

FERNANDO ORREGO VICUÑA



LA PÍLDORA DEL DÍA DESPUÉS

Aspectos Médicos y Biológicos

Prólogo Dr Juan de Dios Vial Correa

LA PÍLDORA DEL DÍA DESPUÉS
ASPECTOS MEDICOS Y BIOLÓGICOS

Dr. Fernando Orrego Vicuña
Profesor Titular
Facultades de Medicina
de las Universidades de los Andes y de Chile

2005

INDICE

| | |
|--|----|
| UNA REFLEXIÓN PRELIMINAR DR. JUAN DE DIOS VIAL | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| NOCIONES FUNDAMENTALES | 9 |
| Un Nuevo Ser Humano | 10 |
| DEFINICIONES BASICAS | 14 |
| Anticonceptivo | 14 |
| Contraceptivo | 14 |
| Abortar | 14 |
| NATURALEZA Y EFECTO DE LOS CONTRACEPTIVOS DE EMERGENCIA | 15 |
| EFFECTOS DEL LEVONORGESTREL | 17 |
| Sobre la ovulación | 17 |
| Sobre los espermios | 17 |
| Sobre la estructura de la mucosa uterina (endometrio) en la mujer | 17 |
| Sobre la función del endometrio | 18 |
| Acción sobre los vasos sanguíneos | 21 |
| ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES | 21 |
| ACCIONES PATOLÓGICAS DEL LNG | 22 |
| EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD | 23 |
| LEVONORGESTREL: ¿ANTICONCEPTIVO O ABORTIVO? | 25 |
| ¿POR QUÉ EL LNG TIENE ESTOS EFFECTOS? | 31 |
| POR QUÉ MECANISMOS EL LNG PRODUCE SUS EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD | 31 |
| Acción anovulatoria | 32 |
| Efecto antiespermático | 32 |
| Efecto abortivo | 33 |
| CONCLUSIÓN | 40 |
| REFERENCIAS Y NOTAS | 41 |

A MARIA CRISTINA SÁNCHEZ DE AHUMADA, MI SEÑORA,
POR SU EXTRAORDINARIA GENEROSIDAD, Y POR SU AMOR
A SUS MUCHOS HIJOS E HIJAS, A SUS NIETOS, A SUS
OVEJAS, SUS CABRAS, SUS GALLINAS, SUS PERROS, SUS
ABEJAS Y TAMBIÉN A MI.

A RAQUEL VICUÑA DE ORREGO, MI MADRE, POR SU
INTELIGENCIA, FINURA DE ESPÍRITU Y HUMOR.

A MARÍA TERESA VIEL DE VICUÑA, LA MADRE DE MI
MADRE, POR SU BONDAD Y AUSTERIDAD, Y POR EL AMOR
QUE MANTUVO POR SU MARIDO DURANTE 50 AÑOS DE
VIUDEZ.

UNA REFLEXION PRELIMINAR

JUAN DE DIOS VIAL CORREA

Ex Presidente de la Academia Pontificia para la Vida y
Profesor, Departamento de Biología Celular
Pontificia Universidad Católica de Chile

Este es un estudio científico serio y cuidadoso que permite situar y comprender un problema social y moral de gran envergadura.

Una consecuencia inevitable de la perniciosa difusión de las técnicas contraceptivas, es la demanda por llegar a contar con alguna que sea efectiva en un ciento por ciento. Aquí se contraponen aspectos de utilidad social con una mal entendida libertad, con el fin de superar las fallas de los sistemas empleados. aun a costa de las previsibles y catastróficas consecuencias demográficas. Por eso se han propuesto e introducido técnicas denominadas de "contracepción de emergencia" destinadas a suplir los eventuales fracasos o los errores en la aplicación de las técnicas contraceptivas habituales, y evitar así a toda costa el "embarazo no deseado". A favor de estas conductas se argumenta que gracias a ellas se evita recurrir al aborto y se pretende que su empleo estaría restringido a casos de violación u otros similares.

Sin embargo, desde que se inició la aplicación del levonorgestrel, "la píldora del día después", se hizo presente la duda de que la modalidad de aplicación recomendada podía tener un efecto muy distinto de una simple acción anticonceptiva. Habría que haber aclarado oportunamente si la droga, además de impedir en muchos casos la fecundación, no estaba también dañando irreversiblemente a embriones en desarrollo. La destrucción de un organismo humano que está madurando en el seno de su madre, se llama aborto, y produce en el público general un rechazo moral mucho más fuerte que el que alcanza a la anticoncepción.

El uso sistemático de anticonceptivos es ciertamente un acto reprobable. Pero así y todo es de menor gravedad que la destrucción de un organismo humano. Por eso, para iluminar las conciencias de todos, usuarias, médicos, matronas, etc., es conveniente aclarar cuáles son las acciones del levonorgestrel, y determinar si hay efectivamente indicios de que por medio de su uso se atenta contra la vida humana. Ese es el sentido del presente estudio, que se aleja de la estridencia de la polémica y busca simplemente analizar los hechos conocidos e interpretarlos en el estilo que es normal en una disciplina científica. Si su lectura puede mover incluso el ánimo de los legisladores a

rechazar la “píldora”, ello se deberá sólo al peso de los hechos adecuadamente analizados.

El trabajo del Profesor Orrego comprende básicamente dos aspectos. El primero es un estudio de los informes publicados sobre la acción del levonorgestrel, para tratar de determinar si es que se le puede atribuir una acción abortiva, y el segundo es un análisis de los posibles mecanismos por los cuales el levonorgestrel podría determinar la muerte de embriones.

Para lo primero el Profesor Orrego hace un estudio fino y detallado de trabajos aparecidos en diversas publicaciones, que le permiten comparar la alta efectividad real que tiene el levonorgestrel para impedir el embarazo, con lo que sería dable esperar si la única acción de la droga fuera anticonceptiva. Resulta allí claro que en el momento de más alta fecundidad relativa (vecino a la ovulación) el levonorgestrel administrado en las formas normalmente prescritas, puede tener sólo una acción anticonceptiva relativamente débil, y que para alcanzar las cifras conocidas de éxito de la droga, la diferencia entre éstas y las atribuibles a sus efectos anticonceptivos “puros”, sería, según el momento que se trate del ciclo menstrual, entre un 25 y un 100%. Esto apunta claramente a un efecto abortivo de considerable magnitud.

El segundo aspecto del estudio del Profesor Orrego es la evaluación de posibles mecanismos por los cuales el levonorgestrel podría ser mortal para el embrión. Uno de ellos es la inhibición prácticamente total de la secreción de glicodelina A, proteína protectora indispensable para la nidación del embrión. El segundo es el cambio en el líquido endometrial que es la atmósfera propia del embrión, el cual se hace cien veces más alcalino por efecto de la droga. Aunque el embrión disponga de mecanismos que podrían hacerle compensar un cambio de esta magnitud, ellos le exigen un consumo extra de energía que puede ser muy considerable. Los dos efectos mencionados se mantienen por varios días y configuran obstáculos importantes para la sobrevivencia del embrión y para su nidación.

El resumen es que las estadísticas sugieren que el levonorgestrel actúa en parte por la destrucción de embriones. La bioquímica señala caminos verosímiles para alcanzar este efecto. La más simple explicación del conjunto de los datos es que el levonorgestrel es efectivamente un abortivo.

La introducción de esta droga es como una flecha que indica la dirección lógica de la contracepción en nuestro siglo. El uso sistemático de técnicas contraceptivas por parte de grandes grupos humanos es una característica de la vida contemporánea en muchos sectores sociales. El trae la exigencia implícita de toda tecnología que es la de ser medida por el éxito que alcanza.

El "embarazo no deseado" no se mira como un simple contratiempo o como una desgracia. El es un fracaso de la tecnología y exige una respuesta tecnológica adecuada. La subordinación de procesos tan personales como el de la procreación a la racionalidad tecnológica significa seguramente un rebajamiento del respeto del ser humano por sí mismo, pero incluso quienes promueven la contracepción esperarían no tener que franquear el límite que impone el respeto a la vida humana individual. Es por eso que la "píldora del día después" fue saludada como un éxito notable, en la esperanza de que ella evitara el recurso al aborto.

El trabajo del Profesor Orrego contribuye eficazmente a disipar esa ilusión. Aquí de nuevo, como en otras ocasiones en la historia, vemos que el aborto y la contracepción son dos ramas, ciertamente distintas, pero estrechamente relacionadas, de un mismo árbol que es la falta de respeto por la vida humana.

Santiago, Diciembre 2004

INTRODUCCION

Soy, desde hace más de cuarenta años, un científico profesional. He tenido la fortuna de poder realizar muchos estudios sobre diversas funciones del organismo, especialmente, pero no exclusivamente, sobre el sistema nervioso. Todos mis trabajos han sido confirmados por múltiples autores, y varios de los hallazgos hechos en mi laboratorio, en las Universidades de Chile y de los Andes y en el Instituto Nacional de Cardiología de México, figuran hoy en los textos de Neurociencias y de Farmacología.

Mi sistema de trabajo ha consistido en estudiar a fondo, en lo posible hasta en los más mínimos detalles, lo que se conoce sobre un tema, y luego de analizar los datos existentes, tratar de avanzar más allá de ellos mediante la investigación experimental. En el presente trabajo, destinado a un público general, no especializado, he estudiado virtualmente todo lo que existe en la literatura científica sobre el tema de los mecanismos de acción de la llamada píldora del día después, y luego lo he analizado y meditado con el mismo rigor, y también con la misma apertura de mente, que he usado en todos mis trabajos. Sólo me interesa la verdad, no el apoyo a posiciones preconcebidas ni a ideologías. De allí ha resultado este estudio en el que, voluntariamente, me he mantenido en el plano médico y biológico. Otros más calificados han tocado y tocarán los aspectos bioéticos de estos contraceptivos. Ello no deriva de una neutralidad mía en estas materias, sino al deseo de acotar el plano del estudio. Muy por el contrario, considero que el aborto es un crimen horrible, y que todo ser humano, por pequeño e indefenso que sea, debe ser respetado. Además, estimado lector, tanto tu como yo pasamos por ese estado de ser humano pequeñísimo, el embrión en su primera semana de vida. Razón suficiente para respetar también a los futuros seres humanos adultos, sin excepción, en todas las diversas y maravillosas fases de su desarrollo.

Santiago, Diciembre 2004

Dr. Fernando Orrego Vicuña
Profesor Titular de las Universidades
De los Andes y de Chile

NOCIONES FUNDAMENTALES

La píldora del día después es una forma popular de llamar a los procedimientos hormonales que, administrados después del acto sexual, son capaces de evitar el nacimiento de un niño que pudiera derivarse de ese acto. Más técnicamente, estos procedimientos son conocidos también como contraceptivos de emergencia (c.e.). Para comprender como actúan los c.e. es necesario conocer algunos elementos básicos de la procreación humana.

Un Nuevo Ser Humano

Un nuevo individuo de la especie humana inicia su existencia en el momento en que el óvulo, la célula germinal femenina, es fecundado por un espermio, la célula germinal masculina. Este proceso de fecundación, fertilización o concepción ocurre cuando la membrana plasmática del espermio se fusiona con la membrana plasmática del óvulo, lo cual lleva a que los núcleos celulares de ambas células queden incluidos en una nueva célula individual, el cigoto o huevo fecundado. Es en la suma de estos dos núcleos, más unos pequeños organelos, las mitocondrias, presentes en el óvulo, donde reside el material de la herencia que va a aportar la información biológica a cada una de los billones de células que constituirán el cuerpo de un niño recién nacido y, más adelante, el de un sujeto adulto. Este cigoto mide aproximadamente la séptima parte de un milímetro (0,13 mm) y es apenas visible a simple vista. Su desarrollo, hasta llegar a constituir un individuo adulto, con toda su enorme complejidad, es uno de los fenómenos más prodigiosos que se conocen. Sin embargo, a lo largo de todo este proceso, es el mismo individuo, el mismo ser humano, quien va cambiando su forma y su tamaño en una forma continua.

Los espermios fueron descubiertos por van Leeuwenhoek en 1677 y el óvulo de los mamíferos por von Baer en 1827 (en una perra). La fecundación fue observada por vez primera por Oskar Hertwig en 1875 y, desde entonces, todos los especialistas en desarrollo humano, los embriólogos, están de acuerdo en que el comienzo de un nuevo individuo humano comienza con la fecundación (1). Este es un hecho biológico establecido, inamovible, al igual que la circulación de la sangre o la conducción del impulso nervioso, lo que no se opone a que la comprensión de estos fenómenos pueda hacerse cada vez más detallada y profunda.

Hay quienes dicen que para ser propiamente humano, se necesita de autoconciencia y de un sistema nervioso funcionando, el cual comienza a aparecer recién a los 19 días de la fecundación y se completa solo después del nacimiento. De ello podría deducirse que quienes carecen de conciencia neurológica no son ni serán personas. Ello podría aplicarse a quienes están en un coma profundo pero reversible, a quienes están bajo anestesia general o a

quienes están en una etapa profunda del sueño, lo que es manifiestamente absurdo, ya que todos ellos recobrarán la conciencia. Igualmente absurdo es suponer que uno de los seres humanos en gestación, que llegará en un plazo conocido a tener conciencia neurológica, no es persona. También se ha dicho que como el embrión humano no tiene forma humana no puede ser humano. Este argumento es erróneo, ya que no puede tomarse la forma de un ser humano adulto como la única forma humana. Ello sería pecar de “adultismo” al decir: si no se parece a mí, no es humano. De hecho, no existe una única forma humana sino que ella va variando a lo largo de la vida. Lo que sí es única y propiamente humana es la información, la potencialidad que se va actualizando en las diversas edades del hombre.

