática para lograr la fecundación en la mujer se puede estimar observando la proporción de óvulos que se fecundan después de tener relaciones sexuales en el período fértil. Álvarez y col⁵⁷ lograron recuperar el óvulo de la trompa de 20 mujeres de fertilidad probada, que tuvieron al menos una relación sexual en el período fértil. Solo 10 de estos óvulos estaban fecundados, lo cual indica que en las mejores condiciones la tasa de fecundación *in vivo* en la especie humana es cercana al 50%. Es decir, si 100 mujeres de fertilidad probada tienen relaciones sexuales no protegidas en el período fértil, en solo 50 de ellas ocurriría la fecundación. Si es así en condiciones óptimas, es de suponer que en condiciones no óptimas, vale decir cuando el LNG está interfiriendo con la migración y función espermática, la tasa de fecundación está probablemente muy comprometida. La interferencia del LNG con la fase sostenida de la migración espermática, demostrada por Kesserü y col⁵⁸, podría reducir o anular la probabilidad de que ocurra la fecundación, si es que llega a producirse la ovulación.

4.2 Efectos del levonorgestrel sobre el proceso ovulatorio de la mujer

La posibilidad de que LNG administrado como AE interfiera con el proceso ovulatorio en la mujer ha sido explorada por varios autores utilizando diversos diseños experimentales^{59, 60, 61, 62, 63, 64}. En la mayoría de los estudios (ver Tabla 4) el LNG fue administrado en distintos días respecto del día pico de LH (LH+0) en la orina, el cual suele ocurrir en el mismo día de la

ovulación y por lo tanto es demasiado tarde para inhibirla. De hecho, los datos indican que dado en ese día, el LNG inhibe la ruptura folicular o interfiere con la formación de un cuerpo lúteo solo en una baja proporción de los ciclos tratados. A modo de ejemplo, 5 de 12 casos en el estudio de Hapangama y col.⁶⁵, y 0 de 11 casos en el estudio de Durand y col.⁶⁶. En algunos casos se intentó administrar el LNG dos días antes del pico de LH (LH-2), pero es difícil acertar y es casi imposible determinar en cuántos casos se logró. En el estudio de Durand ya mencionado, el LNG usado en el día 10 del ciclo menstrual inhibió la ovulación en 12 de 15 mujeres y en las otras tres se postergó la ovulación más allá del límite máximo de los seis días que pueden esperar los espermatozoides al óvulo. Después de administrarlo presuntamente entre LH-2 y LH-4 se observaron ruptura folicular y niveles significativamente disminuidos de progesterona en la fase lútea en 8 de 8 casos. En el estudio de Marions y col.⁶⁷ el tratamiento con LNG en LH-2 suprimió el pico de LH en 5 de 5 casos, no se determinó si hubo o no hubo ruptura folicular, pero se detectó fase lútea de características normales en los cinco casos. Al agregar evaluación ecográfica del folículo, confirmaron que en 7 de 7 casos el tratamiento con LNG suprimió la ovulación⁶⁸. Croxatto y col⁶⁹ administraron LNG

Tabla 4

Efectos del levonorgestrel sobre la ovulación

| Referencia | Dosis0.75mg x | Grupo () y día del tratamiento | Grupo () y número de ciclos estudiados | Contr oles | Tipo de estudio | Parámetro estudiado | Verificación de ovulación | Grupo () y Efecto en ciclo tratado |
|---|---------------|---|---|------------|-----------------|--------------------------------------|---|---|
| 1) Landgren y col., Contraception 1989, 39: 275-289. | 1+1+1+1 | (1) 2,4,6,8(2) 9,11,13,15(3) 11,12,16,19(4) 16,18,20,22 | (1) 17C, 17T(2) 17C, 17T,(3) 18C, 18T(4) 19C, 19T | * | Abierto | Función ovárica*** | Perfiles de E2 y P en muestras de sangre *** obtenidas antes y después del tratamiento. | (1) Postergación ovulación en 17/17(2) Insuficiencia lútea en 10/17(3) Insuficiencia lútea en 11/18(4) Función ovárica normal |
| 2) Hapangama y col., Contraception 2001, 63: 123-129. | 1 +1 | (1) LH-4 a LH+1 | (1) 12C, 12T | ** | Doble ciego | Ocurrencia de pico de LH y ovulación | Perfiles de E3G, LH y P3G en muestras | (1) Aumento longitud ciclo por postergación de pico de LH en |

