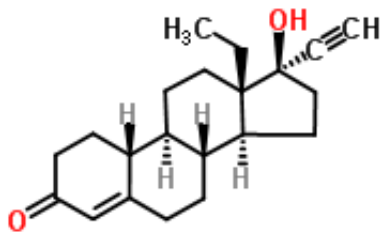

Resumen
Para las paciente y médicos que creen que la persona humana comienza su existencia con la fertilización, los métodos de planificación familiar que actúan interrumpiendo el desarrollo embrionario en sus primeras etapas no son éticamente aceptables. Ante la pregunta de una mujer de si el levonorgestrel actúa impidiendo el desarrollo de un embrión los médicos tenemos la obligación de estar informados. Para esto hemos revisado la literatura y presentamos un resumen y análisis de cada uno de los trabajos referentes a los mecanismos de acción del levonorgestrel en contracepción de emergencia. Hemos incluido tres trabajos clínicos sobre efectividades clínicas de levonorgestrel y del régimen de Yuzpe que consideramos importantes en la discusión del tema y para ayudar a los médicos a formarse su propia opinión. Concluimos que no es posible descartar con seguridad razonablemente, que existe un mecanismo postfertilización.

Palabras claves: Contracepción de emergencia

Summary

For patients and physicians who believe that human life begins at fertilization, a method of birth control that has the potential for interrupting development after fertilization may not be acceptable. Doctors must be informed to answer the patient´s question: does emergency contraception act by destroying a recently formed embryo? To assess this possibility in regard to levonorgestrel as an emergency contraceptive we present a brief abstract and critic analysis of each of those papers that are actually -up to july 2002- considered in the discussion about the mechanisms of action of levonorgestrel. We included three aditional papers about clinical effectiveness in regard to levonorgestrel and Yuzpe regimen that we considered important to help the physicians in making their own decision. We concluded a postfertilization effect cannot be excluded with certainty.

Key words: Emergency contraception

Introducción

El mecanismo de acción de los métodos orales de contracepción de emergencia (CE) es un tema en estudio. En general se ha postulado la anovulación, el efecto en el moco cervical así como el efecto en los espermatozoides depositados en el tracto genital femenino, y el efecto a nivel de endometrio. Otros mecanismos posibles son el impedimento de la fertilización y la destrucción del embrión. De existir una acción postertilización, que altere o detenga el desarrollo del embrión humano en la primera semana del desarrollo, ésto pudiera significar un cambio en la decisión de utilizar o no el método de parte de pacientes que tienen reparos éticos, filosóficos o religiosos frente a esta posibilidad. Entre los derechos de las pacientes se encuentra el de consentimiento informado, esto implica que la paciente toma una decisión libre y para que lo sea es necesario que sea verdaderamente informada. La manera que tiene la paciente de informarse es primariamente a través de los médicos y sobre todo de su médico tratante. Los médicos tenemos que responder al requerimiento de la paciente, muchas veces explícito, de no hacerla partícipe de acciones que no desea. Ante la pregunta "¿es la contracepción de emergencia abortiva?" lo que equivale para un gran número de pacientes en nuestro país a si hay o no un mecanismo de acción post fertilización, el médico debe responder teniendo conocimiento de la información que hay -y que no hay- basándose en las evidencias que existen actualmente respecto al tema. En los textos clásicos de ginecología no hay información acuciosa de los mecanismos de acción de la CE hormonal, constituida principalmente por el método de Yuzpe (asociación de etinilestradiol y levonorgestrel) y levonorgestrel exclusivo. Las revisiones en la literatura suelen referirse a la contracepción en general y no analizan específica y críticamente el uso de levonorgestrel exclusivo. Hemos querido revisar la literatura actual, respecto del levonorgestrel exclusivo ya que ha sido éste -y no la combinación con estrógenos- el que se ha propuesto en nuestro país para su comercialización y sobre el cual se hace necesario que estemos informados. Existen dos maneras en que se puede intentar una aproximación a los mecanismos de acción de los contraceptivos en general. La primera es el estudio experimental de los fármacos, tanto en animales como en humanos, de sus propiedades farmacológicas y de sus efectos fisiológicos. Una segunda manera es en base a las efectividades clínicas, es decir cuántas mujeres se embarazan no obstante el uso del contraceptivo. La medición de las tasas de embarazo en poblaciones usuarias de contracepción de emergencia es particularmente difícil ya que su uso se plantea en la eventualidad de una relación sexual no planificada luego de la cual se requiere con "urgencia" evitar un eventual embarazo clínico. En este trabajo se expondrán las evidencias clínicas y experimentales en una forma algo más extensa que lo usual en una revisión bibliográfica, con la finalidad de que el médico pueda formarse una idea propia y que la opinión que hemos creído necesario de todas maneras exponer, le sea de ayuda para formarse una idea final que sirva de base para enfrentar y responder la pregunta que muy probablemente nos formularán tarde o temprano las pacientes durante nuestra práctica profesional: ¿es o no abortivo?

La efectividad teórica o biológica, es aquella que depende de los embarazos ocurridos como falla intrínseca del método; es decir que los embarazos ocurridos

durante la utilización de la técnica por parejas en condiciones ideales son atribuibles a la técnica misma, a diferencia de la efectividad clínica que incluye los embarazos como consecuencia de errores del usuario (1). La posibilidad de embarazo va a depender también del día del ciclo menstrual en que ocurrió la relación. Basados en estudio de Wilcox (2, 3) se determinó la probabilidad de embarazo de cada día de una denominada ventana fértil. Esta ventana fértil es un período de seis días en el transcurso del ciclo menstrual que concluye el día de la ovulación, y en la cual hay un 8% de embarazos luego de reacciones sexuales el primer día, llegando progresivamente a un 36% de embarazos si la relación ocurre el día de la ovulación. Estas cifras han sido utilizadas para obtener el porcentaje de embarazos que se evita cuando se utiliza la CE, según si el coito ocurrió durante la ventana fértil. Se obtiene de esta manera el porcentaje de efectividad real (embarazos esperados - embarazos observados / embarazos esperados x 100). Este cálculo representa de manera más adecuada la efectividad teórica o biológica y por lo tanto se utiliza en el análisis del mecanismo de acción de los CE.

Objetivo

Nuestro objetivo es revisar en general los datos existentes en la literatura sobre los mecanismos de acción de levonorgestrel (LNG) exclusivo (dos dosis de 750 mg con 12 horas de intervalo) utilizado como contracepción de emergencia (CE) hasta 72 horas después de una relación sexual única en un período del ciclo considerado como de riesgo. Esto último corresponde a un lapso de 6 días que concluye con el día estimado de ovulación. Nos interesa en particular si es posible descartar el efecto postfertilización.

