

ARCHIVO HISTÓRICO



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

El levonorgestrel y su mecanismo de acción

Eduardo Rodríguez Yunta M. ID.
Dr. En Biología Genética y Prof. De
Antropología Médica
Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

El levonorgestrel ha sido clasificado como anticonceptivo o contraceptivo de emergencia. La anticoncepción poscoital de emergencia se define como el uso de una droga o dispositivo que impida el embarazo después de una relación sexual en que no se uso anticonceptivo o se usó incorrectamente, para ser usados dentro de las primeras setenta y dos horas después del contacto sexual (1). Una de las razones por las que se propone el uso de la anticoncepción de emergencia es para los casos de violación. Sin embargo, la experiencia muestra que es un pequeño porcentaje el que la usa por esta causa. Las píldoras anticonceptivas que se usan para la “anticoncepción de emergencia”, conocidas popularmente como “píldoras del día después”, han estado disponibles en Europa y los Estados Unidos desde hace bastante tiempo, pero ha sido recientemente, en los últimos cinco años, que han tenido más publicidad y se ha regularizado su venta. Se trata, sobre todo, del uso de altas dosis de estrógenos y progestágenos, los mismos que se usan como anticonceptivos normales en dosis menores. En Francia y en Inglaterra recientemente se ha comenzado a vender sin receta, y se ha empezado a dar permiso a las enfermeras escolares para que la suministren a menores sin permiso paterno, con el afán de reducir el número de embarazos no deseados, que ha aumentado alarmantemente entre los adolescentes. Particularmente, hay un gran interés a nivel mundial en la comercialización del progestágeno Levonorgestrel por tener menos efectos secundarios que otras píldoras y ser altamente efectivo. Se toma en dosis de 0,75 mg dentro de 72 horas después de una relación sexual desprotegida. En Chile se ha buscado su legalización y registro como el producto farmacéutico “Postinal”. Los proponentes de este método alegan que se trata de anticoncepción y no aborto, ya que en todo caso actúan antes de la nidación o implantación, y se considera que el embarazo comienza con la nidación. El uso de esta terminología no es adecuado, pues se presta a equívocos: se podría creer que se trata de fármacos que tienen un efecto solamente anticonceptivo, cuando su efecto antinidatorio atenta contra la vida de un cigoto ya formado, teniendo en cuenta que la ciencia nos dice que la vida del ser humano comienza con la formación del cigoto y no en la implantación.

La revisión de la bibliografía médica indica un interés en conocer la tasa de eficacia contraceptiva o la magnitud de efectos indeseados y beneficiosos causados por las hormonas utilizadas para contracepción de emergencia, pero hay poco interés en conocer sobre el mecanismo de acción, particularmente si afecta a la nidación. De hecho en los países donde se ha aprobado su uso, no se protege la vida del que está por nacer, por tanto no hay una preocupación porque se ponga en peligro la vida del embrión. Sin embargo, esta es una cuestión que se debe aclarar, porque no se puede presentar un producto en el mercado como simplemente anticonceptivo cuando hay evidencias de que afecta la nidación o implantación. La inhibición de la implantación del embrión trae como resultado necesariamente su muerte.

El presente trabajo recoge lo que se sabe hasta ahora sobre el mecanismo de acción del levonorgestrel y evalúa la eficacia de su uso.

