

NORMAS NACIONALES SOBRE LA REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD

DEBATE SOBRE SU CONSTITUCIONALIDAD



Instituto Chileno de Medicina Reproductiva

DON JOSE ANTONIO KAST, REQUERENTE
EN CONTRA DEL DS 48 DE 2007 DEL MINSAL,
EN ESCRITO COMPLEMENTARIO, EN EJERCICIO
DEL ARTÍCULO 41, INCISO SEGUNDO DE LA
LEY 17.997, CIRCUNSCRIBIÓ SU REQUERIMIENTO
A LO SIGUIENTE:

- 1.- AL USO DE LEVONORGESTREL COMO
ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA (AE)
Y AL MÉTODO YUZPE
- 2.- AL USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO (DIU)

3.- A LA SECCIÓN DE LAS NORMAS NACIONALES SOBRE REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD “TECNOLOGÍA ANTICONCEPTIVA” Y, EN ESPECIAL, A LOS PUNTOS:

3.3. ANTICONCEPCIÓN HORMONAL DE EMERGENCIA (AE)

4.1.1. DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS (DIU)

4. A LA CONSEJERÍA A ADOLESCENTES
EN EL MARCO DE LA CONFIDENCIALIDAD
PORQUE, EN OPINIÓN DEL REQUERENTE,:

-ADMITE LA ADMINISTRACIÓN DE LA
ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA
VULNERANDO LOS ARTÍCULOS 5,
INCISO 2°, 6, 7, 19 N° 1 Y 19 N° 26
DE LA CONSTITUCIÓN POLÍTICA Y

-VIOLA *EL DERECHO Y DEBER PREFERENTE*
DE LOS PADRES A EDUCAR A SUS HIJOS
(ARTÍCULO 19 N° 10 INCISO 3° DE LA
CONSTITUCIÓN POLÍTICA)

EN NUESTRA EXPOSICIÓN PROBAREMOS QUE EL USO DE LNG COMO AE Y EL USO DEL DIU NO VULNERAN EL DERECHO A LA VIDA

ASIMISMO, QUE LAS NORMAS SOBRE REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD NO VIOLAN EL DERECHO Y DEBER PREFERENTE DE LOS PADRES A EDUCAR A SUS HIJOS

EN ESTAS MATERIAS EL REQUERENTE HACE UNA SERIE DE *AFIRMACIONES ERRÓNEAS* Y SIN BASE CIENTÍFICA, LAS QUE ANALIZAREMOS A CONTINUACIÓN

AFIRMACION ERRÓNEA (PAG.2, LÍNEAS 42 A 44):

“en el requerimiento de autos se incluye una documentada información referida al mecanismo de acción de la llamada píldora del día después”

CON SU AFIRMACIÓN, EL REQUIRENTE:

1. DESCONOCE LAS INVESTIGACIONES SOBRE MECANISMO DE ACCIÓN DE LA AE CON LEVONORGESTREL (LNG) PUBLICADAS A PARTIR DEL AÑO 2000
2. INCLUYE ESTUDIOS REALIZADOS CON OTRAS DOSIS O CON OTRAS HORMONAS

ANTES DEL AÑO 2000 SE HABÍA
PUBLICADO SÓLO *UNA INVESTIGACIÓN*
DISEÑADA PARA ENTENDER EL
MECANISMO DE ACCIÓN DEL LNG
COMO AE

A PARTIR DEL AÑO 2000 SE HAN DADO
A CONOCER *16 INVESTIGACIONES* EN
PUBLICACIONES CIENTÍFICAS Y
PRESENTACIONES EN CONGRESOS
DISEÑADAS PARA ENTENDER EL
MECANISMO DE ACCIÓN DEL LNG
COMO AE

Estudios diseñados para entender el mecanismo de acción del LNG como AE

Año 2000

Efectos sobre ascenso de los espermatozoides
Kesseru 1974

Efecto de dosis mayores
Landgren 1989; Ugocsai 2002

Efectos sobre:

Ovulación

Durand 2001; Hapangama 2001;
Marions 2002; Croxatto 2004;
Marions 2004; Okewole 2007

Endometrio

Durand 2001; Wu 2001*
Palomino 2003*; Durand 2005;
Vargas 2006*

Implantación

Muller, 2003; Ortiz 2004;
Novikova, 2007; Croxatto 2007*;
Lalitkumar 2007

* **Publicados en resúmenes de congresos científicos**

OTRA AFIRMACIÓN ERRÓNEA (PAG. 3, LÍNEAS 14 Y 15):

