

John Wilks, B.Pharm. MPS MACPP

# El Impacto de la Píldora en los Factores de Implantación. Nuevos Descubrimientos de la Investigación Científica

Para los pacientes y los profesionales de la salud pertenecientes a la ortodoxa tradición judeo-cristiana o islámica, así como para las personas realmente preocupadas por el respeto universal de los derechos humanos inalienables, la capacidad confirmada de la píldora para actuar como abortivo, tanto en su administración diaria como en la del “día después”, constituye un significativo problema moral. Las investigaciones sobre la “ovulación de escape” ('break-through' ovulation)<sup>1-2</sup> están llevando a moralistas, filósofos y defensores de los derechos humanos a cuestionar la utilización del término “anticonceptivo” para referirse a la píldora. Es conflictiva esta terminología. ferirse a la píldora. Es conflictiva esta terminología. La palabra “anticonceptivo” (o “contraceptivo”) designa una droga, dispositivo o producto químico que impide el encuentro del esperma con el ovocito secundario femenino (llamado comúnmente “óvulo”).<sup>3</sup>

El problema surge porque la célula sexual femenina, el ovocito secundario, puede estar presente en el aparato reproductivo en el momento mismo del contacto sexual o en un instante próximo, con lo que existe la posibilidad de que se produzca la fecundación. Sin embargo, como se verá, la píldora altera la estructura receptora del endometrio, haciendo difícil la implantación.

Pero estos grupos preocupados ¿tienen razón cuando pasan de una posición a otra, cuando pasan de señalar que la píldora no siempre logra impedir la fecundación del “óvulo”, con el posible resultado de que se inicie una vida humana, a la de afirmar que la píldora tiene capacidad abortiva? La primera posición señala que la ovulación puede producirse algunas veces a pesar de la píldora, con la consiguiente posibilidad de fecundación, pero sostiene que no hay pruebas de que la implantación se vea obstaculizada. La otra perspectiva considera que como se ha detectado ovulación, y el interior del útero se encuentra en estado no desarrollado, se ha puesto en peligro una vida humana.

Estamos ante un cambio radical de perspectiva. ¿Qué valor tiene esta última posición? ¿Es algo más que suposición o sospecha? Cuando se califica a la píldora de abortiva ¿se hace una aserción basada en conjeturas, o una afirmación apoyada en hechos?

El presente estudio procurará arrojar luz sobre este debate. Trataré con cierto detalle una multiplicidad de factores de implantación asociados al microentorno del epitelio del endometrio. También se discutirán los mecanismos de diálogo hormonal entre el embrión humano de 5 a 7 días (el blastocisto) y las células que recubren el endometrio. Me referiré asimismo al impacto de los niveles supranormales de estrógenos y de progesterona en los factores de implantación, y a los efectos de

las hormonas de la píldora en la integridad del endometrio. Dedicaré una especial atención al impacto de la píldora en el desarrollo cíclico del espesor del endometrio, y a la relación entre esta característica uterina y el logro de implantación del embrión humano. Es una cuestión central examinar las investigaciones científicas sobre la “ovulación de escape”, un hecho cuya realidad desbarata la posibilidad de quitarle fundamento a las preocupaciones de quienes ven en la píldora un vector de violación de los derechos humanos.

El presente estudio es forzosamente detallado. Espero que el uso de analogías apropiadas, junto con la aclaración entre paréntesis de los términos o conceptos médicos, lo harán igualmente accesible al especialista y al lego.

## 1.1 RESUMEN SINTÉTICO

El proceso de implantación del embrión humano en la pared del útero es sumamente complejo y delicado.<sup>4</sup> La correcta fijación y la implantación lograda se realizan bajo la dirección y el control de una gran variedad de “factores de implantación”, tales como la interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>5</sup>, el factor de activación de las plaquetas (PAF),<sup>6,7</sup> el factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF),<sup>8</sup> el factor de inhibición de la leucemia (LIF),<sup>9</sup> el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ).<sup>10</sup>

Muchos de estos factores químicos participan en un proceso que la literatura médica llama “señalamiento celular”, proceso que implica una comunicación química entre el nuevo embrión humano y la pared del útero.<sup>11,12,13,14</sup> El propósito de esta comunicación química es crear un entorno ventajoso y óptimo en el endometrio para el momento en que el embrión humano procure implantarse.

Aparte de esta comunicación bioquímica embrio-uterina, la implantación exitosa del embrión humano depende también de una clase de moléculas conocidas bajo el nombre de integrinas. Se trata de moléculas de adhesión celular que se encuentran “en espejo”, a la vez en el embrión humano y en la pared uterina.<sup>15-16</sup> Estas integrinas se ligan entre sí por medio de glucoproteínas (la fibronectina, por ejemplo). El éxito o el fracaso de dicho proceso de ligazón está íntimamente vinculado con la prosecución o no del embarazo.

El lector observará que yo estoy utilizando el término “embarazo” en su sentido clásico, que lo entiende como el proceso que comienza con la fecundación. Yo no utilizo ni pruebo la opinión minoritaria, influenciada por la política del aborto, que ve el inicio del embarazo en la implantación.

## 1.2 REDEFINICIÓN DE LA TERMINOLOGÍA DEL EMBARAZO

En desacuerdo con la ortodoxia que desde hace mucho tiempo existe en materia embriológica y lingüística sobre el término “embarazo”, se han hecho tentativas cada vez más frecuentes de redefinir todos los aspectos del embarazo, pero mas especialmente, cuándo comienza. El propósito de esta acción es evidente: una redefinición del embarazo – cuándo se inicia, cuál es la naturaleza del embrión, etc. –, allanará el camino a una introducción más rápida del RU-486, de la píldora del día después, de las vacunas anti-HCG, de las drogas anti-implantación y demás productos embriocidas. Deliberadamente o no, el resultado final es una desensibilización de la conciencia moral de la sociedad.

Lo que sigue es una selección representativa de citas que ilustran mi afirmación.

La prevención del embarazo antes de la implantación es contracepción y no aborto.<sup>17</sup> (Glasier, *NEJM*, 1997)

Como era previsible, ciertos oponentes del aborto argumentan que la contracepción de emergencia equivale a un aborto... . . . aun si la contracepción de emergencia sólo funcionara impidiendo la implantación del cigoto, tampoco sería un abortivo... El embarazo comienza con la implantación, no con la fecundación... . . . La fecundación es una etapa necesaria, pero no suficiente, hacia el embarazo.<sup>18</sup> (Grimes, *NEJM*, 1997)

La contracepción de emergencia funciona inhibiendo o retardando la ovulación, o impidiendo la implantación. A pesar de ciertas afirmaciones en contrario, no es una forma de aborto.<sup>19</sup> (Guillebaud, *Lancet* 1998)

Estas opiniones son absolutamente contradictorias con la embriología<sup>20</sup> y la etimología<sup>21</sup>.

Antes de examinar más detalladamente estas cuestiones, especialmente en lo referente a las implicancias relacionales de la píldora, convendrá proponer una analogía que facilitará la comprensión de los diversos factores de implantación y el papel de las integrinas.