Formación del cigoto o concepción: Inicio de la vida

Toda vida de cualquier ser vivo multicelular comienza con una célula, y las diferencias específicas se hayan contenidas en la información genética que posee dicha célula inicial. En el ser humano, como en cualquier otro ser vivo que se origine por reproducción sexual, la vida comienza con la formación del cigoto por unión de dos células germinales de sexo opuesto: el espermatozoide y el ovocito, que poseen cada uno la mitad de la información genética para generar un nuevo ser humano. De tal forma que la concepción de un nuevo ser humano tiene lugar con la formación del cigoto. Esto es lo que cualquier texto de biología enseña. La unión del ADN materno y paterno forma una nueva molécula de ADN para formar un nuevo ser humano con su individualidad propia y sus genes propios. El cigoto está formado por una célula única provista de una copia maestra de genes, los cuales, además de su capacidad de replicación, son capaces de controlar, en interacción con moléculas reguladoras presentes en el cigoto, la formación del cuerpo a través de la generación de proteínas, que no solamente forman parte de la estructura del cuerpo, sino que además controlan el cómo y el dónde ocurren los procesos químicos dentro de las células del organismo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la fecundación es un proceso, no un instante, que dura de 18 a 24 horas. Para que la fecundación ocurra, el espermatozoide y el ovocito deben encontrarse, lo cual sucede si la relación sexual tiene lugar en el día que se da la ovulación o un día después de que halla tenido lugar, pues el ovocito es viable por 24 horas, o puede precederla hasta en 5 días, ya que el espermatozoide puede permanecer en las trompas esperando al ovocito. Así es que existe un rango de 6 días en que la fecundación puede tener lugar después del coito. Después de la unión del espermatozoide y el ovocito, se genera el cigoto con la formación de los pronúcleos mas- 49 El levonorgestrel y su mecanismo de acción culino y femenino, que poseen los complementos cromosómicos respectivos; y juntos restauran el número diploide de cromosomas, que hace del cigoto una célula con toda la información para convertirse en un ser humano. El núcleo del ovocito reanuda la meiosis después de la fecundación, formando el pronúcleo femenino. El núcleo del espermatozoide se descondensa y transforma en el pronúcleo masculino. Los pronúcleos femenino y masculino se mueven hacia el centro del cigoto, replicando su ADN a medida que avanzan. Al encontrarse, la envoltura nuclear se desintegra y los cromosomas se organizan en una única placa metafásica, por la que se unen las informaciones genéticas, e inmediatamente tendrá lugar la primera división celular. Después de esta unión es cuando se puede decir que comienza el desarrollo de un nuevo ser que parte de una célula original bien formada: el cigoto.

El cigoto comienza el desarrollo dividiéndose para formar primero la mórula y luego el blastocisto, que es el estado anterior a la implantación. Aunque para el desarrollo necesita de sustento y protección que se lo proporciona la implantación en el endometrio y el traspaso de moléculas desde la madre, también el blastocisto afecta al cuerpo de la madre, así le envía órdenes bioquímicas para que el cuerpo amarillo no degenere y continúe con su producción hormonal de sustento (progesterona) y al endometrio para que bloquee su sistema inmunológico y no produzca rechazo al embrión, que constituye un tejido que no le es propio. El proceso requiere la sincronía de actividades tanto del útero como del blastocisto.

Antes de la implantación, el útero sufre cambios controlados por hormonas enviadas por los ovarios y en respuesta a factores suministrados por el embrión, para facilitar la implantación y hacerlo receptivo; a su vez, el blastocisto desarrolla moléculas adhesivas para unirse al útero y proteinasas para invadir la pared del útero, controlado por su propio programa de desarrollo (2). Se han descubierto numerosas moléculas relacionadas con la adhesión, tanto en la superficie del blastocisto como en la superficie del epitelio del útero (3). De aquí en adelante la placenta redirige funciones inmunológicas, endocrinas y metabólicas maternas, que dan lugar a los cambios necesarios en el útero para continuar la gestación y establecer una vasculatura híbrida en que los trofoblastos (células especializadas de la placenta) se encuentran en contacto directo con la sangre materna para proveer nutrientes y gases (4). Antes de la implantación, el óvulo fecundado ya ha comenzado a expresar su información genética con la formación de transcritos, sin necesidad de ninguna influencia materna. Así existe evidencia de la expresión de genes que codifican receptores de factores de crecimiento (5), factores de transcripción (6) o productos que son específicos de tejidos determinados (7), incluso de genes que ya se expresan en el cigoto, como es el caso de los genes SRY y ZFY ligados al cromosoma Y relacionados con la determinación sexual (8).

Sin embargo, algunos organismos internacionales han causado confusión al señalar el comienzo de la vida del ser humano o concepción en el proceso de la implantación del llamado preembrión en el útero. Así, “The American College of Obstetrics and Gynecology” definió en 1972 que la concepción comienza con la implantación del blastocisto (estado del preembrión en el momento de la implantación) (9). También hizo la misma definición el “Committee on Medical Aspects of Human Reproduction” en respuesta a una consulta de la Organización Mundial de la Salud (10). Según esta definición, la eliminación de un embrión antes de implantarse no constituiría un aborto; sin embargo, se está faltando a la verdad científica de que la vida del ser humano comienza con la formación del cigoto.