| | | | | | | | | |
|--|-----|---|--|---|---------|---|--|---|
| | | | | | | | diarias de orina. | 5/12, supresión progesterona en 2/12? |
| 3) Durand y col., Contraception 2001, 64: 227-234 | 1+1 | (1) 10(2) Pico LH(3) LH+ 2(4) FF tardía | (1) 15C, 15T(2) 11C, 11T(3) 11C, 11T(4) 8C, 8T | * | Ciego | Ocurrencia de ovulación | LH en orina y suero. Ecografía desde pico LH en orina hasta verificar ovulación. | (1) Inhibición de ovulación en 12/15.(2, 3 y 4) No modificó día de la ovulación. (4) Niveles de P significativamente disminuidos en fase lútea en 8 de 8. |
| 4) Marions y col., Obstetrics and Gynecology 2002, 100: 65-71. | 1+1 | (1) LH - 2(2) LH+2 | (1) 5C, 5T(2) 5C, 5T | * | Abierto | Ocurrencia de pico de LH y ovulación | Ecografías seriadas desde día 10 y perfiles de LH, E3G, P3G y creatinina en muestras de orina. | (1) Supresión de pico LH, en 5/5(1 y 2) Concentraciones de E3G y P3G iguales a controles. (2) Perfil LH semejante a controles |
| 5) Marions y col., Contraception 2004, 69: 373-377. | 1+1 | (1) LH - 2 | (1) 7C, 7T | * | Abierto | Ocurrencia de ovulación y razón hormonas/creatinina | Ecografías seriadas desde día 10 y perfiles de LH, | (1) Inhibición, reducción o retardo de pico LH en 7/7. Supresi |

| | | | | | | | | |
|--|------|--|--------------------------------------|----|-------------|---|--|--|
| | | | | | | | E3G, P3G y creatinina en muestras de orina. | ón de ovulación en 7/7. Alteración de la secreción de P4 y supresión de picoE1 en 7/7. |
| 6) Croxatto y col., Contraception 2004, 70: 442-450. | 1 +1 | Coincidente con(1) Folículo 12-14mm(2) Folículo 15-17mm (3) Folículo \geq 18mm | (1) 18C, 18T(2) 22C, 22T(3) 16C, 17T | ** | Doble ciego | Ocurrencia de ovulación 5 días post tratamientoDisfunción folicular según perfiles FSH, LH, E2 y P. | Ecografías seriadas desde día 8. Perfiles de LH, E2 y P en muestras de sangre obtenidas antes durante y después del tratamiento. | Supresión de ovulación y/o disfunción ovulatoria en (1) 17/18(2) 16/22(3) 8/17 |

C: ciclo control, T: ciclo tratado, E3G: Estrona-3-glucurónido, P3G: Pregnanol-3-glucurónido * Ciclo basal de las mismas mujeres ** Primer o tercer ciclo de las mismas mujeres ordenados al azar dejando un ciclo de descanso entre ambos. ***Según perfiles de E2 y P de acuerdo con clasificación de Landgren y Diczfalusy. Contraception 21: 87-113, 1980.

cuando el folículo dominante tenía 12-14 mm, 15-17 mm o 18 mm de diámetro en un diseño cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo. En este estudio, el tratamiento con LNG coincidiendo con folículos de 12-14 mm o de 15-17 mm suprimió la ovulación y/o provocó disfunción ovulatoria en 17/18 y 16/22 ciclos respectivamente. La proporción de ciclos en los cuales se observó ausencia de ruptura folicular ecográfica o ausencia del pico preovulatorio de gonadotrofinas en los cinco días siguientes al tratamiento disminuyó a 8/17 cuando la administración de LNG coincidió con folículos \geq de 18 mm (Figura 2).

La conclusión que emerge de estos estudios es que LNG administrado durante la fase folicular tiene la capacidad de interferir con el proceso ovulatorio, ya sea suprimiendo el pico de LH, la ruptura folicular o la luteinización, lo cual parece depender del momento en que se administra.

No se ha evaluado su posible interferencia con otros componentes críticos del proceso ovulatorio, como son la maduración del oocito y la expansión del cúmulo oóforo.

4.3 Efectos del levonorgestrel sobre el endometrio

Varios grupos han investigado si LNG altera parámetros endometriales que podrían interferir con la receptividad. Esta es una aproximación indirecta, que difícilmente puede resolver la cuestión de fondo, pues no está claro aún cuáles son los determinantes celulares y moleculares de la receptividad endometrial en la mujer. En estos estudios se examinaron biopsias de endometrio obtenidas a distintos tiempos después del tratamiento o en el período receptivo^{70, 71, 72, 73, 74, 75, 76}. Solo se encontra

Figura 2

Efecto del levonorgestrel, administrado en la fase folicular, sobre la ovulación

| Días del ciclo relativos a la ovulación | Diámetro folicular | Interferencia (%) con la ovulación ¹ |
|---|--------------------|---|
| -6 | - | |
| -5 | 13,8 | 94% |
| -4 | 15,5 | |
| -3 | 17,2 | 91% |
| -2 | 18,9 | |
| -1 | 20,1 | 47% |
| 0 | 0,13 | |
| +1 | | Interferencia \bar{x} : 77% |
| +2 | | |
| +3 | | |
| +4 | | |
| +5 | | |

¹ Croxatto y col., Contraception 2004, 70: 442-50.