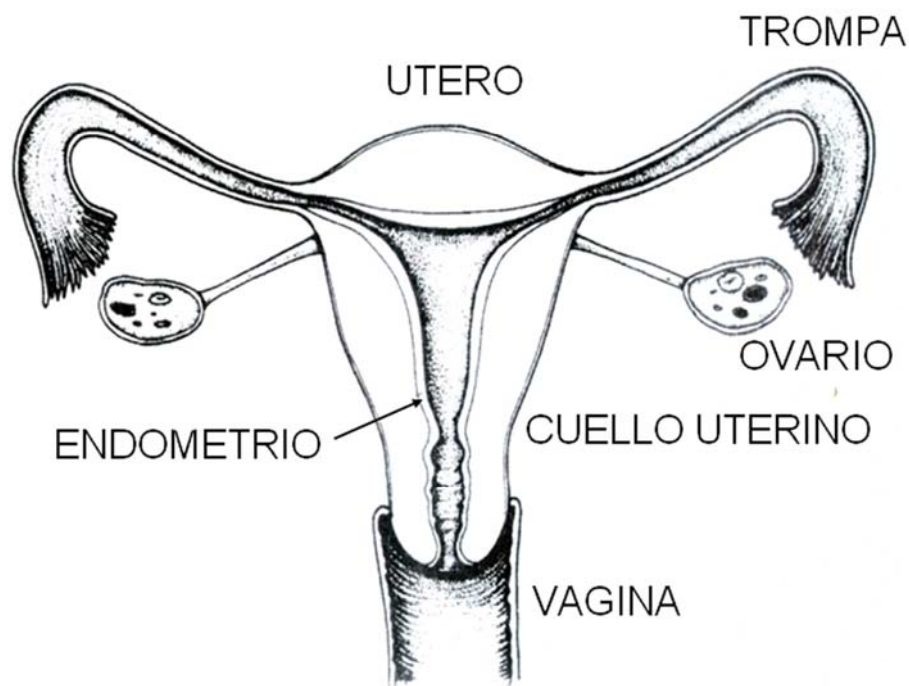


FIGURA 1

Esquema del aparato genital femenino mirado en un corte frontal que lo divide en dos.

Durante el acto sexual un hombre normal deposita unos 100 a 200 millones de espermios, incluso más (2), en la vagina de la mujer. Luego, una parte de ellos se introduce en el cuello del útero (3), el cual se constituye en un reservorio de espermios, los cuales conservan durante 5 a 6 días su capacidad de fecundar al óvulo. Desde este reservorio los espermios ascienden, primero al cuerpo del útero y luego a las trompas, para pasar finalmente a la cavidad peritoneal. La llegada de los espermios a las trompas, el lugar donde se produce la fecundación, es muy rápida: ya a los 5 minutos de terminado el

acto sexual se los ha encontrado allí, aunque se considera que estos espermios rápidos no son capaces de fecundar, lo que ocurre recién a las 3 o 4 horas, luego que los espermios han sufrido el proceso de capacitación (4).

En la mujer, el óvulo, generalmente único, madura y sale del ovario solamente una vez durante cada ciclo menstrual. Este ciclo, o tiempo que media entre el comienzo de una menstruación y el de la siguiente, dura generalmente 28 días, aunque varía bastante entre diversas mujeres, e incluso, para una misma mujer cuando sus ciclos son irregulares. El momento de la ovulación, que también es variable, suele ser en la mitad del ciclo, es decir, en el día 14 de éste. La ovulación, que se ha ido preparando por múltiples mecanismos hormonales, es inducida por un considerable aumento de la secreción de la hormona luteinizante, o LH, de la hipófisis, pequeña glándula situada en la base del cerebro. Este aumento, conocido como pico de LH, antecede aproximadamente en un día a la ovulación. El óvulo producido por el ovario es captado por la trompa, en cuyo tercio distal se produce, eventualmente, la fecundación, la unión con un solo espermio y el comienzo de una nueva vida humana.

De no fecundarse en un plazo de 12 a 24 horas, el óvulo degenera y muere. Pero al realizarse la unión con el espermio, el huevo fecundado comienza su proceso de desarrollo, multiplicando el número de sus células, y sufriendo un complejo proceso de maduración, que lo llevará al estado de blastocisto, con unas 120 células y capaz de implantarse o anidar en la capa más interna del útero, el endometrio, lo que le permitirá seguir su desarrollo hasta el nacimiento. En esta maduración tienen también gran importancia los factores tróficos y nutritivos que la madre le entrega al embrión antes de la implantación, a través del líquido uterino. Junto con este proceso de maduración, el embrión humano va siendo transportado por las trompas hasta llegar al cuerpo uterino, que es el lugar donde ocurre la implantación.

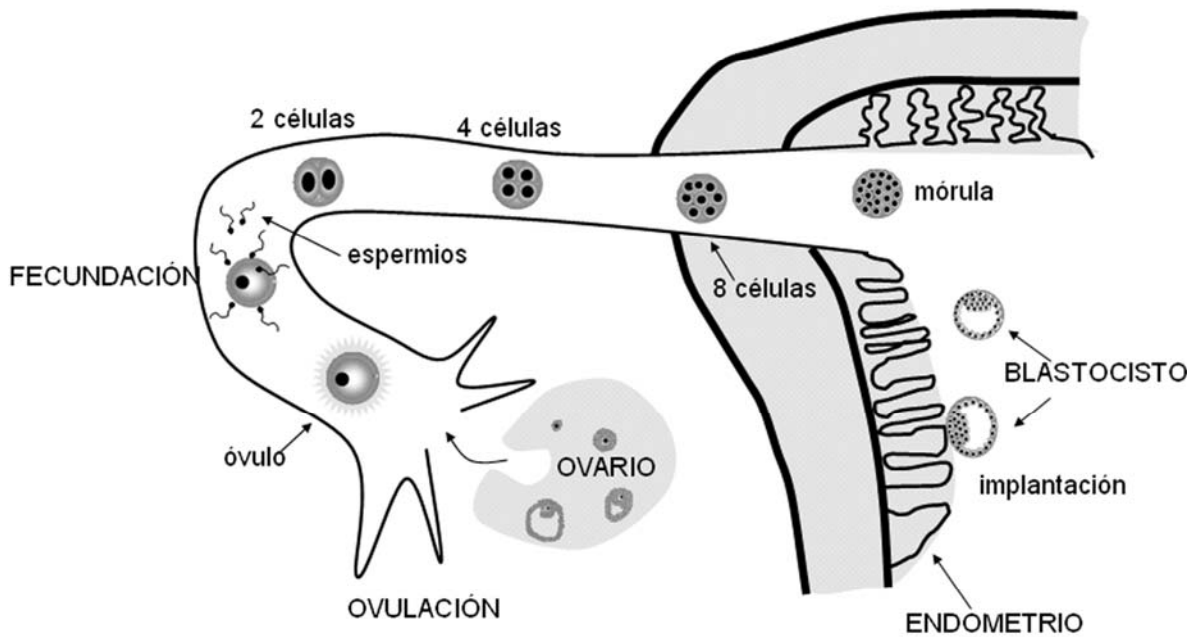


FIGURA 2

Esquema en que se muestra un ovario en el momento de la ovulación y luego el óvulo con sus capas más externas en el extremo de la trompa. La fecundación (nótese los espermios en la vecindad del óvulo) ocurre en el tercio distal de la trompa, desde donde ocurre el transporte del embrión hacia el útero, proceso durante el cual sus células se van multiplicando y va ocurriendo la diferenciación embrionaria hasta llegar la formación del blastocisto que tiene una pequeña cavidad en su interior. En esta fase el embrión se implanta en la capa más interna del útero, el endometrio. El tamaño del óvulo y del embrión está muy amplificado con fines didácticos.

La implantación del embrión humano ocurre cuando éste tiene unos 7 días de edad, es decir, aproximadamente en el día 21 del ciclo menstrual. Para que ello suceda, el endometrio, a su vez, sufre un complejo proceso de maduración, inducido por la acción de las hormonas ováricas estradiol y progesterona y de múltiples otros factores menos conocidos, entre los cuales influirían al menos 18 factores producidos por el embrión mismo (5-7). Esta aptitud del endometrio de permitir la anidación, que depende de la conjunción sincronizada de múltiples procesos bioquímicos, aun poco conocidos, dura solo unos 5 días, entre los días 20 y 24 del ciclo, y se conoce con el nombre de “ventana” de implantación.

Vemos entonces que, para que ocurra la implantación y el ulterior desarrollo prenatal del ser humano, deben darse en forma altamente sincronizada tres procesos: la maduración del embrión, su transporte hasta el

lugar de la implantación y la preparación del endometrio que lo hace receptivo. Una falla en cualquiera de estos procesos impedirá la implantación.

DEFINICIONES BÁSICAS

Anticonceptivo: todo procedimiento que impida la concepción, es decir la unión del oocito con el espermio.

Contraceptivo: término más amplio que el anterior, y que se refiere tanto a los anticonceptivos como a aquellos compuestos o procedimientos que son capaces de impedir el desarrollo temprano de un conceptus o embrión.

Abortar: toda interrupción irreversible de un proceso en desarrollo. Ello es válido para el despegue de un avión, para un proyecto televisivo, o para el caso del desarrollo prenatal de un ser humano. En este último caso, abortar significa detener o truncar, de manera irreversible, el desarrollo de un ser humano en cualquiera de sus etapas, desde el momento de su concepción hasta el nacimiento. Este hecho de abortar o aborto puede ocurrir en forma espontánea, involuntaria, o bien puede ser inducido intencionalmente, lo que, por afectar a un ser humano, lo convierte en un homicidio.

**NATURALEZA Y EFECTOS DE LOS
CONTRACEPTIVOS DE EMERGENCIA**

NATURALEZA Y EFECTOS DE LOS CONTRACEPTIVOS DE EMERGENCIA

Los contraceptivos “de emergencia” más utilizados contienen el compuesto químico sintético levonorgestrel (LNG), derivado de la 19-nortestosterona, la cual, a su vez, deriva de la hormona masculina testosterona (Figura 3). Este origen hace que el LNG tenga una acción dual: por un lado similar a la hormona femenina progesterona (que favorece la gestación) y, por otro, que tenga efectos masculinizantes, que antagonizan la acción de las hormonas femeninas.

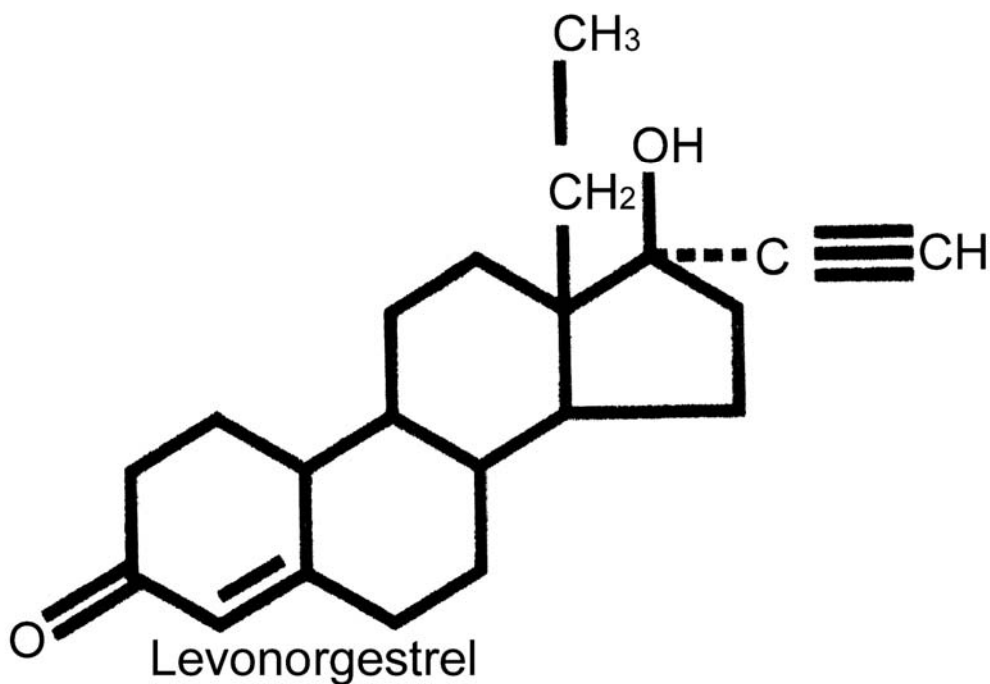


FIGURA 3

Estructura química del levonorgestrel.

El LNG se usa o bien solo, en dosis de 0,75 mg que se repite a las 12 horas; o bien en dosis de 0,5 mg., junto con 0,1 mg de etinilestradiol (EE) (una hormona femenina sintética de acción estrogénica). Esta combinación, que se conoce con el nombre de LNG-EE o régimen de Yuzpe, también se repite a las 12 horas.

EFFECTOS DEL LEVONORGESTREL

Sobre la ovulación.