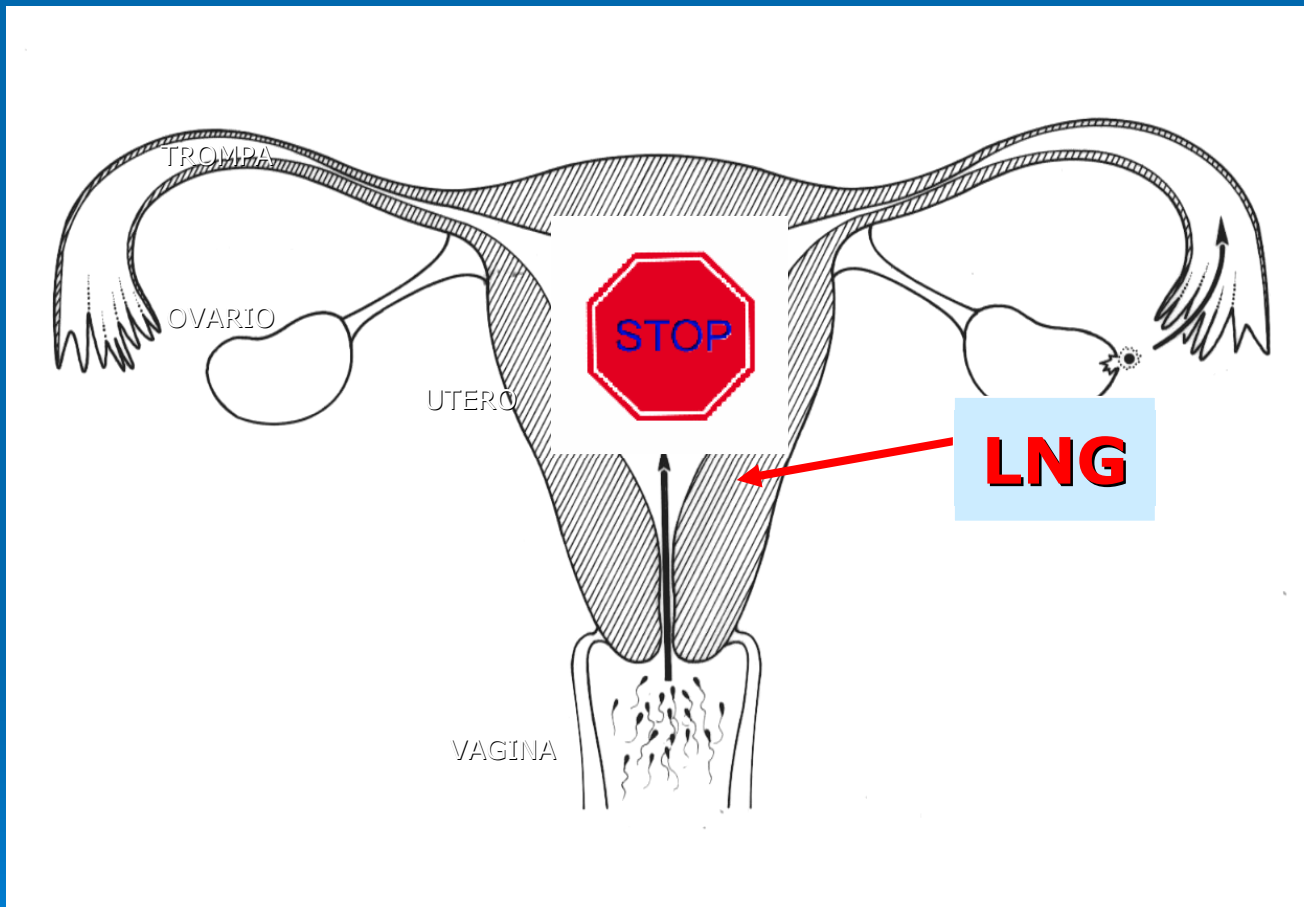
“Uno y otro procedimiento producen idéntico efecto abortivo que explico más adelante”

**NINGÚN ESTUDIO MUESTRA QUE LA AE CON LNG
TENGA EFECTO ABORTIVO**

LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS CITADOS
MUESTRAN QUE LA AE CON LNG PREVIENE
EL EMBARAZO INTERFIRIENDO CON
LA MIGRACIÓN DE LOS ESPERMATOZOIDES
Y CON LA OVULACIÓN

