

SECCION BIBLIOGRAFICA

NUEVOS CONOCIMIENTOS EN EL MECANISMO DE ACCION
DE LOS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS EN LA MUJER

Reproducido de *Fertility and Sterility*, volume 49, number 5, May 1988, pp. 768 a 773

* Dr. Frank Alvarez Sánchez

* Lic. Vivian Brache

o Dr. Emilio Fernández

△ Dr. Bernardo Guerrero

+ Dr. Enrique Guiloff

+ Dr. Rodrigo Hess

+ Dra. Ana María Salvatierra

+ Dr. Sergio Zacharías

Profamilia, Santo Domingo, República Dominicana. Hospital Barros Luco, Hospital Paula Jaraquemada y Hospital José Aguirre, Santiago, Chile

Para comprender mejor el mecanismo de acción de los anticonceptivos intrauterinos (DIU), se realizó la búsqueda de óvulos en el tracto genital de 115 mujeres que no usaban anticonceptivos, y de 56 mujeres que usaban DIU, todas las cuales participaron como voluntarias en el estudio al ser sometidas a esterilización quirúrgica. Se recuperaron óvulos

Financiado por el Programa Especial de Desarrollo de Investigaciones y el Entrenamiento de Investigación sobre Reproducción Humana, Génova, Suiza, y por el Consejo de Población, New York, New York.

Solicitudes de reimpressiones: Dr. Frank Alvarez, Profamilia, Apartado Postal 1053, Santo Domingo, República Dominicana.

- * Profamilia, Santo Domingo, República Dominicana.
- o Hospital Barros Luco.
- △ Hospital Paula Jaraquemada.
- + Hospital José Joaquín Aguirre.

mediante lavados tubáricos entre las 48 y 120 horas después del pico de LH en la mitad del ciclo en 39% de las usuarias de DIU, en comparación con el 56% de las mujeres en el grupo control ($0.05 < P < 0.10$). Esto sugiere una acción del DIU antes de que el óvulo alcance el útero. De las trompas de falopio de la mitad de las mujeres que no usaban anticonceptivos, y quienes tuvieron relaciones sexuales dentro del período fértil del ciclo reproductivo, y de las cuales fueron recuperados óvulos, se recuperaron huevos con una apariencia microscópica consistente con fertilización. En contraste, ($P < 0.01$) no se recuperaron huevos con esta apariencia, en las usuarias de DIU que tuvieron relaciones sexuales dentro del período fértil. No se recuperaron óvulos en el cuerpo del útero de ninguna de las usuarias de DIU. Es menos probable que los óvulos fertilizados alcancen la cavidad uterina que contiene un DIU. Por lo tanto, el modo de acción principal de los DIU es mediante un método distinto al de la destrucción de los embriones vivos (*Fertil Steril* 49:768, 1988).

Siguiendo la amplia introducción que tuvieron los dispositivos intrauterinos en la década de 1960, varios expe-

rimentos investigaron el modo de acción de este tipo de anticoncepción en diversas especies. Basados en esas observaciones, se propuso un número de mecanismos mediante los cuales los DIU pudieran impedir el proceso reproductivo. Las diferencias en los resultados de estos estudios podrían ser atribuidas a las diferencias en las especies estudiadas.

En vista de que numerosos estudios han mostrado alteraciones profundas en el endometrio humano durante el uso del DIU, un concepto ampliamente aceptado es que es improbable que un embrión en desarrollo de preimplantación sobreviva en un medio ambiente de esa naturaleza. Si este modo de acción de los DIU fue el responsable de prevenir la mayoría de los embarazos en las mujeres, resulta que los embriones deberían desarrollarse normalmente antes de que entren a la cavidad uterina, y que deberían entrar a la cavidad uterina con una frecuencia comparable a la observada en las mujeres que no son usuarias de DIU. Aun más, los embriones deberían estar presentes físicamente dentro de la cavidad uterina durante algún tiempo antes de que se pierdan. De estos requerimientos, el primero aparentemente se cumplió cuando Noyes y col.¹ reportaron el descubrimiento único de un huevo en pronúcleo en las trompas de una mujer que estaba usando la espiral de Margulies. En contraste, un estudio anterior que trató de demostrar la presencia de óvulos en el fondo uterino de usuarias de DIU mediante lavados uterinos transcervicales, resultó en un solo huevo no fertilizado en 65 usuarias de DIU, comparado con 8 huevos (tres de ellos fertilizados) en 36 mujeres del grupo control.²