ron mínimas diferencias en los parámetros morfológicos y moleculares examinados en comparación con los ciclos controles de las mismas mujeres, sin que se llegue a concluir que lo alteren de un modo inequívoco que pudiera interferir con la implantación del blastocisto (Tabla 5). En el estudio de Durand y col⁷⁷ se analizaron 24 biopsias de endometrio obtenidas en ciclos controles o tratados con LNG, en los que no se inhibió la ovulación, sin encontrarse ninguna alteración morfológica. Marions y col⁷⁸ examinaron biopsias de endometrio obtenidas en el período de receptividad endometrial en tres mujeres que recibieron LNG en LH-2 y en 4 que lo recibieron en LH+2. Analizaron ocho parámetros morfométricos al microscopio de luz, uno

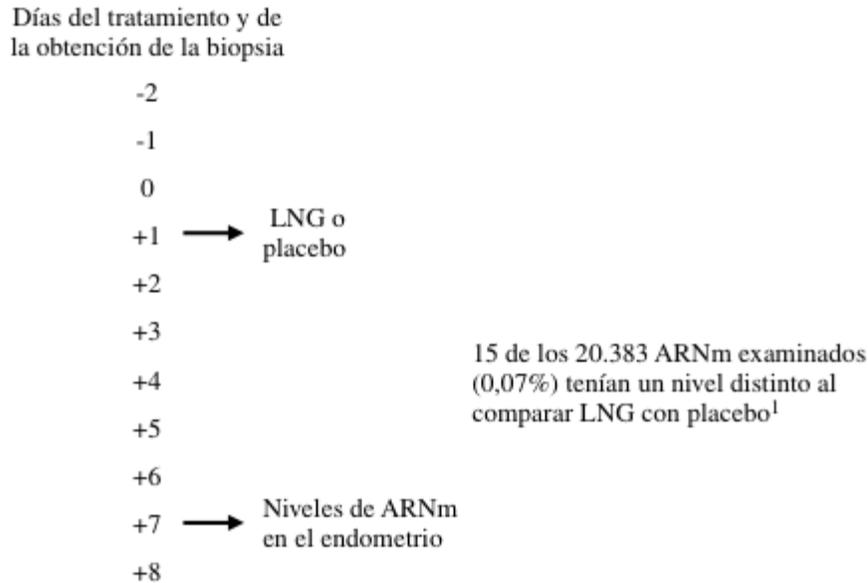
| | | | | | | | | |
|---|----------|---|---|----|---------------------|---|------------------------|--|
| | | | estudiados | | | | | |
| 1) Landgren y col., Contraception 1989, 39:275-289. | 1+1+1+1 | (1) 2,4,6,8(2) (9,11,13,15(3) 11,12,16,19(4) 16,18,20,22 | (1) 5C, 4T(2) 5C, 4T(3) 5C,6T(4) 6C,6T | * | Abierto | Numero glándulas Diámetro glándulas Altura epitelio glandular | Días 20 – 22 del ciclo | (1 y 2) Alteraciones compatibles con inhibición o retardo de ovulación. (3 y 4) Cambios sutiles. |
| 2) Wu y col.; Int. Conf on Reproductive Health, 143 2001. | 1+1 | 1. LH-22. LH+2 | (1) 12C, 12T(2) 9C, 9T | * | Abierto | Características de glándulas Expresión de Integrinas $\alpha 1, \alpha 4$, Receptores de P, LIF y lectina (DBA) | Día LH + 7 | No separa LH-2 y LH+2. Disminución de N°, tamaño y secreción de glándulas. $< \alpha 1, < \alpha 4, =$ receptores P, DBA. No menciona efecto sobre LIF |
| 3) Durand y col., Contraception 2001, 64:227-234. | 1+1 | (1) Pico LH(2) LH+ 2(3) FF tardía | (1) 10C, 10T(2) 11C, 11T(3) 3C, 3T | * | Análisis bioquímico | Número glándulas Edema estroma Arterias espiraladas | Día LH + 9 | (1, 2 y 3) Tratados = a controles |
| 4) Ugocsai y col., Contraception 2002, 66:433-437. | 3-4 +1-2 | (1) 7(2) 14(3) 20(4) 8(5) 20 | (1) 1T(2) 1T(3) 1T(4) 1C(5) 1C | ** | Abierto | Cilios Microvellosidades Secreción | Día 4 post Tto | (1, 2 y 3) < Cilios < Microvellosidades < Secreción |

| | | | | | | | | |
|--|-----|-------------------------------------|------------------------------------|---|---|--|----------------|---|
| 5) Marions y col., Obstet Gynecol 2002, 100:65-71. | 1+1 | (1) LH - 2(2) LH+2 | (1) 5C, 3T(2) 5C, 4T | * | Abierto | Morfometría de glándulas Expresión de Integrinas α 4 y β 3, Ciclooxygenasa 1 y 2, Receptores de P y lectina DBA Pinópodos | Día LH + 6-8 | (1) < Cox 2 en 1/3(2) Retardo glándulas en 1/4 < Cox 2 en 2/4.(1 y 2) Glándulas, integrinas, receptores de P, lectina y pinópodos = a controles. |
| 6) Durand y col., Contraception 2005, 71:451-457. | 1+1 | (1) LH - 4 a -2(2) Pico LH(3) LH+ 2 | (1) 8C, 8T(2) 11C, 11T(3) 11C, 11T | * | Análisis bio psiasen ciego | Expresión de glicodelina | Día LH + 9 | (1) Disminución de la expresión de glicodelina en 3/8.(2 y 3) Diferencias sutiles entre controles y tratados. |
| 7) Vargas y col., ALIRH 2006. | 2 | (1) Día 1 postovulación | (1) 8C, 8T | * | Tratamiento y análisis de biopsias endocerviciale | LH y P plasmática, ecografía, histología y patrón de expresión génica en período de receptividad | Día LH +7 - +8 | (1) LH, P e histología = a controles. Administración postovulatoria de LNG cambia el nivel de un número mínimo de transcritos de ARNm |

