

CONTRACEPCION DE EMERGENCIA CON LEVONORGESTREL

FERNANDO D. SARAVI

*Departamento de Morfología y Fisiología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, y Escuela de Medicina Nuclear, Mendoza*

Resumen La contracepción de emergencia puede evitar el embarazo luego de un coito sin medidas contraceptivas o cuando éstas fallan. Se recomienda el levonorgestrel, un gestágeno sintético, en dosis única de 1.5 mg (alternativamente en dos dosis de 0.75 mg espaciadas 12 h). Su eficacia es moderada, pues impide aproximadamente 80% de los embarazos. La eficacia es mayor cuanto más precozmente se administre, pero puede darse hasta 5 días post-coito. La tolerancia es similar o superior a la de otros preparados empleados con igual propósito. Los efectos adversos comprenden náuseas, vómitos, cefalea, tensión mamaria y alteraciones transitorias en la siguiente menstruación. Se desconoce si el levonorgestrel aumenta la probabilidad de embarazo ectópico cuando el tratamiento fracasa. No se recomienda su empleo como contraceptivo habitual. Cuando se administra antes del pico preovulatorio de LH, el levonorgestrel generalmente bloquea o retrasa la ovulación. Puede asimismo afectar la migración de los espermatozoides en el tracto genital femenino e, indirectamente, la fertilización. Pese a haberse postulado reiteradamente, no existe evidencia de un efecto anti-implantatorio. El conocimiento del método es muy variable en diferentes sociedades, pero aun donde es bien conocido permanece subutilizado. Se ha propuesto proveer levonorgestrel por adelantado para promover su uso. En ensayos clínicos, tal provisión no afectó adversamente el comportamiento sexual ni el empleo de otros contraceptivos, pero tampoco redujo el número de embarazos o abortos. En consecuencia, el empleo de levonorgestrel debe considerarse un método de respaldo que no reemplaza el uso de contraceptivos más eficaces.

Palabras clave: contracepción de emergencia, embarazo ectópico, implantación, levonorgestrel, ovulación

Abstract *Emergency contraception with levonorgestrel.* Emergency contraception may avoid pregnancy after unprotected intercourse or when regular contraceptive measures fail. Levonorgestrel, a synthetic gestagen, is recommended for emergency contraception as a single 1.5-mg dose or, alternatively, two 0.75-mg doses taken 12 h apart. Its efficacy is moderate, preventing about 80% of pregnancies. Efficacy is higher the earlier after unprotected intercourse the drug is taken, but it may be administered up to 5 days post-coitum. Tolerance is similar to, or better than, those of other oral emergency contraceptives. Adverse effects include nausea, vomiting, headache, breast tenderness and transient alteration of menstrual bleeding pattern. It is not known whether levonorgestrel increases the risk of ectopic pregnancy when the treatment fails. Its use as an ongoing contraceptive method is discouraged. When given before the preovulatory LH peak, levonorgestrel blocks or delays ovulation. It may also affect sperm migration in the female reproductive tract and have an effect on fertilization. Although it has been often postulated, there is no evidence for an anti-implantary effect. Acquaintance with the method is quite variable among different societies, but it remains underutilized even where it is well known. Advance provision of the drug has been proposed as a way to promote its use. In clinical trials, advance provision did not adversely modify sexual or regular contraceptive behavior, but it did not reduce pregnancy or abortion rate either. Therefore, emergency contraception with levonorgestrel should be regarded as a backup method which is not a substitute for the continued use of more effective contraceptive methods.

Key words: ectopic pregnancy, emergency contraception, implantation, levonorgestrel, ovulation

Se denomina "contracepción de emergencia" (CE) al conjunto de métodos empleados para impedir el embarazo luego del coito realizado sin emplear un método contraceptivo, o con un método contraceptivo que falló (por ejemplo, deslizamiento o rotura de un preservativo).

Además, su empleo es apropiado para tratar mujeres en edad fértil que han sido víctimas de violación o incesto.

La contracepción de emergencia mediante fármacos se llama popularmente "píldora del día después". Esta denominación es gráfica pero confusa, pues por una parte no es necesario demorar la administración hasta el día siguiente a la relación sexual, y por otra, los fármacos conservan parcialmente su eficacia hasta cinco días después del coito.

Los esteroides sexuales se utilizaron primeramente para la CE en la práctica veterinaria, para tratar hembras

Recibido: 13/III/2007

Aceptado: 30-IV-2007

Dirección postal: Dr. Fernando D. Saraví, Escuela de Medicina Nuclear, Garibaldi 405, 5500 Mendoza, Argentina.

Fax: (0261) 420 3288

e-mail: fsaravi@fcm.uncu.edu.ar

apareadas sin que sus propietarios lo desearan. Con este fin se emplearon estrógenos en altas dosis¹. Posteriormente, el empleo de dosis altas de estrógenos por intervalos breves se extendió a la clínica ginecológica. Hasta la década de 1990, por ejemplo, se empleaba en algunos países un régimen de 5 mg de etinilestradiol diario por cinco días consecutivos.

No obstante, ya en la década de 1970 Yuzpe y colaboradores propusieron el empleo de una combinación de estrógenos y gestágenos con el mismo fin. El llamado "método de Yuzpe" permitía el empleo de dosis más bajas de estrógenos y se asociaba con una menor incidencia de efectos adversos². Por la misma época se observó que el progestágeno levonorgestrel (LNG), administrado solo luego del coito, también reducía la probabilidad de embarazo³. Posteriormente se mostró la eficacia del danazol, un esteroide sintético con acción androgénica débil que inhibe la secreción de gonadotropinas hipofisiarias. Otro fármaco evaluado para CE es la mifepristona o RU486, un antigestágeno de comprobada eficacia como abortivo químico¹.

Dado que, en nuestro país, la ANMAT ha aprobado el empleo de LNG para CE, la presente reseña se centrará en la descripción de la eficacia, seguridad, farmacocinética, y mecanismos de acción de este gestágeno, con referencias a otros métodos solamente con fines comparativos.

Química y farmacocinética

El LNG es el isómero *l*, activo, del norgestrel, un potente gestágeno sintético perteneciente a la clase de los gonanos. Posee escasa acción androgénica y nula actividad estrogénica⁴.

Cuando se lo administra por vía oral, el LNG tiene una biodisponibilidad alta pero variable, con una media de 94%. No sufre metabolismo presistémico⁵. Solamente 2.5% del LNG plasmático se encuentra libre; el resto se encuentra ligado reversiblemente a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)⁶.