Se han hecho numerosos estudios sobre este tema con resultados discrepantes (8, 9, 10, 13). Recientemente, sin embargo, en trabajos en los que se ha observado mediante ultrasonografía transvaginal el momento de la ovulación, se ha visto que LNG administrado 2 días antes de la ovulación, pero no después, inhibe el desarrollo o la rotura del folículo, por lo que no hay ovulación, y disminuye la producción de progesterona y la duración de la fase lútea (14). Con LNG-EE Croxatto y cols. (10) también observan que si el c.e. se da 5 días antes de la ovulación, ésta se inhibe en 80%, si se da tres días antes, la inhibición es de 50%, pero dos días antes ésta ya no se altera. Este grupo obtuvo resultados muy similares usando solo LNG (una o dos dosis de 0,75 mg), observando además que con LNG, en muchos casos, aunque no se inhibe la ovulación, sí disminuye la producción de progesterona por el ovario (10a) lo que se sabe dificulta la ulterior implantación del embrión.

Sobre los espermios.

El único estudio sobre el efecto de LNG, administrado en forma aguda en una dosis única de 0,4 mg. (15), mostró que la penetración de los espermios en el cuello uterino comenzó a disminuir significativamente recién a las 9 horas después de la administración, y que la recuperación de espermios desde la cavidad uterina disminuyó en una magnitud importante a partir de las 7 horas (Kesserü y cols., 1974). Esto es concordante con los estudios hechos inmediatamente después de hacer un implante subcutáneo de LNG (Norplant), los que liberan en forma mantenida pequeñas dosis de la droga. En este caso se vio que la penetración de los espermios en el cuello uterino comienza a disminuir después de 24 horas (16). También se ha estudiado el efecto directo que LNG, en dosis similares a los que se alcanzan en el organismo cuando se lo usa como c.e. (17), tiene sobre las funciones de los espermios aislados (18) encontrándose que disminuye ligeramente su velocidad (4 a 6%) y su capacidad para penetrar la membrana del oocito en 31%. En hamsters se ha visto que el norgestrel (DL) en dosis altas inhibe la ovulación, pero en dosis bastante menores tiene un gran efecto antiespermático, el cual se correlaciona con la inhibición que la droga produce sobre la fertilidad (19).

Efectos sobre la estructura de la mucosa uterina (endometrio) en la mujer.

Usando LNG-EE, Ling y cols., en dos estudios, encuentran alteración o desfase en el desarrollo endometrial que va del 66,7 al 100% de los casos (20, 21). A su vez, Landgren y cols. (13) ven en todos los casos, excepto uno, que el LNG administrado en el período periovulatorio o postovulatorio induce desarrollo irregular o desfasado del endometrio. En estudios muy bien controlados, Raymond y cols. ven que el grosor del endometrio, una variable

importante para asegurar la implantación del embrión, disminuye por efecto de LNG-EE en 22,6% (22). Igualmente, el grupo del Instituto Nacional de Planificación Familiar de Beijing, también en un estudio bien controlado, encuentra que el LNG disminuye marcadamente el número y el tamaño de las glándulas endometriales, mientras que el endometrio aparece alterado y con su desarrollo retrasado (25). Por otra parte Swahn y cols. (26) ven que LNG-EE produce alteraciones microscópicas mínimas, y, en dos estudios recientes, Marions y cols. (27) y Durand y cols. (9) no encuentran alteraciones microscópicas del endometrio, incluso con microscopía electrónica de barrido en el primero de estos estudios. Sin embargo, este estudio microscópico es muy poco exhaustivo. En un detallado trabajo Ugocsai y cols (28) estudian, mediante microscopía electrónica de barrido, el endometrio de mujeres que tomaron altas dosis de LNG (un total de 4,5 mg distribuido en dos dosis, lo que es equivalente al triple de lo usado en c.e.). Cuando LNG se tomó en el día 8 del ciclo menstrual (fase proliferativa) el estudio mostró, cuatro días después del c.e. que las células ciliadas han casi desaparecido y el endometrio tiene aspecto de empedrado (cobblestone), lo que no es propio de esta etapa. Aparece también aspecto pseudosecretor del endometrio superficial. Cuando el LNG se tomó en los días 16 y 17 del ciclo, es decir, después de la ovulación, ven en el día 20, que corresponde a la ventana de implantación, que el endometrio aparece con los cilios alterados y en menor número, el aspecto de empedrado, propio de esta etapa ha desaparecido, las microvellosidades están reducidas en número y son más cortas, “los pinopodios desaparecen” y “se detectan solo signos mínimos de secreción”. Por ello concluyen que “el efecto contraceptivo del LNG parece obtenerse por alteración de la superficie endometrial”.

Los autores reconocen que estos efectos morfológicos tan marcados pudieran no observarse con la dosis usual de LNG (1,5 mg), cosa que ellos no han estudiado (29), pero que en ese caso los cambios moleculares que el LNG provoca pueden ser los responsables de su efecto contraceptivo.

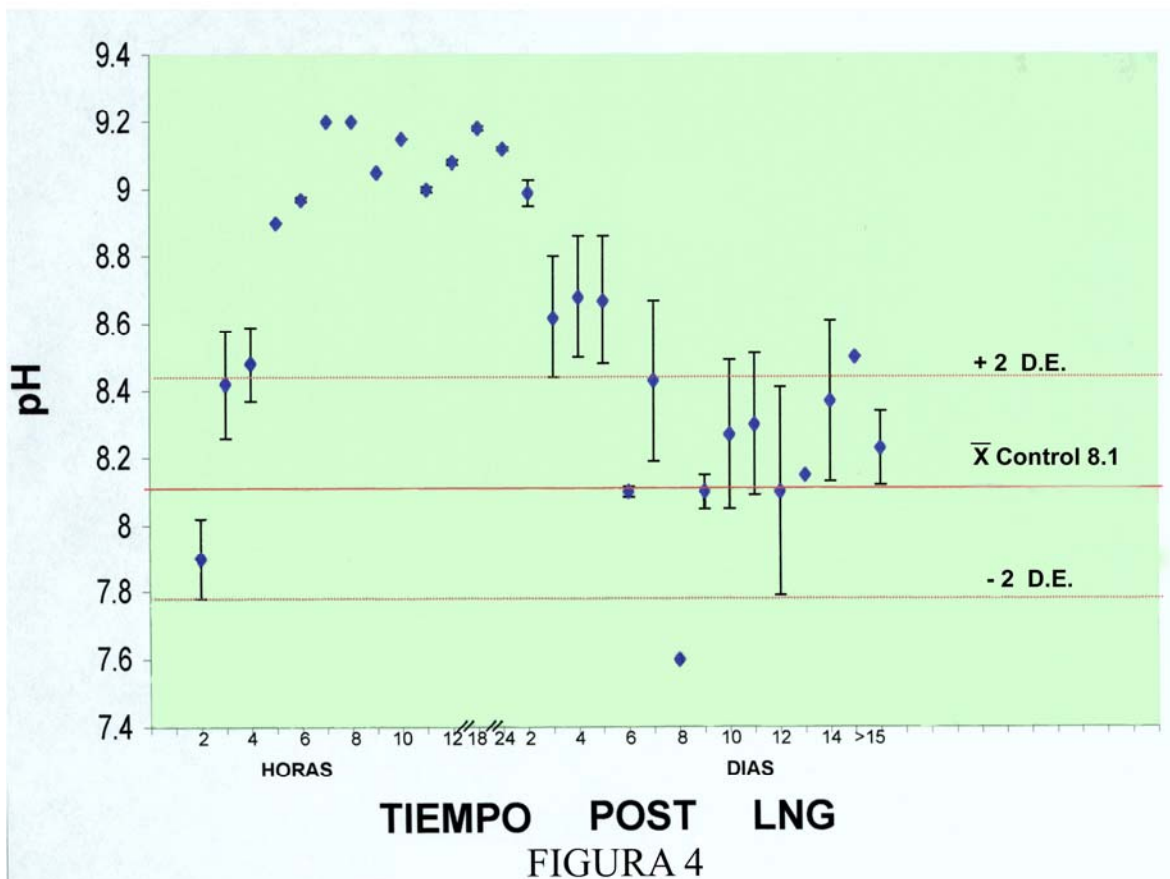
Efectos sobre la función del endometrio.

Entre las funciones más importantes del endometrio está la receptividad o capacidad de permitir la implantación del embrión. Esta, como vimos, ocurre cuando el embrión tiene unos 7 días de edad e involucra una serie compleja de eventos, aun mal conocidos, que comienzan con la adhesión del embrión al endometrio, proceso que requiere de la interacción selectiva de proteínas de la superficie del embrión con otras proteínas complementarias, receptoras, de las membranas externas de las células endometriales. Entre estas proteínas tienen especial importancia las llamadas integrinas, algunas de las cuales, como las que están compuestas por las subunidades α -1, α 4, α -v, β 1 y β 3, aparecen en el endometrio sólo durante la “ventana” de implantación,

por lo que se consideran importantes para este proceso (30, 31). A esta etapa de adhesión sigue la de penetración del embrión para quedar, finalmente, completamente internalizado en el endometrio.

Los estudios acerca de los efectos de LNG sobre este aspecto de la función endometrial son escasos. Entre ellos, Raymond y cols. (22) han visto que LNG-EE disminuye la mucoproteína MUC-1, que es la primera proteína de la superficie endometrial con la cual contacta el embrión, en 27,2%, pero no cambia la integrina $\beta 3$ ni la glicodelina en las células. Sin embargo, no se estudió la secreción en el lumen de las glándulas endometriales, cuyo contenido puede ser muy diferente del de las células (23). Por ello, en lo que se refiere a la glicodelina, en palabras de los autores, “los resultados no son concluyentes” (24). Wu y cols. (25) encuentran que LNG disminuye las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 4$ de las integrinas endometriales; esta última (la $\alpha 4$) en 47,7%, cambios que los autores sugieren inducirían una receptividad endometrial alterada y podrían interferir con una implantación exitosa. (ver Figura 8).

Otra de las funciones importantes del endometrio es su capacidad de secretar hacia la cavidad uterina un líquido rico en nutrientes y en diversas proteínas cuya función aun no se conoce bien, aunque sí se sabe son indispensables para el desarrollo y la sobrevivencia del embrión antes de su implantación. Los estudios de la acción de LNG sobre esta función son muy escasos. Así, el grupo de Beijing ha mostrado una disminución en el número y diámetro de las glándulas secretoras del endometrio, así como “la ausencia de productos de secreción en el lumen (cavidad) de las glándulas” (25). A su vez, Kesserü y cols. (15), en un estudio pionero, vieron que el LNG (entonces llamado d – norgestrel) inducía una marcada alcalinización del líquido uterino, que comenzaba a las 5 horas después de administrar una dosis única de 0,4 mg. de LNG y que duraba hasta el 5° día (ver Figura 4). Es fácil comprender que una dosis mayor de LNG, como la usada en contracepción de emergencia (0,75 mg.), que se repite 12 horas después, pueda inducir una mayor alcalinización que dure bastante más allá de 5 días.



Efecto del LNG sobre el pH del líquido uterino. Las mujeres no tratadas (22 en total) tuvieron un pH promedio de 8.1, medido a lo largo del ciclo menstrual. Esto está indicado por la línea horizontal X control. Se indica también, como líneas punteadas el valor de 2 desviaciones estándar hacia arriba y hacia abajo, que indica la dispersión (variabilidad) de los datos. En este grupo control ninguna mujer tuvo un pH superior a 8.8. Los rombos indican los valores obtenidos después de la administración de una dosis única de 0,4 mg. de LNG en el tiempo cero a un grupo de 40 pacientes. Se indica el error estándar (E.S.) en cada caso. En los rombos situados a las 5, 8, 9 y 10 horas después de la administración del LNG, no se calculó E.S. por haber menos de 3 valores en cada uno de esos puntos. En cambio en los casos a 6, 11, 12, 18 y 24 horas, el E.S. es más pequeño que el tamaño del símbolo, por lo cual no se aprecian. Puede verse que el pH permanece significativamente elevado desde las 5 horas hasta los 5 días post LNG. Viendo los valores individuales se encuentran valores por sobre 8.8 hasta los 7 días post LNG. Resultados tomados del trabajo de Kesserü y cols. (ref. 11).

Nota: recuérdese que el pH es el logaritmo del recíproco de la concentración de iones hidrógeno (ácidos): $pH = \log 1/[H^+]$ ó $-\log [H^+]$. Como es un valor recíproco $\log 1/[H^+]$, mientras mayor la concentración de ácido (H^+), más pequeño el pH, y vice-versa, mientras más alcalino el líquido (menor (H^+)), mayor el pH. Por encima de pH 7, se habla de un pH alcalino, por debajo, de un pH ácido.

Se ha visto también que LNG acorta la fase lútea del ciclo menstrual y disminuye la cantidad de LH y de progesterona secretadas durante esta fase (8,9).

Estudios norteamericanos de Young y cols. (32) también han mostrado efectos drásticos sobre la actividad secretora del endometrio. Ellos vieron que LNG-EE administrado en el día 22 ó 23 del ciclo menstrual inducía, dos días después, una supresión total de la proteína endometrial asociada a progesterona (PAEP) en el líquido uterino. Esta proteína, conocida también como glicodelina A, proteína uterina alfa, proteína placentaria 14 y globulina alfa-2 endometrial asociada a embarazo, pertenece a un grupo de proteínas llamadas lactoglobulinas y aparece en el endometrio durante la segunda mitad del ciclo menstrual (fase lútea o secretora del endometrio) (31, 33). Esta proteína, la más abundante del líquido endometrial durante la fase lútea (34), posee propiedades inmunosupresoras, inhibiendo a los linfocitos T y a las células NK (por natural killer o asesinas naturales), ambas responsables del rechazo inmunológico a las células ajenas al organismo (35-37). Esto es vital para el embrión por poseer éstas proteínas que provienen del padre, las que causarían el rechazo por el sistema inmune de la madre. Este ataque citotóxico por células del sistema inmune puede ocurrir tanto antes de la implantación como después de ella, por lo cual la protección por glicodelina A es indispensable para la sobrevivencia del embrión. En este estudio LNG-EE se administró cuando el embrión ya podía estar formado, por lo que no cabe hablar que actuaría como un anticonceptivo.