Tomemos el ejemplo de un transbordador espacial, con poco combustible y oxígeno, que necesita urgentemente acoplarse a la estación espacial. El buque madre y el transbordador se comunican, para que éste sepa dónde atracar y aquél qué emplazamiento prepararle. Es absolutamente indispensable que la comunicación sea perfecta. Si el contacto electrónico falla (si se interrumpe el “diálogo celular” embrio-uterino), el transbordador puede dirigirse hacia donde no corresponde, fracasar en la maniobra y partir a la deriva, con la consecuencia de que la tripulación morirá por falta de alimento y oxígeno. O también puede suceder que el transbordador encuentre el emplazamiento correcto, pero que los equipos de recepción no estén bien instalados. También en este caso fallará la maniobra por mala comunicación, y la tripulación morirá. Esta labor de comunicación entre embrión y endometrio es realizada por factores de implantación tales como la interleuquina, el TNF, el NDF y el PAF. Siguiendo con la analogía, las integrinas podrían pensarse como ganchos de amarre que “retienen” al embrión humano contra la pared del útero mientras se completa el proceso de implantación.

Tal es, entonces, un breve resumen del presente estudio. Quisiera ahora analizar estos problemas con mayor detenimiento, examinando el papel y la acción específica de los principales factores de implantación descritos por la literatura de investigación. Me extenderé además sobre la interacción entre dichos factores y las hormonas esteroides: los estrógenos y sus copias sintéticas (principalmente el etinil-estradiol, ingerido en la píldora), así como la progesterona y sus duplicados artificiales (noretisterona, levonorgestrel, gestodeno y desorgestrel)

## 1.3 EL SISTEMA INTERLEUQUINO

El sistema interleuquino (IL), compuesto por la IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-1 $\gamma$ , es a la vez regulado hormonalmente y de origen endometrial (Simon, 1996).<sup>22</sup> En condiciones fisiológicas normales, la progesterona acrecienta la producción de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  por el endometrio<sup>23</sup>, y los niveles del sistema IL alcanzan su punto máximo durante la fase luteal (post-ovulatoria) del ciclo menstrual.<sup>24</sup>

Entre los diversos componentes del sistema interleuquino, la investigación parecería demostrar que la IL-1 $\beta$  desempeña un papel clave en la orientación correcta del embrión hacia la mucosa uterina, proceso denominado aposición. Volviendo a nuestra analogía anterior, la aposición podría compararse a las maniobras de aproximación destinadas a alinear correctamente los dispositivos de acoplamiento del transbordador y del buque madre.

Dentro de este marco, se piensa que el papel de la IL-1 $\beta$  es el de un “sistema de señalización” entre el endometrio y el embrión.<sup>25</sup> “[El] éxito de la implantación del embrión se basa en un diálogo perfecto entre embriones de buena calidad y un endometrio receptivo.”<sup>26</sup>

Huang y sus colaboradores (1997) también han informado que el sistema IL es “un factor importante de comunicación molecular embrio-materno durante el proceso de implantación”<sup>27</sup>

Mientras que las cantidades normales de las hormonas ováricas (estrógeno y progesterona) tienen un efecto benéfico sobre los niveles de IL-1 $\beta$ , se ha demostrado que los niveles hormonales excesivos, llamados índices suprafisiológicos de esteroides, son causantes de un descenso de los niveles de IL-1 $\beta$ . De ello resulta una caída significativa en el índice de implantación. Simon y sus colaboradores (*J Reprod Immun*, 1996) han demostrado que existe una relación inversa entre los niveles de estrógeno y progesterona, y los niveles IL-1 $\beta$  (cuando suben los índices de estrógenos, bajan los de implantación).<sup>28</sup>

La consecuencia directa de estos descubrimientos, en lo que hace a su relación con la prosecución del embarazo, es expresada así por Carlos Simon:

... .. hemos demostrado la hipótesis de que los niveles suprafisiológicos de suero E2 (estradiol) durante el período de pre-implantación, son responsables de una mala implantación embrionaria en las pacientes sometidas a una F.I.V. Es posible que niveles excesivos (suprafisiológicos) de suero E2 alteren la implantación perturbando la regulación de los factores paracrinos uterinos. Más específicamente, el sistema IL-1 es un candidato posible, cuando se considera lo informado en el presente estudio.<sup>29</sup>

El término “paracrino” se refiere al (o a los) efecto(s) que son provocado(s) por las hormonas, pero que están localizados en las células inmediatamente vecinas,<sup>30</sup> o sea, en el endometrio, antes que en el área más amplia del cuerpo que caracteriza la influencia de las hormonas.<sup>31</sup>

Las investigaciones de Simon indicaron que los niveles excesivos de estradiol (un estrógeno) dificultan la implantación porque perturba el sistema IL-1. Las investigaciones sobre la F.I.V. han demostrado que los elevados niveles de estradiol (E2) traen por resultado un índice bajo de implantación exitosa (8,5%), mientras que los niveles reducidos de E2 aumentan la proporción de implantaciones exitosas al 29.3%.<sup>32</sup>

Como lo observaron Simon y sus colaboradores, “Los niveles elevados de E2, que son conocidos por su efecto interceptor, y la proporción modificada E2/progesterona, igualmente asociada a la alteración de la receptividad del endometrio, son los factores principales que perturban la receptividad endometrial en los sujetos muy receptivos.”<sup>33</sup>

El empleo de la palabra “interceptor” es significativo. El profesor Rahwan, catedrático de Farmacología y Toxicología en la Ohio State University, define la intercepción como “interferencia con la implantación (anidación) de un óvulo ya fecundado, y debe por lo tanto considerarse, desde un punto de vista biológico, como un enfoque abortivo precoz.”<sup>34</sup>

Esta investigación de Simon encuentra su importancia en el contexto del uso emergente de la píldora de altas dosis como píldora post-coito o “del día después” (“MAP- Morning After Pill”). El régimen de administración de esta píldora implica ingerir, dentro de las doce horas, aproximadamente 10 veces más estrógeno y 10 a 20 veces más progesterona que con la píldora normal diaria (según la marca utilizada). Dichos niveles son obviamente suprafisiológicos.

Como lo señaló Simon, el efecto perturbador de la implantación que provocan los altos niveles de estradiol o las proporciones incorrectas estrógeno/progesterona, implica que es biológicamente plausible sugerir que la píldora del día después es una medicación de posibles efectos abortivos, debido a su capacidad de interferir con el sistema interleuquino.

Los estudios de Swahn *et al.* (1966) reforzaron esta afirmación, al mostrar que la administración de este tipo de píldora provocaba la supresión del ascenso de LH, reducía la proporción de pregnanodiol y aumentaba los porcentajes de estrona (Fig 1, p. 741).<sup>35</sup> Dichas modificaciones del modelo hormonal del ciclo menstrual tenían un impacto en el desarrollo del endometrio.

Se hizo una biopsia del endometrio una semana después del tratamiento. Si bien fue difícil fechar la biopsia en algunas mujeres, debido a la ausencia de un pico discernible de LH, la conclusión fue que el endometrio evidenciaba notables alteraciones en su desarrollo, con una disociación en la maduración de los componentes glandulares y estromales [36].