Este reporte consigna la tasa de recuperación de huevos mediante lavados tubáricos en mujeres usuarias y no usuarias de DIU, en intervalos conocidos luego del pico de LH en plasma en la mitad del ciclo menstrual. Algunas de las mujeres que participaron en el estudio tuvieron relaciones sexuales durante el período fértil del ciclo, lo que permitió una comparación de la tasa de recuperación de embriones en desarrollo de preimplantación en presencia y ausencia de DIU.

MATERIALES Y METODOS

Fueron reclutadas cincuenta y seis voluntarias entre las usuarias de DIU que solicitaron practicarse la esterilización quirúrgica. Estas mujeres estuvieron usando tanto el Lippes loop (Ortho Pharmaceutical, Raritan, NJ; n = 15), la T de Cobre 200 (Searle Pharmaceuticals, Chicago, IL; n = 27), la T de progesterona (Alza Corporation, Palo Alto, CA; n = 6), o la T de levonorgestrel que libera 2 µg de esteroide al día (n = 8). La duración del uso del DIU varió de 3 a 12 meses. Estas mujeres pidieron cambiar de los

DIU a la esterilización porque no les agradaba el DIU por razones personales o porque creían que la esterilización era más efectiva. Ninguna de las pacientes tenía evidencia de enfermedad inflamatoria de la pelvis (EIP) en el momento en que se les removieron los DIU, ni hubo historial de EIP.

Un grupo de 115 mujeres que deseaban la esterilización y que habían suspendido el uso de los DIU o de otros anticonceptivos, sirvieron como controles. Se efectuó ligadura tubárica y resección parcial (tipo Pomeroy) en la trompa contralateral al cuerpo lúteo, mientras que en la trompa ipsilateral se efectuó salpingectomía. Se obtuvo el consentimiento de ambos cónyuges. A los sujetos de control se les instruyó en el sentido de abstenerse de relaciones sexuales sin protección durante la parte fértil del ciclo. Las mujeres que estaban usando los DIU no recibieron ese consejo y continuaron su actividad sexual usual. En todas las mujeres se examinó microscópicamente cada mañana el moco cervical, empezando el día 9 del ciclo, para determinar objetivamente si había ocurrido la inseminación. Cuando se observó espermatozoides, se consignó el momento de la relación sexual.

Se monitoreó diariamente la concentración de LH en la primera orina de la mañana, usando Hi-Gonavis (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japón), a fin de programar las operaciones durante el período post-ovulatorio temprano. En adición, se tomó diariamente una muestra sanguínea para determinación de esteroides y gonadotropina, a fin de confirmar la fecha del pico de LH y el inicio de la función del cuerpo lúteo.

Se hicieron análisis de hormonas usando las normas y procedimientos del Programa para el Suministro de Reactivos para Radioinmunoanálisis en la Fisiología Reproduc-

Tabla 1
DISTRIBUCION DE SUJETOS POR
INTERVALOS ENTRE EL PICO DE LH
Y LA CIRUGIA

Horas luego del Pico de LH	Controles	DIU
37--60	38	24 ^a
61--84	40	20
85--108	24	6
109--132	13	6
TOTAL	115	56

^a $\chi^2 = 3.21$, 3df, cuando la distribución de los DIU es comparada con los controles $0.25 < P < 0.50$.

tiva, de la Organización Mundial de la Salud. La búsqueda de huevos se realizó según lo descrito por Croxatto y col.³ Las cavidades uterinas fueron lavadas in situ, mientras que las trompas de falopio fueron lavadas luego de la salpingectomía. Las búsquedas de huevos en los controles y en las usuarias de DIU fueron conducidas por los mismos investigadores. Los lavados de las cavidades uterinas y de los tubos fueron puestos en bandejas de fondo redondo y se dejaron asentar por 5–10 minutos. Las bandejas fueron examinadas sistemáticamente con un microscopio de disección.

