

Gaceta Médica de México

Volumen **139**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Julio-Agosto **2003**
July-August

Artículo:

Anticoncepción de emergencia

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Anticoncepción de emergencia

Fernando Larrea,* Marta Durand-Carbajal,* María del Carmen Cravioto,* Raffaella Schiavon**

Resumen

La anticoncepción de emergencia representa una excelente opción para la prevención de embarazos no deseados y de abortos inducidos. A este respecto, el aborto inseguro es responsable de la muerte de miles de mujeres en edad reproductiva, especialmente en países en vías de desarrollo, muchas de ellas prevenibles si se proporciona la información y acceso apropiados a este método para el control de la fertilidad. En esta revisión se discuten los métodos utilizados y sus mecanismos de acción con la finalidad de contribuir desde la perspectiva biomédica al mejor conocimiento, usos y beneficios de la anticoncepción de emergencia.

Palabras Clave: Anticoncepción de emergencia, Yuzpe, levonorgestrel, embarazo no deseado, aborto inducido, mecanismos de acción

Summary

Emergency contraception represents an excellent and safe option for prevention of unwanted pregnancy and induced abortion. Thousands of women of reproductive age die as a consequence of unsafe abortion. Broader knowledge and more extensive use of effective emergency contraception would be life-saving for many women, especially in developing countries. In this review, standard methods, including their mechanisms of action, are discussed to contribute from the biomedical perspective to a better understanding and enhanced practice and benefits of emergency contraception.

Key words: Emergency contraception, Yuzpe, levonorgestrel, unwanted pregnancy, induced abortion, mechanisms of action

Introducción

En la actualidad es posible establecer en muchos países de la región la relación que existe entre la tasa de abortos inducidos con el estado actual de la atención médica y la calidad de los servicios en planificación familiar. Las adolescentes representan la población más frecuentemente expuesta a los riesgos del embarazo no planeado y por lo tanto no deseado. En países en vías de desarrollo la tasa de incidencia de embarazos no deseados permanece muy elevada a pesar de la disponibilidad de varios métodos anticonceptivos debido a la falta de información sobre su naturaleza, indicaciones, seguridad y eficacia.¹ Dentro de la gama de métodos existentes para la regulación de la fertilidad, la anticoncepción de emergencia (AE) tiene la propiedad de prevenir los embarazos no deseados después del coito y de reducir de esta manera el número de abortos inducidos. Existen varios sinónimos utilizados para referirse a la AE y dentro

de los más conocidos se encuentran: anticoncepción poscoital, anticoncepción postovulatoria y la píldora del día después. Sin embargo, el término de AE se refiere, además de la píldora anticonceptiva, a todos aquellos métodos que pueden utilizarse en casos de emergencia (coito no protegido, la violación o las fallas o accidentes en el uso regular de un método anticonceptivo). Además, la indicación del uso poscoital de manera ocasional y no rutinaria de este método siempre previo al inicio del embarazo y/o aparición del sangrado menstrual son criterios que definen a la AE.²

Antecedentes

El efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la implantación del embrión fue descrito en modelos animales en la segunda década del siglo pasado;³⁻⁵ sin embargo, no fue sino hasta 1960 cuando la anticoncepción hormonal

* Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.

** Servicio de Salud Reproductiva, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fernando Larrea, Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga No. 15, México D.F. C.P. 14000. e-mail.: larrea@sni.conacyt.mx

poscoital utilizando dosis elevadas de estrógenos fue utilizada en seres humanos víctimas de una violación.⁶ La utilización de la AE como un método eficaz para la prevención de embarazos no deseados alcanzó una relativa popularidad en los años 1970s conociéndose principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica como el método de Yuzpe.⁷ Este método anticonceptivo se basa en la administración combinada de etinil estradiol (EE) y una progestina, generalmente el levonorgestrel (LNG), dentro de las primeras 72 horas de haber ocurrido el coito.⁸ A partir de los años 1980s y con la finalidad de disminuir los efectos secundarios derivados de la administración de dosis elevadas del componente estrogénico, las píldoras anticonceptivas conteniendo únicamente LNG representan la nueva generación de preparaciones poscoitales más utilizadas en la AE contemporánea.⁹⁻¹¹ Por otra parte, existen hoy en día, además del método de Yuzpe, nuevas alternativas en AE tales como los antagonistas del receptor de progesterona y de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).¹²

Métodos y Prácticas Actuales

A continuación se describen los regímenes hormonales, así como otros métodos poscoitales utilizados en AE, incluyendo su modo de uso y efectos secundarios.

