



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>

Población y Salud en Mesoamérica

Revista electrónica

Volumen 4, número 2, artículo 3

Enero - junio, 2007

Publicado 1 de enero, 2007

<http://ccp.ucr.ac.cr/revista/>

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

Horacio Croxatto A

Maria Elena Ortiz S

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

Horacio Croxatto¹ A y Maria Elena Ortiz S²

Resumen

La anticoncepción hormonal de emergencia (AHE) es uno de los pocos recursos que la mujer puede usar para prevenir un embarazo no deseado después de haber tenido una relación sexual en la que no usó método anticonceptivo o el que usó presentó una falla. Actualmente, el método preferido para la AHE es la píldora que contiene solamente levonorgestrel (LNG). Según la OMS, puede prevenir embarazos si se usa hasta 120 horas después del acto sexual, pero su eficacia disminuye drásticamente desde 85% a 31% mientras más se posterga su administración. La introducción de la AHE ha generado controversia en muchos países latinoamericanos por la percepción errónea de que induce aborto y la oposición de los sectores más conservadores de la sociedad que temen que favorezca la promiscuidad.

Con el propósito de dar a conocer la evidencia científica producida por las investigaciones diseñadas para dilucidar como el LNG previene el embarazo cuando se administra como AHE, y su correcta interpretación, este artículo analiza críticamente dichos estudios y explica además en que circunstancias este método no logra prevenir el embarazo. El conjunto de la evidencia indica que LNG previene el embarazo solamente cuando impide la fecundación y descarta que el prevenga el embarazo interfiriendo con la implantación del embrión, por lo que la creencia de que es abortivo no tiene sustento científico.

Summary

Hormonal emergency contraception (HEC) is one of the few resources a woman can use to avoid an unwanted pregnancy after having sexual intercourse without protection or faulty protection. The current preferred HEC is the pill containing levonorgestrel (LNG) alone. According with WHO it can prevent pregnancies if used up to 120 hours after sexual intercourse, but its efficacy declines from 85% to 31%, the more its use is postponed. Introduction of HEC in Latin American countries has generated much controversy due to the erroneous perception that it causes abortion and the opposition of the more conservative segments of the population who fear its availability may increase promiscuity.

¹ Médico Cirujano Pontificia Universidad Católica de Chile. Director de Investigación Biomédica del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER), Chile. hbcroxatto@bio.puc.cl

² Profesora de Biología y Química, Pontificia Universidad Católica de Chile. Investigadora Asociada del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER), Chile. mortiz@bio.puc.cl

In order to disseminate scientific evidence produced by research designed to understand how LNG prevents pregnancy when it is used in HEC, and its correct interpretation, this article offers a critical analysis of those studies and explains in addition under what circumstances the method fails to prevent pregnancy. The bulk of the evidence indicates that LNG prevents pregnancy only when it can impede fertilization and negates that it prevents pregnancy by interfering with embryo implantation, therefore the belief that LNG causes abortion has no scientific support.

Introducción

La anticoncepción de emergencia (AE) es un recurso que la mujer puede usar para evitar un embarazo no deseado después de haber tenido una relación sexual en la que no usó método anticonceptivo o el que usó presentó una falla. La AE 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 adversos mal tolerados (1, 2). Con el propósito de bajar la dosis de estrógeno, Yuzpe y Lancee propusieron el uso de etinil-estradiol combinado con levonorgestrel (3). Posteriormente, dado que los estudios clínicos comparativos realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostraron que levonorgestrel sólo era mejor tolerado y más efectivo que combinado con etinil-estradiol (4), el uso de levonorgestrel sólo es hoy el método preferido para la anticoncepción hormonal de emergencia (AHE). La AHE 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 la atención de los casos de violación. La recomendación actual es que la AHE 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.