En Chile está prohibido constitucionalmente el aborto. El tratado de San José de Costa Rica suscrito constitucionalmente por Chile reconoce el derecho a la vida como el primero y fundamental, e impone a la ley el deber de proteger la vida del que está por nacer, lo que implica la protección en todas las etapas del desarrollo desde el momento de la concepción (11). Atentar contra la vida de un embrión antes de la implantación, aborto o no, no deja de ser un atentado a la vida de un ser humano.

Mecanismo de acción del levonorgestrel

El levonorgestrel es una progestina sintética biológicamente activa, que no es efectiva después de 72 horas; por ser estructuralmente semejante a la progesterona, su mecanismo de acción tiene que ver con el desempeño de esta hormona in vivo. El levonorgestrel tiene efectos secundarios, pero son más leves que en otras formas de anticoncepción de emergencia: (12) altera el ciclo menstrual, produce náuseas, tensión mamaria, debilidad, mareo, acné, dolor de cabeza, pérdida del deseo sexual, depresión y vómito (13). Se ha demostrado que la exposición prolongada de progesterona sobre células endoteliales del endometrio incrementa la cantidad de enzimas que degradan la matriz extracelular, lo que podría producir el desmembramiento de los componentes de la membrana basal y producir rupturas de vasos sanguíneos, produciendo el sangramiento endometrial con que frecuentemente se asocia al uso de progestágenos (14). El riesgo de tromboembolia es bajo,

ya que se suministra por un período muy corto que no puede producir cambios en los factores de coagulación.

Se ha propuesto que las hormonas que se usan en anticoncepción de emergencia producen alteraciones en tres niveles: inhibiendo o alterando la ovulación, interfiriendo con la fecundación o el transporte del embrión al útero, o inhibiendo su implantación en el endometrio (15); pero no se sabe su modo exacto de acción. Hay un consenso en que actúan antes de la implantación y dependiendo del momento del ciclo menstrual en que se usa. Se aconseja que se use solo ocasionalmente, ya que al usarse repetidamente en el año, el riesgo acumulado de embarazo es mayor que con anticonceptivos orales, el dispositivo intrauterino o los métodos de barrera usados habitualmente. En el caso del levonorgestrel se han demostrado los siguientes efectos:

1. Efectos sobre la ovulación

Se ha demostrado que en algunas ocasiones, pero no siempre, levonorgestrel inhibe o retarda la ovulación al ser suministrado antes o durante el proceso de ovulación. Puede actuar interfiriendo con la maduración del óvulo o bloqueando la ovulación. La adición de levonorgestrel durante la fase folicular temprana incrementa la duración de la fase folicular e incluso en algunas ocasiones la ovulación se bloquea cuando se administra levonorgestrel en el tiempo cercano a la ovulación (16). Se ha propuesto que el levonorgestrel inhibe la ovulación actuando de forma parecida a la progesterona, ejerciendo un efecto sobre el desarrollo folicular y sobre el hipotálamo (17).

2. Efectos sobre el transporte de gametos

>Los progestágenos disminuyen la motilidad de las trompas de Falopio. Estas no realizan las contracciones que permiten el desplazamiento espermático y se altera el moco cervical, haciéndolo impermeable a los espermatozoides. También se sabe que la progesterona estimula la capacidad de movilidad de los espermatozoides, los cuales poseen receptores para esta hormona en su membrana (18), así es que es posible que el levonorgestrel interfiera con esta activación, aunque no hay evidencia. El uso de implantes que liberan gradualmente el levonorgestrel demuestran que esta afecta al mucus cervical, que llega a hacerse impenetrable a los espermatozoides a las 72 horas (19).

1. Efectos sobre la función del cuerpo lúteo

Se sabe que anomalías en la secreción de progesterona en la fase luteal están asociadas con la reducción de fertilidad. El cuerpo lúteo es el tejido que se forma en el ovario después de la ovulación y secreta progesterona, hormona necesaria para la implantación y la continuación del embarazo. Las hormonas usadas en contracepción de emergencia reducen la secreción de

hormona luteinizante y la concentración de progesterona en la fase luteal, pero no se sabe si esto es incompatible con el embarazo. Un estudio muestra que el levonorgestrel suprime la elevación de los niveles de hormona luteinizante, que induce la ovulación, pero no influye en la formación y función del cuerpo lúteo (20). Se ha demostrado en animales que el levonorgestrel inhibe la producción de progesterona por el cuerpo lúteo, debido a un mecanismo de regulación en que la presencia de progesterona inhibe su propia síntesis. El levonorgestrel sería tomado como progesterona (21).