Acción sobre los vasos sanguíneos

No hay estudios dirigidos específicamente a investigar el efecto de LNG sobre los vasos sanguíneos del útero o de otras regiones. Sin embargo, la relevancia de las alteraciones patológicas vasculares inducidas por LNG (hemorragias, microhemorragias, “spotting” etc.), que afecta a más del 30% de las mujeres que lo usan como c.e. (8, 39) sugieren que la droga puede inducir cambios funcionales en los vasos sanguíneos.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES

En ratones, la administración después de la fecundación de LNG mediante un implante subcutáneo, en dosis de 0,056 mg. por día, es decir, comparativamente alta, es capaz de impedir el desarrollo de embriones siempre que la administración de LNG haya ocurrido en los primeros dos días post fecundación. (En el ratón la implantación ocurre a los 4 días de la fecundación). En estos casos incluso se ha detectado la reabsorción (muerte)

de embriones que ya se habían implantado en el útero (45). Estos efectos que no podrían observarse si LNG fuera sólo una progestina (que favorece la gestación) muestran que la droga, además de tener acciones no progestínicas es capaz de actuar después de la fecundación e incluso de la implantación, (al menos en el ratón) produciendo un aborto. En la rata, dosis bajas de LNG tienen efectos progestínicos (mantienen el embarazo) pero dosis más altas impiden la mantención del embarazo (46). En cobayos, dosis bajas de LNG, las únicas probadas, mantienen el embarazo (47). En hamsters se ve, al igual que en humanos, que el LNG es mucho más potente como antiespermático que como anovulatorio (48).

En ratas, LNG, en dosis superiores a las usadas en mujeres, es capaz de impedir los nacimientos sólo si administra antes de la ovulación, no después de ella (49).

En conejas, el grupo de Ugocsai, en un estudio con microscopio electrónico de barrido, halló que dosis altas de LNG, administrada después de la cópula, no inhiben la ovulación pero alteran de manera importante la estructura del endometrio en proporción a la dosis usada, hasta hacer que “la nidación no sea posible” (50). En monas *Cebus apella*, en cambio, se vió que LNG altera la ovulación pero no la implantación del embrión (51).

Estos estudios, realizados en diversas especies animales, en los que hubo gran diversidad de respuestas y diferentes sensibilidades a LNG, no son de extrañar ya que ello es habitual en Farmacología comparada. Así es conocido el caso que el ratón pero no la rata, o bien la rana pero no el sapo, son sensibles a los digitálicos, drogas cardiotónicas usadas en humanos. Es decir, datos obtenidos con LNG en animales no siempre son extrapolables a los seres humanos.

ACCIONES PATOLÓGICAS DEL LNG

El LNG es capaz de inducir diversos síntomas adversos como náusea (en 23% de los casos), vómitos (5,6%) mareos (11%), disminución de fuerzas (17%), cefalea (17%) ó dolor abdominal bajo (17%), así como sangramiento irregular en porcentajes variables (8, 39). Estas alteraciones son de mayor frecuencia e intensidad después de tomar LNG-EE (39) debido a la presencia adicional de estrógenos. En mujeres jóvenes sin otros factores de riesgo, se ha informado que LNG-EE (régimen de Yuzpe) ha provocado infarto cerebeloso bilateral, trombosis de la vena retiniana y oclusión de la arteria cerebral media, lo cual se ha atribuido a la alta cantidad de estrógenos de este régimen (41).

En el caso de LNG también se ha visto un incremento de los embarazos tubarios, lo que ha obligado a los fabricantes de Postinor-2 (marca comercial de LNG 0,75mg) a indicar en la hoja de instrucciones, que “los proveedores de salud deben estar alertas ante la posibilidad de embarazo ectópico en mujeres que han quedado embarazadas o se quejan de dolor abdominal

inferior después de tomar Postinor-2". (42). Esta acción se ha atribuido al efecto paralizante que la progesterona en alta concentración tiene sobre los cilios del oviducto humano (43).

EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

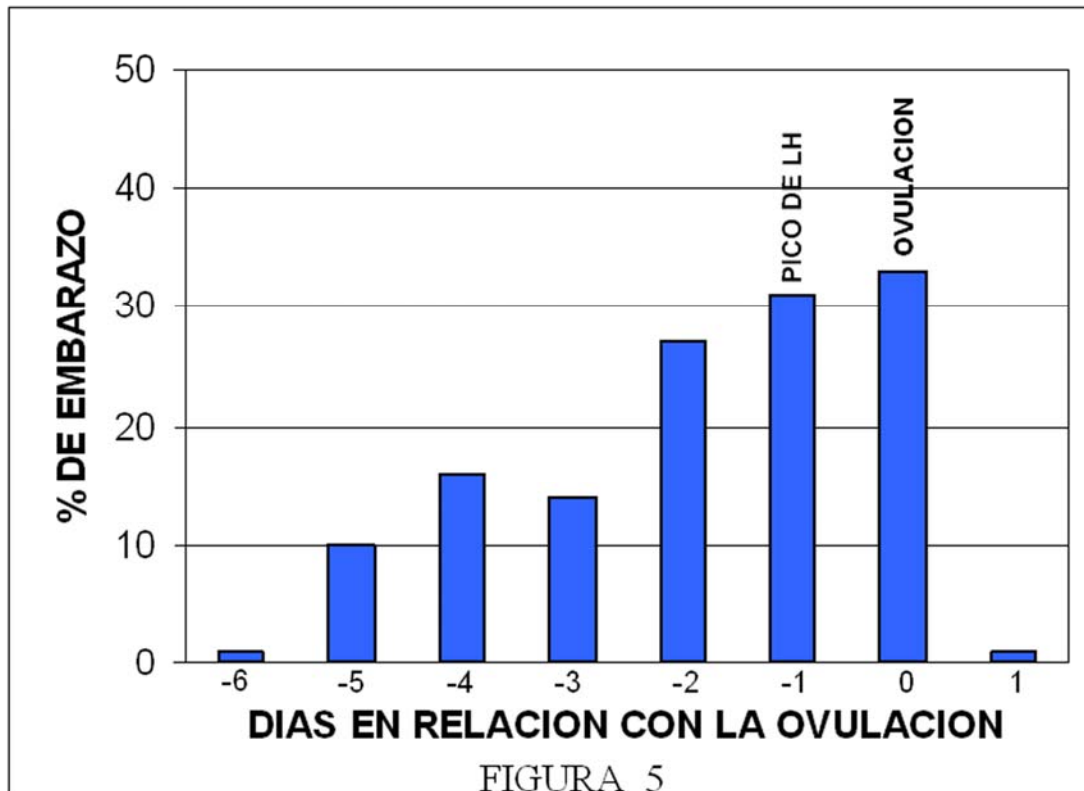
El LNG usado como contraceptivo de emergencia tiene una alta efectividad para impedir los nacimientos. Así, en un extenso estudio de la Organización Mundial de la Salud (39) se vio que entre las 574 mujeres que usaron LNG dentro de las 72 horas siguientes a una relación sexual, siguiendo correctamente las indicaciones, es decir, no teniendo relaciones sexuales después de ingerir el LNG, la efectividad de éste fue de 89% (52). En una comunicación más reciente Piaggio y von Hertzen (53) ven en 3.757 mujeres que el efecto de LNG administrado a los 4 días de la relación sexual disminuye el número de embarazos esperados en 83.6%, y al quinto día en 31%, datos no corregidos por presencia de actos sexuales posteriores al LNG, correcciones que aumentarían el % de efectividad.

Y, en otro estudio muy bien controlado de la Universidad de Montreal (54), el LNG-EE, entre 179 mujeres que siguieron las instrucciones, mostró una efectividad de 87% si se administraba en los primeros 3 días después de la relación y de 87,2% si se administraba entre 3 y 5 días después de ella. Esta efectividad tan retardada de LNG-EE ya era conocida de antes pero su magnitud no había sido estudiada (55).

**LEVONORGESTREL:
¿ANTICONCEPTIVO O ABORTIVO?**

LNG: ¿ANTICONCEPTIVO O ABORTIVO?

De lo ya expuesto sabemos que si un procedimiento es capaz de impedir la fecundación, debe hablarse de un efecto anticonceptivo, en cambio, si su efectividad se debe a una acción posterior a la fecundación, en que ya se ha formado un nuevo ser humano, estaremos ante un efecto abortivo. Para conocer a cual de estas categorías pertenece la acción del LNG, es preciso profundizar más en el conocimiento de la fertilidad humana.



Probabilidad (%) de Embarazo de acuerdo con el día de la ovulación y el día de la relación sexual medida en relación con ella. Datos de Wilcox y cols. (referencia 33) obtenidos en 217 mujeres sanas, estudiadas durante un total de 625 ciclos menstruales en que hubo ovulación. En cada mujer se midió el día de la ovulación y se registraron los días del ciclo en que hubo relaciones sexuales, así como la presencia o ausencia, al final, de un embarazo. En 129 ciclos las mujeres tuvieron una sola relación en los días 0 a -6, en el resto de las mujeres (496 ciclos) hubo un número mayor de relaciones y la probabilidad de embarazo se calculó estadísticamente, dando resultados coincidentes ambos grupos, lo que valida al método estadístico usado. Se indica el día de la ovulación (día 0) y el día del máximo de secreción de la hormona luteinizante LH, que induce la ovulación. El día -1 representa el día anterior a la ovulación y la probabilidad de embarazo, si la relación se efectuó en ese día -1, es de aproximadamente 30%. La altura de la barra da la probabilidad entre el día -6 (seis días antes de la ovulación), hasta el día 1 (el siguiente a la ovulación).

En un estudio que, por la solidez de sus datos, se ha convertido en clásico, Wilcox y cols. (56), del Instituto Nacional de Ciencias Ambientales de los Estados Unidos, estudiaron en 217 mujeres sanas, durante un total de 625 ciclos ovulatorios, cual era la relación entre el momento de la relación sexual y el día de la ovulación en cuanto a su efecto sobre la probabilidad de que se produjera un embarazo. Encontraron que si la relación ocurría en el día mismo de la ovulación o en los dos días inmediatamente anteriores a ésta, la probabilidad (P) de embarazo era aproximadamente de un 30%. Si la relación ocurría 3 ó 4 días antes de la ovulación, la P disminuía a 15%, y si el intervalo era de 5 días, la P bajaba a 10%. En cambio, si la relación se efectuaba 6 ó más días antes de la ovulación, o bien uno o más días después de ésta, no se observaban embarazos (Figura 5). Esto se ha interpretado como debido a que la capacidad fecundante de los espermios dura un máximo de 6 días, y ella es óptima durante 3 días. En cambio el óvulo, si no es fecundado antes de 12 a 24 horas después del momento de la ovulación, pierde la capacidad de unirse con un espermio, degenera y es eliminado en la siguiente menstruación.

Para que el LNG actúe como anticonceptivo sería necesario que, o bien inhiba la ovulación, o bien impida el ascenso de los espermios hasta el tercio distal de la trompa uterina, sitio de la fecundación.

El efecto sobre la ovulación ha sido bastante estudiado y, aunque hay diferencias entre los estudios, es aceptado que el LNG no bloquea la ovulación si se administra en el día en que ella ocurre o en el día anterior a éste (8,9, 10, 10a). Aunque hay estudios que muestran poco efecto en días más alejados de la ovulación, para los fines de este trabajo aceptaremos que es un anovulatorio si se ingiere dos o más días antes de la ovulación.

El efecto antiespermático de LNG, como hemos visto, ha sido muy poco estudiado, y el único estudio atingente es el de Kesserü y cols. (15) quienes vieron una disminución significativa de la penetración de espermios en el cuello uterino recién a las 9 hrs. post 0,4 mg. de LNG y una menor recuperación de espermios de la cavidad uterina que comenzó a las 4 horas y se hizo marcada a las 7 horas post LNG. La magnitud del efecto a las 4 horas, probablemente no sea suficiente para interferir con la fecundación, no así el de las 7 horas. El curso temporal de estos cambios guarda bastante paralelismo con la alcalinización del líquido intrauterino, también estudiado por los mismos autores, lo que no necesariamente significa que ambos fenómenos estén ligados.

Si, como vimos, LNG no inhibe la ovulación si se administra en el día en que ella ocurre, ni en el día anterior, la droga no será capaz de impedir la

fecundación por un mecanismo anovulatorio, en dos de los tres días de máxima fertilidad medidos por Wilcox y cols. (57). Croxatto y cols. (10) en un estudio en que se administra LNG-EE en momentos bien definidos de la maduración del óvulo (a los 5, 3 y 2 días antes de la ovulación, esto es durante el período fértil de la mujer), (ver 11) observan que en el día -5 la ovulación se inhibe en un 80% y virtualmente, todos los parámetros hormonales medidos se alteran. Si LNG-EE se da en día -3, la ovulación se inhibe en el 50% de los casos y el pico de LH se altera en prácticamente todas las mujeres tratadas. En cambio si se da en el día -2, la ovulación no se afecta y el pico de LH se achata en solo el 10% de los casos, mientras que en el 90% restante o bien es normal (50%) o incierto (40%). Sin embargo, estos autores interpretan erróneamente la efectividad del efecto anovulatorio sobre la acción de LNG-EE como contraceptivo de emergencia (ver 10). Lo mismo vale para un estudio más reciente en que se usó solo LNG (10a).