Material y método

Se revisó la literatura relacionada con los efectos clínicos y mecanismos de acción de LNG en el aparato reproductor femenino mediante búsqueda en MEDLINE hasta julio de 2002 encontrándose tres tipos de publicaciones con respecto a la CE en general y a la de LNG en particular: 1) trabajos que aportan evidencia experimental en primates (no humanos y humanos) respecto de LNG, que hemos catalogado como evidencia "directa"; 2) publicaciones de diseño clínico que hemos catalogado como evidencia clínica "indirecta" referidos a método de Yuzpe y LNG y 3) trabajos de revisión sobre los mecanismos de acción de la contracepción de emergencia que pueden ser catalogados como "opinión de expertos". Describiremos los trabajos experimentales encontrados respecto de levonorgestrel exclusivo y tres trabajos clínicos seleccionados -respecto de Yuzpe y LNG exclusivo que nos parecen importantes: el estudio realizado por el grupo de la OMS en relación a efectividad clínica de ambos métodos de CE, un estudio sobre utilización de Yuzpe hasta cinco días después de la relación sexual y un análisis estadístico que agrupa varios trabajos referidos también al método de Yuzpe. Hemos denominado como "efecto postfertilización" cualquier acción en el aparato reproductor femenino que interfiriendo antes, durante o después de la ovulación tenga como resultado la incapacidad de un embrión para anidarse adecuadamente

durante la primera semana de su desarrollo. Las efectividades cruda clínica y cruda teórica se basan, la primera, en los embarazos ocurridos en un grupo de estudio de mujeres que cumplen con los criterios generales de inclusión y, la segunda, en los subgrupos que cumplen con las normas consideradas como ideales para el uso correcto de la CE (ciclos regulares, FUR conocida, un solo coito, toma adecuada de los fármacos). Hemos denominado efectividad clínica y teórica reales, las que se basan en el cálculo de los embarazos que se evitan -tomado en cuenta el día del ciclo en que ocurrió la relación sexual- con el uso incorrecto y correcto respectivamente de la CE.

Resultados

Evidencia experimental: No hay trabajos de tipo experimental con LNG exclusivo en primates no humanos. Los trabajos de tipo experimental en humanos de los que disponemos en la literatura se describen a continuación.

Moggia (1974), propone por primera vez que el mecanismo de acción se debe a cambios endometriales que previenen la implantación. Como parte de un trabajo de diseño clínico, en que compara la efectividad clínica de acetato de quingestenol 1,5 mg y D-norgestrel 0,350 mg, administrados una hora después de cada coito (uno o más coitos), se realizan biopsias de endometrio a 92 usuarias de D-norgestrel. En 45 y 47 mujeres la biopsia se efectuó antes o después del día 14 del ciclo respectivamente. En sólo 8 y 6 casos, del primero y el último grupo respectivamente, las biopsias fueron normales. En el resto de los casos -en ambos grupos- la biopsia arrojó un endometrio secretor irregular. Las pacientes habían recibido entre 6 y 10 dosis en el ciclo de estudio. El autor concluye que este efecto endometrial contribuye a la efectividad clínica del método.

Kesseru (1974) (5) en un estudio de corte experimental en el que monitoriza diariamente niveles de LH plasmático (por radioinmunoanálisis) y pregnanediol urinario dos veces en el ciclo, en etapa folicular y secretora. Analiza la calidad del moco (cristalización, elasticidad y test postcoital), número de espermios y pH intrauterino. Compara en cada mujer un ciclo sin tratamiento previo a un ciclo de tratamiento que consiste en administrar D-norgestrel 0,4 mg ya sea en días planificados del ciclo (11 mujeres) o bien utilizando una dosis después de cada uno de los coitos durante el ciclo estudiado (9 mujeres que reciben entre 5 y 12 dosis). En el grupo en que se administra planificadamente entre una y dos dosis (día 6, días 6 y 10), 4 de 8 mujeres tienen alza de LH, llamándoles la atención una elevación posterior mantenida de la LH basal en todas ellas. Otras tres pacientes que reciben entre 3 y 4 dosis (días 6, 10, 14, o además el 18) la LH mostró alzas poco pronunciadas. En todas las pacientes tratadas (ambos grupos) hubo alza de pregnanediol urinario durante la fase lútea, aunque la media de los niveles alcanzados fue menor que en los casos controles. El descenso de la cantidad media de pregnanediol secretada en la fase lútea es significativamente menor a partir de la ingesta de 4 a 7 dosis. El análisis de las características del moco y el porcentaje de espermios intrauterinos se miden a las 3, 4, 7, 9 y 10 horas después

de ingerido una dosis de 400 mg de d-Norgestrel inmediatamente después del coito en etapa supuestamente ovulatoria en 98 ciclos, incluyendo 13 ciclos controles. El moco cervical comienza a alterarse a las 3 horas de tomado el fármaco y a las 9 horas se establece el nivel más bajo de cristalización y estiramiento. El test postcoital se altera significativamente a las 9 horas. Los espermatozoides se recuperan mediante una técnica descrita por el autor en un trabajo previo. El porcentaje de pacientes con un test positivo (presencia de espermatozoides intrauterinos) baja de 85% en los controles a 75% a las 3 horas y a un 20% de los exámenes positivos a las 4 horas; el número de espermatozoides por campo de visión con lupa disminuye de 4 en los controles, a 2,1 a las 3 horas y a 1,5 a las 4 horas. De ahí en adelante el porcentaje de mujeres con espermatozoides intrauterinos es menor del 10% y el número de espermatozoides en estos casos es menor de 1. El pH intrauterino se toma en 108 ocasiones en distintas etapas del ciclo y entre 2 horas y 20 días después de administrado el fármaco. En los controles el pH no sobrepasa 8,8 y no hay variaciones según la etapa del ciclo. A las 5 horas todos los casos tratados presentan alcalinización marcada (pH mayor de 8,8) que dura 48 horas. A los 6 días de la mayoría vuelve a estar por debajo de 8,8.

Spona (1975) (6), estudia 6 ciclos de 6 mujeres administrando en cada uno de ellos: una dosis de 400 mg el día 12 del ciclo, dos dosis los días 10 y 12 del ciclo, tres dosis los días 8, 10 y 12 del ciclo, dos dosis el día 2 y 4 después del alza de LH y tres dosis los días 2,4 y 6 de la fase secretora en dos mujeres o ciclos. Estudia efecto a nivel del moco cervical, aspecto y elasticidad y mide diariamente niveles plasmáticos por radio inmunoanálisis de LH, 17b estradiol y progesterona. En los tres ciclos en que se dan una o varias dosis después del pico de LH no hay variaciones en los niveles hormonales ni en las características del moco. En los casos en que se dieron en etapa supuestamente folicular aunque no se detecta pico normal de LH, se observan niveles altos de estradiol y progesterona plasmática, así como curvas bifásicas de temperatura basal que sugieren ovulación en todos los casos. En un caso, luego de la tercera dosis (días 8, 10 y 12 del ciclo) ocurre sangramiento endometrial de cinco días durante la fase luteal.