Efectos sobre el endometrio

Se ha demostrado que hay cambios histológicos y bioquímicos en el endometrio cuando se suministran altas dosis de levonorgestrel después de la ovulación, pero puede que no sean suficientes como para impedir la implantación (22). Se ha comprobado que el uso prolongado de levonorgestrel impide la apertura de las uniones intercelulares en el endometrio, que son las que facilitan la implantación (23). Otros estudios muestran que el efecto directo sobre el endometrio es mínimo histológicamente (24). Se ha demostrado que cuando el levonorgestrel es administrada periovulatoriamente (tiempo cercano y durante la ovulación) puede no actuar afectando la ovulación y sí alargar la duración de la fase luteal, mientras que se da un nivel normal de hormona luteinizante; como se sigue impidiendo el embarazo, esto sugiere la actuación adicional de inhibir la implantación (25).

Discusión sobre el mecanismo de acción de levonorgestrel

De los mecanismos indicados, el tercero y el cuarto tienen un efecto antiimplantatorio.

La anticoncepción consiste en impedir la concepción por medio de la obstrucción de cualquiera de las fases anteriores a la fecundación. Así, alterar la movilidad de los espermatozoides e impedir la ovulación serían mecanismos anticonceptivos, no así impedir la nidación o implantación. Se considera que, para que una píldora usada para anticoncepción de emergencia sea efectiva, debe actuar no solamente antes de la fecundación, sino también impidiendo la nidación, ya que las mujeres las usan en diferentes tiempos dentro de su ciclo menstrual. Dado que la anticoncepción de emergencia se puede dar en todos los estados del ciclo menstrual, en los primeros días del ciclo puede que impida el desarrollo del folículo impidiendo la ovulación, pero a medida que se acerca el día de la ovulación, la probabilidad de que impida la ovulación es menor. La probabilidad de concebir es más alta 5 días antes de la ovulación hasta 1 día después de la ovulación, siendo la máxima probabilidad 2 días antes de la ovulación hasta el día de la ovulación, en que es del 36% (26). Si la relación sexual tiene lugar tarde en el período fértil de la mujer, alrededor del mismo tiempo o inmediatamente después de la ovulación, que ocurra la fecundación puede ser muy difícil de bloquear. Los espermatozoides alcanzan el sitio de la fecundación en menos de 1 hora, y aunque la mujer tomara la píldora inmediatamente, es casi imposible que la droga alcance una efectiva concentración a tiempo en el lugar donde la fecundación tiene lugar. Por tanto, se puede considerar como irrelevante el efecto que la píldora pueda tener sobre el transporte de gametos. El hecho de que el levonorgestrel sea efectivo en el tiempo de la ovulación indica que debe tener un efecto impidiendo la implantación. Por otra parte, la frecuencia en

que el levonorgestrel no previene el embarazo varía según el tiempo en que se toma la píldora: la frecuencia de embarazos es de un 0,4%, si la administración se produce antes de las primeras 24 horas; del 1,8%, si se administra entre las 24 y las 48 horas; y del 2,7% si se administra entre las 48 y las 72 horas (27). Cuando se compara el número de embarazos observados al usar levonorgestrel con los esperados sin tratamiento, se puede concluir que el régimen previene 85% de los embarazos, mientras que naturalmente hay una efectividad de embarazos del 36% en el período fértil. Si usando levonorgestrel a las 48 horas se producen un 2% de embarazos en el período fértil, esto contrasta con el 36% natural, lo que solo se puede explicar si existe un efecto antinidatorio, ya que en el período fértil el levonorgestrel no actuaría a tiempo para prevenir la ovulación.