Tabla 2
TASA DE RECUPERACION DE OVULOS
EN LAS TROMPAS DE FALOPIO,
37 A 132 HORAS LUEGO DEL PICO DE LH

	Número de Mujeres con Uno o Mas Huevos	Número de Mujeres sin Huevos	Porcentaje de Recuperación
Controles	64 ^{a,b}	51	56
Todos los DIU	22	34	39
Lippes loop	7	8	47
T de cobre 200	8	19	30
DIU de progestina	7	7	50

^a χ^2 (controles contra todos los DIU) con la corrección Yates = 3.40; 0.05 < P < 0.1.

^b χ^2 (controles contra todos los DIU) sin la corrección Yates = 4.03; P < 0.05.

Todos los huevos fueron examinados mediante un microscopio de luz bajo las ópticas de interferencia de Nomarski, y la mayoría fue preparada para estudios posteriores con microscopio electrónico. Los huevos fueron clasificados de acuerdo a la siguiente valoración morfológica de desarrollo: (1) Los clasificados como de "desarrollo normal" mostraron evidencia de fertilización con una apariencia citológica y un estado de maduración compatible con la edad presumible de desarrollo. Se estimó la edad de desarrollo de cada huevo, basándose en la presunción de que la fertilización ocurrió 17 horas luego del pico de

LH⁴⁻⁵ o en el momento de la inseminación, cualquiera que ocurriera de último. (2) Aquellos clasificados como "no desarrollados" tuvieron una edad presumida de desarrollo de > 24 horas, sin señales de división. Se cree que este grupo corresponde a huevos no fertilizados. (3) Aquellos clasificados como "inciertos" mostraron fragmentos citoplásmicos heterogéneos mediante microscopio de luz y/o fragmentos desprovistos de núcleo en secciones seriadas examinadas mediante el microscopio electrónico. Los huevos de la última categoría fueron similares a aquellos obtenidos en las mujeres sin registro de relaciones sexuales.⁶ Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que algunos huevos en esta categoría al momento de la observación hayan sido fertilizados y hayan experimentado fragmentación o cualquier otra forma de división aberrante.

RESULTADOS

Se efectuó la búsqueda de óvulos en 115 mujeres control y en 56 usuarias de DIU a las que se les realizó cirugía dentro de las 132 horas después del pico de LH. Estos exámenes ocurrieron entre las 37 y 132 horas luego del pico.

Tabla 3
CONDICION DE OVULOS RECUPERADOS EN LAS TROMPAS DE FALOPIO
LUEGO DE LAS RELACIONES SEXUALES ENTRE LAS -79 Y +11 HORAS DEL PICO DE LH

Grupo	Desarrollo Normal	Sin Desarrollo	Desarrollo Anormal o Incierto	Total	Porcentaje sin Desarrollo
Control	10	3	7	20	15
Todos los DIU	0 ^a	9	5	14	64
Lippes loop	0	3	1	4	75
T de cobre 200	0	2	3	5	40
DIU de progestina	0	4	1	5	80

^a $\chi^2 = 11.31$ 2df, cuando se comparan los controles con la distribución de los DIU.