Landgren (1989) (7) realiza un trabajo de diseño también experimental. Estudia 3 ciclos en cada mujer, dos ciclos de control -el primero y el último- en que no se administra droga y el segundo que se administra 4 dosis de 0,75 mg de LNG con intervalo de 48 horas a cuatro grupos de mujeres. Cada grupo corresponde a una etapa del ciclo: días 2, 4, 6, 8 (grupo 1, fase folicular, 17 mujeres), días 9, 11, 13, 15 y días 11, 12, 16, 19 (grupos 2 y 3, ambos considerados como fase periovulatoria, 17 y 18 mujeres) y días 16, 18, 20, 22 (grupo 4, fase lútea, 19 mujeres). Mide niveles plasmáticos de FSH, estradiol y progesterona 3 veces a la semana y según los niveles de estos últimos establece -mediante una clasificación previamente establecida- la actividad ovulatoria normal, ausente o lúteo deficiente. Los ciclos tratados del grupo 1 se alargaron significativamente, a expensas de la fase folicular, hecho que estuvo en relación con la actividad ovárica que fue ovulatoria en todos los casos. En los grupos 2 y 3, hubo actividad

ovulatoria considerada como normal en 41% (7/17) y 39% (7/18) respectivamente; la actividad ovulatoria fue considerada como anormal o lúteo deficiente en 41% (7/17) y 33% (6/18) respectivamente. Un 17% (3/17) del grupo 2 y el 28% (5/18) del grupo 3 fueron considerados ciclos anovulatorios. El largo de los ciclos se alteró en forma no significativa según la actividad ovulatoria. En el último grupo, no hubo alteración en la longitud del ciclo. Los autores efectuaron biopsias endometriales el día 20 a 22 en 4 a 5 mujeres de cada grupo. En el primer ciclo de control de estas mujeres, todos los endometrios eran secretores y todas las mujeres ovulatorias. En los ciclos tratados hubo sólo una biopsia de endometrio secretor, el resto corresponde a endometrios proliferativos, secretores irregulares, secretores tempranos, o de descamación. En el primer grupo (4 mujeres) todas las biopsias corresponden a endometrio proliferativo. De 10 biopsias del segundo y tercer grupo hay 6 secretores irregulares, 3 proliferativos y uno de descamación. En el grupo 4 hay 1 endometrio secretor temprano. Hubo cambios morfométricos estadísticamente significativos: en el grupo 1, descenso del número de glándulas y en el grupo 2 descenso del número y diámetro de las glándulas endometriales. El otro parámetro morfométrico estudiado fue altura del epitelio glandular que se encontró disminuido en el grupo 3, aunque sin significación estadística. En las biopsias tomadas en el grupo 4 no hay modificaciones morfométricas.

Hapangama (2000) (8) efectúa un estudio experimental con LNG en las dosis y lapsos que se utilizan en anticoncepción de emergencia actual. Se pretende observar el efecto de LNG administrado antes del pico ovulatorio de LH y determinar si se inhibe o no, o si se retrasa. Se utiliza monitor urinario para pesquisar el aumento significativo de LH urinario y estrona (lo que identifica el comienzo del período fértil) y el alza o pico de LH (ovulatorio) y se obtienen muestras diarias de orina, durante todo el período de estudio de pregnangediol, glucurónido de estrona y LH. El diseño es randomizado, prospectivo y doble ciego; se administran dos dosis de 1 NG 0,75 mg cada 12 horas en período preovulatorio. Se estudian 48 ciclos en 12 mujeres, cada una con un ciclo control, seguido de un primer ciclo de tratamiento, seguido de un segundo ciclo de tratamiento que en realidad es de "lavado" con placebo, y finalmente un tercer ciclo de tratamiento. Se asignan 6 mujeres, en forma randomizada para recibir LNG o placebo en el primer o tercer ciclo de tratamiento. Esto hace que se cuenta con 12 ciclos de LNG, 6 en el primer ciclo y 6 en el tercero. El monitor arrojó resultados ambiguos (de 0 a 8 días de alza mantenida de LH) haciéndolo no apto para predecir LH -2 de manera que para el tercer ciclo de tratamiento se calculó en forma retrospectiva- promediando los días del alza en el ciclo control y en los dos ciclos placebo. El LNG se administró dos días antes del día estimado de pico de LH. A los 5-7 días después del tratamiento se tomó muestra para progesterona en sangre. Se pudo corroborar -mediante la medición diaria urinaria de LH analizada a posteriori- que la administración del fármaco se realizó antes de cualquier alza significativa de LH. En 4 de 12 ciclos estudiados, el ciclo se alarga significativamente (más de cinco días) asociado a un pico de LH diferido en 7 a 16 días (ciclos considerados como ovulatorios por el patrón hormonal secretor posterior al alza) y todas presentaron sangramiento en forma de goteo 2 a 3 días después de tomada la droga. En los

restantes 8 ciclos (66%) hay pico de LH y la duración del ciclo no se altera. La duración de la fase luteal se acorta significativamente en todos los ciclos estudiados (los doce ciclos). En los ciclos considerados como ovulatorios -no alterados por la administración de LNG- la cantidad total de LH secretado durante la fase luteal es significativamente menor que en los controles y no sí en los ciclos en que se difirió la ovulación. De las 7 mujeres con ciclos ovulatorios no diferidos, 5 mujeres tomaron el LNG 1 día antes del alza de LH, una mujer lo hizo 5 días antes y 1 el mismo día del alza; una de las mujeres de este grupo, tuvo alza de LH dos días después de ingerido el fármaco, sin embargo, la cantidad de pregnanediol no fue normal, considerándose el ciclo como anovulatorio. La cantidad de pregnanediol secretora durante la etapa secretora es normal en los otros 11 ciclos. En las 4 que difirieron el pico de LH el fármaco fue ingerido dentro de los 3 días previos al día estimado de alza de LH.

Wu Jie (2001) (9) examina y compara el efecto en el endometrio del levonorgestrel (750 mg con un intervalo de 12 horas) y de mifepristone (una sola dosis de 10 mg) administrados dos días antes (LH-2) o dos días después (LH+2) de la ovulación en biopsias endometriales tomadas en el día séptimo (LH+7) después de la ovulación. La ovulación es determinada mediante ecografía transvaginal en 30 mujeres en quienes se realiza biopsia de endometrio en un ciclo control y en un ciclo de tratamiento. Se asignan 30 mujeres a cuatro grupos al azar que reciben LNG o mifepristona en LH-2 y LH+2. Mediante inmunohistoquímica se analiza la presencia de las subunidades a1 y a4 de integrinas, receptores esteroidales, leukaemia inhibiting factor (LIF) y dolichos biflorus agglutinin (DBA), en todas las biopsias endometriales efectuadas en el día LH +7. Respecto del LNG describen un retraso del desarrollo endometrial en los casos en que se administró LNG en LH+2 y concluyen que hay una disminución de la expresión de ambas subunidades a1 y a4 y de DBA en los casos en que se administra LNG (el grupo total LH-2 y LH+2). El LNG no tendría efecto en la expresión de receptores de Progesterona. En esta publicación no se describe claramente el número de ciclos o mujeres incluidas en los análisis, en las descripciones anatomopatológicas, y si hubo o no medición de niveles de LH.