El LNG es metabolizado por reducción de la función cetona en el carbono 3 y por hidroxilación en los carbonos 2 y 16. Los metabolitos circulan en el plasma conjugados con sulfato. La eliminación es predominantemente renal, y en menor medida biliar. Los metabolitos presentes en la orina están mayormente conjugados con glucuronato⁷. Varios estudios han investigado la farmacocinética del LNG administrado en las altas dosis típicas de la CE. La mayoría de los estudios clínicos han empleado dos dosis de 0.75 mg separadas por un intervalo de 12 h, o una dosis única de 1.5 mg, que es la actualmente recomendada por la Organización Mundial de la Salud⁸.

Con una dosis única de 0.75 mg el tiempo para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) fue de 96 a 138 min, la concentración máxima (C_{max}) de 31 a 45 nmol/l, el área

bajo la curva a tiempo infinito (AUC 0- ∞) de 395 a 527 h nmol/l y la semivida terminal de eliminación ($T_{1/2}$) de 22 a 24 h^{9,10}. Con dos dosis de 0.75 mg espaciadas 12 h, T_{max} = 108 a 150 min, C_{max} = 25 a 33 nmol/l, AUC 0- ∞ = 392 a 444 h nmol/l y $T_{1/2}$ = 20 a 44 h^{9,11}. Finalmente, para una dosis única de 1.5 mg, T_{max} = 84 a 150 min, C_{max} = 39 a 64 nmol/l, AUC 0- ∞ = 925 h nmol/l y $T_{1/2}$ = 25 a 43 h^{11,12}. En todos estos estudios hubo considerable variabilidad individual en torno a los valores medios.

Ensayos clínicos

Inicialmente se evaluaron diferentes dosis de LNG para CE. Una comparación prospectiva de la eficacia del método de Yuzpe con la de LNG solo (dos tomas de 0.75 mg separadas por 12 h) no halló diferencia en la eficacia de ambos regímenes¹³.

No obstante, un estudio de la Organización Mundial de la Salud en casi 2000 mujeres mostró que la probabilidad de embarazo era casi tres veces mayor con el método de Yuzpe que con LNG solo. Los autores estimaron que el LNG previno 85% de los embarazos, mientras que el método de Yuzpe impidió sólo 57%. Adicionalmente, el LNG se asoció con una significativamente menor incidencia de náuseas y vómitos¹⁴.

Una comparación entre la mifepristona (10 mg) y dos dosis de LNG de 0.75 mg separadas por 12 h no halló diferencia significativa en la eficacia, efectos adversos y aceptabilidad para las pacientes de ambos regímenes. En término medio, la mifepristona produjo retraso, y el LNG adelanto, de la siguiente menstruación¹⁵.

Ngai y colaboradores hallaron que un intervalo de 24 h entre las dosis de LNG (0.75 mg) no reducía significativamente la eficacia, en comparación con el intervalo estándar de 12 h¹⁶. Otro estudio de la Organización Mundial de la Salud, que reclutó más de 4 000 mujeres, comparó la mifepristona (10 mg) con el LNG administrado en dos dosis de 0.75 mg con 12 h de intervalo o en una dosis única de 1.5 mg, sin hallar diferencias en la eficacia y efectos adversos de los tres regímenes¹⁷. En un estudio doble ciego en 1160 mujeres nigerianas, se encontró que la dosis única de 1.5 mg poseía una eficacia algo superior a dos dosis de 0.75 mg espaciadas 12 h¹⁸.

Estos y otros estudios, la mayoría realizados en China, fueron recientemente analizados, concluyéndose que el LNG (en dos dosis de 0.75 mg o una sola de 1.5 mg) posee eficacia superior al método de Yuzpe y similar a la de la mifepristona en dosis intermedias (25 a 50 mg)¹⁹. Otros expertos llegaron a conclusiones similares²⁰.

Como contraceptivo de emergencia, el LNG está disponible en la Argentina en envases con dos comprimidos de 0.75 mg (*Norgestrel Max*®, *Ovulol*®, *Postinor 2*®, *Segurite*®) y de un comprimido de 1.5 mg (*Segurite UD*®).

Eficacia del levonorgestrel para impedir el embarazo

Estimar la eficacia de un contraceptivo de emergencia supone varias dificultades metodológicas. En primer lugar, la fertilidad humana no es muy elevada. Según una estimación generalmente aceptada, quedarán embarazadas 8% de las mujeres que tengan una relación sexual sin medidas contraceptivas, en cualquier momento del ciclo menstrual²¹, aunque la proporción no es necesariamente igual para diferentes poblaciones. Esto significa que se requieren muestras grandes para evaluar confiablemente cualquier método de CE.

Otro problema es que, por razones éticas y prácticas, no es posible realizar estudios prospectivos aleatorizados de fármacos para CE comparados con placebo. En consecuencia, las comparaciones deben hacerse entre dos métodos, o bien entre la tasa observada y la tasa esperada de embarazo²².

Un tercer problema es que la relación temporal entre el coito sin contracepción y el momento del ciclo menstrual en el cual se produjo necesariamente afectan las estimaciones de eficacia. La variabilidad individual y grupal en la duración del ciclo y el momento de la ovulación es un obstáculo obvio. Adicionalmente, en una proporción importante de mujeres los datos provistos por las pacientes no son confiables²³. Por esta razón, para ensayos clínicos se han propuesto varios métodos de monitoreo de la ovulación para la estimación más precisa de la eficacia, incluyendo determinaciones hormonales²⁴ y ecografía transvaginal²⁵.

Los espermatozoides permanecen en el tracto genital femenino con capacidad de fertilizar durante hasta 5 días, mientras que el óvulo sólo puede ser fertilizado hasta 12 o 24 h después de producida la ovulación. Por esta razón, el intervalo durante el cual la relación sexual puede resultar en un embarazo en cada ciclo son el día de la ovulación y los cinco días previos²⁶. En un estudio multicéntrico se evaluó en mujeres fértiles la eficacia del LNG como CE empleado exclusivamente en el período periovulatorio (desde 4 días antes hasta 2 días después del día estimado de la ovulación). Hubo 2 embarazos en un total de 259 ciclos de tratamiento, con una tasa de falla de 0.8% por ciclo²⁷.

Por otra parte, en los estudios con gran número de participantes la CE se administró también en otras fases del ciclo además del período periovulatorio¹⁴⁻¹⁸. En estas condiciones, la Organización Mundial de la Salud estima que el LNG previene entre 60 y 90% de los embarazos⁸, aunque el porcentaje más probable es de 80% a 85%^{20, 28}.