C: ciclo control, T: ciclo tratado, * Ciclo basal de las mismas mujeres. ** Ciclos de otras mujeres. XIX .

Figura 3

Efecto del levonorgestrel, administrado después de la ovulación, sobre la expresión génica endometrial



¹ Vargas y col., XIX Reunión Bienal de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana, ALIRH. Cartagena de Indias, Colombia, mayo 10-13 de 2006.

4.4 Estudios en modelos animales

El uso de modelos animales para examinar el efecto de drogas sobre etapas críticas del proceso reproductivo que no se pueden examinar en la mujer por limitaciones éticas y logísticas pone al descubierto las formas y latitudes de interacción de la droga con los procesos fisiológicos, pero hay que ser cuidadoso a la hora de extrapolar los resultados a la mujer. Müller y col⁸⁸ administraron LNG en distintos momentos del ciclo estral o de la preñez temprana en la rata. Observaron que LNG inhibió total o parcialmente la ovulación dependiendo del momento del tratamiento y de la dosis administrada, en tanto que las mismas dosis no interfirieron con la fecundación ni con la implantación. Por lo tanto, en la rata, la administración postcoital de LNG en dosis más altas que las usadas como AE en la mujer, y que son capaces de inhibir la ovulación, no interfiere con el desarrollo preimplantacional ni con la implantación.

Ortiz y col⁸⁹ utilizaron la mona *Cebus apella* para examinar el efecto del LNG sobre la ovulación y sobre la tasa de embarazo, utilizando un diseño en el cual cada hembra fue su propio control, siendo tratada en forma aleatoria con LNG en dos ciclos y con placebo en otros dos. En el primer experimento se administró LNG 750 µg o vehículo una o dos veces por vía oral o subcutánea dentro de las primeras 24 h después del coito, el que en esta especie ocurre muy próximo a la ovulación. La administración postcoital de LNG, cuando se presumía que ya había ocurrido la fecundación, tenía por objeto determinar si el tratamiento podía interferir con eventos postfecundación, incluyendo la implantación. La tasa de embarazos (54%) fue idéntica en los ciclos tratados con vehículo o con LNG, descartándose de este modo que interfiriera con la implantación. En un segundo experimento se inyectó dos veces LNG 750 µg o vehículo, en la fase folicular, coincidiendo con folículos menores o mayores de 5 mm de diámetro. En esta mona los folículos pueden alcanzar hasta 8 mm de diámetro antes de ovular⁹⁰. El LNG inhibió o

retrasó la ovulación solo cuando el tratamiento coincidió con un folículo <5 mm de diámetro. Los autores concluyeron que en la mona *Cebus* el LNG puede inhibir o retrasar la ovulación, pero no puede prevenir que se establezca el embarazo cuando ya se ha producido la fecundación.

4.5 Eficacia anticonceptiva del levonorgestrel administrado antes o después de la ovulación

Los hallazgos obtenidos en la rata y la mona concuerdan con estudios clínicos recientes desarrollados en Australia⁹¹ y en Chile.

En el estudio realizado en Australia se diagnosticó, con ayuda de determinaciones hormonales, en qué etapa del ciclo se encontraban las mujeres en el momento de tomar LNG como anticonceptivo de emergencia. En el estudio chileno, además de las determinaciones hormonales, esto se evaluó usando ultrasonido. De acuerdo a la tabla de Wilcox, se esperaban cuatro o seis embarazos en las mujeres que tuvieron una relación sexual antes de la ovulación si no hubieran usado LNG y no se produjo ninguno cuando tomaron LNG. En cambio, las mujeres que habían tenido una relación no protegida hacia el final del periodo fértil (días -2 a 0) y que tomaron LNG dos días después de la ovulación, se embarazaron en la misma proporción que si no hubieran tomado LNG (Tabla 6).