A pesar de que por ahora no hay datos empíricos que permitan medir el impacto que tiene la introducción de la AE en una comunidad sobre la incidencia de embarazos no deseados y de abortos provocados, no hay duda que permite evitar embarazos no deseados cuando la protección antes o durante el acto sexual fue insuficiente, y que en muchos casos es el último recurso para evitar un aborto provocado o las consecuencias que tiene para un niño, la mujer y la familia el nacimiento de un niño/a no deseado/a. Este método presta especial ayuda a las mujeres que han sido violadas y quieren evitar el embarazo. A pesar de ello, la introducción de la AHE ha generado controversia en muchos países latinoamericanos por la percepción errónea de que induce aborto y la oposición de los sectores más conservadores de la sociedad.

Eficacia anticonceptiva del LNG usado en AE

Hasta ahora no se ha podido determinar la eficacia anticonceptiva del LNG usado como AHE y los métodos para estimarla han sido cuestionados (5, 6, 7, 8) porque conducen a sobrestimar la proporción de embarazos que se previenen. Esto se debe a que a la población de usuarias de AE se le atribuye la misma fertilidad que a la población que estudió Wilcox y col (9, 10) para establecer la probabilidad de embarazo después de un coito único. La población que estudió Wilcox y col estaba constituida mayoritariamente por parejas de fertilidad probada y todas sanas, que querían embarazarse, de modo que su probabilidad de embarazo es la más alta que se puede esperar. En cambio una proporción importante de las mujeres que acuden a solicitar AE, no son probadamente fértiles o son portadoras de infecciones genitales que reducen la fertilidad. Por otra parte, Senosiain y col (11) reportaron que cerca del 40% de las mujeres que solicitan AE por falla de un método de barrera no tiene 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 sobrestimar la eficacia anticonceptiva de este método en una magnitud imponderable.

A pesar de las dificultades para estimar la eficacia de la AHE, en todos los estudios se estima que ésta disminuye a medida que aumenta el intervalo coito-tratamiento (12). Esta disminución se reconoce claramente en la tabla 2, que presenta la eficacia anticonceptiva estimada para el LNG de acuerdo al 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 (4, 13) y que incluye a 3669 usuarias sanas, la mayoría de las cuales usó las píldoras correctamente (14). 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 coito (14).

En todo caso, es evidente que la eficacia de la AE es menor que la de la anticoncepción hormonal de uso regular que, usada correctamente, previene el embarazo hasta en el 99% de las mujeres que tienen relaciones sexuales frecuentes a lo largo de todo un año (15).

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 sólo de cómo evita algunos embarazos sino que también por qué no los evita todos (16, 17). Esta revisión resume los resultados de investigaciones que aportan información sobre el mecanismo de acción de la AE con LNG, la mayor parte de las cuales se ha publicado en el primer quinquenio del siglo XXI.

Mecanismos de acción

Desentrañar el mecanismo de acción de la AHE es una tarea muy compleja porque el efecto de los esteroides administrados depende de la fase del ciclo menstrual en que se usan y porque la fertilidad de la mujer también varía a lo largo del ciclo menstrual. De acuerdo al estudio de Wilcox et.al. (9, 10) los días fértiles del ciclo comprenden el día de la ovulación y los cinco días que la preceden (Figura 1) por lo tanto, en la gran mayoría de los casos en riesgo, los espermatozoides tienen que esperar entre 1 y 5 días en el tracto genital femenino hasta que se produzca la ovulación. Esto demuestra que los espermatozoides pueden conservar su viabilidad y capacidad fecundante hasta por cinco días, en tanto que el óvulo necesita ser fecundado pocas horas después de la ovulación para generar un cigoto sano que sea viable más allá de la implantación. Consecuentemente, el intervalo previo a la ovulación ofrece una posibilidad real y concreta para que la AHE 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 algunos de los estudios más relevantes que ilustran los posibles mecanismos por los que LNG puede prevenir el embarazo.