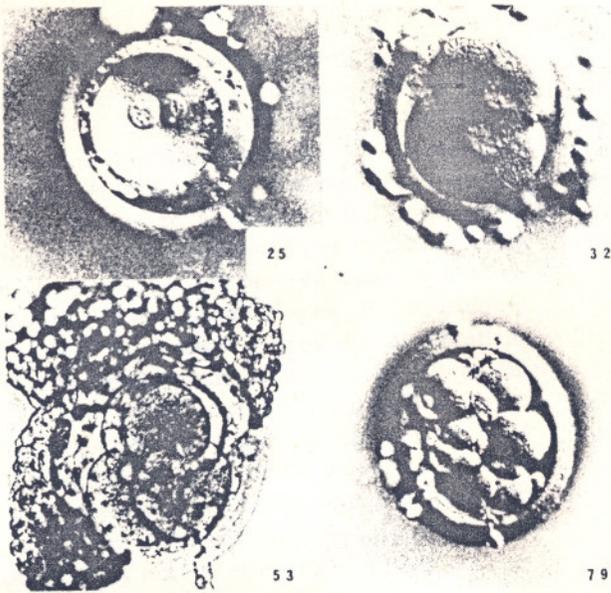


FIGURA 1. Huevos recuperados en las trompas de falopio de no usuarias de DIU que tuvieron relaciones sexuales sin protección dentro de las -79 y +11 horas del pico de LH. Estos especímenes representan el pronúcleo, estadios de 2-, 4- y 8- células. Sus características microscópicas fueron consideradas compatibles con un desarrollo normal. Las figuras en los dibujos indican el tiempo estimado transcurrido entre la fertilización y la recuperación, según lo explicado en Materiales y Métodos.

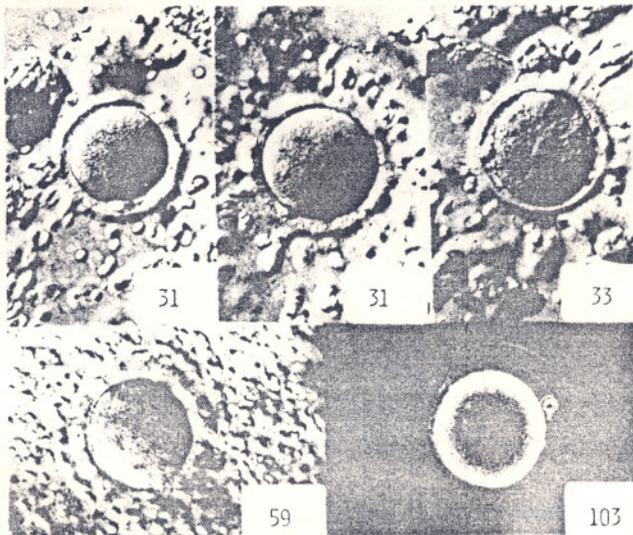


FIGURA 2. Huevos recuperados en las trompas de falopio de 4 usuarias y de una no-usuaria que tuvo relaciones sexuales sin protección dentro de las -79 y +11 horas del pico de LH. Su aspecto microscópico no presenta evidencia de fertilización y desarrollo. Las figuras en los dibujos indican el tiempo estimado transcurrido entre ovulación y recuperación, según lo explicado en Materiales y Métodos.