Tabla 6

Eficacia anticonceptiva del levonorgestrel administrado antes o después de la ovulación

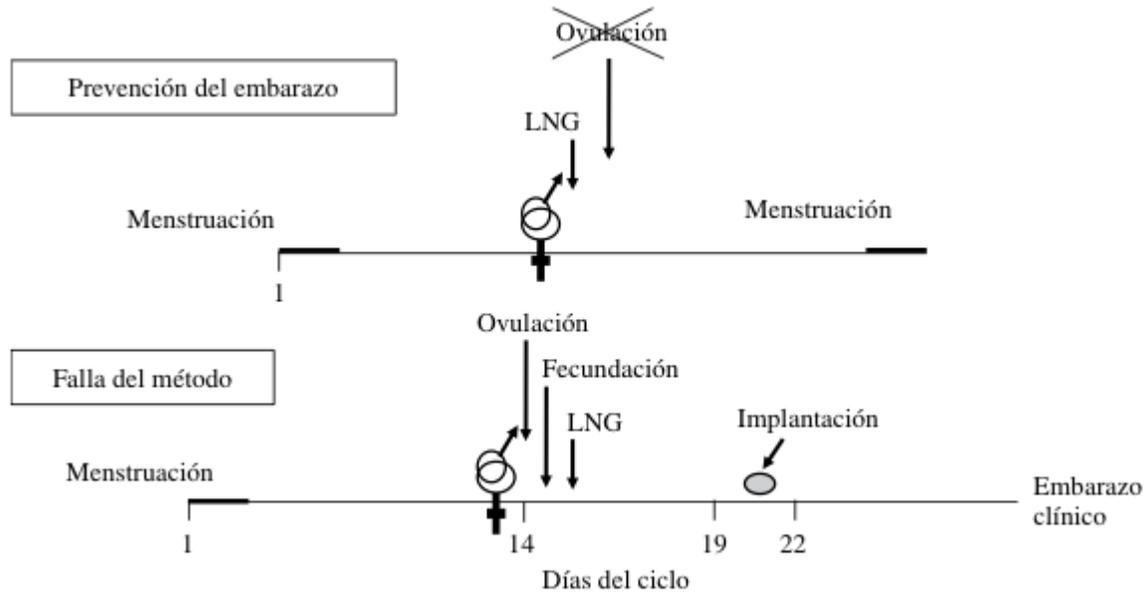
| Administración de LNG | Autor | Nº de mujeres en riesgo de embarazo | Embarazos Esperados*/ Observados |
|--------------------------------|--------------|--|---|
| Antes de la ovulación | Novikova** | 34 | 4/0 |
| | Croxatto*** | 43 | 6/0 |
| Después de la ovulación | Novikova** | 17 | 3/3 |
| | Croxatto*** | 18 | 3/3 |

* Según tabla de Wilcox y col. NEJM 1995; 333: 1517. Human Reprod, 1998; 13: 394; **Novikova y cols. Contraception 2007; 75: 112-8. ***Croxatto y cols, proyecto FONDECYT Concurso 2006. Proporción real de casos y condiciones en las que levonorgestrel previene el embarazo cuando se usa como anticonceptivo de emergencia.

Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que la administración postcoital de LNG prevenga el embarazo interfiriendo con eventos que ocurren después de la fecundación. Al mismo tiempo sugieren que las fallas del método se producen precisamente cuando la administración de LNG

es tardía y ya no puede interferir con la fecundación (Figura 4), en cuyos casos la gestación progresa normalmente ⁹².

Figura 4



Se ilustra en forma esquemática cómo es que levonorgestrel (LNG) usado como anticonceptivo de emergencia previene algunos embarazos pero no todos. En la parte superior se ilustra que después de tener una relación sexual en el período fértil del ciclo la mujer toma prontamente LNG, lo que suprime la ovulación y por este mecanismo previene el embarazo. En la parte inferior se ilustra que después de tener una relación sexual en el período fértil del ciclo y muy cercano a la ovulación, la mujer toma el LNG, luego que han ocurrido la ovulación y la fecundación. Tomado en este momento ya no interfiere con los procesos que siguen, la mujer experimenta atraso menstrual y se establece un embarazo clínicamente reconocible.

4.6. Dudas remanentes

Algunos investigadores sostienen que la eficacia del LNG para interferir con el proceso ovulatorio no da cuenta de todos los embarazos que previene, pues interfiere con la ovulación en el 77% de los casos (Figura 2), mientras que previene hasta el 85% de los embarazos esperados. De los dos datos que se contrastan, el de la ovulación es preciso y basado en mediciones objetivas, mientras el otro, como se explicó anteriormente, es una mera estimación muy incierta cuyo rango fluctúa en la literatura entre 60 y 85%. A nuestro juicio, este no es argumento científico para determinar que el LNG tendría un efecto sobre procesos posteriores a la fecundación.

Dado que el LNG aún mantiene algo de eficacia anticonceptiva cuando se administra entre 96 y 120 horas después de la relación sexual, se argumenta que actuaría sobre procesos posteriores a la fecundación. No obstante, los datos de Wilcox y col⁹³ muestran que el intervalo máximo teórico entre coito y ovulación es de seis períodos de 24 horas, por lo que en esos casos los

espermatozoides tienen que esperar hasta 144 horas desde la eyaculación hasta que se produce la ovulación. Por lo tanto, no se puede descartar que aun en esos casos haya una ventana de efectividad que permite actuar al LNG previo a la fecundación.