Efecto del LNG sobre la migración espermática

El LNG no afecta directamente de un modo adverso la motilidad o capacidad fecundante de los espermatozoides *in vitro*, (18, 19), pero puede interferir con la migración de los espermatozoides desde el cuello del útero hacia los segmentos distales del tracto genital porque torna muy viscosa la secreción del cuello del útero hasta el punto de suprimir totalmente el avance de los espermatozoides a través del moco cervical (20, 21). Kesserü y col (22) reportaron que la administración de 0.4 mg de LNG 3-10 horas después del coito produce una marcada disminución del número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina, 3 horas después del tratamiento; aumenta el pH del fluido uterino a las 5 horas lo cual inmoviliza a los espermatozoides; y aumenta la viscosidad del moco cervical a partir de las 9 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 AHE porque la fecundación es posible solamente si la migración de nuevos espermatozoides desde el reservorio cervical hacia el sitio de fecundación persiste hasta que ocurre la ovulación, (23) lo cual no es posible al aumentar 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. Alvarez y col (24) lograron recuperar el óvulo de la trompa de 20 mujeres de fertilidad probada, que tuvieron al menos una relación sexual en el período fértil verificada por el hallazgo de espermatozoides en el cuello uterino. Sólo 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 sólo 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 migración espermática, demostrada por Kesserü y col (22), podría reducir o anular la probabilidad de que ocurra la fecundación, si es que llega a producirse la ovulación.

Efectos de la AHE sobre el proceso ovulatorio

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 (25, 26, 27, 28, 29, 30). En la mayoría de los estudios, el LNG fue administrado en distintos días respecto del día del 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 el LNG en ese día, inhibe la ruptura folicular o interfiere con la formación de un cuerpo lúteo sólo en una baja proporción de los ciclos tratados: a modo de ejemplo, 5 de 12 casos en el estudio de Hapangama y col (26), y 0 de 11 casos en el estudio de Durand y col (27). 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 cuantos casos se logró. En el estudio de Durand y col, 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 5 días que pueden esperar los espermatozoides al óvulo. Después de administrarlo presuntamente entre LH-2 y LH-4 se observó ruptura folicular y niveles significativamente disminuidos de progesterona en la fase lútea en 8 de 8 casos. En el estudio de Marions y col (28), 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 5 casos. Posteriormente perfeccionaron el diseño del estudio, agregando evaluación ecográfica del folículo, y confirmaron que en 7 de 7 casos el tratamiento con LNG suprimió la ovulación (29). Croxatto y col (30) administraron LNG cuando el folículo dominante tenía 12-14mm, 15-17mm o 18mm de diámetro en un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo. En este estudio, el tratamiento con LNG coincidiendo con folículos de 12-14mm o de 15-17mm suprimió la ovulación y/o provocó disfunción folicular 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 18mm.

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.

Efectos sobre el endometrio

En varios trabajos se ha investigado si LNG altera parámetros endometriales que podrían interferir con la receptividad endometrial (17, 31). Lamentablemente esta es una aproximación indirecta y no estando claro aun cuales son los determinantes celulares y moleculares de la receptividad endometrial humana, estos trabajos difícilmente pueden resolver la cuestión.

En los estudios destinados a evaluar el efecto de LNG sobre el endometrio (25, 27, 28, 32, 33, 34), se examinaron biopsias de endometrio obtenidas a distintos tiempos después del tratamiento o en el período receptivo. Sólo se encontraron 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 (31). En el estudio de Durand y col (27), se analizaron 24 biopsias de endometrio obtenidas en ciclos controles y tratados con LNG, en los que no se inhibió la ovulación. No se encontró alteración morfológica alguna al comparar ciclo control y tratado en la misma mujer. Marions y col (28), examinaron biopsias de endometrio obtenidas en el período de receptividad endometrial en 3 mujeres que recibieron LNG en LH-2 y en 4 que lo recibieron en LH+2. Analizaron 8 parámetros morfométricos al microscopio de luz, uno morfológico al microscopio electrónico de barrido y 5 parámetros moleculares por inmunohistoquímica y uno por citoquímica. Casi sin excepción, ninguno de estos parámetros mostró diferencias con lo observado en las biopsias obtenidas en los ciclos controles de los mismos sujetos. Durand y col (33) examinaron 30 biopsias obtenidas en ciclos ovulatorios controles y tratados con LNG antes (LH -4 a -2) durante o después del pico de LH. Solamente en 3/8 ciclos tratados antes del pico de LH, se observó una disminución en la expresión de glicodelina en comparación con los ciclos controles. En un estudio reciente Vargas y col, (34) estudiaron la expresión génica endometrial en 8 ciclos tratados con placebo y en 8 ciclos tratados con LNG al día siguiente de la ovulación en las mismas mujeres. Las biopsias de endometrio se obtuvieron 7 u 8 días después del pico de LH. Observaron que el LNG cambia el nivel de un número mínimo de transcritos de ARNm en comparación con los controles. Los resultados de estos estudios confirman que el LNG no interfiere con el desarrollo progestacional del endometrio. Esto no es sorprendente ya que, desde un punto de vista fisiológico y farmacológico, parece muy improbable que la administración de esta progestina altere el proceso que normalmente es inducido por la progesterona al actuar sobre el endometrio que ha proliferado. Solo dos publicaciones (25, 32), fruto de observaciones hechas en mujeres que tomaron una sobredosis de LNG, describen alteraciones endometriales. Landgren y col (25) observaron alteraciones compatibles con la inhibición o retardo de la ovulación en las mujeres que recibieron LNG durante la fase folicular temprana o media. Ugocsai y col (32) reportan diferencias entre el endometrio de una mujer tratada con una sobredosis de LNG cuyo endometrio se examinó en la fase lutea en comparación con el de otras 2 mujeres que no recibieron tratamiento. En conclusión, los resultados de estos estudios, realizados en la mujer, no avalan científicamente que LNG administrado en las dosis que se usan como AHE produce cambios en el endometrio que interfieren con la implantación.