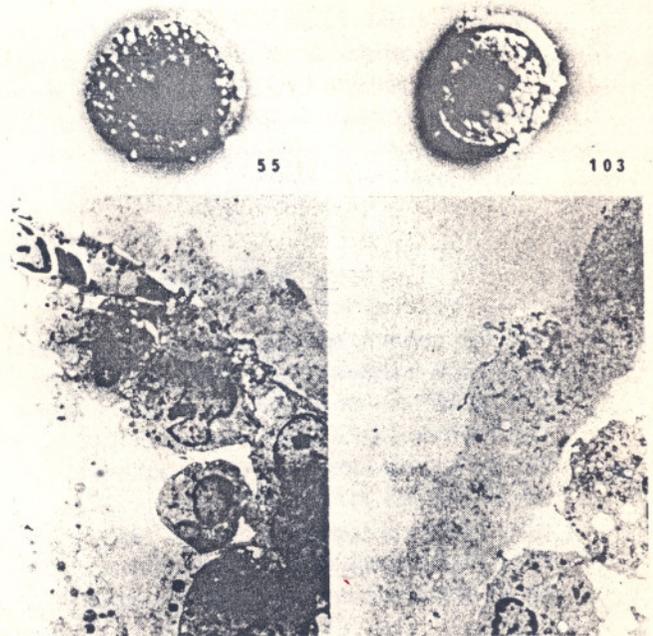


FIGURA 3. Huevos recuperados en las trompas de falopio de dos usuarias de DIU y de tres no-usuarias que tuvieron relaciones sexuales sin protección dentro de las -79 y +11 horas del pico de LH. Sus características microscópicas sugieren desarrollo anormal o fragmentación citoplásmica observadas durante el envejecimiento de oocitos no fertilizados en las trompas (ver Ref. 4). Las figuras en los dibujos indican el tiempo estimado transcurrido entre la ovulación y la recuperación, según lo explicado en Materiales y Métodos.

Los datos sobre las mujeres examinadas en los intervalos durante este período aparecen en la tabla 1.

No se recuperaron huevos en el cuerpo del útero de ninguna de las usuarias de DIU, y sólo 4 huevos fueron recuperados en los lavados uterinos de las 115 mujeres control. Los huevos en el grupo control se recuperaron en lavados uterinos obtenidos entre 96 a 120 horas luego del pico de LH.

Se recuperaron 88 huevos en las trompas de falopio de las 171 mujeres de este estudio. En dos ocasiones, una en el control y una en el grupo de DIU, se recuperaron 2 huevos en un solo sujeto. La tasa de recuperación de huevos en las trompas de falopio de las mujeres en los diferentes grupos se muestra en la tabla 2. La recuperación de huevos fue substancialmente más baja en las mujeres que estuvieron usando los DIU (39%) que en los controles (56%) ($0.05 < P < 0.10$). La diferencia fue más pronunciada en las mujeres que estuvieron usando DIU de cobre.

El incumplimiento de la instrucción de abstenerse durante el período preovulatorio fue detectado por la pre-

sencia de espermatozoides en el moco cervical de algunas mujeres. De las mujeres en las cuales se recuperaron huevos en las trompas, 20 mujeres del grupo control y 14 usuarias de DIU reportaron uno o más contactos sexuales sin usar otro anticonceptivo, entre las -70 y +11 horas del pico de LH. El hallazgo de espermatozoides en el moco cervical proporcionó evidencia objetiva de la inseminación en todas ellas. La clasificación de óvulos recuperados en estas mujeres se muestra en la tabla 3, de acuerdo a su estado calculado de desarrollo. Se observaron rasgos microscópicos indicativos de desarrollo de preimplantación normal en 10 de 20 (50%) de los óvulos en los controles, pero en 0 de los 14 óvulos recuperados en el grupo de usuarias de DIU ($P < 0.05$), nueve de 14 (64%) de los huevos recuperados en el grupo de usuarias de DIU no mostraron signos de desarrollo. Los otros 5 huevos fueron clasificados en la categoría de inciertos porque el examen microscópico reveló fragmentación citoplásmica, lo que puede ser observado en huevos no fertilizados, así como en algunas formas de detención de desarrollo. Los ejemplos de la apariencia microscópica de los huevos con desarrollo normal, no desarrollo, y aquéllos clasificados como inciertos, son mostrados en las figuras 1, 2 y 3 respectivamente. Dos de los huevos recuperados en las mujeres del grupo de usuarias de

T de cobre, presentaron características únicas (Fig. 4). En estos casos, el vitellus había sido reemplazado casi completamente por células con características ultraestructurales parecidas a las de los macrófagos. No se observaron cambios similares en ninguno de los huevos obtenidos en las mujeres del grupo control con el microscopio electrónico.

DISCUSION

Los resultados de esta investigación proveen evidencia de que la tasa de recuperación y la apariencia microscópica de los óvulos obtenidos en las trompas de usuarias de DIU difieren de aquéllos en las no usuarias. Como estas diferencias fueron detectadas en un sitio anatómico y en un intervalo cronológico que precede a la entrada de los huevos en la cavidad uterina, es necesario concluir que, en el humano, los DIU interfieren de alguna manera con los pasos del proceso reproductivo que normalmente sucede fuera del útero.