En cambio, si aceptamos el mecanismo antiespermático descrito por Kesserü y cols. (15), en que LNG afecta de manera significativa el ascenso de los espermios a partir de las 7 horas post administración de la droga, veremos que esto afecta la probabilidad de embarazo (Figura 5) de la siguiente manera:

- a) Si la relación sexual ocurre en el mismo día de la ovulación y LNG se administra 24 horas después de ella, ya los espermios habrán llegado a la trompa en 3 ó 4 horas y, si la ovulación ya se produjo, serán capaces de fecundar al óvulo. En cambio, si la ovulación ocurre en ese mismo día pero después de la relación, los espermios estarán a la espera del óvulo y, apenas éste llegue a la trompa, lo fecundarán. En ambos casos el efecto antiespermático de LNG comenzará a manifestarse muchas horas después de producida la fecundación.
- b) Si la relación sexual ocurre el día antes de la ovulación, lo que en el estudio Wilcox y cols. (56), por la metodología usada, corresponde a la noche entre el día anterior a la ovulación y el día en que ésta ocurre, los espermios estarán presentes en la trompa durante todo el día de la ovulación y al llegar el óvulo a ella será fecundado. Si consideramos que, en promedio, la ovulación ocurre a mediodía (lo que da un 50% de probabilidad de que ocurra en la primera mitad del día y un 50% de probabilidad que ocurra en la segunda mitad), al dar LNG 24 horas después de la relación, esto es, comenzando en la noche que va entre el día de la ovulación y el día siguiente a ésta, la droga, que tiene además un retardo de 7 horas en comenzar a actuar, también manifestará su efecto antiespermático después de la fecundación.

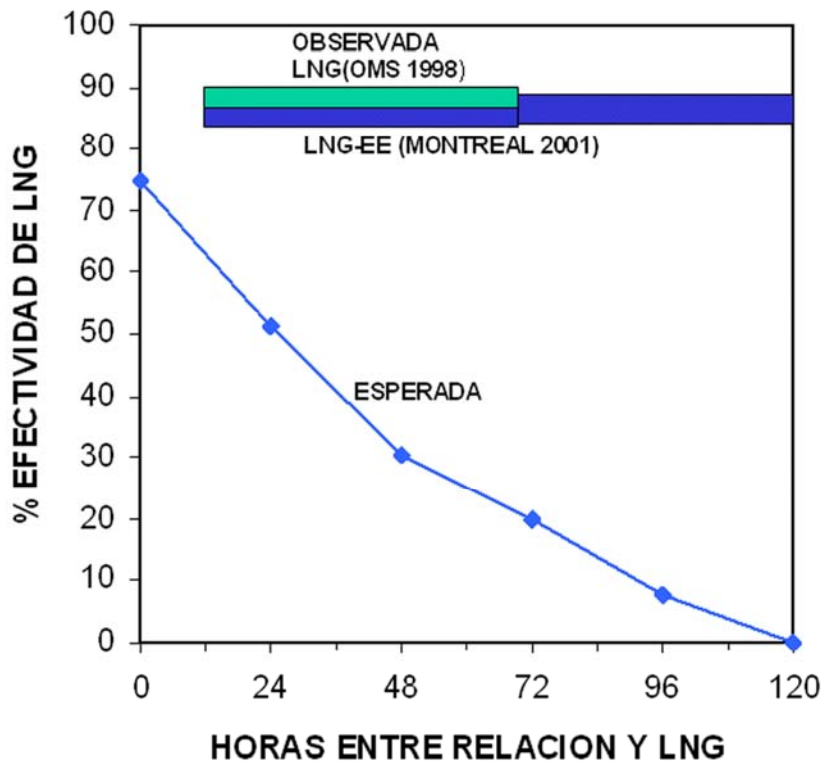


FIGURA 6

Efectividad de LNG o de LNG-EE Medida según el Intervalo que Separa a la Relación Sexual de la Administración del Contraceptivo de Emergencia. La curva “esperada” es la efectividad que debiera obtenerse dados los efectos de LNG como bloqueador de la ovulación o del ascenso de los espermios, es decir, sus efectos anticonceptivos (ver texto). Las curvas “observada” son los datos reales de efectividad (89%) obtenidos del estudio de la OMS (Ref. 28 y 28a) sobre 574 mujeres que usaron el LNG de acuerdo con las indicaciones, o los datos, obtenidos por el grupo de la Universidad de Montreal, usando LNG-EE que se administró a 179 mujeres que siguieron las indicaciones (Ref. 31).

En cambio, si la relación sexual tuvo lugar dos o más días antes de la ovulación, y LNG se administra 24 horas después de esa relación, entonces, si esta acción antiespermática impedirá la fecundación.

Vemos así que si LNG se administra 24 horas después de una relación sexual, (intervalo bastante frecuente ya que más de un 50% de las mujeres que usan estos métodos demoran al menos un día en comenzarlos) (39), su efecto anticonceptivo mediado por la acción antiespermática, no será capaz de impedir la fecundación en dos de los días de más alta fertilidad, que representan un 48,9% de la probabilidad total de embarazo.

Si el LNG se ingiere a las 48 horas de la relación sexual, razonando de manera similar veremos que no será capaz de impedir la fecundación en ninguno de los tres días de mayor fertilidad, que representan el 69,5% de la probabilidad

total; y si el LNG se administra a las 72 horas post relación, la probabilidad de embarazo no afectada por un efecto anticonceptivo de la droga sube a 80,2%, es decir, el efecto anticonceptivo se hace de sólo 19,8% (100% - 80,2%). Sabemos, en cambio, que el LNG tiene una efectividad de 89% para impedir un embarazo, cuando el intervalo relación-LNG es de 12 a 72 horas, de 83,6% para el cuarto día post relación sexual, y de 87% cuando se usa LNG-EE en un intervalo 12 a 120 horas. Estos datos, en que se mide el efecto antifertilidad de LNG se muestran en la Figura 6. Si actuaran sólo por un mecanismo anticonceptivo, impidiendo la fertilización del óvulo, debiera darse la curva que dice “esperado”, en cambio, lo hallado en los estudios de OMS y de la Universidad de Montreal aparece en la Figura como “observado”. La diferencia entre lo “esperado” y lo “observado” constituye el efecto de LNG que no puede ser explicado por la acción anticonceptiva y que resulta de sus efectos post-conceptivos (abortivos). Esta diferencia entre ambas curvas va aumentando con el intervalo relación sexual-contraceptivo de emergencia.

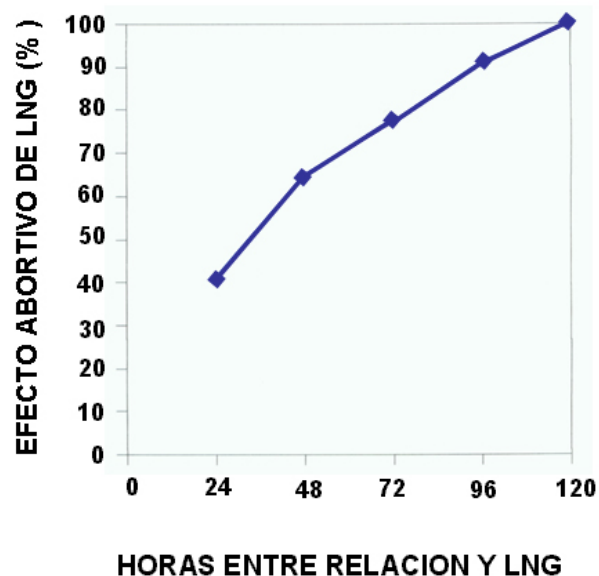


FIGURA 7

Efecto Abortivo del LNG. Se grafica, en función del intervalo que media entre la relación sexual y la administración del contraceptivo de emergencia, el porcentaje en que la acción del LNG se debe a un mecanismo abortivo. Los datos son obtenidos a partir de la Figura 6, en que los datos “observados” se consideran como el efecto máximo de LNG y se calcula, para cada punto, que porcentaje de ese máximo se debe a un efecto anticonceptivo, efecto que está representado por la curva “esperado” de la Figura 6. Luego el % de efecto abortivo se estima como (100% - de efecto anticonceptivo).

En la Figura 7 se grafica la cuantía del efecto abortivo de LNG. Puede verse que este mecanismo abortivo va desde un 25,2% (si el LNG se administra inmediatamente después de la relación sexual), hasta un 100% si se administra a los 5 días de ella. Es decir, es siempre de gran magnitud.

Estos cálculos se hicieron utilizando los datos de Wilcox y cols. (56) para la probabilidad de obtener embarazos detectables “químicamente”, es decir por medición de la hormona gónadotrofina coriónica, la cual comienza a aparecer en la orina una vez que el embrión se implanta en la mucosa uterina. Si se usan los datos sobre la probabilidad de obtener embarazos detectables clínicamente (por ausencia de menstruación, etc.), los que por pérdida de embarazos en los primeros días después de la implantación, son un 25% menos que los “químicos” (ref. 56a), se obtienen resultados muy similares a los de la Figura 6. Así, si el intervalo c.e. – relación sexual es de un día, la efectividad del c.e., si actuara solo como anticonceptivo, sería de 60,5%. Si el intervalo es de 2 días, la efectividad sería de 27.9%; para un intervalo de 3 días la efectividad baja a 19% y a los 4 días a 4.6%. Es decir, está muy por debajo del 89% de efectividad real de LNG en el intervalo 12 horas a 3 días y al 83.6% para un intervalo de 4 días.

Estos datos están basados sobre estudios sólidos e inobjectables, aceptados por todos los expertos, tanto en lo que se refiere a la fertilidad de las mujeres sanas como en lo referente a los efectos anti-fertilidad de los contraceptivos de emergencia, por ello, independientemente de cuales sean los mecanismos por los cuales actúa el LNG, su efecto abortivo es indiscutible.

¿POR QUÉ EL LNG TIENE ESTOS EFECTOS?

Puede pensarse en dos órdenes de razones: Una la particular estructura química del LNG, de la cual derivan sus propiedades farmacológicas, y también, por otro lado, la dosificación y régimen en que se administra.

El LNG es un compuesto sintético derivado de la 19 – nortestosterona, molécula que, a su vez, deriva de la hormona masculina testosterona. Su creación fue parte de una búsqueda de compuestos progestínicos, similares a la hormona femenina progesterona, que pudieran ser administrados por vía oral, generalmente formando parte de anticonceptivos orales, pero que también han demostrado ser útiles en diversas terapias. Pero, junto con esta acción progestínica del LNG, éste, al igual que otros compuestos derivados de la 19-nortestosterona, ha conservado una acción androgénica, masculinizante, que está muy bien caracterizada. Así se ha visto que esta potencia es equivalente a un 22% de la que posee la dihidrotestosterona, una hormona masculina de potencia similar a testosterona, y también que LNG posee otras acciones propias de esta hormona como la anabólica y la que antagoniza muchos de los efectos de las hormonas femeninas estrogénicas (58, 59). Igualmente se ha visto que LNG tiene una alta actividad androgénica en bioensayos que miden el desarrollo de la próstata y de las vesículas seminales (60), y que es capaz de activar a los genes que sintetizan los receptores androgénicos (60a). Así, aunque la potencia de LNG para mantener el embarazo es de 18 veces la de progesterona, la hormona natural, los efectos androgénicos que tiene le dan a su acción un carácter mixto, lo que puede contribuir a su efecto abortivo.

El LNG usado como contraceptivo de emergencia se administra en una dosis de 0,75 mg., que se repite 12 horas después para dar un total de 1,5 mg., dosis 50 veces mayor a la usada en un contraceptivo oral en base a LNG. Esto produce un aumento brusco (un “golpe”) de la concentración de LNG en la sangre, seguida por un descenso más gradual (17). Estos cambios bruscos en su concentración, muy diferentes a lo que ocurre con la hormona natural, que llevan a un gran desequilibrio entre las concentraciones de progestina y de estrógenos, podrían también contribuir a su efecto abortivo.

POR QUÉ MECANISMOS EL LNG PRODUCE SUS EFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

Como hemos podido ver, los conocimientos existentes acerca de la fisiología del endometrio son bastante incipientes, tanto en lo que se refiere a los aspectos moleculares que se relacionan con la implantación del embrión, como con su función secretora y el rol que ella tiene en la nutrición,

desarrollo, protección inmunitaria y transporte del embrión, así como en el transporte de los espermios y como estas funciones van variando durante el ciclo menstrual. Esta escasez de conocimientos se refiere tanto al epitelio, la capa más externa del endometrio, que limita la cavidad uterina, como al tejido conjuntivo y los vasos sanguíneos del endometrio, situados inmediatamente por debajo del epitelio.

En lo que se refiere al endosalpinx, la capa más interna de las trompas uterinas, con la cual el embrión preimplantacional está en contacto durante tres a cuatro días, la falta de conocimiento es aun mayor. Es interesante el hecho que la glicodelina A está presente en el epitelio de la trompa, tanto durante la fase estrogénica como en la lútea del ciclo menstrual. Ello impediría el ataque inmunológico del embrión mientras este permanece en la trompa. En cambio en el útero la glicodelina es necesaria sólo más tardíamente a partir del 4º día de vida, cuando el embrión entra a la cavidad uterina.

Esta marcada ignorancia en aspectos fundamentales de la procreación humana que, por lo demás, muestra un amplio campo para futuras investigaciones, impide comprender a cabalidad todos los efectos que una sustancia de acción compleja, como es el LNG, pueda tener sobre la fertilidad humana. Sin embargo, aun reconociendo que las respuestas necesariamente serán incompletas, hay aspectos en los cuales se puede llegar ya a un grado de comprensión suficiente.