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 col (35) examinaron el efecto de LNG sobre la ovulación, la fecundación y la implantación en la rata. Para esto administraron LNG en distintos momentos del ciclo estral o de la preñez temprana. 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 post coital de LNG en dosis más altas que las usadas como AE en la mujer, y que son capaces de inhibir la ovulación, no interfieren con el desarrollo preimplantacional ni con la implantación.

Ortiz y col (36), 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 con LNG en dos ciclos y con placebo en otros dos, con ciclos de descanso entremedio, y siendo la secuencia determinada en forma aleatoria. Cada vez que una mona se preñaba se le interrumpía el embarazo con una inyección de mifepristona y volvía a ingresar al estudio hasta completar los 4 ciclos del estudio. En el primer experimento, se administró LNG 0.75 mg o vehículo una o dos veces por vía oral o subcutánea dentro de las primeras 24 h después del coito, el que ocurrió muy cerca de la ovulación. La administración post coital de LNG, cuando se presumía que ya había ocurrido la fecundación tenía por objeto determinar si el tratamiento podía interferir con etapas posteriores a la fecundación, incluyendo la implantación. La tasa de embarazos (54%) fue idéntica en los ciclos tratados con vehículo o con LNG, descartándose de este modo que interfiera con la implantación. En un segundo experimento, se inyectó dos veces LNG 0.75 mg 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 8mm de diámetro antes de ovular (37)), encontrándose que el LNG inhibió o retrasó la ovulación sólo cuando el tratamiento coincidió con un folículo <5 mm 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 la fecundación se ha producido.

Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que la administración post coital 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. Al respecto es interesante considerar los resultados de un estudio realizado en Australia en el que se diagnosticó con ayuda de determinaciones hormonales en qué etapa del ciclo se encontraban 99 mujeres en el momento de tomar LNG como anticonceptivo de emergencia. Diecisiete de las 99 mujeres habían tenido una relación no protegida hacia el final del periodo fértil (días -2 a 0) y tomaron LNG el día de la ovulación o después (días 0 a +2). Tres de ellas se embarazaron (38). De acuerdo a la tabla de Wilcox (9), si no hubieran tomado LNG debían embarazarse 3 o 4 de estas 17 mujeres.

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 en la mujer 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.

En resumen, la información analizada muestra una estrecha coherencia entre los resultados de los estudios para estimar la eficacia de LNG administrado como anticonceptivo de emergencia con los destinados a dilucidar los mecanismos de acción. Las Figuras 1, 2 y 3 ilustran interpretaciones objetivas de los resultados obtenidos cuando el momento de la administración de LNG relativo a la ovulación había sido estimado, o cuando el momento de la ovulación había sido determinado y el tratamiento se administró antes o después de la ovulación respectivamente.