La tasa más baja de recuperación de huevos tubáricos se observó en las mujeres que usaron la T de cobre. Hay algunas explicaciones posibles para este hallazgo: (1) fallo en la liberación del oocito del folículo roto; (2) fallo de captación del oocito por la fimbria; (3) transporte acelerado a lo largo de la trompa; (4) alteraciones en la composición bioquímica y/o celular del fluido tubárico, llevando a lisis prematura del huevo. Los resultados de este estudio no pueden distinguir entre estas posibilidades con absoluta seguridad. Se debe hacer notar, sin embargo, que la última de estas hipótesis parece estar respaldada por el hallazgo de dos huevos que estaban siendo destruidos por macrófagos en las mujeres que estaban usando la T de Cobre. Sin embargo, el hecho de que los DIU no aumentan la proporción de huevos en la categoría de "incierto", sugiere que la lisis prematura no es un efecto importante producido por esta forma de anticoncepción.

El reflujo del fluido del cuerpo del útero es un posible mecanismo mediante el cual un DIU podría afectar los procesos que ocurren en la trompa de falopio. Como la unión uterotubal no actúa en el humano como una válvula de una vía, el pasaje retrógrado del aire y los fluidos viscosos permiten la mezcla de los fluidos tubáricos y uterinos. Esta posibilidad está respaldada por las observaciones de que las concentraciones de cobre del fluido tubárico son similares a las encontradas en el fluido de la cavidad uterina de mujeres que han estado usando T de Cobre (Searle Pharmaceuticals, Chicago, IL).⁷⁻⁸ Estos hallazgos implican que el fluido tubárico se mezcla con el fluido uterino y sugieren un posible mecanismo mediante el cual este cation podría ejercer efectos extrauterinos. Este razonamiento se aplica no sólo a los iones de cobre, sino también a otras

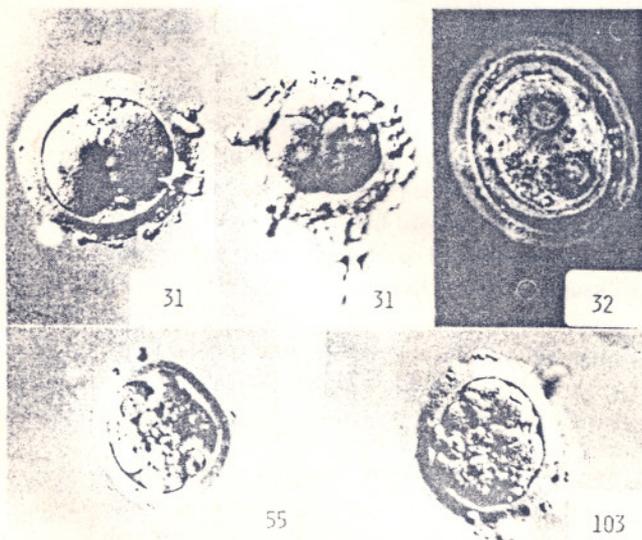


FIGURA 4. Huevos recuperados en las trompas de falopio de dos usuarias de T-Cu 200. Ambas mujeres tuvieron relaciones sexuales dentro del período fértil. Grandes cantidades de células pequeñas están reemplazando el vitellus. Las fotografías con microscopio electrónico ilustran estructuras finas que semejan a los macrófagos. El examen de secciones seriadas reveló algunas pequeñas perforaciones en la zona pelúcida. Las figuras en los dibujos indican el tiempo estimado transcurrido entre la ovulación y la recuperación, según lo explicado en Materiales y Métodos.

substancias y células que son obtenidas en las usuarias de DIU que no contienen cobre.