Los autores sugieren luego, de manera aparentemente contradictoria, que los “cambios relativamente menores en el desarrollo del endometrio no parecen suficientemente eficaces para impedir un embarazo”.<sup>37</sup> Esta aseveración parecería desacreditar cualquier afirmación de que la píldora del día después actúa en parte por un mecanismo abortivo. Continuando la lectura, se descubre que los investigadores no habían estudiado los “efectos bioquímicos (de la píldora) en los niveles moleculares del endometrio”.<sup>38</sup> O sea, los investigadores no estudiaron el efecto hormonal de la píldora del día después en los diferentes factores de implantación.

Yo entiendo que esta omisión invalida sus esfuerzos por minimizar la importancia abortiva de los “cambios relativamente menores en el desarrollo del endometrio”, causados por la píldora del día después. Como veremos más adelante, las mediciones del espesor del endometrio no son suficientes, por sí solas, para evaluar las condiciones precisas necesarias para una implantación. Se trata de un enfoque

excluyente, que no alcanza a tener en cuenta aquellos factores que son la segunda y esencial característica asociada con el éxito de la implantación.

#### 1.4 EL FACTOR DE ACTIVACIÓN DE PLAQUETA (PAF)

Otro factor de implantación que está ligado a la buena receptividad uterina es el factor de “activación de plaqueta” (PAF).<sup>39</sup> El PAF interactúa con los receptores de PAF localizados en el endometrio. Recordemos que dichos receptores son sitios de ligazón bioquímica, situados en la superficie de las células, específicamente diseñados para reaccionar exclusivamente con un producto químico específico, en este caso el PAF. Cuando el PAF se liga al receptor, un mensaje es transmitido a dichas células.<sup>40</sup>

El efecto del PAF sobre el endometrio es el de provocar una descarga de óxido nítrico (NO), que causa una dilatación vascular y un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos del endometrio.<sup>41</sup> El hecho de que el bloqueo químico de los sitios de ligazón (receptores) de PAF del endometrio inhiba la implantación, apoya la idea de que los receptores de PAF desempeñan un papel primordial en la receptividad uterina.<sup>42</sup>

El PAF también se halla presente en el desarrollo cíclico del endometrio.<sup>43-44</sup> No ha de sorprendernos que los índices de los receptores de PAF varíen a lo largo del ciclo menstrual, observándose los niveles endométricos más altos durante la fase avanzada de proliferación (o sea, en los días que preceden a la ovulación) y durante la fase más tardía de la secreción,<sup>45</sup> cuando el endometrio está próximo a, o en estado de, máximo desarrollo mensual. Estos descubrimientos son coherentes con la idea de que el PAF tiene un papel preparatorio en la recepción uterina del embrión humano.

Como en el sistema interleuquino, el control del PAF se encuentra a cargo de hormonas ováricas, el estradiol y la progesterona.<sup>46</sup> Ha quedado demostrado que la producción de PAF es regulada por las hormonas ováricas...<sup>47</sup>

Visto el papel que desempeñan las hormonas ováricas en la actividad del PAF y sus receptores en el endometrio, es biológicamente plausible sugerir que los niveles anormales de hormonas uterinas, causados por la píldora, pueden tener un efecto negativo sobre la preparación del útero para la implantación. Esta idea encuentra sustento en el trabajo de Rabe y colaboradores, quienes observaron una reducción del espesor del endometrio en las mujeres que toman la píldora, durante los días en que normalmente tendría lugar la implantación.<sup>48</sup>

Específicamente, estos investigadores demostraron que en ciertas usuarias de la píldora se observó una reducción del desarrollo del endometrio de 50%, en comparación con lo observado en un grupo de control (no-usuarias).<sup>49</sup> Es razonable, por lo tanto, concluir que existe un efecto adverso en la expresión de los receptores de PAF. Y en verdad, dada la influencia hormonal que ejercen los estrógenos, sería biológicamente ilógico deducir que no existe daño a la expresión de los receptores de PAF del endometrio.

#### 1.5 EL EFECTO DE LOS “OLVIDOS DE PÍLDORA” EN LA OVULACIÓN

Para que la píldora pueda tener un efecto abortivo, es esencial un evento biológico: la ovulación.

La cuestión crucial es la siguiente: la "ovulación de "escape" ¿se produce cuando la ingestión de píldoras es regular?

Grimes *et al.* (*Obstet Gynecol*, 1994) habían informado anteriormente que la "supresión del desarrollo folicular es incompleta con la píldora actual de baja dosificación".<sup>50</sup>

El trabajo de Grimes se caracterizaba por una elevada proporción de pacientes disciplinadas, es decir que las mujeres comprendidas en el estudio respetaban un protocolo de investigación que estipulaba la ingestión cotidiana de la píldora.<sup>51</sup> Sin embargo, la ovulación de escape fue detectada dentro del marco mismo de un estudio científico rigurosamente controlado.

Esta comprobación es un fuerte argumento en favor de la tesis que la ovulación de escape también sucede en la población general de usuarias de la píldora. Este último grupo de mujeres no está necesariamente tan motivado como el de quienes participan en un estudio científico. Respetar un tedioso régimen cotidiano de ingestión de píldoras durante meses y años sin supervisión es, en los términos de una escritora feminista, "aburrido y sacrificado".<sup>52</sup> Siendo tan pesada la exigencia de ingesta cotidiana, la disciplina de las pacientes será menos que la deseable. De todos modos, cabe la pregunta: el olvido ocasional de la píldora ¿se traduce en alguna forma proporcional de incremento de la "ovulación de escape"?

Para tratar de determinar la frecuencia de la ovulación de escape en condiciones más realistas, los investigadores diseñaron experimentos en que las participantes debían dejar pasar deliberadamente uno o más días sin tomar la píldora. Se utilizó una multiplicidad de tests, que incluía la ecografía de los ovarios, la medición de niveles de estradiol (E2), progesterona (O) y LH (hormona de luteinización), para determinar si se había producido la ovulación.

Hedon y sus colaboradores (1992) trabajaron con 47 mujeres jóvenes en buen estado de salud, quienes saltaron la ingestión de píldora entre 1 y 4 veces, comenzando por el primer día del nuevo ciclo. "Ninguna de estas pacientes tuvo una ovulación normal", aunque una, que había dejado de tomar 3 comprimidos al principio del ciclo, "tuvo una ruptura folicular", pero sin el pico de LH ni el aumento de progesterona habitualmente asociados a la ovulación normal.<sup>53</sup> Observemos que el estudio se hizo sobre un solo ciclo, y que esta limitación debilitó el estudio, porque impidió detectar cualquier ruptura de folículo que podría haberse producido durante los 7 días normalmente sin píldora entre dos ciclos.