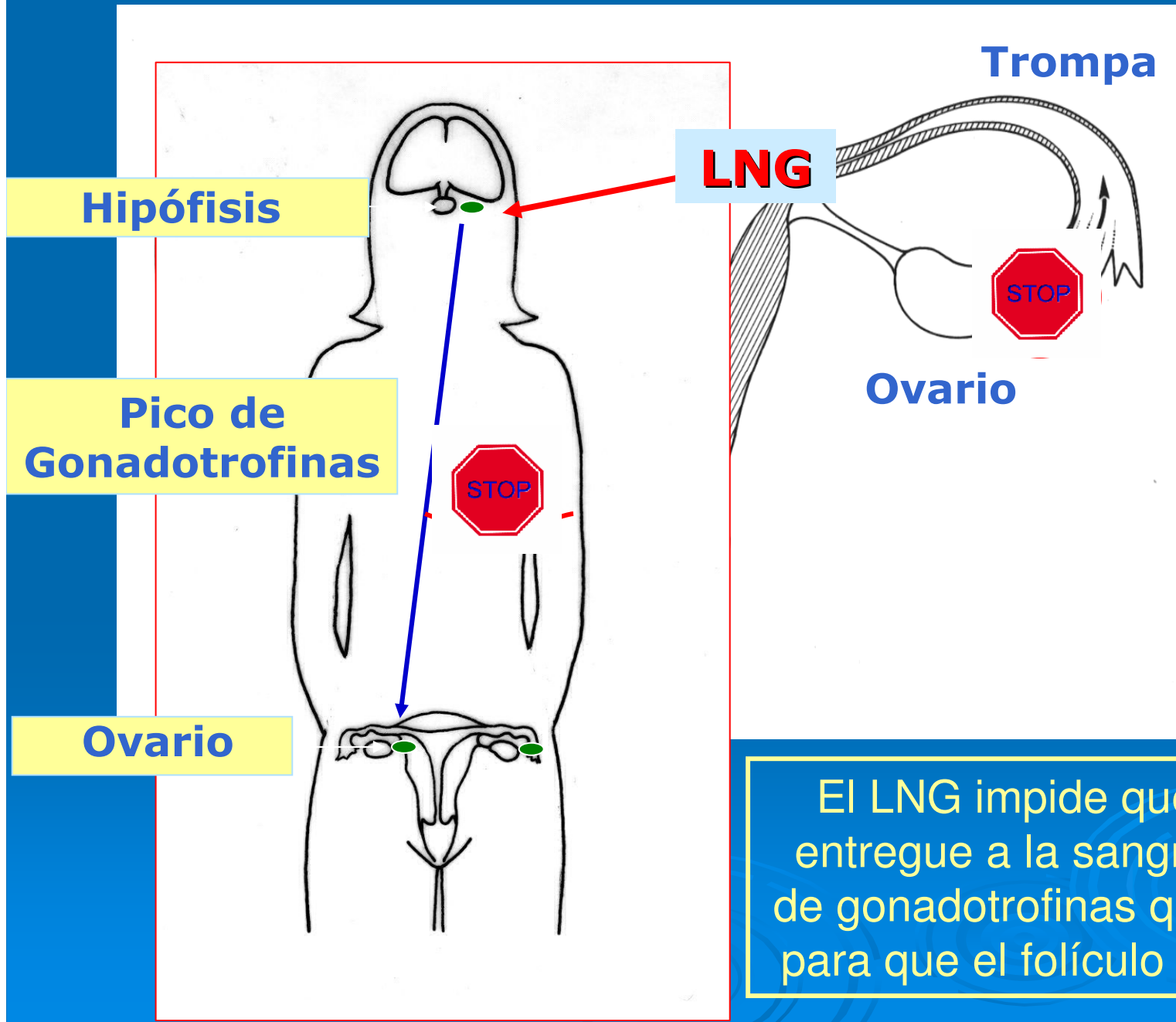
LA AE CON LNG NO INTERFIERE CON
LA IMPLANTACIÓN DEL EMBRIÓN

El LNG impide la migración de los espermatozoides hasta la trompa de Falopio

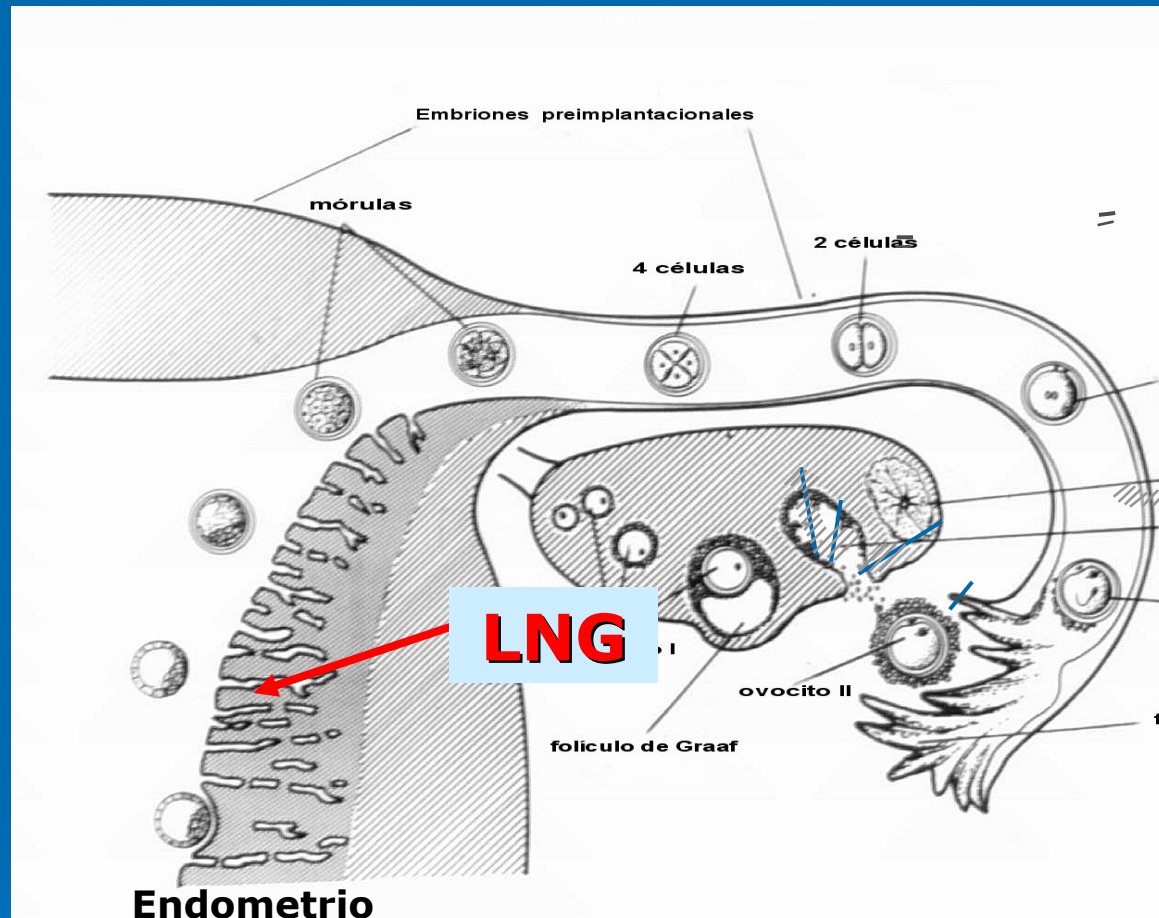


El LNG torna muy viscosa la secreción del cuello del útero hasta el punto de suprimir totalmente el avance de los espermatozoides a través del moco cervical

El LNG impide o retrasa la ovulación



¿Por qué el LNG no puede impedir la implantación?



El LNG actúa como la progesterona y no interfiere con la anidación del embrión si es usado como AE

Las biopsias obtenidas en período receptivo de ciclos tratados con LNG alrededor de la ovulación, muestran endometrio normal en comparación con ciclos controles

Información reciente ...

En un estudio realizado en Suecia y Dinamarca, se demostró que:

“El LNG no impide la implantación de embriones humanos en cultivos de endometrio”

Lalitkumar PG y cols. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. Hum Reprod 2007 Sep 21

***Administración post-ovulatoria de LNG
en monas cebus apella que se habían apareado
el día anterior***

Resultados

Tratamiento	Preñadas/Apareadas
Controles	13 / 24
LNG	13 / 24

Ortiz y cols., Human Reproduction 19:1352-56, 2004

¿Qué pasa cuando se administra LNG antes o después de la ovulación ?

Administración de LNG	Autor	No. mujeres en riesgo de embarazo	Embarazos Esperados / Observados
Antes de la ovulación	Novikova	34	4 / 0
	Croxatto	43	6 / 0
Después de la ovulación	Novikova	17	3 / 3
	Croxatto	18	3 / 3

*Novikova N y cols. Contraception 75:112-8, 2007;
Croxatto y cols, proyecto FONDECYT*

¿Por qué el LNG previene solamente algunos embarazos?