La eficacia del LNG se reduce cuando la mujer tiene otras relaciones sexuales sin medidas contraceptivas después de la administración del fármaco pero antes de la siguiente fecha esperada de la menstruación. En este caso, la probabilidad de embarazo luego del tratamiento

es aproximadamente el doble que si no hay ulteriores coitos sin protección en el mismo ciclo^{14, 17}.

Aunque algunos estudios proporcionaron datos contradictorios, parece claro que la eficacia de la CE con LNG disminuye con el aumento del intervalo de 0 a 72 h entre el coito y la toma de los fármacos^{17, 29, 30}. Por esta razón se recomienda a las pacientes reducir al mínimo dicho intervalo.

En folletos dirigidos al público general se subraya que el LNG debe administrarse dentro de los primeros tres días después del coito^{31, 32}. Sin embargo, en estudios que incluyeron mujeres tratadas hasta 120 horas después del coito, el LNG retuvo parcialmente su eficacia en este intervalo^{15, 17, 33}. Por tanto, si bien es cierto que en general la efectividad es inversamente proporcional al intervalo post-coito, el tratamiento puede administrarse hasta 5 días después⁸.

Efectos adversos, advertencias y contraindicaciones

En los estudios citados, que involucraron decenas de miles de mujeres, no se observó ningún efecto colateral o tóxico grave¹³⁻¹⁹. Los efectos adversos detectados fueron alteraciones menstruales y diversos síntomas. Entre estos últimos, se observaron náuseas, vómitos, mareos, fatiga, cefaleas, hipersensibilidad mamaria y dolor abdominal. La incidencia de náuseas va de aproximadamente 15 a 25%. La fatiga, mareos, cefalea, dolor abdominal e hipersensibilidad mamaria aparecen en 10 a 15% de los casos. La incidencia de vómitos va de 1 a 6%. No se recomienda como regla general la administración preventiva de antieméticos. Si hay vómitos dentro de las cuatro horas posteriores a una dosis, debe repetirse la toma.

Los efectos adversos mencionados aparecen con igual frecuencia que con mifepristona en baja dosis¹⁷ pero con menor frecuencia que en el método de Yuzpe¹⁴. Un estudio halló una frecuencia mayor de cefalea e hipersensibilidad mamaria luego de una dosis única de 1.5 mg que tras dos dosis de 0.75 mg¹⁸.

Las alteraciones menstruales consisten en pequeñas hemorragias intermenstruales (*spotting*), adelanto o retraso de la siguiente menstruación, y sangrado menstrual excesivo o escaso. Las alteraciones menstruales son una razón importante de la baja aceptabilidad del empleo reiterado del LNG como método continuo de contracepción³⁴. La otra razón principal es que la eficacia de la contracepción de emergencia con LNG es baja comparada con otros métodos contraceptivos, y comparable a la eficacia (con uso típico) del *coitus interruptus* o la abstinencia periódica³⁵.

La incidencia de sangrado intermenstrual luego del LNG es muy variable entre estudios, ya que ha oscilado entre 3%¹³ y 37%¹⁸. En la mayoría de las mujeres, la siguiente menstruación aparece dentro del intervalo pre-

visto^{14, 17}. No obstante, en una minoría significativa se adelanta el momento de la siguiente menstruación, y la probabilidad de que esto ocurra aumenta cuanto más precozmente dentro del ciclo se haya administrado el LNG. El retraso de la siguiente menstruación, se produce en una proporción menor. Un estudio diseñado específicamente para evaluar el efecto de la CE con una dosis única de 1.5 mg de LNG sobre la siguiente menstruación, confirmó el adelanto citado cuando el fármaco se administraba precozmente en el ciclo. Luego de la tercera semana, el tratamiento no adelantó el sangrado pero lo tornó más prolongado³⁶. La menstruación puede ser más profusa que lo normal en 10 a 15% de las mujeres tratadas¹⁸.

Se ha argumentado que la CE con LNG puede incrementar la proporción de embarazos ectópicos cuando el método falla³⁷. En la revisión Cochrane se identificaron solamente 5 embarazos ectópicos en más de 30 000 mujeres tratadas¹⁹, pero es probable que no se hayan informado todos los casos. En un estudio retrospectivo francés hubo tres embarazos ectópicos en 73 embarazos producidos por falla del método³⁸. Otros tres casos se observaron en un mismo hospital israelí en un período de 20 meses³⁹. Transcurridos dos años desde que se autorizó en varios países el empleo de LNG para CE, se habían informado 12 casos en el Reino Unido (incluido un embarazo ectópico en una cicatriz de cesárea), tres en Nueva Zelanda, dos en Suecia y uno en EE.UU.⁴⁰. Si bien con los datos disponibles es imposible estimar la incidencia de embarazo ectópico luego de LNG como CE, es evidente que se requiere especial vigilancia por parte de los profesionales de salud en las pacientes en las cuales el método fracasa. Además, es necesario advertir de este posible riesgo a las usuarias en lugares donde el fármaco se puede adquirir sin prescripción médica.

Obviamente, el empleo de CE con LNG (o cualquier otro método de CE) no proporciona protección alguna contra infecciones de transmisión sexual. Se desaconseja su empleo como método continuado de contracepción^{8, 31, 32}. Las pacientes deben ser advertidas contra otras relaciones sexuales sin protección en el mismo ciclo o en ciclos posteriores.

No existen contraindicaciones absolutas para la administración de levorgestrel, a excepción de hipersensibilidad al fármaco. Se recomienda no administrarlo a pacientes con metrorragia de causa no diagnosticada. Aunque no hay evidencia de que el LNG afecte el curso del embarazo luego de producida la implantación, no se aconseja su empleo en pacientes en las que se sospecha o se confirma la existencia de embarazo^{8, 31}.

Mecanismos de acción

Hasta principios del presente siglo, a pesar de haberse probado ampliamente en ensayos clínicos, era relativa-

mente poco lo que se conocía acerca de los mecanismos de acción del LNG en la dosificación empleada para CE. Los datos derivados del empleo del fármaco en otras dosificaciones no necesariamente podían extrapolarse⁴¹. Desde entonces, nueva información ha sido objeto de varias revisiones⁴²⁻⁴⁵.

Teóricamente, el LNG puede actuar inhibiendo o alterando: 1) la maduración folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo; 2) la migración y capacitación de los espermatozoides; 3) la fertilización; 4) el transporte del cigoto en la trompa y el útero; o 5) la implantación en el endometrio.