Durand (2001) (10) estudia la acción de LNG (dos dosis de 0,75 mg en un lapso de 12 horas) determinando LH urinario y plasmático, ovulación mediante seguimiento folicular ecográfico, los niveles diarios de estradiol y progesterona plasmática y biopsias endometriales en el día LH +9. Los niveles hormonales de E2 y P se analizan midiendo el área bajo la curva (mide producción total hormonal durante el período) y la biopsia endometrial analiza si hay atraso en la maduración y las características morfométricas del endometrio. Se consideran endometrios no concordantes con el día del alza de LH (urinaria y/o plasmático) aquellos que tienen 3 días o más de diferencia en base a criterios clásicos de datación (Noyes, Hendrickson). Se analiza también la duración del ciclo, de la etapa folicular y de la fase lútea. En 45 mujeres -con un ciclo previo de control, sin tratamiento, todos ovulatorios- distribuidas en forma randomizada, se analizan cuatro grupos (un ciclo en cada mujer) según el momento de administración del fármaco en el ciclo: grupo

A: día 10 del ciclo, 15 ciclos; B: día del alza de LH (urinaria y/o plasmática) 11 ciclos; C: en LH +2, 11 ciclos y finalmente el grupo D, 8 ciclos en los cuales se dio dos a cuatro días antes de la ovulación (LH -2 a -4). En el grupo A y D ovulan 3 (en forma diferida) y 8 mujeres, respectivamente, en los grupos C y B ovulan todas las mujeres. Todas las ovulaciones se confirman ecográficamente. En el grupo A en los 12 ciclos anovulatorios ocurre descamación endometrial entre 4 a 11 días después de administrado el LNG. Los niveles de progesterona (área bajo la curva de los primeros nueve días después del alza de LH) son semejantes a los controles en los grupos B y C, bajos en los tres ciclos ovulatorios del grupo A y significativamente más bajos en el grupo D a partir del día LH +2. No hubo cambios significativos en los niveles de estradiol en ningún grupo. En cuanto al endometrio cuatro de las 8 biopsias del grupo D eran endometrios inmaduros (3 o más días) así como en los tres ciclos ovulatorios que recibieron LNG en el día 10 del ciclo. En el resto de los ciclos ovulatorios las biopsias no mostraron cambios morfométricos significativos. La duración del ciclo no se modificó en ninguno de los ciclos ovulatorios. La duración de la fase folicular fue significativamente mayor en los tres casos ovulatorios del grupo A, la fase lútea se acortó significativamente en estos tres casos y en todos los casos del grupo D. Como hallazgo colateral el autor observa que hay una falla de concordancia entre el alza ovulatoria de LH urinario y plasmático en 8% de los ciclos controles y en 17,7% de los ciclos que reciben LNG.

Marions (2002) (11) estudia y compara el efecto de dos dosis de 0,75 mg con un intervalo de 12 horas de LNG y Mifepristone 10 mg en la función ovárica, en el desarrollo endometrial y marcadores endometriales administrados dos días antes y dos días después del alza de LH, con estudios previos de ciclos de control, cinco y seis mujeres a las cuales se les administra LNG (o Mifepristone, respectivamente) en día LH-2 y posteriormente en otro ciclo, en el día LH+2 (en forma no randomizada y cuya asignación a los grupos se realiza a posteriori dependiendo del alza de LH) son sometidas a seguimiento ecográfico, mediciones urinarias por inmunoensayo enzimático de LH, estroma y glucurónido de pregnanediol, y biopsias endometriales realizadas 6 a 8 días después del alza de LH. En cinco mujeres estudiadas si bien los niveles de LH -valores promedio en el grupo que recibieron LNG en LH-2 son significativamente menores que los ciclos ovulatorios controles, los niveles urinarios de estrona y pregnanediol son concordantes con ovulación en todos los casos. Respecto de las biopsias endometriales, en estos mismos casos tres son normales, un caso presenta sangramiento y en otro la muestra para estudio es insuficiente. En cinco ciclos en que se dio LH +2, en tres fueron normales y dos no había concordancia ("out of phase") con el día del ciclo. Hubo alteraciones en algunos marcadores en una mujer del primer grupo y en dos del segundo grupo antes mencionados; estas alteraciones son consideradas como mínimas por los autores. No se describen los casos individualmente.

Evidencia clínica

Hay bastantes trabajos destinados a investigar la efectividad clínica de LNG como CE. Los resultados son bastante parejos, hemos elegido el trabajo realizado por el

Task Force (12) ya que sus resultados se toman como referencia en la literatura actual sobre el tema. Hay otros dos trabajos que nos parecen importantes. El primer es un trabajo de corte estadístico tan complejo como interesante que infiere los mecanismos de acción involucrados en la CE desde los datos aportados por trabajos clínicos. El segundo es un estudio clínico de la efectividad de la CE utilizada dentro de los cinco días después del coito. Aunque ambos se refieren al método Yuzpe nos parece que sus resultados se pueden extrapolar a los resultados con que se cuenta actualmente respecto del LNG.

Task Force (1999). El estudio randomizado, doble ciego, efectuado por el Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation de la Organización Mundial de la Salud en 21 centros del mundo, compara Yuzpe con LNG (2 dosis de 0,750 mg cada 12 horas dentro de los 3 primeros días después de un coito no protegido). La tasa cruda de embarazo, para Yuzpe y LNG es de 2,9% y 1,0% respectivamente y la tasa de eficiencia o el porcentaje de embarazos prevenidos fue 85% y 57% respectivamente (esta última cifra toma en cuenta embarazos que ocurrieron durante el ciclo estudiado pero antes de la toma del LNG, para un cálculo revisado de esta cifra véase estudio de Trussell (13 y 13a). El riesgo relativo entre ambos es de 0,36 para el LNG. La tasa cruda comparando varios coitos (con o sin método de barrera) con un solo coito para Yuzpe es de 5,3% vs 1,9% y para LNG 1,6% vs 0,8%. La tasa cruda del subgrupo que utiliza correctamente el método es de 1,9% y 0,9% respectivamente y los porcentajes de prevención fueron 89% y 76%. El riesgo relativo para el LNG en este caso es de 0,46. Los efectos secundarios como náuseas y vómitos fueron significativamente más altos en Yuzpe: 50,5% y 18,8% respectivamente, que en LNG: 23,1% y 5,6% respectivamente. Desglosando los embarazos según si la CE se ingiere antes de 24 horas, entre 25 y 48 horas y después de 48 pero no más de 72 horas después del coito, los autores concluyen que ambos métodos son más eficientes mientras más precozmente se ingiere la CE.