No hay fecundación

Ovulación

LNG

Menstruación

Menstruación

1

14

28

Hay fecundación
e implantación

Ovulación

Fecundación

LNG

Implantación

Embarazo
clínico

Menstruación

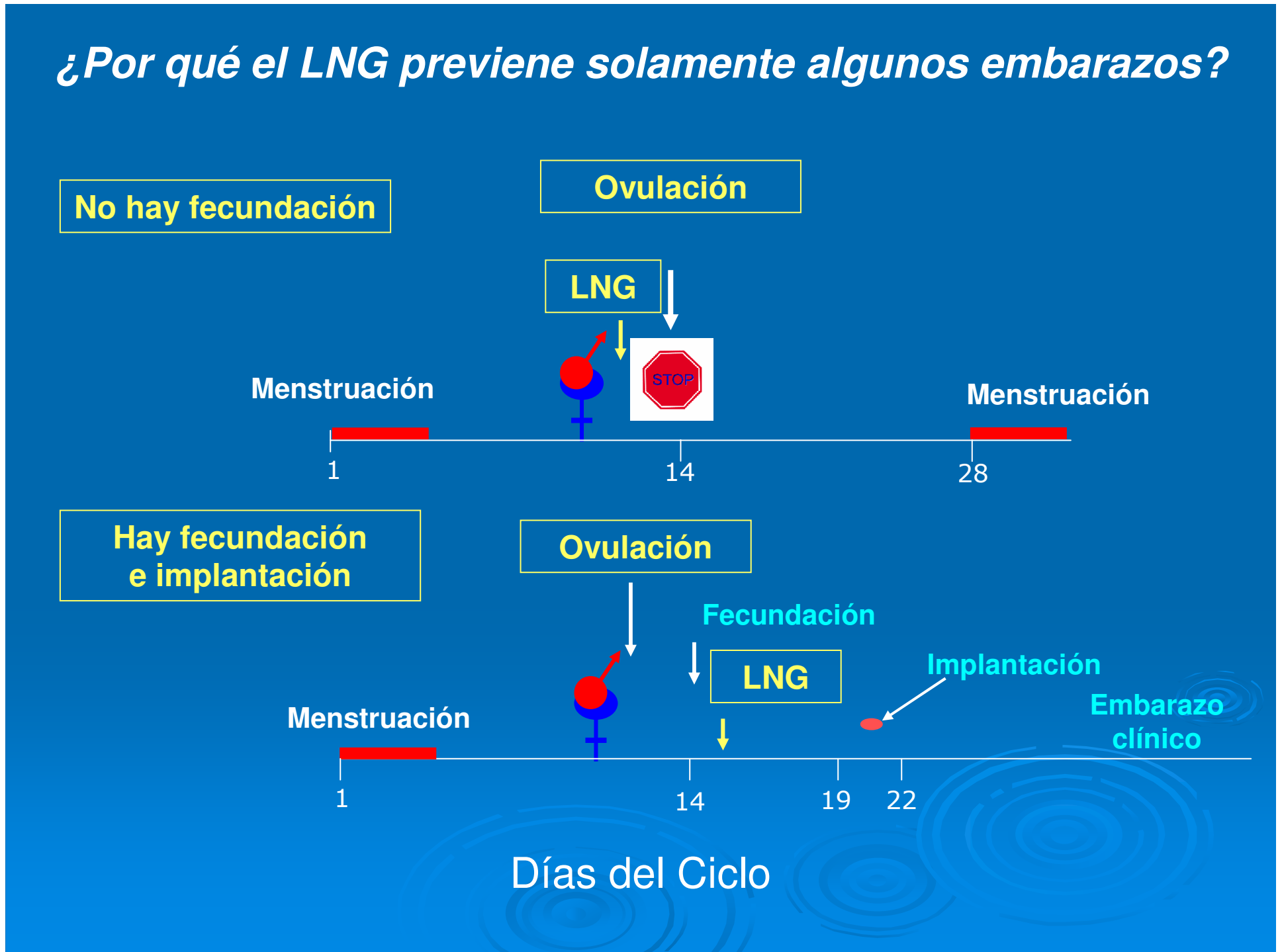
1

14

19

22

Días del Ciclo



CONCLUSIÓN:

**EL LNG PREVIENE EL EMBARAZO
INTERFIRIENDO CON LA FECUNDACIÓN
Y FALLA SI EL EMBARAZO YA SE HA
INICIADO**

EL LNG NO IMPIDE LA IMPLANTACIÓN

**POR SU EFECTO ANOVULATORIO,
LA AE CON LNG TIENE UN
MECANISMO DE ACCIÓN SIMILAR AL DE TODOS
LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES ORALES
QUE SE PRESCRIBEN Y COMERCIALIZAN
EN CHILE Y EN TODO EL MUNDO**

OTRA AFIRMACIÓN ERRÓNEA EN RELACIÓN AL MECANISMO DE ACCION DE LA AE (PAG.4, LÍNEAS 7 A 8):

“... estos datos hoy reconocidos y sostenidos de un modo unánime por la ciencia”

DECLARACIÓN DE LA OMS SOBRE LA AE (2005):

“Se ha demostrado que las píldoras anticonceptivas de emergencia (PAE) que contienen levonorgestrel previenen la ovulación y no tienen efecto sobre el endometrio (revestimiento interno del útero) o en los niveles de progesterona cuando son administrados después de la ovulación”

OTRA AFIRMACIÓN ERRÓNEA (PAG. 3, LÍNEAS 18 A 21):

“Ahora bien, el mecanismo de acción de los dos métodos que impugnamos son idénticos en cuanto que ambos tienen por objeto producir una alteración endometrial que actúa finalmente impidiendo la anidación del individuo ya concebido”

SI ESTO OCURRIERA EN EL CASO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO CON COBRE (DIU-CU):

- 1.- TENDRÍAN QUE FORMARSE ENBRIONES,
- 2.- LOS EMBRIONES TENDRÍAN QUE LLEGAR AL ÚTERO

No se forman embriones ...

Migración espermática en usuarias de DIU-Cu

**El número de espermatozoides en la trompa
esta reducido significativamente**

*Aref y cols, 1983; Croxatto y cols, 1975; Koch, 1980;
Settlage y cols, 1973; Tredway y cols, 1975*

No se forman embriones ...

*Condición de los huevos obtenidos de la trompa de Falopio después de un coito en el periodo fértil**

GRUPO	Fecundación y desarrollo		Sin evidencia de fecundación
	normal	anormal	
CONTROL	10	4	4
T-Cu	0	0	5

* Microscopio de luz y electrónico

Alvarez et al. Fertil Steril. 49: 768, 1988

Herrera et al. ALIRH May 93, Buenos Aires

No se forman embriones ...

Detección de HCG en mujeres*

Riesgo de embarazo	Positiva / Nº de ciclos	%
No expuestas	0 / 15	0
Expuestas	21 / 89	24
Expuestas + DIU-Cu	1 / 107	0.9

* HCG es la hormona que indica la presencia de un embrión

Wilcox y cols. Fertil Steril 44: 367, 1985 y 47: 265, 1987

No llegan embriones al útero ...