Cualquier sustancia que interfiera con la síntesis, secreción o acción de la progesterona es potencialmente útil para la contracepción de emergencia. El levonorgestrel es un esteroide sintético similar a la progesterona, y parece que su modo de actuación sea interferir con la labor que tiene la progesterona in vivo. Se ha propuesto que podría unirse a los receptores de progesterona y actuar en diferentes tiempos y de forma diferente a la progesterona (28). A nivel celular, el levonorgestrel se difundiría libremente, y podría interactuar con diversas células que poseen receptores de progesterona, como el tracto reproductivo, la glándula mamaria, el hipotálamo y la pituitaria (29). La interacción en el hipotálamo podría reducir la frecuencia de emisión de la hormona liberadora de gonadotropina e impedir que se sintetizara la hormona luteinizante preovulatoria, lo que bloquearía la maduración folicular y la ovulación. Al unirse a los receptores de progesterona en el endometrio podría interferir con los cambios que la progesterona induce en el endometrio para la gestación. También se ha propuesto por estudios en animales que levonorgestrel inhibe la síntesis de progesterona por lo que esta no podría ejercer su acción; específicamente, interfiere con la actividad de 3 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa, que cataliza el último paso de la formación de progesterona (30). En todo caso, su mecanismo de acción es diferente de la mifepristona (RU 486), que se ha comprobado se une a los receptores de progesterona como antagonista, y puede hasta actuar después de la implantación, siendo capaz de expulsar a un embrión ya implantado (31), efecto que el levonorgestrel no tiene. Se sabe que la progesterona actúa antes de la ovulación en la maduración folicular y el proceso que conduce a la ovulación; parece ser responsable de inducir el transporte de los espermatozoides hacia el óvulo para la fecundación y de producir cambios estructurales que facilitan la entrada del espermatozoide en el óvulo; también influye en el transporte del cigoto a través del tubo de falopio y causa cambios en el endometrio, necesarios para la nidación y el mantenimiento del embarazo (32). La reacción acrosómica es un requisito para que el espermatozoide pase a través de la zona pelúcida, penetre el óvulo y se fusione con el mismo. La progesterona es un cofactor importante para la ocurrencia de este evento (33). Una vez ocurrida la fecundación, el cigoto impulsa el desarrollo embrionario y la diferenciación endometrial con la producción de progesterona por el cuerpo lúteo. El endometrio se hace receptivo a la implantación, ultraestructuralmente se observan cambios en las células epiteliales, como la formación de pinópodos en la membrana por unión de microvilli (34), pero no se conoce la función de estos cambios en la implantación.

Indirectamente, hay, por tanto, suficiente evidencia de que uno de los efectos del levonorgestrel sea actuar impidiendo la implantación, pero no hay prueba directa de que los

cambios inducidos en el endometrio por el levonorgestrel impidan la nidación. Se podría demostrar que ha habido fecundación pero no implantación con la detección en el suero del factor del embarazo EPF (early pregnancy factor), ya que se ha demostrado que esta molécula se forma a las 12-16 horas después de la fecundación con la función de preparar inmunológicamente al endometrio, para no rechazar al embrión que se ha de implantar y para regular su crecimiento (35). Se cree que se trata de una molécula reguladora que controla otras moléculas relacionadas con el crecimiento y el reconocimiento inmunológico, al haber sido identificada como una molécula chaperone: chaperonin 10, una proteína que pertenece a la familia de reguladores del desarrollo heat shock (36). Este tipo de experimento se podría hacer en países donde está legalizado el levonorgestrel y es práctica común su uso.

Reflexión Ética

El recurrir a la contracepción de emergencia ha sido condenado por la Academia Pontificia para la Vida³⁷ y por las conferencias episcopales de numerosos países, basado en el hecho de su actuar antinidatorio, que atenta contra la vida del embrión. Solo en el caso de que se tome la píldora algunos días antes de la ovulación podría actuar con un mecanismo de bloqueo de la ovulación y, por tanto, actuaría típicamente como anticonceptiva. No tiene el mismo valor moral realizar una anticoncepción que el aborto.

Por el aborto se elimina una vida ya iniciada y, por consiguiente es mucho más grave moralmente que la anticoncepción, que impide que se forme una vida.