Método de Yuzpe

Este ha sido el régimen más utilizado en AE durante los últimos años y debe su nombre al médico Canadiense Albert Yuzpe quien inició en los años 1960s los estudios clínicos de seguridad y eficacia anticonceptiva.^{7,13,14} Este método consiste en la administración de dos dosis, cada una conteniendo 100 µg de EE y 250 µg de LNG, administrándose la primera dentro de las 72 horas de haber ocurrido el coito y repitiendo la segunda 12 horas después. Los efectos secundarios más frecuentes son la aparición de náusea y vómito. La eficacia del método en relación a la prevención de embarazos esperados de acuerdo a la fase del ciclo en la que el coito tuvo lugar es de aproximadamente 75%. Esta cifra significa que el 75% de los embarazos esperados durante la fase fértil del ciclo (30%) son prevenidos con este método.¹⁹

Método de la progestina sola

Este método consiste en la administración de una tableta de 0.75 mg de LNG, el isómero activo del norgestrel, tan pronto como sea posible y dentro de un periodo no mayor de 72 horas del coito, seguida de otra dosis similar 12 horas después. La eficacia anticonceptiva de este método

es de alrededor del 85%, la que disminuye de manera significativa a medida que aumenta el intervalo entre el coito y la administración de la progestina. En la mayoría de los estudios, la frecuencia de efectos secundarios con LNG es significativamente menor que la observada con el régimen de Yuzpe.⁸

Mifepristona (RU-486)

La mifepristona es el derivado 11 dimetil-fenil-amino de la noretindrona; tiene importantes propiedades antagonistas de la progesterona natural, así como moderados efectos glucocorticoides. En estudios comparativos con el régimen de Yuzpe, la eficacia anticonceptiva de la mifepristona a la dosis única de 600 mg administrados poscoitalmente fue del 100%, en comparación con el 85% observada con Yuzpe. Un número significativo de mujeres tratadas con mifepristona presentan retraso en la aparición del siguiente sangrado endometrial; sin embargo, los efectos secundarios son mínimos en comparación con el grupo de Yuzpe.¹⁶ En otro estudio reciente llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud, con la participación de 11 centros de investigación y un total de 1,717 mujeres se evaluó la eficacia anticonceptiva de diferentes dosis de mifepristona. En este estudio, la administración de 600, 50 ó 10 mg dentro de las 120 horas posteriores al coito no mostró diferencias significativas en las tasas de embarazo; por otro lado los efectos secundarios, incluyendo alteraciones en el patrón del sangrado endometrial, fueron dependientes de la dosis.¹⁷

Antagonistas del GnRH

Debido a sus efectos sobre la secreción de la hormona luteinizante (LH) y la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo, la utilización de estos antagonistas en AE ha sido considerada recientemente dentro de las alternativas en esta modalidad de anticoncepción. Sin embargo, existen dos importantes observaciones que han cuestionado el uso de los antagonistas del GnRH en AE: i) el folículo dominante es aparentemente insensible a los antagonistas, lo que no garantiza la inhibición de su ruptura¹⁸ y ii) la gonadotropina coriónica inhibe los efectos de los antagonistas del GnRH sobre el cuerpo lúteo.¹⁹ Por otra parte, los efectos secundarios de estas drogas sobre el sistema reproductivo hacen todavía poco probable su utilización con fines de regulación de la fertilidad y en especial en AE.

Dispositivos intrauterinos

La inserción de dispositivos intrauterinos liberadores de cobre representa un método en AE de elevada eficacia para la prevención de embarazos no deseados. Sin

embargo, son de mayor costo que las pastillas anticonceptivas y su inserción requiere de proveedores de servicio experimentados. Su uso esta contraindicado en mujeres con infecciones de transmisión sexual, incluyendo aquellas que han sido víctimas de violación.^{12,20} La eficacia anticonceptiva es mayor que la observada con hormonas esteroides.²¹

Mecanismos de acción

Por definición, todos los métodos utilizados en AE actúan antes de la implantación (inicio del embarazo).²² Sin embargo, como se muestra en la figura 1, una de las principales incógnitas todavía no resueltas en relación con este método, son las diferencias en los mecanismos de

acción de la AE dependiendo de variables temporales como el coito y el momento preciso de ovulación durante el ciclo menstrual. Esta variabilidad temporal entre el coito, inicio del tratamiento y la ovulación significa que un mismo compuesto que interfiere con la maduración folicular pudiera también inhibir el proceso ovulatorio e inclusive la funcionalidad del cuerpo lúteo, la fertilización y el proceso de implantación del conceptus.²³ Es importante mencionar que en la especie humana, a diferencia de otras especies de mamíferos, la administración de esteroides con actividad estrogénica o progestacional no interfiere con los procesos de nidación una vez que ésta ha sido establecida, por lo que la AE hormonal nunca interrumpe el embarazo, sino por el contrario lo previene. A continuación se revisarán algunos estudios clínicos sobre el mecanismo de acción de los regímenes hormonales más utilizados en AE.