Anteriormente, Hamilton (1989) había realizado un estudio similar, pero extendiendo las observaciones a dos meses consecutivos. De las 30 mujeres participantes, una tuvo una ovulación probable, resultante de la omisión deliberada de un comprimido olvidado un día del *segundo* ciclo.<sup>54</sup>

Más recientemente, Letterie (1998) publicó los resultados de un estudio realizado con una nueva fórmula de píldora de baja dosificación. Diez mujeres se dividieron en dos grupos que utilizaron fórmulas levemente diferentes que comprendían un inicio retardado, y el uso limitado en la mitad del ciclo de estrógeno y progesterona. Cada uno de los grupos fue controlado a lo largo de dos ciclos consecutivos. En total, el 30% de estos ciclos evidenció una ovulación, todas las cuales tuvieron lugar durante el *segundo* ciclo.<sup>55</sup>

Es revelador examinar con mayor detenimiento los datos de los dos grupos. En el primero, la ovulación ocurrió en el 10% de los ciclos (uno de cada diez). Este grupo tomó 50 µg de etinil-estradiol / 1 mg de noretinodrona, del 6º al 10º día, y 0,7 mg de noretinodrona del 11º al 19º día. El segundo grupo tomaba 50 µg de etinil-estradiol / 1 mg de noretinodrona, del 8º al 12º día, y solamente 0,7 mg de noretinodrona durante los días 13º a 21º. Hubo "5 ovulaciones en 10 ciclos".<sup>56</sup> El índice de ovulación es aquí del 50%. Este estudio no investigaba la

implantación; todas las participantes utilizaban contraceptivos mecánicos o practicaban la abstinencia (correspondencia privada).<sup>57</sup>

Señalemos que estos descubrimientos, obtenidos en condiciones ideales de investigación, representan los mejores resultados posibles en términos del efecto supresor de la ovulación de la píldora. Dichos resultados, sin embargo, no son una medida fiel de las condiciones de vida reales, porque no tienen en cuenta hechos corrientes como las afecciones gastro-intestinales o las interacciones medicamentosas. Los malestares estomacales reducen la absorción de los medicamentos, relajando así el control de la ovulación ejercido por las hormonas de la píldora. Del mismo modo, las interacciones farmacológicas disminuyen la cantidad de hormonas activas de la píldora disponibles para la acción supresora sobre los ovarios.<sup>58-59</sup> Otros investigadores, y yo mismo, estamos de acuerdo en opinar que estos dos factores contribuyen a aumentar la frecuencia de las ovulaciones de escape<sup>60</sup>.

## 1.6 EL CONTROL DEL DESARROLLO FOLICULAR OVÁRICO POR LA PÍLDORA

Por mis 20 años de experiencia en la comunidad farmacéutica, entiendo que la opinión generalizada es que la píldora detiene completamente la ovulación (anovulación). Pero es una idea equivocada. El trabajo reciente de Rabe *et al.* (1997) contradice este malentendido. Expongo a continuación algunos puntos salientes de dichas investigaciones.

- Sacos foliculares pre-ovulatorios (> 20mm) aparecieron en el 7,3 % de las 329 usuarias de la píldora que participaron en el estudio.<sup>61</sup> El tamaño del folículo se identifica con un aumento de la proporción de ovulaciones de escape.<sup>62</sup>
- Para las no-usuarias, la proporción de sacos ovulatorios fue del 13,9%.
- Algunas mujeres, sobre todo las que tomaban píldoras trifásicas, tenían folículos que medían 60 mm.
- Se observaron niveles más elevados de estradiol en las usuarias de píldora con folículos aumentados, que en las no usuarias (que también tenían folículos aumentados). Los niveles respectivos fueron de 153 pg/ml y 126 pg/ml.<sup>63</sup>

El nivel de estradiol de 153 pg/ml observado en las usuarias de píldora con folículos gruesos es importante, porque se encuentra próximo al "umbral de 150/200 pg/ml" que, si persiste durante aproximadamente 36 horas, pone en marcha la ovulación.<sup>64</sup>

Resumiendo estas investigaciones, Rabe señalaba: "El análisis de la actividad ovárica en el presente estudio demuestra que el número total de folículos en desarrollo aumentó, en lugar de disminuir, durante el uso de la píldora anticonceptiva, sin que se apreciaran diferencias marcadas entre las diferentes píldoras".<sup>65</sup>

Esta investigación pone de manifiesto la precariedad del control que mantiene la píldora sobre la ovulación. Ésta constituye un evento que tiende a ocurrir. La intervención de distintos factores propios del "estilo de vida", como el olvido de la ingestión, la interacción medicamentosa o los malestares gastro-intestinales, pueden relajar el control ejercido por la píldora sobre las funciones naturales del ovario.

Al margen de esta discusión, la FDA de Estados Unidos autorizó, a fines de 1998, una fórmula de píldora con bajas dosis de estrógeno (acetato de noretinodrona 1mg, etinilestradiol 20 µg). Fórmulas similares con bajas dosis de estrógeno están ahora disponibles también en Australia.<sup>66</sup> Es razonable esperar que, con esta reducción en la ingestión hormonal, se registre un aumento de la frecuencia de ovulación de escape.

### 1.7 EL ESPESOR DEL ENDOMETRIO Y LA IMPLANTACIÓN

Se impone entonces la pregunta siguiente: la píldora de baja dosis, que tiende más bien a permitir una ovulación de escape, ¿aumentará la frecuencia de implantaciones fracasadas por el subdesarrollo del endometrio? La literatura médica indica que existe un espesor crítico del endometrio, necesario para mantener la implantación del embrión humano.

Issacs (*Fertil Steril.*, 1996) informó que un espesor de endometrio de por lo menos 10 mm, o más, durante los días de ovulación, “determinaba el 91% de los ciclos de concepción”.<sup>67</sup> Spandorfer (*Fertil Steril.*, 1996) señaló que el 97% de los embarazos anormales, es decir anidaciones en la trompa de Falopio o abortos espontáneos, tenían un espesor de endometrio de 8 mm o menos.<sup>68</sup> Shoham (*Fertil Steril.*, 1991) informó que se reconoció un espesor de 11 o más milímetros en la mitad de la fase luteal “fue reconocido como un buen factor de pronóstico para la detección precoz del embarazo”, pero que ningún embarazo fue detectado en un programa de inducción de ovulaciones “cuando el espesor del endometrio era inferior o igual a los 7 milímetros.”<sup>69</sup>

En la literatura médica, el período medio de la fase luteal del ciclo menstrual - alrededor del 20º día - es considerado el de la posible implantación.<sup>70-71</sup>

Gonen (*Journ. In Vitro Fert. Embryo Transf.*, 1990) informó también que el “espesor del endometrio era significativamente mayor en el grupo de pacientes que lograron embarazarse, que en el grupo que no lo logró”.<sup>72</sup> El fracaso de la implantación se encontraba asociado a un espesor de endometrio de aproximadamente 7,5 mm, y el éxito con un espesor de 8,5 a 9 mm.

Los resultados de estas investigaciones, que ubican en aproximadamente 8,5 mm el espesor normal del endometrio para el éxito de la implantación, son de importancia esencial en lo concerniente a la capacidad interceptora/abortiva de la píldora. Los descubrimientos de Rabe y sus colaboradores (1997) subrayan este punto.