Sin embargo, habría que decir que la naturaleza del acto de la anticoncepción de emergencia es diferente de la del aborto procurado. No podemos decir que la píldora del día después sea puramente anticonceptiva ni tampoco puramente abortiva. Se trata de un procedimiento químico que se encuentra en el límite del origen de la vida y puede actuar tanto antes de la fecundación como después. Inicio de la vida, cuyo momento exacto ni siquiera la ciencia puede precisar con certeza, ya que la fecundación es un proceso que dura al menos 18 horas. La probabilidad de atentar contra la vida de un óvulo ya fecundado por el uso del levonorgestrel es de un 25% (6 días de fertilidad de 28 días del ciclo menstrual), ya que en general, la mujer que recurre a este método no sabe con exactitud su actual condición de fertilidad. Si a esto añadimos que naturalmente la frecuencia de implantación en el período fértil es de un 36% y que el levonorgestrel no impide la implantación en un 2% a las 24-48 horas, tenemos que la probabilidad de atentar contra la vida del embrión queda reducida a un 8% por el uso de levonorgestrel. Espontáneamente se elimina un buen porcentaje de óvulos fecundados por dificultades en la implantación, sin que la mujer haya intervenido artificialmente y sin siquiera tener conocimiento de haber concebido. No podemos decir tampoco que la intención de la mujer al usar este método sea destruir el embrión recién concebido. La intención, en general, es impedir un embarazo no deseado, con el peligro de que en un 8% de los casos signifique atentar contra la vida del embrión.

En este caso, mayor responsabilidad habría que atribuir a una pareja que siguiera el método natural Billing y usase la contracepción de emergencia al tener relaciones sexuales en el período más fértil, ya que es precisamente en este período en que la contracepción de emergencia ejerce su efecto antinidatorio, y la probabilidad de atentar contra la vida del embrión sería mayor. El aborto provocado, en cambio, se define como la interrupción activa

y voluntaria de un embarazo ya diagnosticado. Por tanto, se trata de un acto con un mecanismo de acción y una intención diferentes de la anticoncepción de emergencia, ya que se sabe con certeza que hay un ser humano en desarrollo, y el propósito es claramente eliminarlo. No obstante, al haber peligro de eliminar embriones, el recurrir al levonorgestrel es un acto éticamente más grave que el recurrir a los métodos propiamente anticonceptivos. 37 Academia Pontificia para la Vida (Comunicado 31-10-2000). 57 El levonorgestrel y su mecanismo de acción

Desde un punto de vista ético, independientemente de que se le dé al levonorgestrel el apelativo de píldora abortiva o no, al haber peligro de atentar contra la vida del embrión es suficiente para que sea prohibida su comercialización; ello porque el Estado tiene el deber de proteger la vida desde la concepción, que es cuando comienza la vida del ser humano. No se puede aducir mayor o menor valor al ser humano según el estado de desarrollo en que se encuentre, la vida del ser humano merece ser respetada. No se trata de que una parte de la población imponga sus perspectivas valóricas a otra. El Estado faltaría a la obligación de defender sin discriminación la vida de todo ser humano si no protegiera la vida del embrión.

En todo caso, hace falta más investigación que determine con certeza los mecanismos responsables de la fecundación, implantación y de la regulación del cuerpo lúteo y cómo interfiere levonorgestrel en los mismos. No se conocen, por ejemplo, los cambios estructurales en el endometrio que son necesarios para la implantación, y si estos son afectados por el levonorgestrel. Tampoco se ha estudiado si el levonorgestrel impide la reacción acrosómica en la que la progesterona juega un papel importante, lo cual podría considerarse un efecto anticonceptivo. 58 Eduardo Rodríguez Yunta

Bibliografías

1 Ver Glasier, A., "Emergency Postcoital Contraception", *The New England Journal of Medicine* 337 (1997): 1058.

2 Ver Tabibzadeh, S., Babaknia, A. "The Signals and Molecular Pathways Involved in Implantation, a Symbiotic Interaction between Blastocyst and Endometrium Involving Adhesion and Tissue Invasion", *Human Reproduction* 10 (1995): 1579-1602; J. C. Cross, Z. Werb, and S. J. Fisher, "Implantation and the Placenta: Key Pieces of the Development Puzzle," *Science*, 266 (1994): 1508-1518, pp. 1510-1513; B. A. Lessey, "The Role of the Endometrium During Embryo Implantation", *Human Reproduction Suppl.* 6 (2000): 39-50.