Trussell (1999) (14), en un trabajo de diseño exclusivamente estadístico analiza los resultados de siete trabajos clínicos que utilizan el método de Yuzpe como anticonceptivo de emergencia y en los cuales se cuenta con el dato del día del ciclo en que la mujer había tenido relaciones. Aunque en este trabajo las conclusiones se refieran a la utilización de Yuzpe y no a levonorgestrel, las conclusiones son probablemente equiparables a LNG y por lo tanto nos parece interesante discutirlo. Basándose en un trabajo previo propio (13) y en los datos aportados por Barrett en Inglaterra (15) determinan según el día del coito en relación a la ovulación (desde -5 a +1 tomando el día 0 como el de la ovulación), 5 subgrupos de probabilidades de concepción según si se toman (a) los datos del trabajo inglés que no distingue tipos de embarazo, los datos del trabajo americano que diferencia (b) el total de embarazos (incluyendo ciclos concepcionales o embarazos bioquímicos) y (c) los embarazos clínicos, (d) el pool de embarazos clínicos (y (e) el pool de total de embarazos. Posteriormente analizan la efectividad de cada uno de los siete trabajos clínicos según los distintos subgrupos, encontrando 40 cifras de efectividades estimadas, en porcentajes, con un rango

entre 88,7% y 44,2%. Suponiendo que el método de Yuzpe actúa exclusivamente inhibiendo la ovulación, en los casos de coitos el día -1 o antes, no debieran ocurrir embarazos. Asumiendo que el mecanismo de acción es anovulatorio exclusivamente y en el 100% de las mujeres, los porcentajes teóricos de efectividad asumida (efectividad 1) se recalculan para cada subgrupo: cuando se examina al rango de efectividades estimadas, en 26 de las 40 cifras, la efectividad asumida es más alta o dicho de otro modo, en 14 de las cifras, éstas son más altas que lo esperable si la efectividad fuera dada solamente por la inhibición de la ovulación. Estos cálculos no toman en cuenta el lapso de tiempo entre el coito y la ingesta de la píldora. Recalculando las efectividades (efectividad 2) según el momento de la ingesta, que está referido en cinco trabajos de los revisados, (la mitad de las mujeres ingieren el LNG en las primeras 24 horas después del coito), en sólo 11 de las 40 posibilidades las efectividades estimadas son menores que las asumidas. En una tercera instancia, y ya que en los últimos trabajos experimentales el método de Yuzpe inhibe la ovulación en 7 de 8 mujeres), o sea en 87,5% de las mujeres, se calcula el 87,5% de cada efectividad 2,obteniéndose una tercera efectividad asumida (efectividad 3), que al compararlas con las cifras del rango, sólo cuatro de estas últimas son menores que las asumidas y el resto son todas mayores. Finalmente los autores proponen que las cifras asumidas hasta aquí suponen que las mujeres solicitan la CE indistintamente del momento del ciclo en que tuvieron relaciones sexuales, sin embargo se ha visto que las mujeres consultan principalmente cuando las relaciones han ocurrido el día antes, durante o un día después de la ovulación, como lo demuestran los siete trabajos clínicos. De manera que calculando nuevamente los rangos de efectividad de los siete trabajos en los cuales es posible obtener la distribución de los coitos en los días -1,0 y +1 y recalculando la efectividad asumida en base a la efectividad 3, con la nueva efectividad 4 se vuelve a corroborar la tendencia: en 38 casos los porcentajes de eficiencia esperada son mayores que los asumidos, si el mecanismo de acción es exclusivamente inhibitorio. Si se observan los valores término medio entre los distintos trabajos analizados en cada subgrupo, todos son mayores que las efectividades esperadas (efectividad 4). Estos resultados implican que un mecanismo de acción distinto al de inhibición de la ovulación es responsable de un 13 a 38% de la efectividad estimada del método de Yuzpe. Los autores son enfáticos en afirmar que con los datos actualmente disponibles el régimen de Yuzpe no puede ser lo eficiente que es si sólo actuara mediante la inhibición o retraso de la ovulación.

Rodrigues (2001) (16) compara la efectividad real del método de Yuzpe (combinación de estrógeno y progestágeno) administrado antes de 72 horas después del coito con la administración entre 72 y 120 horas después del coito. El trabajo es observacional, multicéntrico, compara dos grupos de mujeres que solicitaron CE antes de 72 horas (toma usual) y entre 72 y 120 horas (toma extendida) después de haber tenido relaciones sexuales. Ambos grupos (grupo total de 300 mujeres) son comparables respecto de edad (60% entre 14 y 17 años), paridad, ciclos en su mayoría regulares (78-83%), efectos secundarios, nueva relación no protegida, luego del medicamento (12%). La efectividad clínica

se analiza -en el grupo total- en base a 131 mujeres (usual) y 169 mujeres (extendido) y la efectividad teórica se analiza luego de excluir los casos de mujeres con 3 o más coitos, ciclos irregulares de más de 15 días de variación y datos inconclusos sobre fecha de última regla, quedando 87 mujeres en el subgrupo usual, y 92 en el subgrupo extendido. Cuatro embarazos en el grupo total y dos embarazos -uno en cada subgrupo- dan cuenta de tasas crudas de efectividad clínica y teórica de 1,3% y 1,1% respectivamente. La efectividad real teórica tomando en cuenta el período del ciclo teórico en que se utilizó la CE- fue 87 y 87,2% durante toma usual y extendida respectivamente. En el grupo total es decir para el calculo de efectividad clínica real en ambos grupos, en los cuales se incluía mujeres con dos o más coitos y ciclos irregulares, el cálculo de la efectividad se hizo en dos circunstancias: con máximas y con mínimas probabilidades de embarazo. La efectividad clínica real máxima y mínima para los tramos usual y extendido es de 87 a 90% y 72,7 a 79,1% respectivamente.

No describiremos los trabajos de revisión que pueden considerarse como opinión de expertos. En las revisiones (17-22) se concluye que respecto de Yuzpe y LNG, la gran efectividad observada se debe a la acción de los fármacos impidiendo la ovulación, alterando el moco, la sobrevivencia de espermatozoides y el endometrio para la nidación, sin hacer distinción entre ambos métodos para cada mecanismos de acción. El método contraceptivo ideal sería aquel que inhibe la ovulación y la nidación puesto que impediría el embarazo sin importar el día del coito (19). Luego de revisar los datos experimentales hasta ese momento, Grou (20) concluye que lo más probable es el efecto endometrial impidiendo la nidación, y plantea que de ser cierto esto último, los métodos hormonales de CE debieran ser efectivos hasta cinco días después del coito. La receptividad endometrial, se concluye en una revisión (17), es uno de los parámetros más difíciles de analizar ya que los marcadores de receptividad endometrial se han establecido con certeza sólo en los roedores y no es posible descartar además alteraciones en etapas más precoces del desarrollo embrionario.