Rabe informó que, entre las pacientes estudiadas, quienes tomaban la formulación trifásica levonorgestrel/etilinilestradiol tenían el mayor porcentaje de sacos foliculares con diámetro superior a los 20mm<sup>73</sup>, pero no lograban desarrollar un espesor promedio del endometrio superior a los 6 mm.<sup>74</sup> Recordemos que los folículos de este tamaño “se consideran asociados a un mayor riesgo de ovulación de escape”.<sup>75</sup>

Está clara la importancia de estos hechos: en las mujeres que toman diariamente la píldora pueden desarrollarse folículos de tamaño adecuado, pero está demostrado que el espesor del endometrio permanece subdesarrollado. De producirse una ruptura de folículo y la eventual liberación de un “óvulo”, la implantación del embrión humano se encontrará sumamente dificultada. Rabe confirma este último punto: “. . . “... sería improbable un embarazo, porque los mecanismos contraceptivos secundarios, tales como la hostilidad del cuello del útero y la supresión del endometrio, están generalmente en acción”.<sup>76</sup>

Debe señalarse que en esta cita, Rabe ha definido falsamente a la implantación como el inicio del embarazo. El embarazo comienza con la fecundación de una célula sexual hembra (óvulo) por un espermatozoide, con la consiguiente restauración completa de 23 pares de cromosomas y, por ende, la creación de una nueva persona humana.

Sobre la base de estos resultados se imponen varias cuestiones:

- Se ha mostrado que la implantación exitosa está asociada con un espesor de endometrio de alrededor 8,5 mm.
- Las píldoras trifásicas de bajas dosis (las más populares en Australia) no alcanzan a impedir completamente el desarrollo folicular, que es la etapa previa a la liberación de una célula sexual femenina.
- La ovulación de escape es un hecho que tiende a producirse, aun con la ingestión cotidiana de la píldora.
- Si la ovulación de escape se produce, la implantación puede fracasar porque el endometrio es demasiado delgado.

Es importante apuntar que estas cuatro observaciones son independientes del impacto de la píldora en los diversos factores de implantación involucrados en el señalamiento celular.

### 1.8 LAS INTEGRINAS

Como lo muestran las investigaciones mencionadas, estos últimos años se han registrado notables descubrimientos sobre el proceso de implantación del embrión humano en el tejido uterino. Existe hoy un amplio conjunto de pruebas de que el proceso de implantación, más que un evento accidental ligado a la suerte, es una realidad multifactorial: una cascada biomolecular<sup>77</sup> fisiológica y hormonal que compone un evento intrincado, de espectacular complejidad, refinamiento e interdependencia.<sup>78</sup> La implantación no es, como podría suponerse, comparable a dos piezas de Velcro que quedan adheridas por haberse tocado fortuitamente. Es más bien un fenómeno tan complejo, en todos los sentidos del término, como los mecanismos de coagulación del sistema cardiovascular.

Además del PAF, del sistema interleuquino y de los otros factores brevemente aludidos en la introducción, las moléculas de adhesión celular conocidas como integrinas también desempeñan un papel crítico en la implantación exitosa del embrión humano en el endometrio.

Como lo indica el nombre de la molécula, el papel de las integrinas es ligar células entre sí. Etzioni ha sugerido que la adhesión celular facilitada por la integrina es “un proceso esencial para el anclaje de las células entre sí” (*Lancet*, 1999).<sup>79</sup>

Existen varios tipos diferentes de integrinas en el cuerpo humano. Uno de ellos desempeña un papel esencial en la implantación: se lo conoce como  $\alpha\beta3$ . La literatura médica actual contiene varios trabajos que demuestran el papel esencial de esta integrina en el proceso de vinculación del embrión humano de 5-7 días en el endometrio (mucosa del útero).

Somkuti y sus colaboradores (*Fertil Steril.*, 1996), por ejemplo, informaron que “podría demostrarse que las integrinas son útiles como indicadores de la receptividad normal del endometrio”<sup>80</sup>, porque se demostró que estaban ausentes en mujeres que padecían infertilidad inexplicada y endometriosis.<sup>81</sup>

Lessey, asimismo (*Am. J. Reprod. Immunol.*, 1996) informó que “la expresión aberrante de esta integrina está asociada con la infertilidad en las mujeres”.<sup>82</sup> Widra (*Mol. Hum. Reprod.*, 1997) observó “la ausencia de  $\alpha\beta3$  endometrial durante el período crítico de la implantación... en mujeres con infertilidad inexplicada y endometriosis”.<sup>83</sup> Otros habían comentado ya la ausencia o disminución de  $\alpha\beta3$  en mujeres que sufrieron repetidas pérdidas de embarazo<sup>84</sup> o infertilidad inexplicada.<sup>85</sup>

En su evaluación del papel de la píldora, Somkuti (1996) comparó muestras de endometrio de usuarias de la píldora con muestras de no-usuarias e informó que la expresión de la integrina “se encontraba visiblemente alterada en las usuarias de píldoras anticonceptivas”.<sup>86</sup>

Complementarias de este trabajo son las observaciones de Yoshimura (1997): “... una pérdida de la expresión normal de  $\alpha\beta 3$  está asociada con infertilidad primaria y con formas más moderadas de la enfermedad. Estas observaciones sugieren que dicha integrina desempeña un papel significativo en el proceso de implantación”.<sup>87</sup>

Eric Widra y sus colegas (1997) de la Universidad de Georgetown, investigaron el efecto de los niveles fisiológicos de estrógeno y progesterona en los niveles de  $\alpha\beta 3$  en el endometrio. Informaron que el estrógeno causaba una sub-regulación de la expresión de  $\alpha\beta 3$ ,<sup>88</sup> lo cual es un descubrimiento importante si se tiene en cuenta que la “expresión de la integrina  $\alpha\beta 3$  puede ser, de hecho, necesaria para que se produzca una implantación normal”.<sup>89</sup>

Castelbaum y sus colaboradores (*J. Clin. Endo. Metab.*, 1997) informaron que la expresión endometrial (la presencia) de  $\alpha\beta 3$  era “reducida por un tratamiento con E2 [etinil-estradiol] e inclusive suprimida por E2 más P[rogesterona]...”<sup>90</sup>

Estos resultados indican que existe un vínculo entre el impacto de las hormonas en la expresión de las integrinas y el papel de las integrinas en la implantación. Aunque las interrelaciones entre las hormonas, las integrinas y la implantación todavía no se comprenden totalmente,<sup>91</sup> existen suficientes pruebas para concluir que dichas interrelaciones son significativas desde la perspectiva para la implantación. Y esto es porque la implantación sólo ocurre “el 20º día o alrededor del 20º día de un ciclo menstrual ideal de 28 días”<sup>92</sup> y porque la integrina  $\alpha\beta 3$  “está expresada en las células epiteliales del endometrio sólo al abrirse la ventana de la implantación, en el 6º día posterior a la ovulación”.<sup>93</sup>

### 1.9 EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE TIPO INSULÍNICO (IGF)

El sistema IGF es un factor importante de crecimiento, que desempeña un papel esencial en el desarrollo mensual del endometrio y en el proceso de implantación.<sup>94</sup> Comprende dos sub-grupos, IGF-1 e IGF-11. Se piensa que el primero facilita la acción mitótica del estradiol [E2] en el endometrio, mientras que el IGF-11 “expresado de manera abundante en el endometrio en fase secretoria (poco después del medio de la fase), puede ser un mediador de la acción de la progesterona”.<sup>95</sup> Además de este aspecto hormonal, la expresión más abundante del IGF-11 se encuentra en las columnas del trofoblasto invasivo en las vellosidades de anclaje.