Podemos concluir que, cuando la mujer toma la AE en un momento de su ciclo menstrual en que aun puede interferir con la ovulación o el transporte de los espermatozoides, previene la fecundación. Si la toma cuando ya es muy tarde para impedir estos eventos, el método falla y la mujer se embaraza si es que ese ciclo era fértil. 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 este momento no hay otras alternativas anticonceptivas.

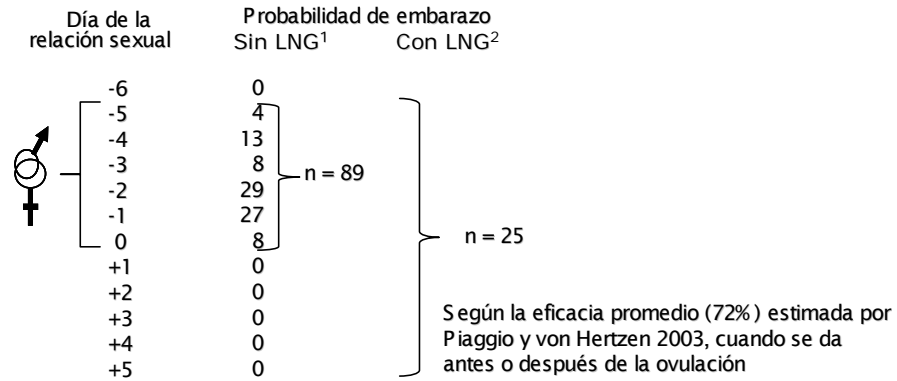
Bibliografía

- 1) McLean JM, 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 AA. Interception. Postcoital estrogens in 3,016 women. *Contraception* 1976; 14: 375-81.
- 3) Yuzpe AA, Lancee WJ. 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) Espinos JJ, Rodriguez-Espinosa J, Senosiain R, Aura M, Vanrell C, Gispert M, Vega C, y cols: The role of matching menstrual data with hormonal measurements in evaluating effectiveness of postcoital contraception. *Contraception* 1999; 60: 243-7

- 6) Espinós JJ. Contracepción postcoital: análisis crítico de la eficacia del método. 4ème congrès de la Société Européenne de Gynécologie. Barcelona, Octubre 2001.
- 7) Espinós JJ. Emergency Contraception: Evaluation of Effectiveness. XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2-7 November 2003, Santiago, Chile
- 8) Raymond E, Taylor D, Trussel J, Steiner MJ. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of contraception. *Contraception* 2004; 69: 79-81
- 9) Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. 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.
- 10) Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post ovulatory ageing of the oocyte and embryo failure *Human reproduction* 1998; 13: 394-7.
- 11) Senosiain R, Matas A, Vanrell C, Peon S, Mazzanti I, Gou M, Gonzalez M y cols: ¿Cuál es el grado de exposición seminal en las parejas que solicitan contracepción postcoital? 4ème congrès de la Société Européenne de Gynécologie. Barcelona, Octubre 2001.
- 12) Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mechanism of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68: 1095-8
- 17) Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update*, 2004; 10: 341-8.

- 18) Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66: 453-7.
- 19) Bahamondes L, Nascimento JAA, Munuce MJ, 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.
- 20) 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.
- 21) Croxatto HB, Diaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebensperger C, Brandeis A. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception* 1987; 36: 193-201.
- 22) Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-24.
- 23) Croxatto H.B. Gamete Transport. Cap. 18. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z. (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. New York, USA: Lippincot-Raven, 1996; pp 386-402.
- 24) Alvarez F, Brache V, Fernandez E, Guerrero B, Guiloff E, Hess R, Salvatierra AM, y cols. New insights on the mode of action of intrauterine contraception devices in women. *Fertil Steril* 1988; 49: 768-73.
- 25) Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, 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: 275-289.
- 26) Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
- 27) Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, 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.
- 28) 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.
- 29) Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7.