Ovulación

La administración de progestágenos es capaz de suprimir el pico de hormona luteinizante (LH) que desencadena la ovulación, principalmente por reducción de la frecuencia de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo⁴⁶ y también por regulación negativa de los receptores para dicha hormona en las células gonadotropas⁴⁷.

Se estudió el efecto de dos dosis de LNG 0.75 mg separadas por 12 h, administradas en el período peri-ovulatorio⁴⁸. El fármaco prolongó el ciclo en un tercio de las voluntarias. En el resto, se redujo la secreción de LH en la fase lútea. La ovulación no se evaluó directamente, pero en todas (n = 12) se acortó la fase lútea, aunque no se modificó el pregnanodiol urinario (que refleja la secreción de progesterona).

En otro estudio con igual dosificación administrada aproximadamente 2 días antes del día previsto del pico de LH, la aparición de dicho pico fue uniformemente inhibida, sin cambio en la excreción urinaria de pregnanodiol⁴⁹. En esas condiciones, el tratamiento produce detención del desarrollo folicular o folículos que persisten sin romperse, y un leve acortamiento del ciclo⁵⁰.

En un trabajo más completo se administró la misma dosificación, una sola dosis de 0.75 mg, o placebo, a 55 mujeres cuyo tamaño folicular fue determinado por ecografía transvaginal. El LNG alteró el proceso ovulatorio en 93% de las mujeres cuando el tamaño folicular era de 12 a 17 mm y en 57% cuando el tamaño fue de 18 mm o mayor⁵¹.

Se administró dos dosis de 0.75 mg espaciadas por 12 h, en diferentes momentos del ciclo menstrual a 45 mujeres esterilizadas quirúrgicamente. En 80% de las que recibieron el fármaco en el día 10 no hubo ovulación, y en el resto se acortó la fase lútea. En las mujeres que recibieron LNG en el día del pico de LH o 48 h después no hubo diferencia en la duración del ciclo ni en la concentración de estradiol y progesterona durante la fase lútea⁵².

La eficacia del LNG para interferir con la ovulación, pero no en acontecimientos posteriores a la fertilización,

ha sido confirmada en ratas⁵³. En el mono *Cebus apella*, cuyo apareamiento se produce naturalmente muy próximo a la ovulación, se halló que la administración de LNG posterior al coito solamente impide el embarazo cuando el tamaño folicular es inferior a 5 mm. Al parecer, en este primate el LNG interfiere con la ovulación, pero no con la fertilización ni la implantación⁵⁴. En resumen, la inhibición de la ovulación y la disfunción ovulatoria parecen responsables de gran parte de la eficacia del LNG en la CE⁴²⁻⁴⁴.

Función y transporte de los espermatozoides

La administración de 0.4 mg de LNG 3 a 10 h después del coito reduce el número de espermatozoides recuperables de la cavidad uterina al cabo de 3 h, aumenta el pH del líquido intrauterino desde las 5 h (lo que inmoviliza a los espermatozoides), y a partir de las 9 h posteriores al tratamiento aumenta la viscosidad del moco cervical y por tanto su función de barrera³.

Por otra parte, en las concentraciones típicas tras las dosis recomendadas, el LNG tiene escaso efecto directo sobre la motilidad de los espermatozoides⁵⁵. No obstante, es posible que el fármaco afecte el transporte de los espermatozoides, cuya migración en el tracto genital femenino ocurre en dos fases con diferente curso temporal: Una rápida y breve y otra más lenta y persistente. Ambas dependen de las contracciones del útero no grávido más que de la velocidad de migración intrínseca de los espermatozoides⁵⁶. Luego del coito, un pequeño número de espermatozoides alcanzan el istmo de la trompa de Falopio en pocos minutos. Posteriormente, y a lo largo de varios días, oleadas de espermatozoides retenidos en las criptas cervicales recorren el mismo trayecto. Solamente los espermatozoides transportados en la segunda fase pueden fertilizar⁴². La intensidad de las contracciones uterinas responsables del transporte espermático se incrementa durante la fase folicular del ciclo y alcanza su máximo para el tiempo de la ovulación. Durante la fase lútea, la motilidad uterina espontánea decrece debido al efecto relajante de la progesterona sobre el miometrio⁵⁷. Aunque no se ha explorado directamente *in vivo*, es concebible que el enlentecimiento del transporte de espermatozoides hacia las trompas contribuya al efecto contraceptivo del LNG.

Fertilización

Para que el espermatozoide pueda fertilizar el óvulo, debe primero sobrellevar un proceso llamado capacitación, que le habilita para penetrar la corona radiada, ligarse a la zona pelúcida, sufrir la reacción acrosómica y finalmente penetrar en el óvulo⁵⁸. La progesterona tiene un efecto facilitador sobre la capacitación por acciones no genómicas mediadas por receptores presentes en la

membrana del espermatozoide⁵⁹ y puede inducir la reacción acrosómica⁶⁰.

El efecto del LNG sobre la fertilización no se ha estudiado en el humano *in vivo*, pero los estudios en roedores y primates no humanos antes mencionados indican que, en estas especies, no interfiere con la fertilización^{53, 54}. Los estudios con espermatozoides humanos *in vitro* mostraron que el LNG, en las concentraciones que se alcanzan tras su administración como CE no afecta la capacitación⁶¹, la reacción acrosomal ni la capacidad de ligarse a la zona pelúcida^{55, 61, 62}. El LNG puede ser un agonista menos eficaz sobre los receptores de membrana que sobre los receptores nucleares.

Sin embargo, el LNG podría tener efectos indirectos sobre la fertilización. Las glicodelinas son un grupo de glicoproteínas de la familia de las lipocalinas. En estudios iniciales se las llamó α_2 -globulina placentaria, α_2 -globulina endometrial asociada al embarazo (PEP), proteína placentaria 14 (PP14), proteína endometrial asociada a la progesterona (PAEP), proteína endometrial dependiente de progesterona, α_2 -microglobulina coriónica y homólogo de β -lactoglobulina humana⁶³. Las diversas formas difieren en su glicosilación y tienen en común la cadena peptídica, codificada por un gen en 9q34⁶⁴.