De esto puede deducirse que el IGF tiene un efecto promocional en el proceso de implantación. Pero el IGF es a su vez regulado. “Las acciones biológicas del IGF son moduladas por una familia de proteínas de unión (las IGFBP)”. La demostración de las transcripciones [facilidades de copia] del IGF y del IGFBP en los embriones en pre-implantación indica que la influencia del IGF y de los IGFBP en el desarrollo fetal comienza incluso antes de la implantación”.<sup>96</sup>

Hasta aquí, puede verse que estos factores desempeñan un papel esencial en la preparación y en el proceso de implantación. Como lo señalaron Han *et al.*: “Presumiblemente el IGF-11 y los IGFBP son utilizados en las comunicaciones intercelulares entre el trofoblasto fetal y las células deciduales maternas en la interfaz feto-materna para el desarrollo de la placenta y/o su funcionamiento”.<sup>97</sup>

En este contexto, el papel de las hormonas de la píldora, y

particularmente su influencia en la implantación, es importante. “Varios investigadores han demostrado que la píldora provoca un aumento de los niveles de IGFBP-1 y una disminución de las concentraciones de IGF-1 en el plasma.”<sup>98 99</sup> Más específicamente, durante la semana sin píldora, “el IGFBP-1 era significativamente más bajo en los días sin medicación que el 14º día del ciclo... . La breve ausencia de estrógeno y progesterona exógenos durante la semana sin medicación afectaba también los niveles de IGF-1, que aumentaron significativamente”.<sup>100</sup>

La superabundancia de IGFBP inducida por la píldora tiene significación en lo referente a la implantación. Giudice ha informado que “los IGFBP se ligan a los IGF con gran afinidad y, en gran parte, inhiben la bio-disponibilidad de los IGF para sus receptores en la acción sobre sus órganos meta”.<sup>101</sup> Así, los niveles suprafisiológicos de IGFBP, inducidos por la píldora, pueden perjudicar el proceso de implantación mediante una acción inhibitoria de los niveles de IGF. Giudice enfatiza este punto: “Se ha demostrado que el IGFBP-1 inhibe la invasión del trofoblasto en cultivos estromales endometriales decidualizados, lo cual sugiere que este IGFBP-1 es un “freno” materno a la invasión del trofoblasto”.<sup>102</sup>

Aparte del efecto indirecto anti-implantatorio de los niveles excesivos de IGFBP sobre el IGF, el IGFBP tiene también un efecto directo anti-adhesivo sobre el embrión humano. “El IGFBP-1 se liga específicamente al trofoblasto del primer trimestre y (...) se liga a la integrina  $\alpha 5\beta 1$  en el trofoblasto. Es más: inhibe también la adherencia del trofoblasto a la fibronectina, otro ligando RGB que se encuentra en el seno de la placenta.”<sup>103</sup>

En resumen, la píldora provoca un aumento de la proporción de IFGB, lo que conduce a una reducción del índice de IGF. Esto puede tener un efecto negativo sobre la implantación. El IGFBP puede tener también un efecto directo en el nivel de la unión integrina trofoblasto/endometrio. Se necesitarán más investigaciones para comprender plenamente los papeles del IGF y del IGFBP. Esto representa la aparición de un nuevo campo de estudios de los numerosos factores implicados en el proceso de implantación. Si bien las investigaciones citadas aquí indican que la píldora facilita un micro-entorno endometrial anti-implantación, todavía debe encontrarse una evidencia confirmatoria. Actualmente sólo existe una sospecha razonable, tal como lo señalan los investigadores clave en este campo.<sup>104</sup>

### 1.10 CONCLUSIÓN

Esta discusión se concentró en la naturaleza multifactorial de la implantación del embrión. Por momentos, el tratamiento exigió un análisis detallado de los factores pertinentes que influyen en el éxito de este hecho. A veces no es posible hablar de estos hechos, centrados en el mantenimiento de la vida humana, sin una cierta medida de complejidad y detalles. Presento mis excusas a aquellos lectores que hayan debido esforzarse para leer este documento.

Este artículo no pretende ser la última palabra en esta rama del saber médico, compleja y en plena evolución. Casi todos los meses aparecen nuevas investigaciones, que arrojan mayor claridad y a veces confusión en esta nueva disciplina médica emergente. Sin embargo, espero haber informado al lector sobre las cuestiones relativas al primer derecho de todos los seres humanos: el derecho a mantenerse con vida. Algunos tratarán de minimizar la capacidad interceptora o abortiva de la píldora. Sería una posición científicamente precaria, por tres razones.

En primer lugar, creo que los elementos precedentes constituyen vigorosos argumentos en favor de que la píldora posee una capacidad interceptora/abortiva. Lo menos que puede decirse es que las pruebas son repetidas y circunstanciales. En verdad, ¿podrá expresarse esta cuestión de manera más clara y directa que en la siguiente declaración de Eric Widra y sus colegas? “La demostración de que la expresión de las integrinas es favorable a los embriones en pre-implantación, ha aportado un apoyo suplementario al argumento de que dichas moléculas son importantes para el inicio del embarazo”.<sup>105</sup>

En segundo lugar, incluso los investigadores consideran al sistema interrelacionado de los factores de implantación como una nueva “arena” del estudio de la “contracepción”. Carlos Simon y sus colegas (*Fertil Sterility*, 1998), después de discutir la relación interdependiente entre el sistema interleuquino-1, el sistema de adhesión integrina  $\alpha v \beta 3$  y la implantación, concluye declarando que el sistema interleuquino-1 podría ser un nuevo espacio de investigaciones prometedoras para el desarrollo de nuevos “contraceptivos”.<sup>106</sup> Vista esta opinión, yo pienso que los productos químicos anti-interleuquinos serán el equivalente del RU-486 en la próxima década.

En tercer lugar - y esto es de lo más revelador - la capacidad abortiva de la píldora es reconocida por quienes defienden el aborto. Considérese el texto siguiente, extraído del *Guttmacher Report*. “Las mejores pruebas científicas sugieren que las ECP [las píldoras contraceptivas de emergencia] actúan generalmente suprimiendo la ovulación. Pero, según el momento de la relación sexual respecto del ciclo hormonal de la mujer, ellas pueden – como es el caso de todos los métodos contraceptivos hormonales – evitar el embarazo, ya sea impidiendo la fecundación, ya sea impidiendo la implantación de un óvulo fecundado en el útero”.<sup>107</sup>

¿Hace falta decir algo más?