*Obtención de huevos del útero
entre 2 y 5 días después de la ovulación*

GRUPO	Nº huevos / Nº mujeres	%
CONTROL	8 / 36	22.2
T-Cu	0 / 43	0

Croxatto. The Physiology and Genetics of Reproduction. 1974

CONCLUSIÓN:

EL ÚNICO EFECTO DEMOSTRADO DEL
DIU-CU EN LA MUJER ES *LA INHIBICIÓN
DE LA FECUNDACIÓN*

CON EL USO DEL DIU-CU EN LA MUJER
NO SE PRODUCEN EMBRIONES



HABIENDOSE DEMOSTRADO CON LA EVIDENCIA CIENTÍFICA PRESENTADA QUE LA AE Y EL DIU-CU NO SON ABORTIVOS, SU DECLARACIÓN LE CORRESPONDE AL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA EN EJERCICIO DE SU POTESTAD *(PRINCIPIO DE LA DISCRECIONALIDAD TÉCNICA DE LOS ÓRGANOS DEL ESTADO)* (ARTÍCULOS 6 Y 7 DE LA CONSTITUCIÓN POLÍTICA)

COMO LO SEÑALÓ EXPRESAMENTE LA I. CORTE DE APELACIONES DE SANTIAGO EN SENTENCIA DE 10/XII/2004) EN EL CONSIDERANDO 17° :

“ ... ante el requerimiento o necesidad de que éste pueda comercializarse para su uso masivo, *la organización administrativa estatal contempla organismos técnicos que, en uso de sus facultades, pueden y deben resolver el problema*, garantizando la salud pública allí comprometida”

OTRA AFIRMACIÓN ERRÓNEA (PAG.4, LÍNEAS 10 A 12):

“la autoridad sanitaria se cuida de no afirmar el efecto abortivo que tienen estos métodos pero al mismo tiempo no lo descarta”

LAS NORMAS NACIONALES PARA LA REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD INCLUYEN UNA DESCRIPCIÓN CLARA SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE TODOS LOS MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS A LOS QUE SE REFIERE, *NINGUNO DE ELLOS CON EFECTO ABORTIVO* Y CONTIENE UN AMPLIO LISTADO DE REFERENCIAS PARA QUIENES REQUIEREN DE MAYOR INFORMACIÓN

OTRA AFIRMACIÓN ERRÓNEA (PAG. 4, LÍNEAS 41 A 45):

“en el requerimiento de autos mis representados también impugnan ... *la consejería a adolescentes que se da en el marco de la confidencialidad*, esto es sin el consentimiento de los padres ... por cuanto vulnera el derecho y deber preferente de los padres de educar a sus hijos”

AL RESPECTO SENTENCIA DE LA I. CORTE DE APELACIONES DE 10/XI/2006, EN EL CONSIDERANDO 7º: SEÑALA LO SIGUIENTE:

“QUE EN LO QUE AL DERECHO DE LIBERTAD DE EDUCACIÓN SE REFIERE Y AL DEBER DEL ESTADO DE OTORGAR ESPECIAL PROTECCIÓN A SU EJERCICIO, ESTA CORTE NO ADVIERTE QUE SE LE HAYA AFECTADO, *PORQUE EN LA EXPRESIÓN QUE NOS PREOCUPA, DERECHO PREFERENTE DE LOS PADRES, LA MEDIDA EN CUESTIÓN NO LA ALCANZA* PORQUE ADEMÁS DE NO ESTAR ORIENTADA A INFLUIR EN LA ORIENTACIÓN DE CONDUCTAS NO IMPIDE SU EJERCICIO, CUAL ES LO QUE SE ENCUENTRA GARANTIDO”.

“LOS PADRES, NO OBSTANTE EL ACTO CUESTIONADO, SIEMPRE PODRÁN EDUCAR A SUS HIJOS EN LAS CUESTIONES DE LA SEXUALIDAD Y LA REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD DE MANERA QUE EN SU CONCEPTO LES PAREZCA ADECUADA, *INCLUSO EXPRESAMENTE PODRÁN FORMARLOS PARA QUE NO RECURRAN EN CIRCUNSTANCIA ALGUNA A LA INGESTA DEL ANTICONCEPTIVO DE EMERGENCIA*, SIN QUE SU AFÁN DE CONTRARIAR LA POLÍTICA GUBERNAMENTAL PUEDA ACARREARLES CONSECUENCIA NEGATIVA ALGUNA PORQUE IMPORTA EL EJERCICIO DEL DERECHO CONSTITUCIONAL DE EDUCAR A SUS HIJOS.