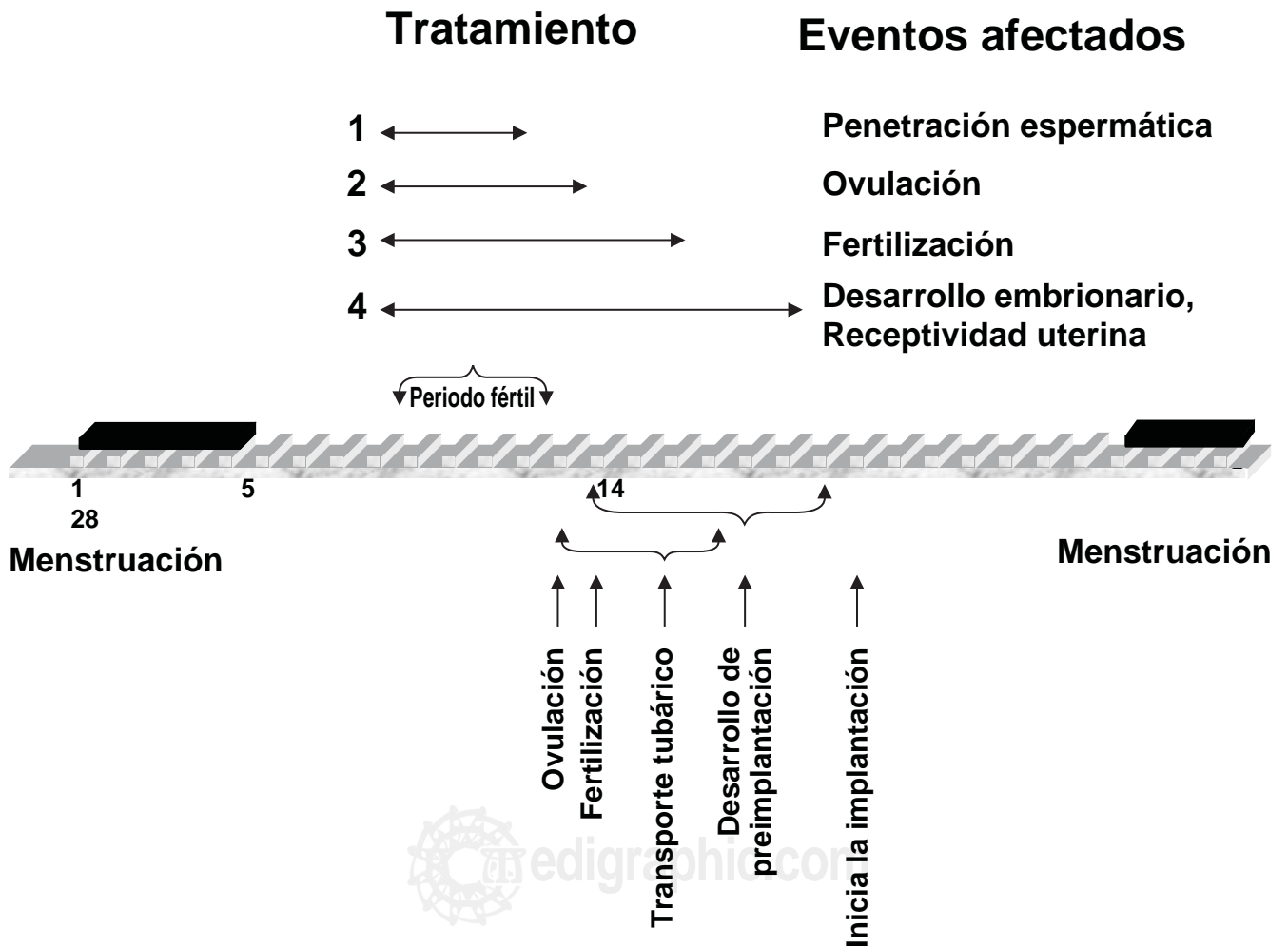


Figura 1. Mecanismos de acción de la anticoncepción de emergencia. Las flechas horizontales indican el periodo de administración del compuesto activo durante el ciclo ovárico y los eventos que pudieran ser alterados durante el fenómeno reproductivo.

Método de Yuzpe

Efectos del régimen de Yuzpe previos a la descarga preovulatoria de LH

Swahn y cols.²⁴ investigaron los efectos de la administración combinada de EE y LNG en la fase preovulatoria del ciclo menstrual (día 12). En este estudio, el tratamiento con el régimen de Yuzpe disminuyó significativamente la secreción de la LH en comparación con la observada en el ciclo control. Estos hallazgos sugieren que la administración combinada de EE y LNG durante la fase preovulatoria o folicular tardía inhibe la ovulación a través de modificar la liberación de la LH.

Ling y cols.²⁵ estudiaron los efectos de la administración combinada de EE y la mezcla racémica del dl-norgestrel sobre la función ovárica de 11 voluntarias. El tratamiento se inició previo a la aparición de la descarga preovulatoria de la LH y los efectos se estudiaron a través de la determinación diaria de progesterona y LH, así como del análisis de biopsias endometriales obtenidas 7 días posteriores al tratamiento. Los resultados demostraron la presencia de variaciones individuales en las concentraciones en suero de las hormonas ováricas e hipofisarias, así como en la duración de los ciclos menstruales. En tres mujeres, los hallazgos fueron compatibles con ciclos anovulatorios y en una de ellas se retrasó la liberación preovulatoria de la LH. La ovulación se presentó en cuatro mujeres; sin embargo, el análisis histológico del endometrio mostró alteraciones en los patrones de maduración endometrial. Las características histológicas del endometrio en los ciclos tratados no coincidieron con las fechas esperadas de acuerdo con las determinaciones de la LH en suero.