Discusión

Para que un método de CE como el método de Yuzpe o la administración de LNG exclusivo evite el establecimiento de un embarazo las revisiones sobre el tema plantean distintos mecanismos de acción que actuarían solos o en conjunto para evitar el embarazo. Los mecanismos de acción serían inhibición de la ovulación, efecto en los pasos previos a la fertilización (como el moco cervical, la sobrevivencia espermática, la fertilización misma) y efectos que interrumpan el desarrollo luego de la concepción ya sea por una acción directa en el embrión antes que se implante o impidiendo la nidación mediante la alteración de la receptividad endometrial. Según los trabajos que hemos presentado se han investigado algunos de estos niveles, intentaremos resumirlos críticamente.

Moco cervical

A las 9 horas después de ingerido el LNG se detecta un efecto significativo en el moco -haciéndose inhóspito para la sobrevivencia espermática- y a las 5 horas podría haber un efecto en los espermios mediante la acidificación del ambiente intrauterino. Estos serían efectos periféricos, llamados así por Spona -que también objetiva cambios en el moco- para diferenciarlos de efectos centrales, principalmente la inhibición de la ovulación.

Período periovulatorio

Inhibición de la ovulación. Kesseru -con muy pocos casos- nota diferencia del efecto en LH y hormonas urinarias entre la administración en período folicular (días 6 y 10 del ciclo) y periovulatorios (días 14 y 18). Spona -igualmente con una casuística pequeña- detecta ciclos bifásicos de temperatura luego de dar LNG en días 8, 10 y 12 del ciclo y observa niveles plasmáticos luteales que sugieren ovulación. Landgren que administra 4 dosis cada 48 horas, abarcando un período de 7 días de tratamiento, evidencia actividad folicular de distintos grados según la etapa del ciclo en que administra el LNG. El autor hace la distinción entre niveles ovulatorios normales y aquellos que traducen "actividad luteal incompleta o insuficiente". Cuando se administra LNG en período periovulatorio un 23% de ciclos son considerados francamente anovulatorios y entre un 38% y 58% de los ciclos en que se administra LNG en etapa periovulatoria los niveles urinarios hormonales en etapa secretora son sugerentes de ovulación normal. En estos trabajos se observó la tendencia a que la ovulación no necesariamente se inhibe con la utilización de levonorgestrel, incluso con la utilización del fármaco por períodos de 7 días. Hapangama, con dosis semejantes a las utilizadas en CE actual, y administradas en períodos de inminencia ovulatoria, demuestra actividad ovárica sugerente de ovulación en 7 de 8 ciclos. Wu Jie tampoco observa inhibición de la ovulación cuando administra LNG en LH-2. Durand demuestra mediante seguimiento folicular ecográfico y niveles plasmáticos hormonales la ocurrencia de ovulación en todos los casos en que el LNG -administrado en las dosis usadas normalmente en CE- se administra en período periovulatorio es decir entre el día del alza de LH y LH +2. La ovulación es inhibida en un 80% cuando el LNG se administra en etapa folicular media (día 10 del ciclo). Marions (también administra LNG en teóricamente, LH -2) aunque no detecta alza adecuada de LH a nivel de orina considera los ciclos ovulatorios por los niveles hormonales en fase lútea y por la ecografía.

Retraso de la ovulación

Respecto de la posibilidad de diferir la ovulación, Landgren -en el grupo en que administra LNG hasta el día 8- lo propone ante el alargamiento del ciclo (ya que no mide la duración de la fase secretora) y actividad ovárica considerada ovulatoria concluye ovulación diferida en todos los ciclos. Hapangama y Durand demuestran ovulaciones diferidas en casos en que el LNG se dio entre 2 y cuatro días previos al alza calculada de LH o cuando se administra en etapa folicular (día 10 del ciclo). En este último caso los ciclos que no fueron inhibidos fueron diferidos.

En los primeros trabajos (Landgren, Hapangama) la ovulación se infiere según los niveles hormonales urinarios y/o plasmáticos de LH, esteroides sexuales o sus metabolitos. Los trabajos más recientes objetivan la ovulación mediante seguimiento ecográfico lo que permite descartar que en los primeros resultados la ocurrencia de "LUF" ("Lutheinized Unruptured Follicle") pudiera haber jugado un papel significativo.

Alza de LH

Spona es el primero en observar mediante seguimiento de LH plasmático que el alza de LH puede estar ausente o disminuido con ciclos considerados como ovulatorios. Kesseru también observa alzas disminuidas de LH plasmático en ciclos considerados ovulatorios. Hapangama observa que salvo en los casos en que la ovulación se difirió los niveles totales de LH urinarios durante la fase luteal fueron más bajos. Marinos describe ovulaciones desde el punto de vista ecográfico y hormonal con niveles bajos de LH plasmático, corroborando lo descrito por Spona y Kesseru que utilizaron varias dosis durante el ciclo. Esto puede estar dado -como lo observa Durand en su serie- por la falta de correlación entre pesquisa urinaria y plasmática del alza de LH que ocurre ciclos normales (8% de los controles) o bien a raíz de la propia utilización del LNG (17,7% de ciclos tratados); este autor no menciona alteraciones del alza de LH. Otra posibilidad es -como lo propone Marions- que la administración de LNG sea responsable de esta baja en la producción de LH.

Fase lútea

Landgren -basándose en niveles plasmáticos de progesterona y estradiol- concluye que un 37% de los ciclos con administración periovulatoria de LNG presentan actividad folicular considerada lúteo deficiente. Kesseru describe niveles aislados deficientes de pregnanediol durante la fase lútea en todos los casos de la serie, descenso que se correlaciona con la dosis de LNG recibido; Hapangama observa que en todos los casos de administración de LNG -ovulaciones diferidas o no- al alza de LH es normal, los niveles de pregnanediol urinario son normales pero la fase luteal se acorta en todos ellos.

Durand demuestra que los niveles plasmáticos de progesterona luego de la ovulación -ecográfica y hormonalmente acreditada- son significativamente bajos cuando la ovulación se difiere y significativamente bajos cuando se administra LNG 2 a 4 días previos al alza. Según las curvas mostradas por Durand los niveles bajos de progesterona lo son -significativamente- a partir del segundo día luego del alza de LH, siendo los niveles de progesterona durante el alza de LH de igual magnitud que en los controles. No describen alteraciones de niveles de LH. No hay alteración tampoco de los niveles de estradiol. La funcionalidad lútea -en base a la producción de progesterona medida en niveles circulantes- se altera luego de la ovulación aún cuando las condiciones que determinaron esta baja hayan ocurrido antes de la ovulación.