- 30) Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. 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.
- 31) Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, 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.
- 32) 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.
- 33) Durand M, Seppala M, Cravioto MC, Koistinen H, Koistinen R, Gonzalez-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71: 451-457.
- 34) Vargas M Tapia A¹., Henríquez S¹., Quezada M¹., Reyes P¹., Cárdenas H¹., Noe G²., Salvatierra A²., Gangi L³., Monroe D³., Velasquez L¹., Croxatto HB² 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.
- 35) Muller AL, Lladós C, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-9.
- 36) Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes M, Parraguez VH, Croxatto HB. 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.
- 37) Ortiz RE, Ortiz AC, Gajardo G, Zepeda AJ, Parraguez VH, Ortiz ME, Croxatto HB. Cytologic, hormonal, and ultrasonographic correlates of the menstrual cycle of the New World Monkey *Cebus apella*. *Am J Primatol* 2005; 66:233-244.
- 38) Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser, IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* (in press).



1 Wilcox et al Human Reprod, 13:394-397, 1998 (Fig. 1)

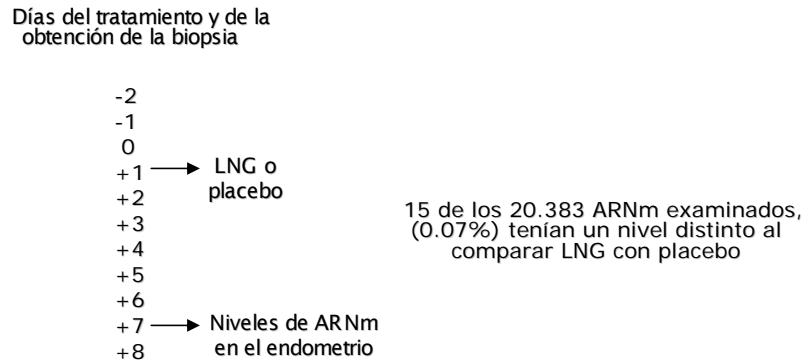
2 Piaggio, von Hertzen XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2003

Fig 1. Efectos de la administración de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia cuando se da antes o después de la ovulación (día 0)

Días del ciclo relativos a la ovulación	Diámetro folicular	Interferencia (%) con la ovulación ¹
-6	-	} 94 %
-5	13.8	
-4	15.5	
-3	17.2	
-2	18.9	
-1	20.1	} 47 %
0	0.13	
+1	+1	Interferencia \bar{x} : 77%
+2	+2	
+3	+3	
+4	+4	
+5	+5	

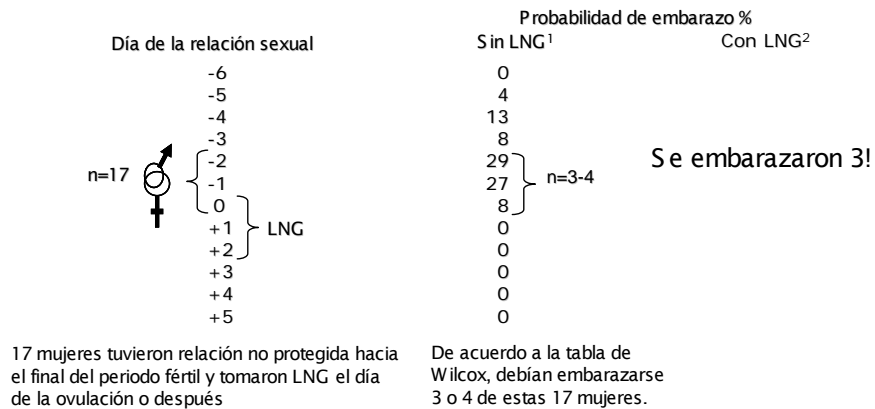
1 Croxatto et al Contraception 70: 442-50, 2004.

Fig 2. Efecto de la administración de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia cuando se da antes de la ovulación



Vargas et al., XIX Reunión Bienal de la Asociación latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana ALIRH. Cartagena de Indias, Colombia Mayo 10-13 de 2006.

Fig 3a. Efecto de la administración de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia cuando se da después de la ovulación



¹ Wilcox et al NEJ M 333:1517,1995; Human Reprod, 13:394--397, 1998

² Novikova et al Comunicación personal.

Fig 3b. Efecto de la administración de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia cuando se da después de la ovulación