Hasta ahora no se ha realizado el experimento crucial en mujeres que han tenido una relación sexual desprotegida en el periodo fértil y que solicitan AE. Este estudio requeriría identificar ecográficamente a las mujeres que habían ovulado y que se presume que la fecundación tendría que haber ocurrido. Estas mujeres deberían asignarse aleatoriamente a un grupo que recibe LNG o a otro que recibe placebo en un formato doble ciego. La comparación del número de embarazos en ambos grupos permitiría determinar categóricamente si el LNG interfiere o no con procesos posteriores a la fecundación o incluso si los facilita. A falta de este experimento, que no es posible realizar por razones de orden ético, algunos sostienen que aún no se puede descartar definitivamente que el LNG tenga algún efecto que haga perder viabilidad al embrión humano, aun cuando el grueso de la evidencia es abrumadoramente contrario a esta posibilidad. Sobre esta base, algunos sostienen que aún no se puede descartar “el posible efecto abortivo del LNG”⁹⁴.

5. Efectos adversos

Las mujeres que utilizan LNG pueden sentir náusea, dolor de cabeza, mareo, cansancio, sensibilidad en las mamas o experimentar vómito; estas molestias son leves o moderadas y rara vez duran más de 24 horas o requieren alguna terapia concomitante para aliviarlas. También puede ocurrir un sangrado o goteo irregular. Se ha sugerido que la administración de las píldoras por vía vaginal podría ser una alternativa para evitar los efectos adversos gastrointestinales. No obstante, los estudios farmacocinéticos indican que la biodisponibilidad del LNG por vía vaginal es un tercio más baja que por la vía oral,⁹⁵ y no se han publicado estudios de eficacia de LNG administrado por vía vaginal por lo que por el momento no es una vía de administración recomendable.

No se presentan efectos cardiovasculares asociados al uso de las píldoras de AE, como lo demostró un estudio que evaluó su administración en 73.302 mujeres y 100.615 dosis prescritas sin que se reportaran casos de enfermedad tromboembólica⁹⁶. No se conocen otros efectos médicos adversos, por lo que no hay riesgos para la salud asociados al uso de píldoras anticonceptivas de emergencia, en el entendido de que su uso es excepcional. No se conocen efectos teratogénicos sobre el feto en caso de uso inadvertido durante la fase temprana del embarazo^{97, 98}.

6. Conclusiones

El conjunto de resultados obtenidos en la mujer, en la rata y en la mona indica fuertemente que el LNG administrado como AE previene el embarazo interfiriendo con procesos previos a la fecundación y no da sustento alguno a la hipótesis de que pueda hacerlo interfiriendo con la implantación del embrión. Esto explicaría que la eficacia del método para prevenir potenciales

embarazos, estimada por diversos estudios, fluctúa entre 60 y 79% y que falle en prevenirlos entre 40% y 21%.

Podemos concluir que cuando la mujer toma la AE en un momento de su ciclo menstrual en que aún puede interferir con la función de los espermatozoides o con la ovulación, previene la fecundación. Si la toma cuando ya es muy tarde para ejercer estas acciones, el método falla y la mujer se embaraza si es que ese ciclo era fértil (Figura 4). Esto explica que sea menos eficaz que los métodos anticonceptivos modernos, cuyo uso se inicia mucho antes de la ovulación, y es una de las razones para recomendar su uso solamente en la situación de emergencia que se presenta después de una relación sexual no protegida, ya que en ese momento no hay otras alternativas anticonceptivas.

Citas

- ¹ McLean J. M., Van Vagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. III The role of estrogens. *Am J Obst Gynecol* 1966; 96: 804-15.
- ² Haspels A. A. Interception. Postcoital estrogens in 3,016 women. *Contraception* 1976; 14: 375-81.
- ³ Yuzpe A. A., Lancee W. J. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977; 28: 932-6.
- ⁴ World Health Organization Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- ⁵ Croxatto H. B., Devoto L., Durand M., Ezcurra E., Larrea F., Nagle C., Ortiz M. E., Vantman D., Vega M., von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63: 111-21.
- ⁶ Croxatto H. B., Ortiz M. E., Müller A. L. Mechanism of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68: 1095-8.
- ⁷ Croxatto H. B., Ortiz M. E. Mecanismo de acción del levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69: 157-62.
- ⁸ Croxatto H. B., Ortiz M. E. Cómo y cuándo el levonorgestrel previene el embarazo cuando se administra como anticonceptivo de emergencia. *Población y Salud en Mesoamérica. Revista electrónica publicada por el Centro Centroamericano de Población Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica* <http://ccp.ucr.ac.cr/revista/> 2007; 4: artículo 3.

⁹ Croxatto H. B., Ortiz M. E. Anticoncepción de Emergencia con Levonorgestrel. En E. Guzmán (ed). Selección de temas en Ginecoobstetricia. Tomo II. Ediciones Publimpacto, Santiago, 2008. pág. 829-844.

¹⁰ Von Hertzen H., Piaggio G., Ding J., Chen J., Song S., Bartfai G., Ng E., Gemzell-Danielsson K., Oyunbileg A., Wu S., Cheng W., Ludicke F., Pretnar-Davorec A., Kirkman R., Mittal S., Khomassuridze A., Apter D., Peregoudov A. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.