ESTO ES ASÍ *PORQUE ESTA LIBERTAD FUNDAMENTAL, PRECISAMENTE SU GARANTÍA, ESTÁ PENSADA RESPECTO DEL ESTADO*; PARA OPONERLA A TODO EMPEÑO DIRIGIDO A IMPONER ORIENTACIONES EXCLUYENTES EN LA EDUCACIÓN”

CONCLUSIÓN:

LA OBLIGACIÓN DE CONFIDENCIALIDAD PESA SOBRE EL PERSONAL DE SALUD A QUIEN CONSULTA LA INTERESADA, PERO NO SOBRE ESTA ÚLTIMA, QUIEN SIGUE GOZANDO DE PLENA LIBERTAD PARA COMENTAR ESTE HECHO Y SUS RESULTADOS A SUS PADRES, A SU CÓNYUGUE, A OTROS FAMILIARES O A OTRA PERSONA QUE ELLA DECIDA”

CONCLUSIÓN FINAL

- EL USO DE LNG COMO ANTICONCEPCION DE EMERGENCIA Y EL USO DEL DISPOSITIVO INTRAUTERINO NO VULNERAN EL DERECHO A LA VIDA,
- LA I. CORTE DE APELACIONES DE SANTIAGO HA SEÑALADO QUE ESTA DECLARACIÓN LE CORRESPONDE AL INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA (PRINCIPIO DE DISCRECIONALIDAD TÉCNICA),
- LAS NORMAS SOBRE REGULACIÓN DE LA FERTILIDAD NO VIOLAN EL DERECHO Y DEBER PREFERENTE DE LOS PADRES A EDUCAR A SUS HIJOS,

**EN CONSECUENCIA, EL REQUERIMIENTO
DE DON JOSE ANTONIO KAST DEBE SER
RECHAZADO EN TODAS SUS PARTES**

Referencias sobre mecanismo de acción de la AE con LNG (I)

- Croxatto HB, Ortiz ME, Muller L. Mechanism of action of emergency contraception. *Steroids* 2003; 68:1095-8
- Croxatto HB, Brache V, Pavez M y cols. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2004; 70:442-50
- Croxatto HB. Condiciones en las que levonorgestrel previene o no logra prevenir el embarazo. XX Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana (ALIRH). Buenos Aires, Argentina 23-28.04.2007.
- Croxatto HB, Ortiz ME. Anticoncepción de emergencia con levonorgestrel. En: Selección de Temas en Ginecoobstetricia II. E Guzman y col ed. Publimpacto 2007. Santiago (En prensa).
- Durand M, Cravioto MC, Raymond EG y cols. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64:227-34
- Durand M, Seppala M, Cravioto Mdel C, Koistinen H, Koistinen R, Gonzalez-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle *Contraception* 2005;71:451-7.
- Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update* 2004; 10:341-8

Referencias sobre mecanismo de acción de la AE con LNG (II)

- Gemzell-Danielsson K. Effects of levonorgestrel on ovarian function when used for emergency contraception. *Minerva Ginecol.* 2006 ; 58:205-7
- Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-4
- Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of pre-ovulatory administration of the levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63:123-9
- Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod.* 2007 Sep 21
- Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S. The effect of levonorgestrel administred in large doses at different atages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 39:275-89
- Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7
- Marions L, Hultenby K, Lindell I y cols. Emergency contraception with levonorgestrel and mifepristone: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100:65-71

Referencias sobre mecanismo de acción de la AE con LNG (III)

- Muller AL, Lladós C, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 67:415-19, 2003
- Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation - a pilot study. *Contraception* 75 (2):112-118, 2007
- Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2007; 75:372-7
- Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes M, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 19:1352-56, 2004
- Palomino A, Boric A, Gabler F y cols. Efecto de levonorgestrel como anticoncepción de emergencia sobre receptores de endometrio durante la ventana de implantación. Resúmenes de la XVIII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana. Varadero, Cuba 28-31 Mayo, 2003

Referencias sobre mecanismo de acción de la AE con LNG (IV)

- Ugocsai G, Rozsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception*. 2002; 66:433-7
- Vargas M Tapia A, Henríquez S, Quezada M, Reyes P, Cárdenas H, Noe G, Salvatierra A, Gangi L, Monroe D, Velasquez L, Croxatto HB. Efecto de la administración postovulatoria de levonorgestrel sobre el perfil de expresión de 20.383 genes durante el período de receptividad endometrial analizado por microarreglos de ADN. XIX Reunión Bienal de la Asociación latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana ALIRH. Cartagena de Indias, Colombia Mayo 10-13 de 2006
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New Engl J Med* 333:1517-21, 1995.
- Wilcox AJ, Weinberg, CR, Baird DD. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Human Reproduction* 1998; 13: 394-397.

Referencias sobre mecanismo de acción de los DIU-Cu (I)

- Ahlgren M. Sperm transport to and survival in the human fallopian tube. *Gynecol Invest.* 1975;6:206-14
- Alvarez F, Brache V, Fernández E, et al. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril* 1988;49:768-73
- Aref I, Kandil O, El-tagi A, Morad MR. Effects of no-medicated and copper IUDs on sperm migration. *Contracept Deliv Syst* 1983 4:203-6
- Armstrong EG, Ehrlich PH, Birken S. Use of a highly sensitive and specific immunoradiometric assay for detection of human chorionic gonadotropin in urine of normal, nonpregnant and pregnant individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:867-74
- Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Od lind V, Johansson E. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990;42:51-66
- Barbosa I, Olsson SE, Od lind V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Advances in contraception* 1995;11:85-95
- Cuadros A, Hirsch JG. Copper on intrauterine devices stimulates leukocyte exudation. *Science* 1972;175:175-6