Recientemente, Croxatto y cols.²⁶ estudiaron los efectos de la administración del régimen de Yuzpe en la fase folicular sobre la liberación preovulatoria de la LH, la ruptura folicular y la duración de la fase lútea. Los resultados demostraron que los efectos del Yuzpe sobre la ovulación dependieron del estadio de desarrollo folicular. El efecto anovulatorio del Yuzpe se obtuvo cuando el diámetro folicular se encontraba entre 12-17 mm.

Efectos del régimen de Yuzpe posteriores a la descarga preovulatoria de LH

Ling y cols.²⁷ estudiaron el efecto de la administración de EE y dl-norgestrel 18 y 30 horas después de la liberación máxima de la LH durante el ciclo menstrual de cinco voluntarias. Cada mujer se estudió durante un ciclo control (placebo) y dos ciclos tratados consecutivamente. En una de las mujeres, las concentraciones en suero de estradiol y progesterona fueron significativamente menores en ambos ciclos tratados. La progesterona en suero

estuvo disminuida en un ciclo tratado en una mujer y en ambos ciclos tratados en otra de ellas. En los demás ciclos analizados, las concentraciones circulantes de estradiol y de progesterona no mostraron diferencias significativas con respecto a los ciclos control.

En un estudio similar, Ling y cols.²⁸ evaluaron en doce voluntarias, los efectos de la misma combinación de esteroides arriba señalada, pero administrada 36 y 48 horas después de la descarga preovulatoria de LH. En cinco mujeres tratadas no se observaron cambios significativos en las concentraciones en suero de estradiol y progesterona; sin embargo, hubo acortamiento (3 días) en la duración de la fase lútea. En tres de las mujeres, las concentraciones en suero de estradiol y progesterona fueron significativamente menores, acompañadas por el acortamiento de la fase lútea (2 días). En el resto de las voluntarias las concentraciones en suero de estradiol (dos mujeres) y progesterona (dos mujeres) fueron significativamente menores. Los cambios histológicos en el endometrio de las mujeres tratadas fueron compatibles con el desarrollo asincrónico entre el estroma y los componentes del epitelio.

En otro estudio, Swahn y cols.²⁴ analizaron en ocho mujeres el efecto del régimen de Yuzpe administrado 48 horas posteriores a la elevación de la LH sobre la morfología endometrial en biopsias tomadas los días LH+6 y LH+8 del ciclo menstrual. Los principales hallazgos histológicos no mostraron diferencias con los de las biopsias control; sin embargo, el número de células vacuoladas y el diámetro del lumen vascular fueron mayores.

Efectos bioquímicos del régimen de Yuzpe sobre el endometrio

Existen pocos estudios que hayan investigado efecto de Yuzpe sobre la funcionalidad del endometrio y en especial sobre los mecanismos de implantación del conceptus. Kubba y cols.²⁹ demostraron la disminución significativa de las concentraciones de los receptores de estradiol y progesterona en el endometrio de individuos que recibieron el régimen de Yuzpe 48 horas después de la elevación máxima de LH en el ciclo. En un estudio reciente Raymond y cols.³⁰ investigaron los efectos del régimen de Yuzpe sobre ciertas proteínas endometriales que han sido identificadas como posibles marcadores de receptividad durante el proceso de la implantación. En este estudio, la administración del régimen de Yuzpe durante la fase ovulatoria ocasionó la disminución de la expresión de MUC-1 y el aumento en las concentraciones del receptor de estrógenos. Sin embargo, no se observaron efectos significativos sobre algunos marcadores de receptividad endometrial como la subunidad $\beta 3$ de la integrina, el factor inhibidor de la leucemia y los receptores de progesterona.