Acción anovulatoria: Aunque, como hemos visto, el LNG no afecta al día de la ovulación ni al anterior a éste, este efecto anovulatorio puede explicarse por el efecto inhibidor que el LNG tiene sobre la secreción de la hormona luteinizante de la hipófisis, lo que está bien documentado (8, 10, 13, 26, 27).

Efecto antiespermático: En el cuello uterino el LNG, el LNG al igual que otras progestinas, es capaz de espesar el moco presente en su cavidad, lo que dificulta o impide el ascenso de los espermios (15, 16).

En cuanto a la desaparición de los espermios de la cavidad uterina, mostrada por Kesserü y su grupo, no está claro por qué se produce, aunque la correlación temporal entre este efecto del LNG y la alteración funcional del endometrio, sugiere que ella es la causante de este efecto.

Vemos así que los dos mecanismos por los cuales el LNG tiene un efecto anticonceptivo, el anovulatorio y el antiespermático, pueden en cierta medida comprenderse.

Efecto abortivo: El LNG, como hemos visto, es capaz de impedir, con gran eficacia, el desarrollo del embrión humano entre el momento de la concepción y el momento de la implantación. Este efecto abortivo puede producirse por uno o más de los siguientes mecanismos:

- a) Alteración en el transporte del embrión en las trompas, o en el cuerpo uterino, sea retardándolo, sea acelerando su tránsito, de modo que no sea capaz de llegar al sitio de implantación en el momento de máxima receptividad (“ventana”) del endometrio, con lo cual la anidación no ocurre.

Se ha visto en cultivos de epitelio del oviducto (trompa), que altas dosis de progesterona (2 microgramos (ug) por litro o mayores) son capaces de paralizar al 50 a 70% de los cilios y a disminuir la frecuencia del movimiento de los no paralizados lo que puede bloquear el transporte del embrión por la trompa.

Al dar dos dosis de 0,75mg de LNG, tal como en la c.e., se alcanza en el suero sanguíneo una concentración de 9,4 ug/litro (30nmoles/l), con niveles que se mantienen por encima de 6 nmoles/l por más de 48 horas (17).

Debe también tenerse en cuenta que la acción progestínica de LNG es 18 veces mayor que la de la progesterona, por lo que las concentraciones de LNG que se alcanzan durante la c.e. están durante 48 hrs. por encima de las equivalentes de progesterona en lo referente a parálisis de cilios. Es decir el efecto de LNG sobre el transporte del embrión por la trompa es de gran magnitud y prolongado. Esto es suficiente para explicar en gran medida los efectos postconceptivos – abortivos del LNG, cuya existencia, desde el punto de vista estadístico era segura. Esto abre también la interesante posibilidad que el efecto abortivo de LNG se deba solo a su acción progestínica, cuando se alcanzan altas concentraciones bioequivalentes, lo que produciría un desequilibrio hormonal importante.

- b) Efectos sobre la receptividad del endometrio que impedirían la implantación. Hemos visto que hay múltiples efectos descritos acerca de una acción del LNG o del LNG-EE sobre el endometrio. En muchos de ellos se ha visto la producción de una asincronía en el desarrollo del endometrio, es decir que el aspecto histológico de éste, que va cambiando a lo largo del ciclo menstrual, no corresponde a lo que debiera observarse en esa etapa del ciclo (13, 20, 21, 25). Sin embargo, otros autores solo han detectado cambios histológicos menores (26, 27). También se ha descrito una importante (22,6%) disminución en el grosor del endometrio, así como cambios en algunas proteínas endometriales como la MUC-1 (disminuye en 27,2%), los

receptores para estrógenos (aumentan en 92,7%), (15) y las subunidades $\alpha -1$ y $\alpha - 4$ de las integrinas que disminuyen hasta en 47, 7% (25). (ver figura 8).

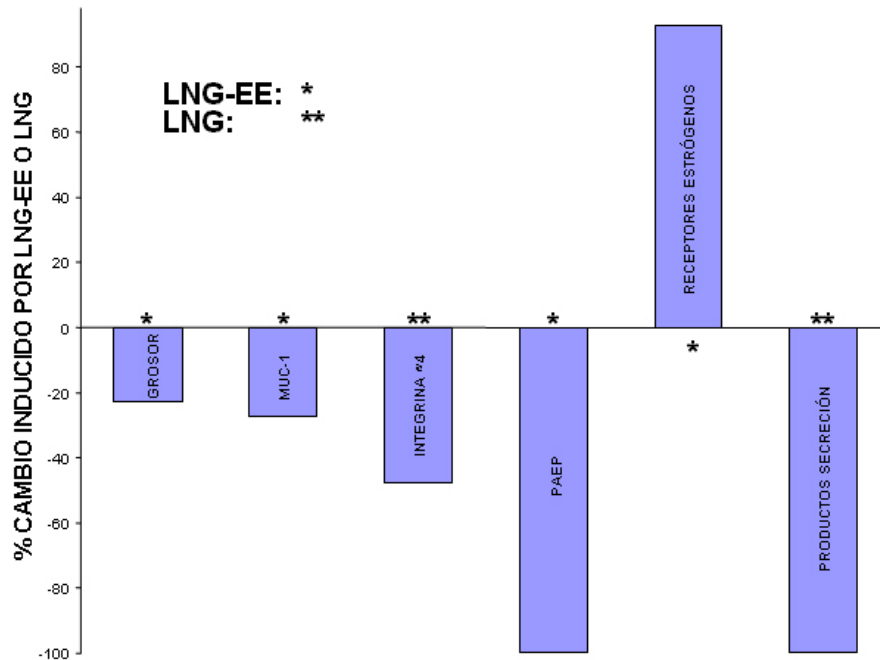


FIGURA 8

Efecto de Contraceptivos de Emergencia sobre el Endometrio Humano.

Se indica el cambio, en porcentaje, que inducen en el endometrio LNG (**) ó LNG-EE (*). Los datos acerca del grosor, la proteína MUC-1 y los receptores para estrógenos son de la ref. 15. Los datos de la integrina $\alpha 4$ y de los productos de secreción, de la ref. 16; y los de la proteína endometrial asociada a progestinas – PAEP – presente en el líquido uterino, de la ref. 21.

Los cambios en la estructura endometrial producidos por 4,5 mg de LNG (Figuras 10 y 11) son de una magnitud tan grande que la nidación se hace imposible, sin embargo, resta por estudiar en forma detallada lo que ocurre con 1,5 mg de LNG.

- c) Función secretora del endometrio. Además de los aspectos estructurales, hay efectos muy bien documentados en relación con la capacidad del endometrio para producir el líquido uterino y algunas de las proteínas que este contiene y que son necesarias para el desarrollo del embrión antes de su implantación. Así, como ya se mencionó, Kesserü y sus

asociados (15) vieron que el LNG, en dosis bastante menores a las usadas en contracepción de emergencia, era capaz de inducir una intensa y prolongada alcalinización del líquido uterino, la que revela una marcada alteración en la función secretora del endometrio. Esto debiera acentuarse con las dosis más altas administradas en la contracepción de emergencia (1,5 vs. 0,4 mg. de LNG). Impresionante es también el hallazgo de Young y cols. (32) quienes vieron que LNG-EE hace desaparecer del líquido uterino la proteína endometrial asociada a progesterona, PAEP, conocida también, como ya vimos, como glicodelina A, PP-14, etc. la más abundante en este líquido, la cual se considera importante para la protección inmunitaria y, por tanto, para el desarrollo del embrión preimplantacional. Este efecto, de tan gran magnitud, además afirma los datos que muestran que el LNG tiene otros efectos aparte de los progestínicos, ya que una droga con acción similar a la progesterona no podría tener un efecto tan opuesto como lo es este.

En total coincidencia con estos datos están los resultados recientes de Wu y cols. (25) quienes, usando técnicas muy avanzadas, vieron que LNG, administrado dos días después de la ovulación es capaz de inducir, aparte de los cambios en las subunidades α -1 y α -4 de las integrinas, y de un retardo en el desarrollo endometrial, ya descritos, una disminución en el número y tamaño de las glándulas endometriales y que “los productos de secreción estaban ausentes del lumen (la cavidad) de las glándulas” (Figura 8).

Estos cuatro estudios de los grupos de Kesserü, Ugocsai Young y Wu, son coincidentes en mostrar que los contraceptivos de emergencia en base a LNG, producen intensas y prolongadas alteraciones en la función secretora del endometrio y en el pH del líquido endometrial. Se ha visto, también recientemente, que la preparación inmediata y localizada del endometrio para la implantación es efectuada por el embrión mismo, especialmente por la secreción de gónadotrofina coriónica y de, al menos, otros 20 factores que produce el embrión preimplantacional (5-7). Esta intensa actividad de síntesis y secreción de proteínas lleva a una alta demanda de energía (5). Ello se refleja en un marcado aumento del consumo de glucosa por parte del embrión humano preimplantacional (Figura 9), el que se triplica en sólo tres días (61).

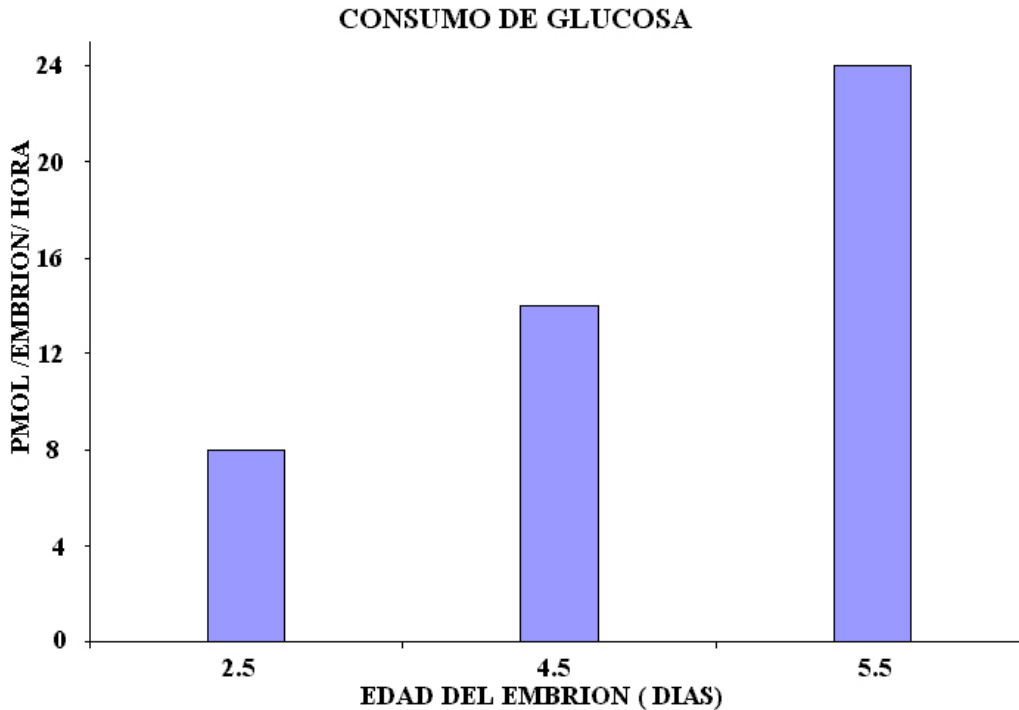


FIGURA 9

CONSUMO DE GLUCOSA POR EMBRIONES HUMANOS.

El consumo de glucosa, expresado en pmoles de glucosa consumida por embrión por hora, se midió en embriones humanos fertilizados e incubados in vitro, de las edades indicadas (Ref. 37). La implantación ocurre normalmente cuando el embrión tiene 7 días. Un picomol de glucosa equivale a $0,18 \times 10^{-9}$ gramos, ó a 0,00000018 miligramos. Por lo tanto un embrión en su 5° día de edad va a consumir ($24 \times 0,18 \times 10^{-9}$ gramos) ó $4,32 \times 10^{-9}$ gramos de glucosa por hora, y como el peso de un embrión preimplantacional puede estimarse en $1,31 \times 10^{-6}$ gramos (conociendo su diámetro de 0,13 mm y suponiendo una densidad de $1,135 \text{ g/cm}^3$), resulta que cada uno de estos embriones consume el 0,33% de su peso en glucosa cada hora. Esto puede compararse con el cerebro humano que tiene un alto metabolismo y que consume el 0,26% de su peso en glucosa por hora ($4,4 \text{ mg./100 g de peso/minuto}$) (ref. 42).