La glicodelina A se encuentra en alta concentración en el líquido amniótico, y se expresa en el endometrio secretorio y el epitelio tubario durante la fase lútea. Su expresión es regulada por la progesterona. La glicodelina F se aisló del fluido folicular. Tanto la glicodelina A como la F inhiben la unión de espermatozoide y óvulo, dificultando la fertilización. La glicodelina A se une a la fucosiltransferasa 5 del espermatozoide, lo cual bloquea su unión con la zona pelúcida⁶⁵. La glicodelina S, secretada por las vesículas seminales, inhibe la capacitación de los espermatozoides. Se considera importante para que la capacitación no ocurra extemporáneamente, ya que luego de producida ésta la capacidad fecundante persiste sólo por 4 h⁶⁶. Muy recientemente se ha descrito una cuarta glicodelina, llamada C, producida por el cúmulo ovífero a partir de glicodelinas A y F. Esta conversión no sólo quita la inhibición causada por las glicodelinas A y F, sino que además tiene un efecto estimulante de la unión de los espermatozoides a la zona pelúcida⁶⁷.

En mujeres que ovularon a pesar de la administración de LNG, se estudió el curso temporal de la concentración de glicodelina A sérica y la expresión de la misma glicoproteína en el endometrio 9 días después del pico de LH. En las mujeres que recibieron LNG 2 a 4 días antes del pico de LH, la concentración sérica de glicodelina A aumentó precozmente y fue mayor que en las que recibieron el fármaco en el día del pico de LH y que en los respectivos controles. Lo opuesto ocurrió con la progesterona sérica en la fase lútea. Las mujeres que recibieron LNG en el día del pico de LH mostraron un patrón de elevación de la glicodelina y la progesterona

sérica similar al de los controles⁶⁸. La alta concentración de glicodelina A inducida en el endometrio (y presumiblemente en las trompas) por el LNG podría retrasar o suprimir la fertilización cuando el fármaco no inhibe la ovulación, lo cual contribuiría al efecto contraceptivo.

Efectos sobre las trompas de Falopio

Las trompas de Falopio cumplen varias funciones reproductivas importantes, como permitir la acumulación de espermatozoides en su región ístmica, regular su capacitación, proveer el ambiente para la fertilización, que normalmente tiene lugar en la ampolla, y transportar el cigoto hacia la cavidad uterina⁶⁹. Las trompas poseen receptores para estrógenos y progesterona. Los receptores estrogénicos son más abundantes en la fase folicular del ciclo, y los de progesterona en la fase lútea. A mitad del ciclo ambas clases de receptores están presentes, cada uno en dos isoformas⁷⁰. En un estudio en mujeres tratadas con el antigestágeno mifepristona (200 mg) o LNG (dos dosis de 0.75 mg con intervalo de 12 h) se halló que la mifepristona aumentaba la concentración de receptores, en tanto que el LNG no la modificó⁷¹.

Aunque no se ha estudiado específicamente, es improbable que el LNG acelere el pasaje del cigoto en la trompa, ya que la progesterona reduce la motilidad espontánea de las trompas y el útero, acción que se emplea con provecho en la fertilización asistida⁷².

Implantación

La posibilidad de que el LNG interfiera con la implantación del blastocisto se ha postulado reiteradamente, y es quizá el aspecto del empleo de este fármaco para CE que genera más controversia, pues la interferencia con la implantación es considerada por muchos como un aborto precoz.

Diversas instituciones, como la Organización Mundial de la Salud⁸, la Organización Panamericana de la Salud³¹, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia⁷³ y nuestro Ministerio de Salud⁷⁴ definen el embarazo como un proceso que comienza con la implantación y no con la fecundación. No obstante, tanto históricamente como en fuentes recientes, se admite que el embarazo comienza con la fertilización^{75, 76}.

Aunque se ha señalado que no puede aseverarse a ciencia cierta que el LNG en las dosis empleadas para CE posea un efecto anti-implantatorio⁴⁵, tampoco existe evidencia directa ni clara de dicho efecto. Quienes han sugerido efectos posteriores a la fertilización se basan en cálculos teóricos y evidencia indirecta, en general con la suposición de que el efecto pre-implantatorio consiste únicamente en la inhibición de la ovulación^{77, 78}, lo cual probablemente no sea correcto.

Para el éxito de una implantación, es necesario un desarrollo sincrónico del concepto y del endometrio. Se denomina receptividad uterina al estado fisiológico del endometrio que posibilita la implantación. En cada ciclo, este estado es transitorio, y se extiende entre los días 7 a 11 luego de producido el pico de LH, que corresponden aproximadamente a los días 20 a 24 del ciclo estándar de 28 días. Este período receptivo se denomina ventana de implantación. La receptividad se evalúa en biopsias de endometrio obtenidas durante la ventana de implantación, mediante el examen histológico, y más recientemente con marcadores moleculares⁷⁹.

En primates, la receptividad requiere exposición a estrógenos previamente a la ovulación y a progesterona luego de ella⁸⁰. Dado que el LNG tiene una potencia como gestágeno de 100 a 150 veces superior a la progesterona, no es *a priori* probable que perjudique la receptividad uterina. Por el contrario, los antagonistas de la progesterona como mifepristona^{43, 49} y Org 31710⁸¹ inhiben la receptividad y bloquean la implantación.

En tanto que los estrógenos empleados para CE claramente afectan la receptividad endometrial¹, los resultados son contradictorios para la combinación de etinilestradiol y LNG empleada en el método de Yuzpe⁴⁵.

En cambio, la morfología del endometrio dentro de la ventana de implantación (día 9 desde el pico de LH) no mostró desfase ni se alteró en mujeres que ovularon pese a la administración de LNG solo⁸². En un análisis posterior de las muestras obtenidas en este estudio, se estudió la inmunorreactividad para glicodelina A. En dos muestras de mujeres que recibieron LNG en la fase folicular, pero ovularon, la inmunorreactividad fue débil y en otra nula⁶⁸. No obstante, la inmunorreactividad para glicodelina A también fue nula en 4 ciclos sin tratamiento (controles), de modo que la importancia de esta observación es poco clara.

En tres mujeres que ingirieron dosis mucho mayores que las recomendadas para contracepción de emergencia, hubo modificaciones estructurales del endometrio demostrables mediante microscopía electrónica de barrido⁸². Los autores postularon que con dosis menores podría haber alteraciones moleculares. No obstante, otro estudio en 12 mujeres halló que la administración preovulatoria o postovulatoria de LNG en dos dosis de 0.75 mg con un intervalo de 12 h no alteraron la morfología endometrial estudiada por morfometría y microscopía electrónica de barrido, ni tampoco los marcadores moleculares de receptividad endometrial⁴⁹.