En 10 de 20 sujetos control que habían tenido relaciones sexuales dentro del período más fértil del ciclo menstrual, se encontró óvulos con apariencia microscópica de embriones preimplantados con desarrollo normal. En contraste, 0 de los 14 óvulos tubáricos recuperados en las usuarias de DIU que también habían sostenido relaciones sexuales dentro del mismo período, presentaron este aspecto. En adición, la ausencia de embriones con desarrollo normal en el grupo de usuarias de DIU estuvo acompañada de un aumento sólo en la categoría de huevos mostrando ningún desarrollo. Concluimos, por lo tanto, en que el bajo nivel de fertilidad en las usuarias de DIU resulta de la acción del dispositivo antes de la fertilización.

La no fertilización debido a la presencia de un DIU puede ser el resultado de por lo menos dos mecanismos. Primero, los espermatozoides no pueden alcanzar el lugar de la fertilización, o no son capaces de penetrar las paredes del oocito. Son contradictorios los estudios comparativos sobre el número y la condición de los espermatozoides recuperados en los tubos de usuarias de DIU. Algunos estudios no muestran diferencias entre estos grupos,⁹⁻¹¹ mientras que otros reportan tanto un descenso en el número,¹²⁻¹³ o una ausencia¹⁴⁻¹⁶ de espermatozoides en la presencia de los DIU. Una segunda posible razón para que la fertilización no ocurra entre las usuarias de DIU es que los oocitos son dañados por un medio ambiente tubárico adverso. Los efectos adversos del cobre intraoviductal sobre la estructura del oocito y la capacidad de ser fecundado durante el transporte oviductal han sido reportados en la coneja.¹⁷ Aun cuando esto no puede explicar la acción de los DIU que no contienen cobre, las substancias producidas o liberadas en la cavidad uterina, tales como las lisosimas, pueden producir ese efecto. Finalmente, es absolutamente posible que los diferentes DIU puedan prevenir la fertilización mediante una combinación de mecanismos.

Estudios realizados con el fin de detectar niveles importantes de gonadotropina coriónica en la parte final del ciclo en las usuarias de DIU han producido resultados conflictivos.¹⁸⁻²⁵ Los reportes de pruebas positivas de embarazo en una gran proporción de usuarias de DIU en una tasa que está por encima de los fallos clínicos del método, han sido interpretados como evidencia de fertilización e implantación. Los presentes resultados no respaldan dicha interpretación, ya que no se observaron huevos fertilizados en las usuarias de DIU.

Se concluye que, en el humano, los DIU producen efectos que se extienden más allá del cuerpo del útero e interfieren con los pasos del proceso reproductivo que se producen anatómicamente y temporalmente antes de que los huevos alcancen la cavidad uterina. En los casos ocasionales de embarazos con los DIU in situ, los huevos fertili-