Referencias sobre mecanismo de acción de los DIU-CU (II)

- Croxatto HB, Faundes A, Medel M, et al. Studies on sperm migration in the human female genital tract. In: Hafez ESE, Thibault CG, editors. The Biology of Spermatozoa. Basel: Karger AG, 1975. p. 56-64
- Croxatto HB, Ortiz ME, Valdez E. IUD mechanisms of action. In: Bardin CW, Mishell DR, editors. Proceedings from the Fourth International Conference on IUDs. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994. p. 44-62
- Doyle LL, Margolis AJ. Intrauterine foreign body. I. Effect on reproductive processes in rat. Fertil Steril 1964;15:597-606
- El-Habashi M, El-Sahwi S, Gawish S, Osman M. Effect of Lippes loop on sperm recovery from human Fallopian tubes. Contraception 1980;22:549-55
- Elstein M, Ferrer K. The effect of a copper-releasing intrauterine device on sperm penetration in human cervical mucus in vitro. J Reprod Fert 1973;32:109-12
- Faundes A, Segal SJ, Adejuwon CA, Brache V, Alvarez-Sánchez F. The menstrual cycle in women using an intrauterine device Fertil Steril 1980;34:427-30

Referencias sobre mecanismo de acción de los DIU-Cu (III)

- Jecht E, Berstein G. The influence of copper on the motility of human spermatozoa. Contraception 1973;7:381-401
- Johannisson E. Mechanism of action of intrauterine devices: biochemical changes. Contraception. 1987;36:11-22
- Hagenfeldt K. Intrauterine contraception with the copper-T device. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. Contraception 1972;6:37-54
- Hefnawi F, Kandil O, Askalani A, Serour G. Influence of the copper IUD and the Lippes loop on sperm migration in the human cervical mucus. Contraception. 1975;11:541-7
- Jonsson B , Landgren B-M, Eneroth P. Effects of various IUDs on the composition of cervical mucus. Contraception 1991;43:447-458
- Kesseru E, Camacho-Ortega P. Influence of metals on in vitro sperm migration in the human cervical mucus. Contraception 1972;6:231-40
- Koch UJ. Sperm migration in the human female genital tract with and without intrauterine devices. Acta Eur Fertil 1980;2:33-60

Referencias sobre mecanismo de acción de los DIU-Cu (IV)

- Nygren KG, Johansson EDB. Premature onset of menstrual bleeding during ovulatory cycles in women with an intrauterine contraceptive device Am J Obstet Gynecol 1973;117:971-7
- Malkani PK, Suján S. Sperm migration in the female reproductive tract in the presence of intrauterine devices. Amer J Obstet Gynecol 1964;88:963-4
- Morgenstern LL, Orgebin-Crist M-C, Clewe TH, Bonney WA, Noyes RW. Observations on spermatozoa in the human uterus and oviducts in the chronic presence of intrauterine devices. Amer J Obstet Gynecol 1966;96:114-8
- Moyer DL, Rmdusit S, Mishell DR. Sperm distribution and degradation in the human female reproductive tract. Obstet Gynecol 1970;35:831-40
- Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. Contraception 1987;36:37-53
- Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanisms of action of intrauterine devices. Obstet Gynecol Surv 1996;51:S42-51.
- Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. Contraception, 2007

Referencias sobre mecanismo de acción de los DIU-Cu (V)

- Parr EL, Shirley RL. Embryotoxicity of leukocyte extracts and its relationship to intrauterine contraception in humans. *Fertil Steril* 1976;27:1067-77
- Roblero L, Guadarrama A, Lopez T, Zegers-Hochschild F. Effect of copper ion on the motility, viability acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro. *Reprod fertile Dev* 1996;8:871-4
- Sagioglu N. Phagocytosis of spermatozoa in the uterine cavity of woman using intrauterine device. *Int J Fertil* 1971;16:1-14
- Settlage DSF, Motoshima M, Tredway DR. Sperm transport from the external cervical os to the Fallopian tubes in women: a time and quantitation study. *Fertil Steril* 1973;24:655-61
- Sivin I. IUDs are contraceptives, not abortifacients: A comment on research and belief. *Stud Fam Plann* 1989;20:355-9
- Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1699-1708
- Tredway DR, Umezaki CU, Mishell DR Jr, Settlage DS. Effect of intrauterine devices on sperm transport in the human being: Preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:734-5

Referencias sobre mecanismo de acción de los DIU-Cu (VI)

- Ullmann G, Hammerstein J. Inhibition of sperm motility in vitro by copper wire. *Contraception* 1972;6:71-6
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, Canfield RE, Nisula BC. Measuring early pregnancy loss: laboratory and field methods. *Fertil Steril* 1985;44:366
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, Canfield RE. Urinary human chorionic gonadotrophin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay. *Fertil Steril* 1987;47:265-9
- Wildt L, Kissler S, Licht P, Becker W. Sperm transport in the human female genital tract and its modulation by oxytocin as assessed by hysterosalpingoscintigraphy, hysteronography, electrohysteronography and Doppler sonography. *Hum Reprod Update*. 1998;4: 655-66