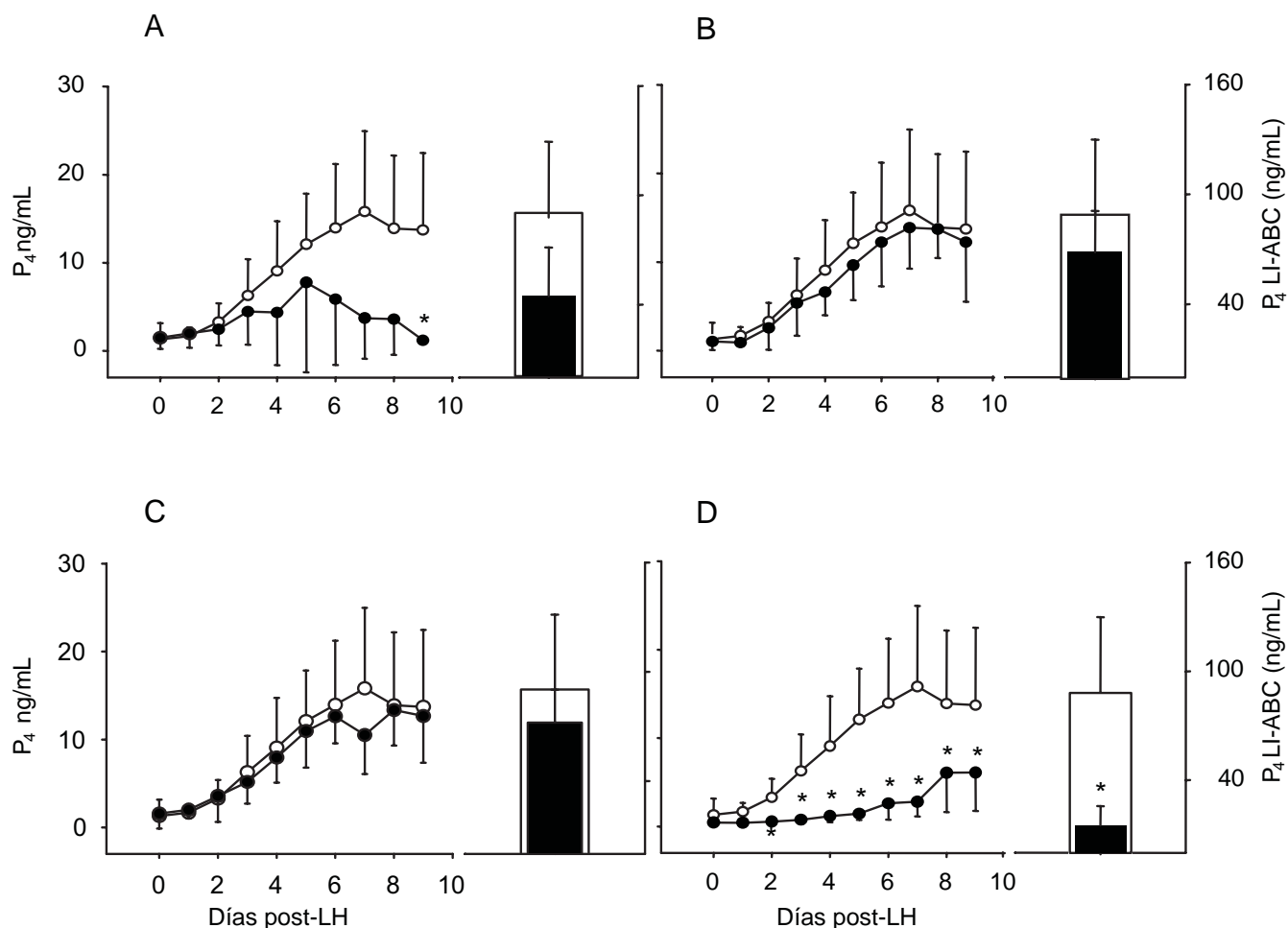


Figura 2. Concentraciones en suero de la progesterona (P_4) durante la fase lútea en ciclos tratados con levonorgestrel (●) y en ciclos control (○). La administración de levonorgestrel se realizó durante la fase folicular media (A), en el día de secreción máxima de LH (B), en el día LH+2 (C), y en la fase preovulatoria inmediata (LH-3) (D). Las barras corresponden al área bajo la curva de la secreción de P_4 durante la fase lútea (P_4 LI-ABC) de los ciclos tratados (barras oscuras) y ciclos control (barras claras). Los resultados son expresados como la media \pm DE. * $P < 0.05$ vs ciclo control.

Levonorgestrel o método de la progestina sola

El mecanismo de acción anticonceptivo del LNG en AE permanece desconocido, existiendo en la literatura escasa información sobre el mecanismo de acción de esta progestina cuando es administrada como anticonceptivo en diferentes fases del ciclo menstrual y dentro de un lapso no mayor de 72 horas poscoito. Los estudios disponibles³¹⁻³⁵ tienen limitaciones para explicar el efecto anticonceptivo del LNG en AE, ya que en ellos se utilizaron diferentes dosis y esquemas de administración poscoital de LNG. En la mayoría de estos estudios, la liberación aguda de la LH y la síntesis y secreción de las hormonas ováricas se encontraron comprometidas cuando la administración de LNG se inició durante la fase preovulatoria. En apoyo a estas observaciones, Durand-Carbajal y cols.³⁶ evaluaron los efectos derivados de la

administración de LNG en diferentes fases del ciclo menstrual sobre la función ovárica y la morfología endometrial en 45 mujeres voluntarias con salpingoclasia bilateral. En este estudio, el tratamiento con LNG durante la fase folicular media del ciclo menstrual inhibió la ovulación en el 80% de las mujeres estudiadas. Por otra parte, los ciclos tratados durante la fase preovulatoria inmediata (LH-3) y la ruptura folicular (LH+2) fueron ovulatorios; sin embargo, las concentraciones en suero de la progesterona fueron significativamente menores en ciclos tratados el día LH-3 (Figura 2), sin cambios en las concentraciones en suero del estradiol (Figura 3). En estos ciclos, la morfología endometrial en biopsias obtenidas el día LH+7 no mostró diferencias significativas con respecto al ciclo control. Estos resultados fueron similares a los informados por Wang y cols.³⁷ y Hapangama y cols.³⁸ en relación a la ausencia de efectos derivados de