Un presunto efecto anti-implantatorio del LNG se ha mencionado reiteradamente en folletos de la industria farmacéutica, trabajos científicos e incluso libros de texto⁸³. Empero, dicho efecto jamás ha sido demostrado. Un hecho adicional contra tal clase de efecto es la eficacia relativamente baja de la CE con LNG, en contraste con la eficacia elevadísima (99%)³⁰ de la inserción con igual

propósito de un dispositivo intrauterino (de conocido efecto antiimplantatorio).

En síntesis, hay clara evidencia de que el efecto contraceptivo del LNG se debe primariamente a la inhibición de la ovulación, con posibles contribuciones de efectos indirectos sobre el transporte de espermatozoides y su capacitación en el tracto genital femenino, que reducirían la probabilidad de fertilización.

Algunos interrogantes

La CE con LNG está disponible en muchos países, aunque existen grandes diferencias en el conocimiento del método y su empleo por parte de las mujeres, y en la frecuencia con la que es indicado por los médicos⁸⁴. La venta libre de la CE duplicó su frecuencia de uso en un estudio canadiense⁸⁵. Luego de largas deliberaciones, la *Food and Drug Administration* de EE.UU. autorizó en agosto de 2006⁸⁶ su venta libre a mujeres mayores de 18 años, pero no a menores, a pesar de la posición favorable de la Academia Americana de Pediatría²⁸ y de la Sociedad para la Medicina Adolescente⁸⁷.

En nuestro país debe adquirirse bajo receta, aunque se entrega gratuitamente en hospitales de las ciudades de Buenos Aires y Rosario, y en las provincias de Río Negro, Chubut, Neuquén, Mendoza, La Rioja y El Chaco. El año pasado se presentó un proyecto de ley nacional para extender la entrega gratuita a todos los hospitales públicos (La Nación, 6/9/2006) que aún no ha sido aprobado.

Además de los temores insustanciados sobre un efecto anti-implantatorio del LNG, se ha objetado que la fácil disponibilidad de la CE podría ser contraproducente si afecta adversamente la conducta sexual o el empleo de métodos contraceptivos más seguros.

En una muestra de casi 3 800 adolescentes británicos (varones y mujeres) de 14 a 15 años, la instrucción sobre la CE mejoró el conocimiento teórico, pero no cambió la proporción de los que no habían tenido relaciones sexuales⁸⁸. Tampoco hubo, al final del estudio, diferencias entre la proporción de las que habían empleado CE o planeaban emplearla en el futuro.

En 1083 mujeres escocesas se evaluó durante un año el efecto de brindar solamente información sobre CE o de además proporcionar por adelantado un envase de contraceptivos (método de Yuzpe). En las mujeres que recibieron provisión adelantada fue más probable el empleo de CE una vez, pero no de emplearla más de una vez o nunca⁸⁹. Casi 90% de las mujeres del grupo tratado informaron que su empleo de otros métodos contraceptivos no se modificó. Otros estudios en la India⁹⁰, en EE.UU.⁹¹ y en Hong Kong⁹² hallaron resultados similares.

En más de 2 000 adolescentes y jóvenes (15 a 24 años) se comparó el efecto de proporcionar por adelan-

tado tres envases de LNG con el de permitir la entrega por un farmacéutico con prescripción (grupo control) y sin ella, en un período de seis meses. Las que recibieron la provisión de LNG lo emplearon con casi el doble de frecuencia que el grupo control. No hubo diferencia entre los grupos que accedieron a la CE a través de la farmacia⁹³. Tampoco hubo diferencias significativas en el comportamiento sexual, empleo de otros métodos contraceptivos ni contagio de clamidia y herpes.

Las adolescentes que participaron del estudio no mostraron diferencias con respecto a las mujeres adultas⁹⁴. Otra investigación en adolescentes comparó durante seis meses la instrucción sobre CE sola con la instrucción y la provisión por adelantado⁹⁵. No hubo diferencias importantes en la conducta sexual ni el empleo de métodos contraceptivos. El grupo tratado informó mayor uso de la CE al cabo del primer mes, pero no al finalizar el estudio. Cuando recurrieron a la CE, el grupo tratado lo hizo más precozmente después del coito que el grupo control, pero ambos comenzaron antes de las 24 h.

En síntesis, el conjunto de la evidencia indica que la provisión por adelantado de CE no modifica negativamente la conducta sexual ni el empleo de otros contraceptivos en mujeres adultas o adolescentes.

Según una estimación, el empleo consistente de la CE podría evitar 50% de los embarazos indeseados y hasta 70% de los abortos inducidos, por lo cual el libre acceso a la CE se ha planteado como un asunto de derechos humanos⁹⁶. Esto es claro en lo que se refiere a la asistencia a mujeres que han sido víctimas de abuso sexual.

Sin embargo, la provisión de CE por adelantado no produjo una reducción significativa en la tasa de embarazo en ninguno de los estudios citados⁸⁹⁻⁹⁵. Las adolescentes menores de 16 años, que informaron más frecuente empleo de preservativos y de CE, fueron las que tuvieron mayor tasa de embarazo (14% versus 6% de las adultas)⁹⁴.

El panorama no es más alentador en lo que respecta al aborto, al menos en países donde éste es legal. A todas las mujeres de 16 a 29 años de Lothian (Escocia) se les ofreció sin cargo cinco cursos de CE, y algo más de 20% (17 800) los recibieron. La mitad de estas mujeres emplearon al menos una vez la CE. No obstante, no se halló diferencia con respecto a la tasa de abortos⁹⁷. En otro estudio aleatorizado en 2 000 mujeres de Shanghai, se halló que el uso de CE fue más probable en las que recibieron por adelantado, pero esto no redujo la tasa de embarazos ni de abortos⁹⁸.

Para el Reino Unido, donde desde 2001 puede adquirirse la CE sin prescripción, se ha estimado que eliminar la necesidad de la prescripción solamente contribuye a impedir cinco embarazos adicionales cada 10 000 usuarias (90 versus 85)⁹⁹. Adicionalmente, si bien la provisión de CE aumenta su uso, por razones poco

claras el empleo de CE es bajo incluso donde las mujeres están bien informadas y el acceso es sencillo¹⁰⁰. Una revisión sistemática reciente de 23 ensayos clínicos seleccionados confirmó el mayor uso cuando se mejora el acceso pero en ninguno de los estudios hubo modificación en la tasa de embarazo o aborto¹⁰¹.

Se concluye que el LNG para CE es seguro y tiene una moderada eficacia para evitar un embarazo no deseado. No se ha demostrado que la provisión por adelantado o la venta libre mejore significativamente dicha eficacia. Para mujeres que no desean quedar embarazadas, su empleo debe considerarse un método auxiliar, o de respaldo, y en modo alguno un reemplazo del empleo consistente de métodos contraceptivos más eficaces.