¹¹ Ngai S. W., Fan S., Li S., Cheng L., Ding J., Jing X., Ng E. H. Y., Ho P. C. A randomized trial to compare 24h versus 12h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception *Human Reprod.* 2005; 20: 307-11.

¹² Piaggio G., von Hertzen H. Effect of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception. XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2-7 November 2003, Santiago, Chile.

¹³ Espinós J. J., Rodríguez-Espinosa J., Senosiain R., Aura M., Vanrell C., Gispert M., Vega C., Calaf J. The role of matching menstrual data with hormonal measurements in evaluating effectiveness of postcoital contraception. *Contraception* 1999; 60: 243-7.

¹⁴ Espinós-Gómez J. J., Senosian R., Mata A., Vanrell C., Bassas Ll., Calaf J. What is the seminal exposition among women requiring emergency contraception? A prospective observational comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 131: 57-60.

¹⁵ Raymond E., Taylor D., Trussel J., Steiner M. J. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of contraception. *Contraception* 2004; 69: 79-81.

¹⁶ Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 1517-21.

¹⁷ Espinós-Gómez J. J., Senosian R., Mata A., Vanrell C., Bassas Ll., Calaf J. What is the seminal exposition among women requiring emergency contraception? A prospective observational comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006; 131: 57-60.

¹⁸ Croxatto H. B., Ortiz M. E., Müller A. L. Mechanism of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68: 1095-8.

¹⁹ Gemzell-Danielsson K., Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update*, 2004; 10: 341-8.

- ²⁰ Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 1517-21.
- ²¹ Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Post ovulatory ageing of the oocyte and embryo failure *Human reproduction* 1998; 13: 394-7.
- ²² Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Post ovulatory ageing of the oocyte and embryo failure *Human reproduction* 1998; 13: 394-7.
- ²³ Croxatto H. B. Female Reproductive Physiology/Function. En K. Heggenhougen, S. Quah (eds) *Encyclopedia of Public Health. Vol 2.* Academic Press. San Diego 2008 pág. 603-613.
- ²⁴ Trussell J., Ellertson C., von Hertzen H., Bigrigg A., Webb A., Evans M., Ferden S., Leadbetter C. Estimating the effectiveness of emergency contraception pills. *Contraception* 2003; 67: 259-65.
- ²⁵ World Health Organization Task Force, óp. cit.
- ²⁶ Von Hertzen H. 2002, óp. cit.
- ²⁷ Ngai, óp. cit.
- ²⁸ Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 607-702.
- ²⁹ Hamoda H., Ashok P.W., Stalder C., Flett G. M., Kennedy E., Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1307-13.
- ³⁰ Espinós, óp. cit.
- ³¹ Stirling A., Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception-how reliable is the data? *Contraception.* 2002; 66: 19-22.
- ³² Severi F. M., Bocchi C., Florio P., Cobellis L., Ignacchiti E., Petraglia F. Transvaginal ultrasonography in women receiving emergency contraception. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1074-7.
- ³³ World Health Organization Task Force, óp. cit.
- ³⁴ Von Hertzen H. 2002, óp. cit.
- ³⁵ Ngai, óp. cit.

³⁶ Stirling 2002, óp. cit.

³⁷ Ho P. C., Kwan M. S. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.

³⁸ Wilcox 1995, óp. cit.

³⁹ Dixon G. W., Schlesselman J. J., Howard W. O., Blye R. P. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *J Am Med Assoc*, 1980; 244: 1336-39.

⁴⁰ Trussell J., Rodriguez G., Ellerston C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*, 1998; 57: 363-9.

⁴¹ Piaggio 2003, óp. cit.

⁴² Piaggio G., von Hertzen H., Grimes D. A., Van Look P. F. On behalf of the Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.

⁴³ World Health Organization, Reproductive Health and Research. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edition. Geneva, 2003. www.who.int/reproductive-health.

⁴⁴ World Health Organization 1998, óp. cit.

⁴⁵ Von Hertzen 2002, óp. cit.

⁴⁶ Piaggio 2003, óp. cit.

⁴⁷ Von Hertzen 2002, óp. cit.

⁴⁸ Trussell 1998, óp. cit.

⁴⁹ Piaggio 2003, óp. cit.

⁵⁰ Wilcox 1995, óp. cit.

⁵¹ Yeung W.S., Chiu P.C., Wang C.H., Yao Y.Q., Ho P.C. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66: 453-7.

⁵² Bahamondes L., Nascimento J.A.A., Munuce M.J., Fazano F., Faúndes A. The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception* 2003; 68: 55-9.