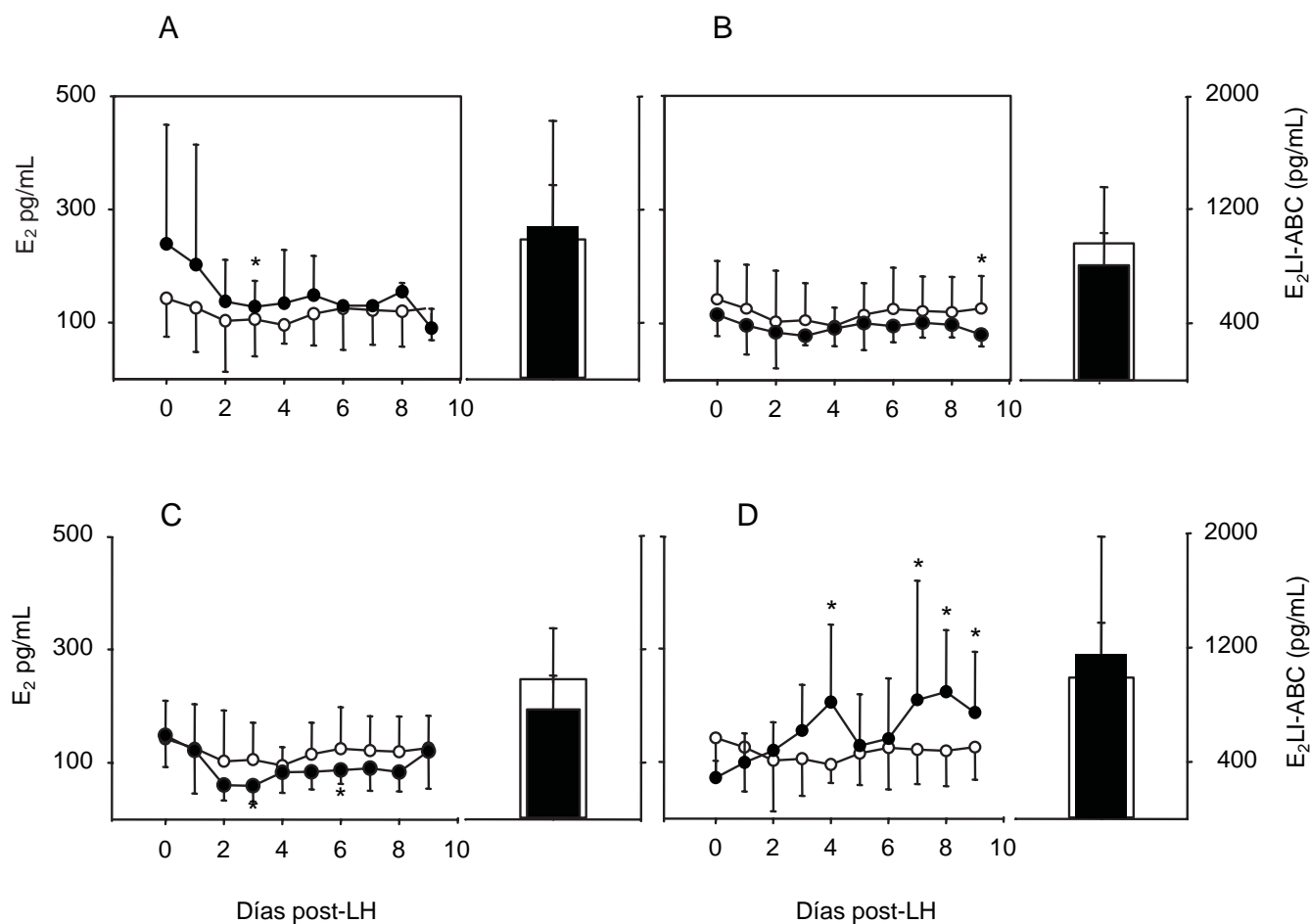


Figura 3. Concentraciones en suero de estradiol (E_2) durante la fase lútea en ciclos tratados con levonorgestrel (●) y en ciclos control (○). La administración de levonorgestrel se realizó durante la fase folicular media (A), en el día de secreción máxima de LH (B), en el día LH+2 (C), y en la fase preovulatoria inmediata (LH-3) (D). Las barras corresponden al área bajo la curva de la secreción de E_2 durante la fase lútea (E_2 LI-ABC) de los ciclos tratados (barras oscuras) y ciclos control (barras claras). Los resultados son expresados como la media \pm DE. * $P < 0.05$ vs ciclo control.

la administración preovulatoria inmediata de LNG sobre el fenómeno de la ovulación; sin embargo, el estudio de Wang y cols. demostró cambios bioquímicos compatibles con alteraciones en la receptividad endometrial.