Landgren y Hapangama consideran en que luego de ocurrir ovulación, hay una alteración cualitativa de la fase secretora que se manifiesta en secreción hormonal alterada de la relación estradiol/progesterona y/o de LH. Los últimos trabajos coinciden también con ellos en que puede plantearse una alteración en la producción hormonal lútea cuando se administra LNG en etapa del desarrollo folicular. Se puede especular que el impacto en el folículo en desarrollo también tiene impacto en el oocito, haciéndolo por ejemplo no apto para la fertilización. Sin embargo, como mencionamos en el capítulo anterior, Durand observa que la producción de progesterona es insuficiente dos días después del alza de LH, es decir que la insuficiencia en la producción de progesterona se manifiesta después de la ovulación una vez que el oocito ya fue liberado. Siguiendo la especulación teórica es más probable que esta baja en la producción hormonal tenga impacto a nivel del embrión (si es que hubo fertilización) en las primeras etapas de su desarrollo, el cual -dos días después del alza- tiene teóricamente aproximadamente un día de vida. En la primera eventualidad, tampoco nos queda claro qué punto es lícito actuar sobre el ovocito haciéndolo inepto si es que sabemos de antemano que luego de la fertilización el embrión está destinado a morir. Este último pudiera no ser considerado verdaderamente embrión, sin embargo tampoco podemos actualmente determinar a partir de qué nivel de alteración de la fisiología ovocitaria puede luego de la fertilización el producto resultante no ser considerado embrión.

En la serie de Durand las pacientes que habiendo recibido LNG el día 10 del ciclo difieren la ovulación, la fase lútea de esos ciclos presentó niveles significativamente más bajos de progesterona así como un acortamiento de la duración de la fase secretora; esto último también lo corrobora Hapangama en los cuatro ciclos que hubo ovulación diferida. Es decir que hubo casos en que la administración temprana de LNG produjo alteraciones significativas en la secreción de progesterona de las ovulaciones que logró diferir y en todos ellos se acortó la fase lútea. El defecto de fase lútea por niveles bajos de progesterona plasmática y/o acortamiento de la duración puede dar cuenta de una efectividad "a distancia" es decir que la mujer que toma LNG en etapa temprana si vuelve a tener relaciones durante la nueva ventana fértil aún sigue protegida de un eventual embarazo clínico. Este hecho podría dar cuenta de la efectividad clínica cruda y real que aún se observa con la utilización de la CE en subgrupos de mujeres que han tenido más de una relación sexual.

Endometrio

Efecto local. Las biopsias endometriales tomadas por Moggia traducen la acción de múltiples dosis de LNG. Spona observa sangramiento tres días después de la tercera dosis en etapa folicular de un ciclo ovulatorio. En la serie de Landgren las biopsias tomadas después de administrado el fármaco -también varias dosis (cuatro)- en etapa periovulatoria y secretora son predominantemente endometrios secretores irregulares; en un caso ocurrió descamación endometrial. Cuando

Durand administra LNG en etapa temprana folicular media se produce sangramiento entre 4 y 11 días después de ingerido el medicamento que puede ser consecuencia de deprivación hormonal y/o resultado de la anovulación. Hapangama observa sangramiento en forma de goteo a los 2 a 3 días después de administrado LNG en los cuatro casos de ovulación diferida; en todos los ciclos diferidos o no, aunque los niveles de LH y de pregnanediol son normales hubo acortamiento de la fase lútea. En este mismo trabajo, un ciclo en que no se inhibió el alza de LH presentó goteo a la semana de ingerir el medicamento. Por último en la serie de Marions hubo también un caso de descamación a los 8 a 10 días después de la ovulación, cuando se había administrado LNG en LH -2. El LNG administrado en etapa folicular induce descamación del endometrio. El acortamiento de la fase lútea, con niveles normales de LH y de pregnanediol, en los cuatro casos de ovulación diferida en la serie de Hapangama pudiera ser secundario a un efecto en endometrio que en todos estos casos descamó prematuramente a los pocos días de administrado el fármaco y que por lo tanto se encuentra en un estado de crecimiento (impregnación estrogénica) distinto al que le correspondía al ocurrir la ovulación que ocurrió en forma tardía. En estos casos, aunque la ovulación se difiere, puede haber un efecto endometrial directo por el LNG que lo induce a su descamación y como consecuencia, un acortamiento de la fase lútea.

Receptividad endometrial. La capacidad nidatoria del endometrio puede ser evaluada estudiando los llamados marcadores endometriales de receptividad endometrial tales como integrinas específicas, "LIF" (leukema inhibitory factor) y ciclooxigenasa. Los componentes secretores del endometrio se identifican mediante histoquímica luego de incubación con lectina dolichos biflorus agglutinin (DBA). Actualmente se considera la integrina avb3 (receptor de vitronectina) como un marcador del inicio de la ventana de implantación manteniéndose su expresión hasta el comienzo del embarazo. La subunidad a4 aunque algo más errática es también considerada como propia de la ventana de implantación. Cuando hay alteraciones funcionales del endometrio -secundarias o no a alteraciones hormonales- como son la ausencia de integrinas específicas en la ventana o bien cuando el endometrio presenta deficiencias en la secreción glandular se compromete el proceso de nidación. Las evidencias respecto al LNG aunque disímiles en cuanto a rigurosidad apuntan hacia ambos mecanismos como causa de alteración de la capacidad de nidación del endometrio. Si bien Marions no encuentra diferencias importantes en marcadores de receptividad endometrial, Wu Jie describe efectos endometriales consistentes en retraso del desarrollo endometrial en todos los casos, y disminución de la expresión de integrina a1, a4 y lectina DBA (Dolichos biflorus agglutinin).

Si bien se admite la existencia de una ventana de implantación, es decir que el endometrio es receptivo para la implantación embrionaria durante un tiempo relativamente corto al comienzo de la etapa luteal, sus características biológicas moleculares son bastante desconocidas. Actualmente se intenta identificar marcadores endometriales que permitan identificar dicha ventana; no se ha

establecido la correlación entre receptividad endometrial y cambios histológicos; de hecho es posible que en algunos trabajos no se tome en cuenta la disfunción posible de endometrios histológicamente normales (31).

Defecto de fase lútea. Diecinueve de las 20 biopsias endometriales tomadas por Landgren entre el día 20 y 22 del ciclo están histológicamente alteradas. Consisten en endometriosis proliferativos, secretores tempranos, en descamación y secretores irregulares. El estudio morfométrico arroja resultados acordes; alteraciones significativas en los grupos 1 y 2 en cuanto a número y diámetro de las glándulas y una disminución evidente aunque no significativa del grosor epitelial glandular en los grupos 2 y 3. En el grupo 4 de las biopsias más tardías, no obstante endometrios histológicamente irregulares en 3 de seis mujeres, el estudio morfométrico no está alterado. Esto puede deberse a una menor proporción de endometrios irregulares que los otros grupos y a que Landgren no incluye el estudio del estroma que ha demostrad ser esencial para el diagnóstico morfométrico de el endometrio en etapas secretoras medias (23). En esta serie, aparentemente las alteraciones histológicas y morfométricas ocurren con la administración de LNG antes y después del alza. Wu Jie describe someramente alteraciones histológicas consistentes en endometrios atrasados en aparentemente todos los casos de administración de LNG +2 y LH -2. Marions también describe la ocurrencia de endometrios inmaduros tanto cuando la administración es antes del alza de LH como después de él (dos de cinco mujeres que recibieron LNG en LH +2) Durand observa endometrios atrasados (tres o más días de atraso para los autores) en los 3 ciclos ovulatorios diferidos en los casos de administración temprana (día 10 del ciclo). Entre los ocho ciclos ovulatorios que reciben LNG en LH -2/4 cuatro de ellos estaban atrasados. Todos ellos (11 ciclos) presentan fases luteales cortas. En el resto de los ciclos ovulatorios que corresponden a los grupos que recibieron LNG durante el alza y dos días después, no encuentra endometrios atrasados ni diferencias morfométricas significativas.