3 Ver Kimber, S. J., "molecular Interactions at the Maternal-Embryonic Interface During the Early Phase of Implantation", *Seminars Reproductive Medicine* 18 (2000): 91-96; M. Thie, R. Rospel, W. Dettmann, M. Benoit, M. Ludwig, H. E. Gaub, H. W. Denker, "Interactions between Trophoblast and Uterine Epithelium: Monitoring of Adhesive Forces", *Human Reproduction* 13 (1998): 3211-3219. 4 Cross, J. C., Werb, Z., and Fisher, S. J., "Implantation and the Placenta: Key Pieces of the Development Puzzle," *Science*, 266 (1994): 1508-1518, pp. 1514-1516. 50 Eduardo Rodríguez Yunta

5 Ver Sharkey M.; Dellow, K.; Blayney M.; Macnamee M.; Charnock-Jones S.; Smith S. K., "Stage- Specific Expression of Cytokine and Receptor Messenger Ribonucleic Acids in Human Preimplantation Embryos", *Biological Reproduction* 53 (1995): 974-981.

6 Ver Hansis, C.; Grifo, J. A.; Krey L. C., "Oct.-4 Expression in Inner Cell Mass and Trophoectoderm of Human Blastocysts", *Molecular Human Reproduction* 6 (2000): 999-1004.

7 Ver Adjaye, J.; Daniels, R.; Monk, M., "The Construction of cDNA Libraries from Human Single Preimplantation Embryos and their Use in the Study of Gene Expression during Development", *Journal of Assisted Reproduction Genetics* 15 (1998): 344-348; R. Daniels, S. Lowell, V. Bolton, M. Monk, "Transcription of Tissue-Specific Genes in Human Preimplantation Embryos", *Human Reproduction* 12 (1997): 2251-2256.

8 Ver Ao, A.; Erickson, R. P. ;Winston, R. M.; Handyside, A. H. "Transcription of Paternal Y-Linked Genes in the Human Zygote as Early as the Pronucleate Stage",

9 American College of Obstetrics and Gynecology, *Obstetric-Gynecology Terminology* (1972).

10 Ver Tatum, H. J.; Connell, E. B., "A Decade of Intrauterine Contraception: 1976 to 1986", *Fertility and Sterility* 46 (1986): 186.

11 Decreto 873 Ministerio de Relaciones Exteriores (1991).

12 Ho, P. C., y Kwan, M. S. W., "A Prospective Randomized Comparison of Levonorgestrel with the Yuzpe Regimen in Post-coital Contraception", *Human Reproduction* 8 (1995): 389-392; World Health Organization, "Randomized Controlled Trial of Levonorgestrel versus the Yuzpe Regimen of Combined Oral Contraceptives for Emergency Contraception", *The Lancet* 352 (1998): 428-433.

13 Ver United Nations Development Programme/ United Nations Population Fund/ World Health Organization/ World Bank Special Programme of Research Training in Human Reproduction, Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation. "Efficacy and side Effects of Immediate Postcoital Levonorgestrel Used Repeatedly for Contraception", *Contraception* 61 (2000): 303-308.

14 Ver Rodríguez-Manzanaque, J. C., Graubert, M.; Iruela-Arispe, M. L.; "Endothelial Cell Dysfunction Following Prolonged Activation of Progesterone Receptor", *Human Reproduction Suppl* 3 (2000): 39-47; Vincent, A. J., Salamonsen, L. A., "The Role of Matrix Metalloproteinases and Leukocytes in Abnormal Uterine Bleeding Associated with Progestin-only Contraceptives", *Human Reproduction Suppl* 3 (2000): 135-143.