## Referencias

1. Van der Vange N., 'Ovarian Activity in Low Dose Oral Contraceptives. *Contemporary Obstetrics and Gynaecology*, ed. G. Chamberlain (London)
2. Grimes, D.A., Godwin, A.J., Rubin, A., et al. 'Ovulation and Follicular Development Associated with the Low-dose Oral Contraceptives: A Randomised Controlled Trial'. *Obstet Gynecol.* 83 (1994), 1,29-34.
3. Mosby's *Medical, Nursing and Allied Health Dictionary*, ed. K.N. Anderson (5th Edition 1998), 1178.
4. Reese, J., Brown, N., et al., 'Expression of New Differentiation Factor During the Pre-implantation Period in the Mouse Uterus', *Biol Reprod.* (1998); 58,3, 719-27.
5. Simon, C., Mercader, A., et al., Hormonal Regulation of Serum and Endometrial IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-1ra: IL-1 Endometrial Micro environment of the Human Embryo at the Apposition Phase Under Physiological and Supraphysiological Steroid Level Conditions. *J Reprod Immun.* (1996), 31, 165-84.
6. Sato, S., Kume, K., et al., 'Up-regulating of the Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Endometrial Cells', *Adv Exo Med Biol* (1997); 416, 95-100.
7. Ahmed, A., Dearn, S., et al., 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and PAK', *The FASEB Journal* (1998); 12, 831-43.
8. Rutanen, E.M., 'Insulin-like Growth Factors in Endometrial Function', *Gynecol Endocrinol* (1998); 12,6,399-406.
9. Sawai, K. et al., 'Human Decidual Cell Biosynthesis of Leukemia Inhibitory Factor: Regulation by Decidual Cytokines and Steroid Hormones. *Biol Reprod* (1997); 56,5,1274-80.
10. Klentzeris, L.D., 'The role of Endometrium in Implantation', *Hum Reprod* (1997), 12:11 Suppl., 170-5.
11. Simon, C., Gimeno, M.J., et al., 'Embryonic Regulation of Integrins beta 3, alpha 4, and alpha I in human endometrial epithelial cells in vitro', *J Clin Endocrinol Metab.* (1997); 82,8, 2607-16.
12. Reese J, op. cit.
13. Huang, H.Y., Krussel, J.S., et al., 'Use of Reverse Transcription-polymerase Chain Reaction to Detect Embryonic Interleukin-1 System Messenger RNA in Individual Preimplantation Mouse Embryos co-cultured with Veto Cells', *Human Reprod.* (1997); 12, 7,1537-44.
14. Takacs, P., Kauma, S., 'The Expression of Interleukin-1 $\alpha$  Interleukin-1 $\beta$ , and Interleukin-1 Receptor Type 1 mRNA during Preimplantation Mouse Development', *J Reprod Immunol.* (1996); 32, 1, 27-35.
15. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Keio J Med.* (1997); 46(1), 16-24.
16. Widra, E.A., Weeraratna, A., et al., 'Modulation of Implantation-associated Integrin Expression but Not Uteroglobin by Steroid Hormones in An Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3, 7,563-68.
17. Glasier, A., 'Emergency Postcoital Contraception', *NEJM*, (1997); 337, 1058-64.
18. Grimes, D.A., 'Emergency Contraception—Expanding Opportunities for Primary Prevention', *NEJM*, (1997); 337,1078-79.
19. Guillebaud, J., 'Time for Emergency Contraception with Levonorgestrel Alone', *Lancet* (1998); 385,416.
20. Moore, K.L., Persaud, T.V.N., *The Developing Human—Clinically Orientated Embryology*, (W.B. Saunders)—6th edition—, 532.
21. Mosby's Dictionary, 1309.
22. Simon, *J Reprod Immun.* (1993); 31,165-184.
23. Ibid., 180.
24. Ibid., 166.
25. Ibid., 180.
26. Simon, C., Velasco, J., et al., 'Increasing Uterine Receptivity by Decreasing Estradiol Levels During the Preimplantation Period in High Responders with the Use of Follicle-stimulating Hormone Step-down regimen', *Fert Steril.* (1998); 70,2,234-9.
27. Huang, op. cit.
28. Simon, *J Reprod Immun.* Ibid., p. 181
29. Loc cit.
30. Mosby's, op cit., p. 1201.
31. Ibid., p. 773.
32. Simon, C., *Fert Steril.* (1998); 237, Table 3.
33. Ibid., p. 238.
34. Rahwan Professor R., *Chemical Contraceptives, Interceptives, and Abortifacients* (1998), 5.
35. Swahn, M.L., Westlund, P., et al., 'Effects of Post-coital Contraceptive Methods on the Endometrium and the Menstrual Cycle', *Acta Obstetricia et Gynecologia Scandinavica* (1996); 75, 738^44.
36. Ibid., p. 742.
37. Ibid., p. 743.
38. Loc cit.
39. Sato, S., Kume, K., et al., 'Up-regulation of the Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and mRNA Expression of Platelet-activating Factor Receptor by Estradiol in Human Uterine Endometrial Cells', *Adv Exp Med Biol.* (1997); 416,95-100.
40. Mosby's *Medical Dictionary*—5th edition—(1998), 1390.
41. AhMed, A., Deam, S., Shams, M., et al., 'Localization, Quantification, and Activation of Platelet-activating Factor Receptor in Human Endometrium During the Menstrual Cycle: PAF Stimulates NO, VEGF, and FAK', *The FASEB Journal* (1998); 12,831^3.
42. Spinks, N.R., Ryan, J.P., O'Neill, C., 'Antagonists of Embryo-derived Platelet-activating Factor Act by Inhibiting the Ability of the Mouse Embryo to Implant', *J Reprod Fertil.* (1990); 88,1,241-8.
43. Ahmed, op cit., p. 842.
44. Sato S., op cit., p. 99.
45. Ahmed, op cit., p. 836.
46. Sato, op cit., p. 99.
47. Ahmed, op cit., p. 841.
48. Rabe, T., Nitsche, D.C., Runnebaum, B., 'The Effects of Monophasic and Triphasic Oral Contraceptives on Ovarian Function and Endometrial Thickness', *Eura J Contra of Reprod Health Care* (1997); 2,39-51.
49. Ibid., table 4, p. 46.
50. Grimes, A., Godwin, A.J., et al., op cit., p. 34.
51. Ibid., p. 33.