En los estudios descritos se observa que cuando el LNG no inhibe la ovulación y el endometrio no se desfasa histológicamente tampoco hay -como es de esperar- alteraciones del estudio morfométrico. Por otro lado vemos que no obstante que hay acortamiento de la fase lútea en todos los casos del grupo LH -2/-4, hay endometrios normales y otros atrasados; esto último pudiera estar relacionado con efectos distintos en el endometrio según la administración de LNG haya sido en LH -2 ó LH -4. El estudio de Durand demuestra la insuficiencia lútea -basada en niveles bajos circulantes- en casos de administración de LH entre dos y cuatro días antes del alza de LH y aunque no en forma estadísticamente significativa los niveles son bastante más bajos en el grupo que ovula en forma diferida.

Determinar si desde los conocimientos actuales de fisiología de la reproducción la administración de LNG puede inducir un aborto espontáneo pasa por examinar el concepto de defecto de fase lútea y si la alteración del endometrio afecta la nidación de un embrión. Clásicamente las anormalidades de fase lútea que consisten en una menor duración de la fase lútea menstrual y/o niveles bajos de

progesterona plasmática en fase lútea media y/o una histología endometrial anormal impiden la nidación y generan infertilidad. Hay múltiples causas de defectos de fase lútea (LPD=luteal phase defects), entidad que se ha caracterizado por una deficiencia en la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo o en su efecto a nivel periférico endometrial (23b). Si bien ha sido objetivada en la investigación clínica por niveles diarios disminuidos de progesterona no es fácil su diagnóstico clínico. Para el diagnóstico clínico se ha utilizado la biopsia de endometrio -la secreción insuficiente de progesterona se refleja por una actividad secretora endometrial anormal- que debe demostrar dos o tres o más días de atraso en su desarrollo según los criterios clásicos de Noyes et al (24). El otro criterio utilizable más fácilmente en clínica es el acortamiento de la duración de la fase lútea (23). Los estudios morfométricos se utilizan como una manera de aunar conceptos para el diagnóstico de un endometrio que no madura adecuadamente. Según el momento en que se presenta la insuficiencia lútea se la ha clasificado en modalidades I, II y III, dependiendo si es en el período peri-implantario, en el momento de la transición lúteo/placentaria o durante las primeras semanas del embarazo, respectivamente (25). Hay quienes actualmente dudan de la existencia de LPD como entidad fisiopatológica -insuficiencia lútea modalidad I, como causa de infertilidad por ejemplo- (25); esto es en parte por la dificultad en establecer su real prevalencia ya que se describe en mujeres normales sin problemas de infertilidad y por la dificultad en contar con un método adecuado de diagnóstico. Sin embargo a las anormalidades de la fase lútea a nivel endometrial y hormonal (ya sea con niveles bajos de progesterona, fase lútea corta y endometrios inmaduros) descritas en prácticamente la totalidad de esquemas de ciclos de estimulación ovárica se les atribuye un rol importante en el fracaso de implantación de los embriones transferidos en técnicas de fertilización asistida (26). La suplementación con progesterona destinada a paliar la insuficiencia lútea mejora la histología endometrial (27) y es de utilización frecuente en reproducción asistida. Por lo tanto es posible también que los defectos de fase lútea generados por el LNG tampoco permitan la nidación.

Para que haya una nidación adecuada existe toda una estrategia en el funcionamiento del eje endocrino gonadal -con los niveles superiores de control, hipotálamo e hipófisis- para integrar el desarrollo folicular y el desarrollo endometrial (28); esto equivale a afirmar que los eventos que ocurren durante la foliculogénesis particularmente durante las etapas previas a la ovulación determinan la normalidad de los eventos posteriores. Es así como el funcionamiento adecuado del cuerpo lúteo es la culminación de un desarrollo folicular adecuado (23). Parte de esta estrategia es la sincronización entre la maduración endometrial que implica el período receptivo del endometrio y la llegada del embrión a la cavidad, que es esencial para la implantación; la proliferación y la diferenciación de los distintos tipos celulares responsables de la maduración endometrial dependen de la producción ovárica de estrógenos y progesterona (29). En las técnicas de reproducción asistida su importancia es tal que da lugar a un capítulo completo del libro de Adashi (30). Para la implantación es además esencial el desarrollo sincronizado de los componentes epitelial,

estromal y vascular de la mucosa endometrial que dependen de los niveles de esteroides sexuales mediante una fina regulación paracrina y autocrina (31). Por último actualmente se habla de un diálogo embrión/endometrio que se establece desde los primeros días luego de la fertilización que es necesario para una implantación adecuada.

Como corolario, la corroboración histológica de normalidad endometrial indica las funciones normales del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (31). La desincronización o desfase entre el desarrollo folicular, eventualmente embrionario y endometrial, así como entre los componentes propios endometriales atenta contra la implantación y puede dar lugar a un aborto espontáneo. Esto puede ocurrir en forma espontánea ocasional o en forma iterativa constituyéndose en patología. La biopsia endometrial que objetiva un endometrio atrasado -lo que equivale a un endometrio que no presenta las características secretoras esperadas- ya sea por los clásicos criterios de Noyes o por el estudio morfométrico más específico es una manera de diagnosticar este desfase.

Resumen
Aunque se ha descrito la implantación humana en endometrios que no corresponden a la ventana de implantación (32), los endometrios atrasados (32), adelantados (33) o con una maduración disociada de los componentes glandular y estromal ofrecen poca duda respecto a su dificultad para permitir la nidación. Aunque no podemos determinar la causa exacta del defecto de fase lútea si podemos observar en los trabajos presentados todos los efectos descritos en el diagnóstico de defectos de fase lútea: a nivel de la producción hormonal del cuerpo lúteo y otros a nivel de su efecto periférico endometrial. El acortamiento de la fase lútea se constata con niveles bajos de progesterona plasmática (Durand) y con niveles normales de pregnanediol urinario pero baja producción de LH (Hapangama). Esto último es también considerado como causa de alteraciones en la fase lútea (26).

Según sus propiedades farmacológicas el LNG se cataloga como una progestina (19 nor esteroide derivado de la testosterona) con un alto índice de androgenicidad dado por su gran capacidad de unirse a receptores de P (34). No es improbable que haya efecto directo a nivel de endometrio -además del efecto en el eje difiriendo la ovulación- que produce incluso su descamación; el efecto en endometrio pudiera generar un defecto de