- ⁵³ Brache V., Faúndes A., Johansson E., Alvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985; 31: 261-73.
- ⁵⁴ Croxatto H.B., Diaz S., Salvatierra A.M., Morales P., Ebensperger C., Brandeis A. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception* 1987; 36: 193-201.
- ⁵⁵ Kesserü E., Garmendia F., Westphal N., Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24.
- ⁵⁶ Croxatto H. B. Gamete Transport. Cap. 18. En: E. Y. Adashi, J. A. Rock, Z. Rosenwaks (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*, New York, USA: Lippincot-Raven, 1996; pág. 386-402.
- ⁵⁷ Álvarez F., Brache V., Fernández E., Guerrero B., Guiloff E., Hess R., Salvatierra A. M., Zacharias S. New insights on the mode of action of intrauterine contraception devices in women. *Fertil Steril* 1988; 49: 768-73.
- ⁵⁸ Kesserü 1974, óp. cit.
- ⁵⁹ Landgren B. M., Johannisson E., Aedo A. R., Kumar A., Yong-en S. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39: 275-89.
- ⁶⁰ Hapangama D., Glasier A. F., Baird D. T. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9
- ⁶¹ Durand M., Cravioto M. C., Raymond E. G., Duran-Sanchez O., De la Luz Cruz-Hinojosa M., Castell-Rodriguez A., Schiavon R., Larrea F. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
- ⁶² Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Stabi B., Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
- ⁶³ Marions L., Cekan S.Z., Bygdeman M., Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7.
- ⁶⁴ Croxatto H. B., Brache V., Pavez M., Cochon L., Forcelledo M. L., Alvarez F., Massai R., Faundes A., Salvatierra A. M. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004, 70: 442-50

⁶⁵ Hapangama 2001, óp. cit.

⁶⁶ Durand 2001, óp. cit.

⁶⁷ Marions 2002, óp. cit.

⁶⁸ Marions 2004, óp. cit.

⁶⁹ Croxatto 2004, óp. cit.

⁷⁰ Landgren, óp. cit.

⁷¹ Durand, óp. cit.

⁷² Marions 2002, óp. cit.

⁷³ Ugocsai G., Rozsa M., Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception*. 2002; 66: 433-7.

⁷⁴ Durand M., Seppala M., Cravioto M. C., Koistinen H., Koistinen R., Gonzalez-Macedo J., Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71: 451-7.

⁷⁵ Vargas M., Tapia A., Henríquez S., Quezada M., Reyes P., Cárdenas H., Noe G., Salvatierra A. M, Gangi L., Monroe D., Velásquez L., Croxatto H. B. Efecto de la administración postovulatoria de levonorgestrel sobre el perfil de expresión de 20.383 genes durante el período de receptividad endometrial analizado por microarreglos de ADN. XIX Reunión Bienal de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana, ALIRH. Cartagena de Indias, Colombia, mayo 10-13 de 2006.

⁷⁶ Wu J., Chen J., Xu R., Zhou P., Wang H., Zhou P. Qiao G., Zhu P., Wang J. Effect of mifepristone and levonorgestrel on the human endometrium during periimplantation. En Ch. P. Puri, P. F. A. Van Look (Eds.): *International Conference on Reproductive Health*. New Age International (P) Limited, Publishers, New Delhi, 2001, pág. 143-148.

⁷⁷ Durand 2001, óp. cit.

⁷⁸ Marions 2002, óp. cit.

⁷⁹ Durand 2005, óp. cit.

⁸⁰ Vargas, óp. cit.

⁸¹ Landgren 1989, óp. cit.

⁸² Ugocsai, óp. cit.

⁸³ Wu 2001, óp. cit.

⁸⁴ Landgren, 1989, óp. cit.

⁸⁵ Ugocsai, óp. cit.

⁸⁶ Wu 2001, óp. cit.

⁸⁷ Marions 2002, óp. cit.

⁸⁸ Müller A. L., Lladós C., Croxatto H. B. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-9.

⁸⁹ Ortiz M. E., Ortiz R. E., Fuentes M. A., Parraguez V. H., Croxatto H. B. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the New-World monkey *Cebus apella*. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 1352-56.

⁹⁰ Ortiz R. E., Ortiz A. C., Gajardo G., Zepeda A. J., Parraguez V. H., Ortiz M. E., Croxatto H. B. Cytologic, hormonal, and ultrasonographic correlates of the menstrual cycle of the New World Monkey *Cebus apella*. *Am J Primatol* 2005; 66: 233-44.

⁹¹ Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F. Z., Croxatto H. B., Fraser, I. S. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-8.

⁹² De Santis M., Cavaliere A. F., Straface G., Carducci B., Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertil Steril* 2005; 84: 296-9.

⁹³ Wilcox 1998, óp. cit.

⁹⁴ Davidoff F., Trussell J. Plan B and the politics of doubt. *JAMA* 2006; 296: 1775-8.

⁹⁵ Kives S., Hahn P. M., White E., Stanczyk F. Z., Reid R. L. Bioavailability of the Yuzpe and levonorgestrel regimens of emergency contraception: vaginal vs. oral administration. *Contraception* 2005; 71: 197-201.

⁹⁶ Vasilaskis C, Jick S. S., Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59: 79-83.

⁹⁷ International Planned Parenthood Federation (IPPF). Emergency contraception. In: *Medical and Service Delivery Guidelines for Family Planning*, 2nd ed. London, IPPF, 1997.

⁹⁸ World Health Organization. Emergency Contraception: a guide for service delivery. Geneva, 1998.