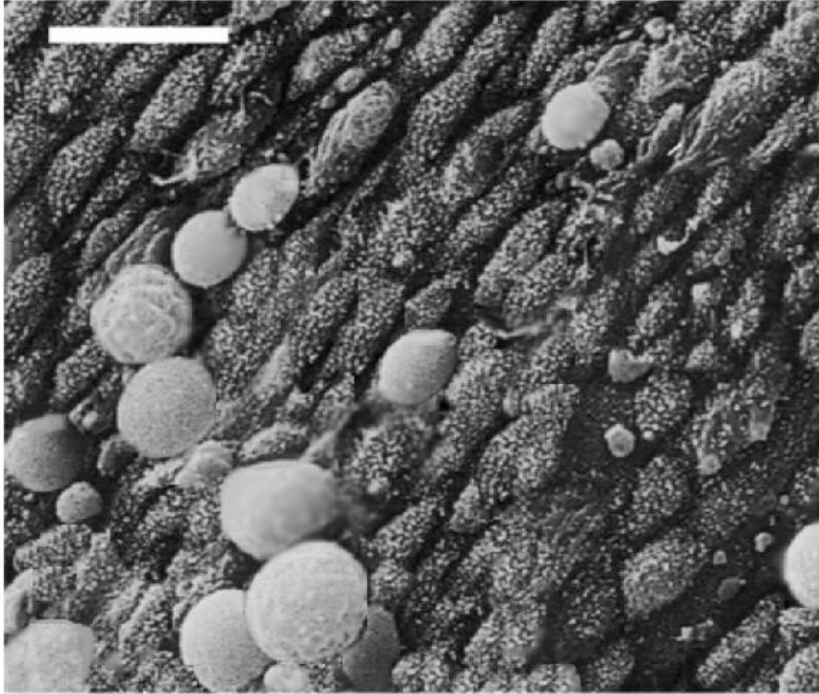


FIGURA 10

Superficie del Endometrio Normal en el Día 20 del Ciclo.

Microscopía electrónica de barrido. Nótese sobre la superficie de todas las células pequeñas irregularidades (protuberancias) que corresponden a las microvellosidades. Se observan también grandes estructuras claras, esféricas u ovoideas, los pinopodios, que son característicos de los días del ciclo correspondientes a la etapa en que puede producirse la implantación del embrión (blastocisto) o “ventana fértil”. La barra blanca indica la escala de 40 μm . Datos de Ugocsai y cols., 2002, publicados con autorización de los autores y de la editorial Elsevier.

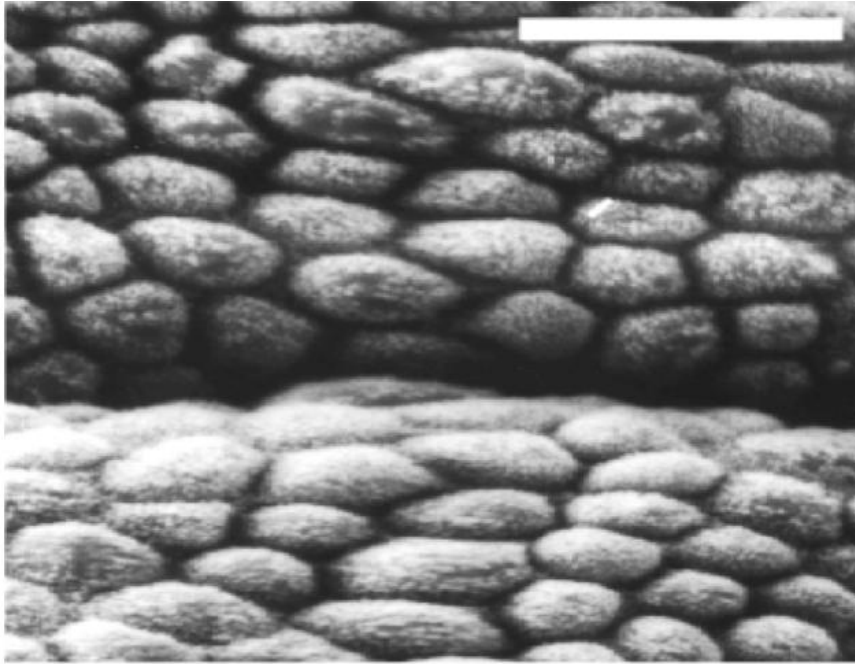


FIGURA 11

Estructura de la Superficie del Endometrio en el Día 20 del Ciclo de Paciente que Recibió LNG.

Esta paciente recibió 3,75 mg de LNG en el día 16 del ciclo y 0,75 mg en el día 17 (dosis total = 4,5 mg), cuando la droga no puede afectar la ovulación. Nótese la superficie lisa y la atrofia de las microvellosidades. Los pinopodios han desaparecido y los signos de secreción son mínimos. Microscopía electrónica de barrido. Barra indica escala de 40 μ m. De Ugocsai y cols., 2002.

Es atingente considerar también que el pH intracelular del embrión humano preimplantacional es de 7.12 (62). En el líquido uterino alcalinizado por LNG (cf. Figura 4), el pH puede llegar hasta 9.1, ó más, es decir, 100 veces más alcalino que el interior de las células del embrión. Para impedir su alcalinización intracelular, incompatible con la vida, el embrión posee un mecanismo por el cual se intercambia bicarbonato (alcalino) intracelular por cloruro (neutro) extracelular (62). Sin embargo, para que este mecanismo pueda mantenerse en el tiempo, el cloruro que entró a las células debe ser eliminado de ellas, lo que, eventualmente, implica trabajo químico, es decir, mayor consumo de energía, el cual debe mantenerse durante varios días, debido a la acción prolongada de LNG. Esto se suma a las ya altas demandas energéticas que, como vimos, tiene el embrión. Por lo demás se conoce también que un pH alcalino es capaz de detener el desarrollo de los embriones humanos y de aumentar la fragmentación de sus células (63). Es de interés también considerar que los medios de cultivo que se usan en la fertilización in vitro y que imitan la

composición del líquido tubario, tienen un pH entre 7.2 y 7.4 (64). La magnitud de estos cambios es tal que no puede concebirse que el embrión preimplantacional pueda sobrevivir en condiciones tan adversas y prolongadas (al menos 3 días de duración) y es forzoso concluir que el LNG, además de los cambios que induce en la trompa y en el endometrio, lleva a la muerte del embrión antes que pueda ocurrir la implantación.

CONCLUSIÓN

El LNG es capaz de inducir en un porcentaje importante de casos la muerte del embrión ya formado, y ese porcentaje va aumentando a medida que aumenta el intervalo entre la relación sexual y el momento de administración del LNG.

Este efecto se debe a las particulares propiedades farmacológicas del LNG, que muestran tanto una acción progestínica de la droga como una importante acción masculinizante, unida a las altas dosis en que se administra en la contracepción de emergencia.

El mecanismo por el cual el LNG induce esta acción postconcepcional, abortiva, se debe, con virtual certeza, a los grandes efectos que LNG tiene sobre el transporte del embrión preimplantacional por la trompa y sobre la función secretora del endometrio, que impiden la sobrevivida del embrión en los días que preceden a la anidación, y, por tanto, los efectos paracrinos (secreción local de señales químicas) que el embrión mismo tiene sobre la preparación local del endometrio para su implantación en él. Esto no descarta que los efectos que LNG tiene sobre el epitelio superficial del endometrio puedan interferir también con la implantación, coadyuvando así a su efecto abortivo.

Se ha afirmado también que el uso de contraceptivos de emergencia sería socialmente benéfico ya que disminuiría los abortos de niños más grandes. Los estudios efectuados, sin embargo muestran lo contrario, ya que las usuarias de estos contraceptivos tienen una tasa de abortos que es 2,8 veces la de mujeres de similar edad y actividad sexual (65, 66), lo que se atribuye a que estas usuarias son más propensas a asumir conductas de riesgo. Por ello, lejos de prevenir los abortos, los contraceptivos de emergencia además de inducirlos en los embriones preimplantacionales, también los generan en etapas más avanzadas de la gestación.

REFERENCIAS Y NOTAS

1. Los embriólogos son unánimes al definir el comienzo de un nuevo ser humano. Así, en “Embriología Médica” de Moore – Persaud (Interamericana – Mc Graw-Hill, 5^a edición, página 1) leemos: “El desarrollo humano es un proceso continuo que se inicia cuando un oocito (óvulo) de una mujer es fecundado por un espermatozoo del varón”. En la “Embriología médica” de Langman (Panamericana – Williams Wilkins, 7^a edición, pág. 3) dice: “El desarrollo de un individuo comienza con la fecundación, fenómeno por el cual el espermatozoide del varón y el ovocito de la mujer se unen para dar origen a un nuevo organismo, el cigoto”. En “Embriología Humana y Biología del Desarrollo” de B.M. Carlson (Harcourt, Mosby, 2^a edición, página 2) vemos: “El embarazo humano comienza con la fusión de un huevo y un espermatozoide”. En “Early Embryo Development” de G.M. Hartshorne y R.G. Edwards (en Reproductive Endocrinology, Surgery and Tecnology, vol. 1, E.Y. Adashi, J.A. Rock y Z. Rosenwaks (eds.), Lippincott – Raven, 1996; pág 437) se define al embrión humano como “el producto de la fertilización de un oocito humano por un espermatozoo humano, incluyendo todas las etapas desde la penetración del espermio hacia adelante”. (R.G. Edwards es conocido como el “padre” de la fertilización in vitro). En la “Embriología Médica” de J. Hib., (Interamericana-Mc Graw-Hill, 6^a edición, p. 8), podemos ver: “la fecundación es el fenómeno biológico mediante el cual se unen un espermatozoide y un óvulo para formar una nueva célula-denominada huevo o cigoto -, con la que se inicia el desarrollo embrionario, es decir, la vida de un nuevo individuo”. En “Clinical Embryology” de M. Brookes y A. Zietman, CRC Press, 1998, podemos ver: “La vida individual comienza con la concepción por la unión de gametos o células sexuales. Un espermatozoo (paterno) se fusiona con un oocito (materno) para formar un cigoto”.
2. J.P.E. Bonde, E. Ernst, T.K. Jensen, N.H. I. Hjollund, et al. Relation between semen quality and fertility: a population based study of 430 first-pregnancy planners. Lancet 352:1172 (1998).

3. V. Insler, M. Glezerman, L. Zeidel, D. Bernstein, N. Misgav. Sperm storage in the human cervix: A quantitative study. *Fertil. Steril.* 33:288 (1980).
4. R. Yanagimachi. Mammalian fertilization. En *The Physiology of Reproduction* (E. Knobil, J.D. Neill, eds.) Raven Press, N.Y. (1994), p.189.
5. G.M. Hartshorne, R.G. Edwards. Early embryo development. En *Reproductive Endocrinology, Surgery and Technology*, vol. 1 (E.Y. Adashi, J.A. Rock, Z. Rosenwaks, eds.) Lippincott – Raven, 1996 p. 437.
6. E.R. Norwitz, D.J. Schust, S.J. Fisher. Implantation and the survival of early pregnancy. *New Engl. J. Med.* 345: 1400 (2001).
7. C.L. Stewart, E.B. Cullinan. Preimplantation development of the mammalian embryo and its regulation by growth factors. *Dev. Genet.* 21:91 (1997).
8. D. Hapangama, A.F. Glasier, D.T. Baird. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 63:123 (2001).
9. M. Durand, M.C. Cravioto, E.G. Raymond et al. “Mechanism of action of levonorgestrel administration in emergency contraception”. *Contraception* 64:227 (2002)
10. H.B. Croxatto, B. Fuentealba, V. Brache et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 65:121 (2002). En este trabajo, que está bien diseñado, los datos obtenidos se interpretan en forma errónea. En primer lugar porque usan los datos “estimados” sobre la efectividad del LNG-EE de Trussell y cols. (9c) basados en estudios efectuados entre 1982 y 1999, los que dan un rango de efectividad de 56.4% a 89.3%. Sin embargo, el valor más bajo (56.4%) se refiere a embarazos reconocibles “clínicamente”, lo que no es válido cuando se trata de mecanismos de acción de fármacos, en que se debe usar todas las concepciones, que en la nomenclatura de Trussell y cols. se refiere a los embarazos que pueden ser detectados por la aparición en la orina o sangre de gonadotrofina coriónica. En

este caso, el rango se hace de 69.7% a 89.3%. Estos mismos autores (ref. 9c) tienen plena conciencia que la efectividad de LGG-EE puede aparecer como menor a lo que en realidad es, ya que en los estudios que ellos analizan hubo casos en que las mujeres ya estaban embarazadas antes de recibir el c.e., y otras que después de tomar al c.e., tienen más relaciones sexuales en el mismo ciclo. Por ello concluyeron que la efectividad verdadera es probablemente mayor que 74%. Esto se vio plenamente confirmado con el estudio de Rodríguez y cols. (31) quienes, al tomar en cuenta los factores que tienden a disminuir falsamente la efectividad, encontraron que el LNG-EE tiene una efectividad real de 87% cuando el c.e. se toma entre 12 y 120 horas después de la relación sexual.

Uno puede calcular, para los datos de Croxatto y cols. (9a), por una metodología similar a la empleada en este trabajo para el efecto antiespermático de LNG, que la eficacia de LNG-EE debida a su efecto anovulatorio es de solo 19.8% para un intervalo relación sexual – contraceptivo de emergencia de 24 hrs., y menor aun si ese intervalo aumenta.

- 10a H.B. Croxatto, V. Brache, M. Pavez 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* 70: 442 (2004).
11. C.J.C.M. Hamilton, L.C.G. Wetzels, J.L.H. Evers et al. Follicle growth curves and hormonal patterns in patients with the luteinized unruptured follicle syndrome. *Fertil. Steril.* 43:541 (1985). En este trabajo se mide, en 45 mujeres normales, el diámetro de los folículos que van a ovular, en relación con los días que faltan para la ovulación, la cual se midió directamente por ultrasonografía. Se puede así calcular que los folículos de diámetro 13, 16 y 18.5 mm. usados en la ref. 9a corresponden a 5, 3 y 2 días antes de la ovulación, respectivamente.
12. J. Trussell, G. Rodríguez, C. Ellertson. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 59:147 (1999).
12. B.-M. Landgren, E. Johannisson, A.-R. Aedo, A. Kumar, Shi Yong-en. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 39:275 (1989).