Evaluación y conclusiones del mecanismo de acción anticonceptivo de los regímenes de Yuzpe y LNG

En teoría, los regímenes hormonales en AE como Yuzpe y LNG pueden interferir con el proceso reproductivo a través de modificar mecanismos tales como la penetración espermática, el transporte de gametos o la fertilización, el crecimiento folicular y el desarrollo del cuerpo lúteo, así como por su acción directa a nivel endometrial, dependiendo del momento del ciclo en el cual son administrados. En los estudios descritos en esta revisión, cuando ambos

regímenes son administrados en la fase preovulatoria, tienen la capacidad en la mayoría de los casos, de inhibir el proceso ovulatorio, lo que dependerá principalmente del grado de crecimiento y desarrollo del foliculo dominante al momento de la administración. De esta manera, el régimen de Yuzpe y LNG, en estadios tempranos de la fase folicular del ciclo, alteran los mecanismos ováricos responsables de la liberación aguda de la LH y por lo tanto, los de la ovulación. Por el contrario, si la administración de Yuzpe o LNG ocurre en la fase folicular tardía del ciclo, una vez que los mecanismos de retroalimentación positiva de los estrógenos sobre la liberación hipofisaria de la LH se hayan iniciado, la liberación cíclica de esta gonadotropina y la ruptura folicular (ovulación) permanecen sin modificaciones; sin embargo, la producción de progesterona se ve afectada en algunos casos, lo que sugeriría la presencia de cambios en los procesos de luteinización y formación del cuerpo

lúteo. Estos efectos se presentan con variaciones interindividuo, cuyas causas no han sido claramente establecidas. Por otra parte, la ausencia de efectos sobre la ovulación, función del cuerpo lúteo y el endometrio cuando el tratamiento se inicia durante la fase ovulatoria, sugiere que el efecto anticonceptivo de la AE, si es que existe en esta fase del ciclo, se realice sobre los procesos de fertilización, transporte e implantación del conceptus.

En resumen y de acuerdo con la información disponible, es posible ubicar los efectos anticonceptivos de los regímenes de Yuzpe y LNG en momentos previos a la ovulación o bien a nivel de la fertilización, si la ovulación ha ocurrido. En apoyo a esta teoría, Piaggio y cols.³⁹ demostraron una correlación directa entre las tasas de embarazo y el lapso de tiempo transcurrido entre el coito y el inicio del tratamiento. Por otra parte, la tasa global de embarazos observada con estos métodos, que fluctúa entre el 15%-25%, sugiere la presencia de una ventana específica del ciclo dentro de la cual la probabilidad de falla del método es mayor. Esta ventana de falla no se conoce debido a la dificultad de establecer los tiempos de intervalo entre la ovulación y el inicio del tratamiento; sin embargo, la administración de Yuzpe o LNG en la fase posovulatoria del ciclo podría considerarse dentro de las posibles causas de falla de estos métodos.

Conclusiones

En la actualidad, un número mayor de mujeres inician su vida sexual activa más tempranamente y muchas de ellas tienen su primera experiencia sexual antes de establecer una relación de pareja estable y responsable. Por lo tanto, los esfuerzos encaminados a disminuir el riesgo de embarazos no deseados deben enfocarse principalmente a la población adolescente y a aquellas mujeres víctimas de violación o con vida sexual activa que no utilizan métodos anticonceptivos o que lo hacen de manera irregular o esporádica.

La AE representa una alternativa confiable para la prevención de embarazos no deseados y por lo tanto incide de manera por demás importante en la disminución de la tasa de abortos inducidos. Por lo tanto es sorprendente que hoy en día en algunas sociedades existan barreras que impidan la promoción y acceso para el uso más extenso de este método. Las causas son varias, pero en general residen en los proveedores de servicios o en los responsables de las políticas de salud quienes al no estar informados sobre la seguridad y beneficios de la AE exponen de manera innecesaria la salud de miles de mujeres, en su mayoría adolescentes. A este respecto, la tasa promedio de muertes maternas debida a la práctica de abortos no seguros en países en desarrollo es de aproximadamente 200,000 a 500,000

cada año, a diferencia de las bajas tasas de muerte materna por estas mismas razones en países con libre acceso a métodos utilizados en AE o de otros para la regulación de la fertilidad. La prevención de embarazos no deseados también previene las secuelas a corto y largo plazo del aborto inducido.

Agradecimientos

Parte de los estudios referidos en esta revisión fueron apoyados con subsidios de Family Health International (North Carolina, USA) y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (México).