15 Ver Glasier, A., "Emergency Postcoital Contraception", *The New England Journal of Medicine* 337 (1997): 1058- 1064.

- 16 Ver von Hertzen, H., y Van Look, P. F. A., "Research on New Methods of Emergency Contraception", *International Family Planning Perspectives* 22 (1996): 62-68.
- 17 Ver Heikinheimo O., Gordon, K., Williams, R. F., Hodgen, G. D., "Inhibition of Ovulation by Progestin Analogs (Agonist vs Antagonists). Preliminary Evidence for Different Sites and Mechanism of Actions", *Contraception* 53 (1996): 55-64.
- 18 Ver Contreras, H. R., Llanos, M. N., "Detection of Progesterone Receptors in Human Spermatozoa and their Correlation with Morphological and Functional Properties", *International Journal of Andrology* 24 (2001): 246-252.
- 19 Ver Dunson, T. R., Blumenthal, P. D., Alvarez, F., Bracke, V., Cochon, L., Dalberth, B., Glover, L., Remsburg, R., Vu, K., Katz, D., "Timing of Onset of Contraceptive Effectiveness in Norplant Implant Users. Part I. Changes in cervical Mucus", *Fertility Sterility* 69 (1998): 258-266.
- 20 Ver von Hertzen, H., y Van Look, P. F. A., "Research on New Methods of Emergency Contraception", *International Family Planning Perspectives* 22 (1996): 62-68.
- 21 Ver Telleria, C. M., Carrizo, D. G., Deis, R. P., "Levonorgestrel Inhibits Luteinizing Hormonestimulated Progesterone Production in Rat Luteal Cells", *Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology* 50 (1994): 161-166.
- 22 Ver Landgren, B. M., Johannisson, E., Aedo, A. R., Kumar, A., Shi, Y. E., "The Effect of Levonorgestrel Administered in Large Doses at Different Stages of the Cycle on ovarian Function and Endometrial Morphology", *Contraception* 39 (1989):275-289; Wang, J. D. Wu J. C. *Proceeding of the International Conference on Reproductive Health* (1998, Mursbai, India): 15-19.
- 23 Ver Pakarinen, P. I., Lahteemaki, P., Lehtonen, E., Reima I., "The Ultrastructure of Human Endometrium is Altered by Administration of Intrauterine Levonorgestrel", *Human Reproduction* 13 (1998): 1846-1853.
- 24 Ver Swahn, M. L., Westlund, P., Johannisson, E., Bygdeman, M., "Effect of Post-coital Contraceptive Methods on the Endometrium and the Menstrual Cycle", *Acta Obstetrics Gynecology Scandinavian* 75 (1996): 738-744.
- 25 Ver Hapangama, D., Glasier, A. F., Baird, D. T., "The Effects of Peri-ovulatory Administration of Levonorgestrel on the Menstrual Cycle", *Contraception* 63 (2001): 123-129.
- 26 Ver Wilcox, A. J., "Incidence of Early Loss of Pregnancy," *New England Journal of Medicine* 319 (1988): 189-194.
- 27 Ver Gillebaud, J., "Time for Emergency Contraception with Levonorgestrel Alone", *Lancet* 352 (1998): 416-417; World Health Organization, "Randomized Controlled Trial of

Levonorgestrel versus the Yuzpe Regimen of Combined Oral Contraceptives for Emergency Contraception”, *The Lancet* 352 (1998): 428-433.

28 Ver von Hertzen, H., y Van Look, P. F. A., “Research on New Methods of Emergency Contraception”, *International Family Planning Perspectives* 22 (1996): 62-68.

29 Ver Lemus, A. E., Vilchis, F., Damsky, R., Chávez, B. A., García, G. A., Grillasca, I., Pérez- Palacios, G., “Mechanism of Action of Levonorgestrel: In Vitro Metabolism and Specific Interactions with Steroid Receptors in Target Organs”, *Journal Steroid Biochemical Molecular Biology* 41 (1992): 881-890.

30 Ver Telleria, C.M., Carrizo, D.G., Deis R.P. “Levonorgestrel inhibits luteinizing hormone - stimulated progesterone production in rat luteal cell”. *Journal of Steroid Biochemistry Molecular Biology* 50 (1994) = 161-166.

31 Ver Von Look, P. F. A., von Hertzen, H., “Emergency Contraception”, *British Medical Bulletin* 49 (1993): 158-170.

32 Ver Chabbert Buffet, N., Djakoure, C., Maitre, S. C., Bouchard, P., “Regulation of the Human Menstrual Cycle”, *Neuroendocrinology* 19 (1998): 151-186, Mahesh, V. B., Brann, D. W., Hendry, L. B., “Diverse Modes of Action of Progesterone and its Metabolites”, *Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology* 56 (1996): 209-219

33 Ver Patrat, C., Serres C., Jouannet, P., “The Acrosome Reaction in Human Spermatozoa”, *Biol. Cell* 92 (2000): 255-266.

34 Ver Nikas, G., “Endometrial Receptivity: Changes in Cell-Surface Morphology”, *Seminars Reproductive Medicine* 18 (2000): 229-235.

35 Ver Fan, X. G., Zheng, Z. Q., “A Study of Early Pregnancy Factor Activity in Preimplantation”, *American Journal Reproductive Immunology* 37 (1997): 359-364.

36 Ver Cavanagh, A. C., “Identification of Early Pregnancy Factor as Chaperonin 10: Implications for Understanding its Role”, *Review Reproduction* 1 (1996): 28-32.