Conflicto de interés: Ninguno.

Agradecimiento: La Escuela de Medicina Nuclear y la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo sufragaron el costo de publicación de este artículo.

Bibliografía

- Ellerston C. History and efficacy of emergency contraception: Beyond Coca-Cola. *Fam Plann Persp* 1996; 28: 44-8.
- Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Post-coital contraception – A pilot study. *J Reprod Med* 1974; 13: 53-8.
- Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24.
- Brueggemeier RW, Miller DD, Witiak DT. Cholesterol, adrenocorticoids, and sex hormones. In: Foye WO, Lemke TL, Williams DA (eds). *Principles of Medical Chemistry*. 4th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, p 444-98.
- Fotherby K. Levonorgestrel. *Clinical pharmacokinetics*. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 203-15.
- Shenfield GM, Griffin JM. Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids – an update. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 15-37.
- Stanczyk FZ, Roy S. Metabolism of levonorgestrel, norethindrone, and structurally related contraceptive steroids. *Contraception* 1990; 42: 67-96.
- Organización Mundial de la Salud. Levonorgestrel para anticoncepción de emergencia. Nota descriptiva OMS N° 244, revisada en octubre de 2005. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/es/>; consultado el 26/1/2007.
- Tremblay D, Gainer E, Ulmann A. The pharmacokinetics of 750 mg levonorgestrel following administration of a single dose or two doses at 12- or 24 h interval. *Contraception* 2001; 64: 327-31.
- Kook K, Gabelnick H, Duncan G. Pharmacokinetics of levonorgestrel 0.75 mg tablets. *Contraception* 2002; 66: 73-6.
- Johansson E, Brache V, Alvarez F, et al. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Hum Reprod* 2002; 17: 1472-6.
- Devoto L, Fuentes A, Palomino A, et al. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of levonorgestrel after administration of a single 1.5 mg dose by the oral and vaginal route. *Fertil Steril* 2005; 84:46-51.
- Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.
- Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1307-13.
- Ngai SW, Fan S, Li S, et al. A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel (LNG) for emergency contraception. *Human Reprod* 2005; 20: 307-11.
- von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al.; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.
- Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002; 66: 269-73.
- Cheng L, Gülmezoglu AM, Van Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA. Interventions for emergency contraception (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
- von Hertzen H, Piaggio G. Levonorgestrel and mifepristone in emergency contraception. *Steroids* 2003; 68: 1107-13.
- Page EW, Villée CA, Villée DB. *Human reproduction*. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1976.
- Trussell J, Ellerston C, von Hertzen H, et al. Estimating the effectiveness of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2003; 67: 259-265.
- Stirling A, Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception-how reliable are the data? *Contraception* 2002; 66: 19-22.
- Espinosa JJ, Rodríguez-Espinosa J, Senosiain R, et al. The role of matching menstrual data with hormonal measurements in evaluating effectiveness of postcoital contraception. *Contraception* 1999; 60: 243-7.
- Severi FM, Bocchi C, Florio P, Cobellis L, Ignacchiti E, Petraglia F. Transvaginal ultrasonography in women receiving emergency contraception. *Fertil Steril* 2003; 79: 1074-7.
- 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. *N Eng J Med* 1995; 333: 1517-21.
- Battacharjee SK, Romeo J, Kononova ES, et al. Postcoital contraception with levonorgestrel during the peri-ovulatory phase of the menstrual cycle. Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. *Contraception* 1987; 36: 275-86.
- American Academy of Pediatrics Policy Statement. Emergency contraception. *Pediatrics* 2005; 116: 1038-47.
- Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA, 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.
- Glasier A. Emergency contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 181-91.

31. Organización Panamericana de la Salud. Anticoncepción de emergencia en las Américas. Hoja informativa del Programa Mujer, salud y desarrollo. <http://www.paho.org/Spanish/AD/GE/emergencycontraceptionsp.pdf>; consultado el 26/1/2007.
32. Sociedad Argentina de Pediatría. La píldora del día después. Anticoncepción de emergencia. <http://www.sap.org.ar/staticfiles/comunidad/info/acoe.pdf>; consultado el 26/1/2007.
33. Westhoff C. Emergency contraception. *N Eng J Med* 2003; 349: 1830-5.
34. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Efficacy and side effects of immediate postcoital levonorgestrel used repeatedly for contraception. *Contraception* 2000; 61: 303-8.
35. Raymond EG, Goldberg A, Trussell J, Hays M, Roach E, Taylor D. Bleeding patterns after use of levonorgestrel emergency contraceptive pills. *Contraception* 2006; 73: 376-81.
36. Cleland J, Bernstein S, Ezech A, Faúndes A, Glasier A, Innis J. Family planning: the unfinished agenda. *Lancet* 2006; 368: 1810-27.
37. Valenzuela CY. Anticoncepción de emergencia, levonorgestrel y embarazo ectópico. *Rev Med Chile* 2005; 133: 612-3.
38. Gainer E, Mery C, Ulmann A. Levonorgestrel-only emergency contraception: real-world tolerance and efficacy. *Contraception* 2001; 64: 17-21.
39. Sheffer-Mimouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing JB, Gamzu R. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception* 2003; 67: 267-9.
40. Harrison-Woolrych M, Woolley J. Progestogen-only emergency contraception and ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2003; 29: 5-6.
41. Croxatto HB, Devoto L, Durand M et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63: 111-21.
42. Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mechanisms of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68: 1095-8.
43. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 341-8.
44. Gemzell-Danielsson K. Effects of levonorgestrel on ovarian function when used for emergency contraception. *Minerva Ginecol* 2006; 58: 205-7.
45. Trussell J, Jordan B. Mechanism of action of emergency contraceptive pills. *Contraception* 2006; 74: 87-9.
46. Fauser BC, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocr Rev* 1997; 18: 71-106.
47. Nett TM, Turzillo AM, Baratta M, Rispoli LA. Pituitary effects of steroid hormones on secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. *Domest Anim Endocrinol* 2002; 23: 33-42.
48. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
49. Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: Mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
50. 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.
51. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, et al. 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.
52. Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
53. Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-9.
54. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Human Reprod* 2004; 19: 1352-6.
55. Yeung WSB, Chiu PCN, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66: 453-7.
56. Kunz G, Beil D, Deiniger H, Einspanier A, Mall G, Leyendecker G. The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Med Exp Biol* 1997; 424: 267-77.
57. Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online* 2002; 4 (Suppl 3): 5-9.
58. de Lamirande E, Leclerc P, Gagnon C. Capacitation as a regulatory event that primes spermatozoa for the acrosome reaction and fertilization. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 175-94.
59. Pandolfi C, Macerola B, Zugaro A, Santucci R, Francavilla S, Francavilla F. Monoclonal antibody c262 counteracts the stimulatory effect of progesterone on sperm-oocyte fusion. *Int J Androl* 2005; 28: 27-30.
60. Harper CV, Publicover SJ. Reassessing the role of progesterone in fertilization – compartmentalized calcium signalling in human spermatozoa? *Hum Reprod* 2005; 20: 2675-80.
61. Munuce J, Nascimento JA, Rosano G, Faúndes A, Saboya-Brito K, Bahamondes L. *In vitro* effect of levonorgestrel on sperm fertilizing capacity and mouse embryo development. *Contraception* 2005; 72: 71-6.
62. Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The *in vitro* effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72: 225-8.
63. Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: A major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocrine Rev* 2002; 23: 402-30.
64. Lapid K, Sharon N. Meet the multifunctional and sexy glycoforms of glycodelin. *Glycobiology* 2006; 16: 39R-45R.
65. Chiu PC, Chung MK, Koistinen H, et al. Glycodelin A interacts with fucosyltransferase on human sperm plasma membrane to inhibit spermatozoa-zona pellucida binding. *J Cell Sci* 2007; 120: 33-44.
66. Yeung WSB, Lee KF, Koistinen R, et al. Roles of glycodelin in modulating sperm function. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 250: 149-56.
67. Chiu PC, Chung MK, Koistinen R, et al. Cumulus oophorus-associated glycodelin-C displaces sperm bound glycodelin-A and -F and stimulates spermatozoa-zona pellucida binding. *J Biol Chem* 2006. <http://www.jbc.org/cgi/reprint/M607482200v1>; consultado el 3/1/2007.
68. Durand M, Seppälä M, Cravioto MC, et al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodelin

- in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71: 451-57.
69. Hunter RH. The Fallopian tubes in domestic mammals: how vital is their physiological activity? *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 281-90.
 70. Shah A, Nandedkar TD, Raghavan VP, Parulekar SV, Natraj U. Characterization and localization of estrogen and progesterone receptors of human fallopian tube. *Indian J Exp Biol* 1999; 37: 893-9.
 71. Fanchin R, Picone O, Ayoubi JM, Marcadet-Fredet S, Kadoch J, Frydman R. Contractilité utérine et reproduction humaine: nouvelles perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31: 325-32.
 72. Christow A, Sun X, Gemzell-Danielsson K. Effect of mifepristone and levonorgestrel on expression of steroid receptors in the human Fallopian tube. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 333-40.
 73. FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. Guidelines in emergency contraception. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 171-5.
 74. Schwarcz R, Castro R, Galimberti D, et al. Guía para el uso de métodos anticonceptivos. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2002; consultado el 26/1/2007.
 75. Anderson K, Anderson LE, Glanze WE. Mosby's medical dictionary. 7th Ed. St. Louis: Mosby, 2005.
 76. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 3^a Ed. Madrid: Elsevier España, 2005.
 77. Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 465-70.
 78. Busquets M. Contracepción de emergencia: Efecto postfertilización del levonorgestrel. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2003; 68: 163-80.
 79. Sengupta J, Ghosh D. Role of progesterone on peri-implantation stage endometrium-embryo interaction in the primate. *Steroids* 2000; 65: 753-62.
 80. Li TC, Tuckerman EM, Laird SM. Endometrial factors in recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 43-52.
 81. Petersen A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al. The antiprogesterone Org 31710 inhibits human blastocyst-endometrial interactions in vitro. *Fertil Steril* 2005; 83 (Suppl 1): 1255-63.
 82. Ugocsai G, Rósz M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency poscoital contraception. *Contraception* 2002; 66: 433-7.
 83. Amado JA, Florez J. Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. En: Florez J (Dir). *Farmacología humana*. 4^a Ed. Barcelona: Masson, 2003, p887-912.
 84. Conard LAE, Gold MA. Emergency contraceptive pills: a review of the recent literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 6: 389-95.
 85. Soon JA, Levine M, Osmond BL, Ensom MHH, Fielding DW. Effects of making emergency contraception available without a physician's prescription: a population-based study. *CMAJ* 2005; 172: 878-83.
 86. US Food and Drug Administration. Plan B (0.75mg levonorgestrel) Tablets Information. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/planB/default.htm> ; consultado el 30/1/2007.
 87. Gold MA, Sucato GS, Conard LAE, Hillard PJA. Provision of emergency contraception to adolescents. Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2004; 35: 66-70.
 88. Graham A, Moore L, Sharp D, Diamond I. Improving teenagers' knowledge of emergency contraception: cluster randomized controlled trial of a teacher led intervention. *BMJ* 2002; 324: 1179-84.
 89. Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. *N Eng J Med* 1998; 339: 1-4.
 90. Ellertson C, Ambardekar S, Hedley A, Coyaji K, Trussell J, Blanchard K. Emergency contraception: Randomized comparison of advance provision and information only. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 570-5.
 91. Jackson RA, Schwartz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception: Effect on use and usual contraception – a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 8-16.
 92. Lo SST, Fan SYS, Ho PC, Glasier AF. Effect of advanced provision of emergency contraception on women's contraceptive behaviour: a randomized trial. *Hum Reprod* 2004; 19: 2404-10.
 93. Raine TR, Harper CC, Rocca CH, et al. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs. *JAMA* 2005; 293: 54-62.
 94. Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 483-91.
 95. Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 87-96.
 96. Croxatto HB, Díaz Fernández S. Emergency contraception – a human rights issue. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20: 311-22.
 97. Glasier A, Fainhurst K, Wyke S, et al. Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates. *Contraception* 2004; 69: 361-6.
 98. Hu X, Cheng L, Hua X, Glasier A. Advance provision of emergency contraception to postnatal women in China makes no difference in abortion rates: a randomized controlled trial. *Contraception* 2005; 75: 111-6.
 99. Killick SR, Irving G. A national study examining the effect of making emergency contraception available without prescription. *Hum Reprod* 2004; 19: 553-7.
 100. Lakha F, Glasier A. Unintended pregnancy and use of emergency contraception among a large cohort of women attending for antenatal care or abortion in Scotland. *Lancet* 2006; 368 1782-7.
 101. Raymond EG, Trussell J, Polis CB. Population effect of increased access to emergency contraceptive pills. A systematic review. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 181-8.