Referencias

1. **Schiavon R, Jiménez CH.** Anticoncepción de emergencia: ¿Por qué nadie me dijo que existía? *Rev Endocrinol Nutr* 1999;7:46-50.
2. Bellagio Conference on Emergency Contraception (editorial). Consensus statement on emergency contraception. *Contraception* 1995;52:211-213.
3. **Parkes AS, Bellerby CW.** Studies on the internal secretions of the ovary. II. The effects of injection of the oestrus producing hormone during pregnancy. *J Physiol* 1926;62:145-155.
4. **Parkes AS, Dodds EC, Noble RL.** Interruption of early pregnancy by means of orally active estrogens. *Br Med J* 1938;2:557-559.
5. **Smith MG.** On the interruption of pregnancy in the rat by the injection of ovarian follicular extract. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1926;39:203-214.
6. **Morris JM, Waganen G.** Compounds interfering with ovum implantation and development. III. The role of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1966;6:804-815.
7. **Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI.** Post coital contraception: a pilot study. *J Reprod Med* 1974;13:53-61.
8. World Health Organization. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-433.
9. **Kovacs L, Seregely G, Szilagyi J.** Investigation of the pregnancy preventive effect of postcoital d-norgestrel under special experimental conditions. *Honvedorvos* 1979;3-4:289-293.
10. **Moggia A, Beauquis A, Ferrari F, Torrado ML, Alonso JL, Korembli E, Mischler T.** The use of progestogens as postcoital contraceptives. *J Reprod Med* 1974;13:58-61.
11. **Ho PC, Kwan MSW.** A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993;8:389-392.
12. **Glasier A.** Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997;337:1058-1064.
13. **Yuzpe AA, Lancee WJ.** Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977;28:932-936.
14. **Yuzpe AA, Percival Smith R, Rademaker AW.** A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as a postcoital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982;37:508-513.
15. **Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD.** Timing the sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 1995;333:1517-1521.
16. **Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT.**

- Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1992;327:1041-1044.
17. World Health Organization. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. A randomized controlled trial comparing three single doses of mifepristone in emergency contraception. *Lancet* 1999;353:697-702.
 18. **Fluker MR, Marshall CA, Monroe SE, Jaffe RBA.** Variable ovarian response to gonadotrophin-releasing hormone antagonist-induced gonadotrophin deprivation during different phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:912-919.
 19. **Dubourdiou S, Charbonnel B, Massai ME, Marraoui J, Spitz I, Bouchard P.** Suppression of corpus luteum function by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist: Nal-Glu effect of the dose and timing of human chorionic gonadotrophin administration. *Fertil Steril* 1991;56:440-445.
 20. **Lippes J, Malik T, Tatum HJ.** The post coital copper T. Thirteenth Annual Meeting of the Association of Planned Parenthood Physicians. Book of Abstracts, April 17, 1975;8p.
 21. **Haspels AA.** Emergency contraception: a review. *Contraception* 1994;50:101-108.
 22. **Van Look P, Von Hertzen H.** Emergency contraception. *Br Med Bull* 1993;49:158-170.
 23. **Von Hertzen H, Van Look PFA.** Research on new methods of emergency contraception. *Int Fam Plann Perspec* 1996;28:52-58.
 24. **Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman.** Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:738-744.
 25. **Ling WY, Wrixon W, Acorn T, Wilson E, Collins J.** Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception III. Effects of preovulatory administration following the luteinizing hormone surge on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1983;40:631-636.
 26. **Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faundes A.** Effects of Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002;65:121-128
 27. **Ling WY, Wrixon W, Zayid Y, Acorn T, Papat R, Wilson E.** Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception II. Effects of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983;39:292-297.
 28. **Ling WY, Robichaud A, Zayid Y, Wrixon W, MacLeod SC.** Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979;32:297-302.
 29. **Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG.** The biochemistry of human endometrium after two regimens of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986;45:512-516.
 30. **Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppälä M, Kurman RJ, Lessey BA.** Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000;15:2351-2355.
 31. **Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J.** The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411-424.
 32. **Ugocsai G, Resch B, Traub A, Sas M.** Biological, microscopic and scanning electron microscopic investigations of the effects of postinor/d-norgestrel in rabbits. *Contraception* 1984;30:153-159.
 33. **Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S.** The effects of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989;39:275-289.
 34. **Spona J, Matt K, Schneider WHF.** Study on the action of d-norgestrel as a postcoital contraceptive agent. *Contraception* 1975;11:31-43.
 35. **Garmendia F, Kesserü E, Urdanivia E, Valencia M.** Luteinizing hormone and progesterone in women under postcoital contraception with d-norgestrel. *Fertil Steril* 1976;27:1250-1255.
 36. **Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa ML, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F.** On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-234.
 37. **Wang JD, Jiie W, Jiie C, Ruhua X, Hong-y W, Gen-mel Q, Peng-di Z.** Effects of emergency contraceptive mifepristone and levonorgestrel on the endometrium at the time of implantation. *International Conference on Reproductive Health; Mumbai, India 1998.* p. A83.
 38. **Hapangama D, Glasier AF, Baird DT.** The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63:123-129.
 39. **Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA.** Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999;353:721.