14. L. Marions, S.Z. Cekan, M. Bygdeman, K. Gemzell-Danielsson. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 69:373 (2004).
15. E. Kesserü, F. Garmendia, N. Westphal, J. Parada. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in post coital contraception. *Contraception* 10:411 (1974). (El compuesto sintético inicial era el norgestrel, mezcla de dos sustancias de igual forma pero de propiedades físicas ligeramente diferentes (isómeros), una de ellas farmacológicamente activa y la otra inactiva, las que, pasado un tiempo, lograron separarse. La forma activa se llamó inicialmente d-norgestrel, la cual es la misma que el actual levonorgestrel y sólo hubo un cambio de nomenclatura química. Algunos no han comprendido esto e incluso han llegado a modificar el título de esta publicación, poniendo DL-norgestrel en vez del original).
16. T.R. Dunson, P.D. Blumenthal, F. Alvarez, et al. Timing of onset of contraceptive effectiveness in Norplant implant users. Part I. Changes in cervical mucus. *Fertil Steril*, 69: 258 (1998).
17. E. Johansson, V. Brache, F. Alvarez et al. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Human Reprod.* 17:1472 (2002).
18. W.S.B. Yeung, P.C.N. Chiu, C.H. Wang et al. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 66:453 (2002).
19. F.C. Tinsley y D.M. Brennan. Antifertility effects of progestins in hamster. *Fertil. Steril.* 23:924 (1972).
20. W.Y. Ling, A. Robichaud, I. Zayed et al. Mode of action of DL-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil. Steril.* 32:297 (1979).
21. W.Y. Ling, W. Wrixon, L. Zayid et al. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception II Effect of postovulatory administration on

- ovarian function and endometrium. *Fertil. Steril.* 39:292 (1983).
22. E.G. Raymond, L. P. Lovely, M. Chen-Mok, M. Seppälä, R.J. Kurman, B.A. Lessey. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reprod.* 15:2351 (2000).
 23. P.G.L Lalitkumar, J. Sengupta, A.A. Karande, D. Ghosh. Placental protein 14 in endometrium during menstrual cycle and effect of early luteal phase mifepristone administration on its expression in implantation stage endometrium in the rhesus monkey. *Human Reprod.* 13:3478 (1998).
 24. Comunicación personal de B.A. Lessey (Mayo 6, 2002) y de M. Seppälä (Mayo 7, 2002) a F. Orrego.
 25. J.Wu, J. Chen, R.Xu, H. Wang et al. Effects of mifepristone and levonorgestrel on the human endometrium during periimplantation. En: P.P. Chander, P.F.A. Van Look, eds, *Sexual and Reproductive Health, Recent Advances, Future Directions.* New Age International Publ., New Delhi 2001, pp 143-148.
 26. M.-L. Swahn, P. Westlund, E. Johansson, M. Bygdeman. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obst. Gynecol. Scand.* 75: 738 (1996).
 27. L. Marions, K. Gemzell Danielsson, K. Hultén et al. Emergency contraception with Levonorgestrel and Mifepristone: Mechanism of action. *Observaciones no publicadas* (2001).
 28. G. Ugocsai, M. Rózsa, P. Ugocsai. Scanning electron microscopic (SEM) changes of endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 66:433 (2002).
 29. Comunicación personal de M. Rózsa a F. Orrego.
 30. K. Sueoka, S. Shiokawa, T. Miyazaki et al. Integrins and reproductive physiology: expression and modulation in

- fertilization, embryogenesis and implantation. *Fertil. Steril* 67: 799 (1997).
31. B.A. Lessey. Endometrial receptivity and the window of implantation. *Baillières Clin. Obst. Gynaecol.* 14 (5): 775 (2000).
 32. D.C. Young, R.D. Wiehle, S.G. Joshi, A.N. Poindexter III. Emergency contraception alters progesterone-associated endometrial protein in serum and uterine luminal fluid. *Obst. Gynecol.* 84: 266 (1994).
 33. M. Julkunen, M. Seppälä, O.A. Jänne. Complete amino acid sequence of human placental protein 14: A progesterone-regulated uterine protein homologous to β -lactoglobulins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85: 8845 (1988).
 34. S.C. Bell, J.W. Keyte, G.T. Waites. Pregnancy-associated endometrial α 2 – globulin, the major secretory protein of the luteal phase and first trimester pregnancy endometrium is not glycosylated prolactin but related to β -lactoglobulins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65: 1067 (1987).
 35. N. Okamoto, A. Uchida, K. Takakura et al. Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 26: 137 (1991).
 36. J. Rachmilewitz, G.J. Riely, M.L. Tykocinski. Placental protein 14 functions as a direct T-cell inhibitor. *Cell. Immunol.* 191:26 (1999).
 37. D. Mukhopadhyay, S. Sundereshan, C. Rao, A.A. Karande. Placental protein 14 induces apoptosis in T cells but not in monocytes. *J. Biol. Chem.* 276: 28268 (2001).
 38. H.B. Croxatto, L. Devoto, M. Durand et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 63:111 (2001).
 39. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation (WHO). Randomised controlled trial of levonorgestrel versus

the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 352:428 (1998).

40. Los datos del estudio de la Task Force (WHO, Organización Mundial de la Salud) fueron reanalizados por el mismo grupo: G. Piaggio, H. von Hertzen, D.A. Grimes, P.F.A. Van Look. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 353:721 (1999). Este reanálisis mostró que, combinando los datos obtenidos con LNG o LNG-EE en la ref. 28, y viendo las tasas de embarazo (esto es de falla de los contraceptivos) de acuerdo con el intervalo entre la relación sexual y la ingestión de las drogas, se veía un incremento progresivo de la tasa de embarazo desde 0.5%, cuando el intervalo era menor a 12 horas, hasta 4.1% si el intervalo era de entre 61 y 72 horas. Esto ha sido interpretado por algunos como debido a que LNG actúa sólo antes de la fecundación y que el embrión cuando se forma, lo que se hace más frecuente con el transcurso del tiempo, ya no es afectado por los contraceptivos de emergencia. Sin embargo, en lo que se refiere al mecanismo de acción del LNG dicha conclusión es errónea ya que, en los datos usados en el reanálisis, se han combinado los obtenidos en las mujeres que siguieron las instrucciones, es decir que tuvieron sólo una relación sexual durante el ciclo estudiado, con aquellas que tuvieron relaciones sexuales tanto antes como después del c.e.. Como era esperable, las que tuvieron de relaciones después del c.e. también tuvieron tasas más altas de embarazo. En el caso del LNG, las que que siguieron las instrucciones tuvieron un 0.8% de embarazos (5/602), y en las que no las siguieron la tasa fue el doble: 1.6% (6/372), siendo la diferencia entre ambos grupos altamente significativa (P:0.0072) (comunicación de H. von Hertzen a F. Orrego, 25-10-2001). En un trabajo posterior del mismo grupo (28e) se ve que la tasa de embarazos se cuadruplica si hay relaciones sexuales posteriores a la administración de LNG (pasa de 1,5 a 6,6%. Datos de 4098 mujeres). En el caso de LNG-EE, las diferencias entre cumplidoras y no cumplidoras la tasa se triplicó: de 1.9 % subió a 5.3%. Por ello no es válido combinar los casos de cumplidoras (sólo 5 embarazos, efectividad 89% en el caso del LNG) con las no cumplidoras, ya que representan universos estadísticos diferentes. Y este grupo de 5 representa un “número tan pequeño que los resultados no serían concluyentes” (igual comunicación

personal) en lo que se refiere a efectividad versus intervalo. Por ello en el intervalo 0-72 horas de la Figura 6 se usó la única efectividad posible de usar para LNG (89%). No es válido, por tanto, deducir de estos datos que el embrión no sea afectado por LNG.

41. K. Hamandi, N.J. Scolding. Emergency contraception and stroke. *J. Neurol.* 250: 615 (2003).
42. G. Sheffer-Mimouni, D. Pauzner et al. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception* 67:267 (2003).
43. Y. Paltieli, I. Eibschitz, G. Zizkind et al. High progesterone levels and ciliary dysfunction – A possible cause of ectopic pregnancy. *J. Assist. Reprod. Genet.* 17:103 (2000).
44. H. von Hertzen, G. Piaggio. Levonorgestrel and mifepristone in emergency contraception. *Steroids* 68:1107(2003).
45. B. Shirley, J.C. Bundren, S. McKinney. Levonorgestrel as a postcoital contraceptive. *Contraception* 52: 277 (1995).
46. R.A. Edgren, D.L. Peterson, R.C. Jones . Some progestational and antifertility effects of norgestrel. *Int. J. Fertil.* 11: 389 (1996).
47. D.V. Illingworth, R. Deanesly. Maintenance of pregnancy by synthetic progestagens in guinea-pigs ovariectomized before implantation; progesterone-binding protein and placental progesterone secretion. *J. Endocrinol.* 54:435 (1972).
48. F.C. Tinsley, D.M. Brennan. Antifertility effects of progestins in hamsters. *Fertil. Steril.* 23:924 (1972).
49. A.L. Müller, C.M. Lladós, H.B. Croxatto. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 67:415 (2003).
50. G. Ugocsai, B. Resch, A. Traub, M. Sas. Biological, microscopic and scanning electronmicroscopic investigations of the effects of Postinor / d-norgestrel / in rabbits. *Contraception* 30:153 (1984).

51. M.E. Ortiz, R.E. Ortiz, M.A. Fuentes, V.H. Parraguez, H.B. Croxatto. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Human Reprod.* 19:1352 (2004).
52. La efectividad de un contraceptivo se mide (como %) según la fórmula

$$\text{(Efectividad} = (1 - \frac{\text{N}^\circ \text{ de embarazos observados}}{\text{N}^\circ \text{ de embarazos esperados}}) \times 100),$$
 Así, por ejemplo, si el N° observado es igual al esperado, la efectividad es 0%, y si el N° observado es 0, la efectividad es 100%. El N° de embarazos esperado se calcula actualmente según las probabilidades de embarazo estimadas por Wilcox y colaboradores (ver referencia 33).
53. G. Piaggio, H. von Hertzen. Effect of delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception. FIGO Congress, Santiago, Chile 2003. Abstract FC1.5.8.
54. I. Rodrigues, F. Grou, J. Joly. Effectiveness of emergency contraceptive pills between 72 and 120 hours after unprotected sexual intercourse. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184:531 (2001).
55. J. Trussell, C. Ellertson, G. Rodríguez. The Yuzpe regimen of emergency contraception: How long after the morning after? *Obst. Gynecol.* 88:150 (1996).
56. A. J Wilcox, C.R. Weinberg, D.D. Baird. 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.* 333:1517 (1995).
- 56a. A.J. Wilcox, C.R. Weinberg, D.D. Baird. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Human Reprod.* 13:394 (1998).
57. Esta cifra se obtiene midiendo el área total de las barras de probabilidades de los datos de Wilcox (Figura 5 y referencia 33) y calculando qué porcentaje del área total (la integral) representa cada barra individual. La cifras que se obtienen son: Día 0 (ovulación): 25.2% del área total; día -1 (el

anterior a la ovulación): 23.7%; día -2 : 20.6; día -3 : 10.7%; día -4 : 12.2%; día -5 : 7.6%.

58. P.D. Darney. The androgenicity of progestins. *Am. J. Med.* 98 (Suppl. 1A): 104 s (1995).
59. B.G. Katzung *Farmacología Básica y Clínica. Manual Moderno, México 1999, pp. 766-769.*
60. W. Kuhnz, S. Beier. Comparative progestational and androgenic activity of norgestimate and levonorgestrel in the rat. *Contraception* 49:275 (1994).
- 60a R. García-Becerra, A.J. Cooney, E. Borja-Cacho et al. Comparative evaluation of androgen and progesterone receptor transcription selectivity indices of 19-nortestosterone – derived progestins. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 91:21 (2004).
61. K. Hardy, M.A.K. Hooper, A.H. Handyside et al. Non-invasive measurement of glucose and pyruvate uptake by individual human oocytes and preimplantation embryos. *Human Reprod.* 4:188 (1989).
62. K.P. Phillips, M.-C. Léveillé, P. Claman, J.M. Baltz. Intracellular pH regulation in human preimplantation embryos. *Human Reprod.* 15: 896 (2000).
63. B. Dale, Y. Menezo, J. Cohen et al. Intracellular pH regulation in the human oocyte. *Human Reprod.* 13 : 964 (1998), (En este trabajo los huevos sometidos a fertilización in vitro no son capaces de desarrollarse hasta el estado de dos células si se colocan a pH 8.0).
64. T. Rabe, T. Strowitzki, K. Diedrich. *Manual on Assisted Reproduction.* Springer, Berlin 2000, p. 413. (El pH del líquido folicular humano es 7.2-7,3, en la trompa (tuba), en cambio, no se conoce con precisión. En conejo y macaco rhesus este último pH se ha estimado entre 7.6 y 7.9).
65. D. Churchill, J. Allen, M. Pringle et al. *Consultation patterns and provision of contraception in general practice*

before teenage pregnancy: case-control study. *Brit. Med. J.* 321:486 (2000).

66. G. Falk, L. Falck, U. Hanson, I. Milsom. Young women requesting emergency contraception are, despite contraceptive counseling, a high risk group for new unintended pregnancies. *Contraception* 64:23 (2001).
67. S.S. Kety, R.B. Woodford, M.H. Harmel et al. Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. The effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma, and electroshock. *Am. J. Psychiatry* 104:765 (1948).

Agradecimientos a:

C. Barros

M. Sandoval

S. Sandoval

U. Wyneken

A. Soto

Imprenta

J.A. Arrzatoa