zados obviamente alcanzan el cuerpo del útero. Por otra parte, en este estudio no hay evidencia de la presencia de huevos fertilizados en las trompas de falopio de las usuarias de DIU.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Noyes RW, Clewe TH, Bonney WA, Burrus SB, DeFeo VJ, Morgenstern LL: Searches for ova in the human uterus and tubes. I. Review, clinical methodology and summary of findings. *Am J Obstet Gynecol* 96:157, 1966.
2. Croxatto HB: The duration of egg transport and its regulation in mammals. In *Physiology and Genetics of Reproduction*, edited by EM Coutinho, F Fuchs. New York, Plenum Publishing Corporation, 1974, p. 159.
3. Croxatto HB, Ortiz ME, Diaz S, Hess R, Balmaceda J, Croxatto HD: Studies on the duration of egg transport by the human oviduct. II. Ovum location at various intervals following luteinizing hormone peak. *Am J Obstet Gynecol* 132:629, 1978.
4. Croxatto HB, Carril M, Cheviakoff S: Time interval between LH peak and ovulation in women. In *Biological and Clinical Aspects of Reproduction*, edited by FJG Ebling, IW Henderson. Amsterdam, Excerpta Medica, 1976, p. 282.
5. Spieler, J: Temporal relationships between ovulation and defined changes in the concentration of plasma estradiol 17-beta, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and progesterone 1: probit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 138:383, 1980.
6. Ortiz ME, Salvatierra AM, Lopez J, Fernandez E, Croxatto HB: Postovulatory aging in human ova. I. Light microscopic observations. *Gamete Res* 6:11, 1982.
7. Larsson B, Ljung B, Hamberger L: The influence of copper on the in vitro mobility of the human fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol* 125:682, 1976.
8. Larsson B, Hamberger L: The concentration of copper in human uterine secretion during four years after insertion of a copper-containing intrauterine device. *Fertil Steril* 28:624, 1977.
9. Malkani PK, Suján S: Sperm migration in the female reproductive tract in the presence of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 88:963, 1964.
10. 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. *Am J Obstet Gynecol* 96:114, 1966.
11. Moyer DL, Rimdusit S, Mishell DR Jr: Sperm distribution and degradation in the human female reproductive tract. *Obstet Gynecol* 35:831, 1970.
12. Croxatto HB, Fuentes A, Medel M, Avendano S, Croxatto HD, Vera C, Anselmo J, Pastene L: Studies on sperm migration in the human female genital tract. In *The Biology of Spermatozoa*, edited by ESE Hafez, CG Thiabault. Basel, S Karger, 1975, p. 56.
13. Aref I, Reda M, Kandil O: Effect of copper IUDs on sperm transport in the human oviduct. Presented at the Reproductive

- Health Care International Symposium, Maui, Hawaii, October 10-15, 1982.
14. Tredway DR, Umezaki CU, Mishell DR Jr, Settlege DS: Effect on intrauterine devices on sperm transport in the human being: preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 123:734, 1975.
 15. Koch UJ: Sperm migration in the human female genital tract with and without intrauterine devices. *Acta Eur Fertil* 2:33, 1980.
 16. El-Habashi M, El-Sahwi S, Gawish S, Osman M: Effect of lip-les loop on sperm recovery from human fallopian tubes. *Contraception* 22:549, 1980.
 17. Quijada S, Soza X, Croxatto HB: Fertility inhibition by intra-oviductal copper beads in rabbits. *Contraception* 17:553, 1978.
 18. Aubert JM, Boria MC, Stone ML, Ryniak JV: Assessment of human chorionic gonadotropin (hCG) levels during luteal phase in women using intrauterine contraception. *Contraception* 16:557, 1977.
 19. Hodgen GD, Chen H-C, Dufau ML, Klein TA, Mishell DR Jr: Transitory HCG-like activity in the urine of some IUD users. *J Clin Endocrinol Metab* 46:698, 1978.
 20. Seppala M, Rutanen E-M, Jalanko H, Lehtovirta P, Stenman U-H, Engvall E: Pregnancy-specific B1-glycoprotein and chorionic gonadotropin-like immunoreactivity during the latter half of the cycle in women using intrauterine contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 47:1216, 1978.
 21. Kort H, Van der Walt LA: The intra-uterine contraceptive device-contraceptive or abortifacient? *S Afr Med J* 53:864, 1978.
 22. Nilsson GG, Lahteenmaki P, Luukkainen T: Detection of beta subunit hCG in plasma of IUD users as an indication of frequency of conception. *Int J Fertil* 24:134, 1979.
 23. Dattatreymurthy B, Joshi J, Mehta S, Virkar KD, Sheth AR: Presence of elevated circulating levels of LH during the premenstrual period in some copper IUD users and the possibility of their confusion with hCG. *Contraception* 19:213, 1979.
 24. Orloff VS, Yamamoto S, Greenwood FC, Bryant-Greenwood GD: Human chorionic gonadotropin β -subunit-like an intrauterine progesterone contraceptive system. *Am J Obstet Gynecol* 134:632, 1979.
 25. Segal SJ, Alvarez-Sanchez F, Adejuwon CA, Brache de Mejia V, Leon P, Faundes A: Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices. *Fertil Steril* 44: 214, 1985.