52. Sieghart, M.A., 'What is the pill doing to my body?'. *The Times* 21st October 1995 (U.K.).
53. Hedon, B., Cristol, P., *et al.*, 'Ovarian Consequences of the Transient Interruption of Combined Oral Contraceptives', *Int J Fert.* (1995); 37, 5, 270-6.
54. Hamilton, C.J., Hoogland, H.J., 'Longitudinal Ultrasonographic Study of the Ovarian Suppressive Activity of a Low-dose Triphasic Oral Contraceptive During Correct and Incorrect Pill Intake', *Am J Obstet Gynecol.* (1989); 161,5,1159-62.
55. Letterie, G.S., 'A Regimen of Oral Contraceptives Restricted to the Perioviulatory Period May Permit Folliculogenesis but Inhibit Ovulation', *Contraception* (1998); 57, 39-14.
56. *Ibid.*, p. 39.
57. Private Correspondence. (Nov 11,1998).
58. MIMS on CD. MediMedia Australia P/L St. Leonards N.S.W. (Aust) 1590 (www.mims.com.au).
59. Wilks, J., *A Consumer's Guide the Pill (A.L.L., 1997) 2nd Edition*, 5.
60. Rabe, *op. cit.*, p. 48.
61. *Ibid.*, p. 43.
62. Sullivan, H., Furniss, H., *et al.*, 'Effect of 21-day and 24-day Oral Contraceptive Regimens Containing Gestodene (60ug) and Ethinyl Estradiol (15ug) on Ovarian Activity', *Fert Steril.* (1999); 72, 1, 115-120 'La ovulación se define por la presencia de una estructura folicular de diámetro <13 mm con una ruptura dentro de las 48 horas, combinada con concentraciones de suero 1713-E2 y de progesterona >30pg/ml y >1,6ng/ml, respectivamente en el mismo ciclo'. *Ibid.*, p. 116.
63. Rabe, *op. cit.*, p. 45.
64. Goodman and Oilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill 1996), 9th edition, 1417.
65. *Ibid.*, p. 48.
66. Microgynon 20ED. Información aprobada sobre el producto. Administración de Artículos Terapéuticos aprobados, Noviembre, 1998.
67. Issacs, J.D., Wells, C.S., Williams, D.B., *et al.*, 'Endometrial Thickness is a Valid Monitoring Parameter in Cycles of Ovulation Induction with Menotropins Alone', *Fert Steril.* (1996); 65, 2,262-6.
68. Spandorfer, S.D., Bamhart, K.T., 'Endometrial Stripe Thickness as a Predictor of Ectopic Pregnancy', *Fert Steril.* (1996); 66,3,474-7.
69. Shoham, Z., Di Carlo, C., Patel, A., *et al.*, 'Is it Possible to Run a Successful Ovulation Induction Based Solely on Ultrasound Monitoring? The Importance of Endometrial Measurements', *Fert Steril.* (1991); 56, 5, 836-41.
70. Yoshimura, Y., 'Integrins: Expression, Modulation, and Signaling in Fertilization, Embryo genesis and Implantation', *Kei J Med.* (1997); 46(1), 16-24.
71. Somkuti, S.C., Yuan, L., *et al.*, 'Epidermal Growth Factor and Sex steroids Dynamically Regulate a Marker of Endometrial Receptivity in Ishikawa Cells', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(7), 2192-7.
72. Gonen, Y., Casper, R.F., *Journ In Vitro Fert Embryo Tranf* (1990); 7, 3, 146-52. (8.5mm +/- 0.4mm vs. 7.5mm +/- 0.2mm, P, 0.01).
73. Rabe, Table 3, p.44.
74. *Ibid.*, Figures 4 & 5, pp. 46.
75. *Ibid.*, p. 43.
76. *Ibid.*, p. 48.
77. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., *et al.*, 'Luminal and Glandular Endometrial Epithelial Express Integrins Differentially Throughout the Menstrual Cycle: Implications for Implantation, Contraception, and Infertility', *Am J Reprod Immunol* (1996); 35,3,195-204.
78. Yoshimura, Y., *op. cit.*, pp. 17,20.
79. Etzioni, A., 'The Glue of Life', *Lancet* (1999); 353,341-3.
80. Somkuti, S.C., Fritz, M.A., *et al.*, 'The Effect of Oral Contraceptive Pills on Markers of Endometrial Receptivity', *Fert Steril* (1996); 65,3,484-8.
81. *Ibid.*, p. 484.
82. Lessey, B.A., Ilesanmi, A.O., Lessey, M.A., *et al.*, 'Luminal and Endometrial Epithelium Contraception, and Fertility', *Am J Reprod Immunol.* (1996); 35(3), 195-204.
83. Widra, E.A., Weeraratna, A., *et al.*, 'Modulation of Implantation—Associated Integrin Expression but Not Uteroglobulin by Steroid Hormones in an Endometrial Cell Line', *Mol Hum Reprod.* (1997); 3,7,563-8.
84. Somkuti, S.C., *J Clin Endo Metab.*, p. 2192.
85. Lessey, B.A., Castelbaum, A.J., *et al.*, 'Integrins as Markers of Uterine Receptivity in Women with Primary Unexplained Infertility', *Fert Steril* (1995); 63(3), 535^2.
86. Somkuti, *Fert Steril.*, (1996), 488.
87. Yoshimura, Y., *op. cit.*, p. 18.
88. Widra, *op. cit.*, p. 566, table 1.
89. *Ibid.*, p. 563.
90. Castelbaum, A.J., Ying, L., *et al.*, 'Characterization of Integrin Expression in a Well-differentiated Endometrial Adenocarcinoma Cell Line (Ishikawa)', *J Clin Endo Metab.* (1997); 82(1), 136-42.
91. Somkuti, *J Clin Endo Metab.* (1997), 2192.
92. *Loc. cit.*
93. Castelbaum, *op. cit.*, p. 140.
94. Giudice, L.N., Mark, S.P., Irwin, J.C., 'Paracrine Actions of Insulin-like Growth Factors and IGF Binding Protein-1 in Non-pregnant Human Endometrium and at the Decidual-trophoblast Interface', *J Reprod Immunol.* (1998); 39,133-48.
95. Giudice, p. 135.
96. Han, V.K., 'The Ontogeny of Growth Hormone, Insulin-like Growth Factors and Sex Steroids: Molecular Aspects', *Horm Res.* (1996); 45, 1-2, 61-6.
97. Han, V.K., Bassett, N., *et al.*, 'The Expression of Insulin-like Growth Factor and IGF-binding Protein Genes in the Human Placenta and Membranes: Evidence for IGF-IGFBP Interactions at the Feto-maternal Interface', *J Clin Endocrinol Metab.* (1996); 81, 7,2680-93.
98. Suikkari, A.M. *et al.*, 'Oral Contraceptives Increase Insulin-like Growth Factor Binding protein-1 (IGFBP-1) Concentration in Women with Polycystic Ovarian Disease', *Fert Steril.* (1991); 55,5,895-9.
99. Westwood, M., Gibson, J.M., *et al.*, 'Modification of Plasma Insu-, lin-growth Factors and Binding Proteins during Oral Contraceptive Use and the Normal Menstrual Cycle', *Am J Obstet Gynecol.* (1999); 180, 530-6.
100. Westwood, p. 533.
101. Giudice, p. 134.
102. Giudice, p. 138.
103. Giudice, p. 142.
104. Giudice, p. 141.
105. Widra, *op. cit.*, p. 563.
106. Simon, C., Valbuena, D., *et al.*, 'Interleukin-I Receptor Antagonist Prevents Embryonic Implantation by a Direct Effect on the Endometrial Epithelium', *Fert Steril.* (1998); 70(5), 896-906.
107. Cohen, S.A., 'Objections, Confusion Among Pharmacists Threaten Access to Emergency Contraception', *The Guttmacher Report on Public Health.* (June 1999), 1-3.

**John Wilks**, B.Pharm MPS MACPP, es farmacéutico en Baulkham Hills, Australia.