

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA: AINES EN LA DISRUPCIÓN OVULATORIA Y POSIBLE USO EN ANTICONCEPCION DE EMERGENCIA

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: AINES IN OVULATION DISRUPTION AN POSSIBLE USE FOR EMERGENCY CONTRACEPTION

Andrea Pazos Sandoval¹, Diana Alejandra Alfonso Ayala², Felipe Zamora Rangel³

Resumen

La anticoncepción de emergencia a nivel mundial no ha mostrado el impacto esperado en disminuir la tasa de embarazo no deseados. El uso de nuevos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), al alterar el proceso ovulatorio, como una opción para la anticoncepción de emergencia, podría mejorar este resultado. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar la efectividad de los AINES en alterar el proceso de la ovulación y posible uso en la anticoncepción de emergencia. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática y ampliada ensayos clínicos acerca de la efectividad de los AINES en la inhibición o retardo de la ovulación. **Resultados:** En total se encontraron 59 artículos, de los cuales siete cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se evaluaron diferentes tipos de inhibidores de la Cicloxigenasa-COX (selectivos y no selectivos), encontrando tasas entre 75% hasta del 100% en la disrupción de la ovulación en las mujeres que recibieron COX-2 selectivos y un gradiente dosis-respuesta. **Conclusiones:** Los resultados de esta revisión sistemática de la literatura sugieren la efectividad de los AINES (específicamente los COX-2 selectivos) en la alteración de la ovulación y su potencial uso como medicamento para la anticoncepción de emergencia. Se requieren más ensayos clínicos con mayores tamaños de muestra que evalúen esta opción terapéutica.

Términos MESH: antiinflamatorios no esteroideos, anovulación, inhibición de ovulación, anticoncepción.

Abstract

Worldwide emergency contraception has not fulfilled expectations in diminishing unexpected pregnancies. These findings could be improved with the use of new treatments such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) which interfere with ovulation. **Objective:** to develop a systematic literature review and determine the effectiveness of NSAID to alter the process of ovulation and its possible use for emergency contraception. **Materials and Methods:** A systematic literature search of clinical trials was performed about the effectiveness NSAID have to inhibit or retard the ovulation process. **Results:** a total of 59 articles were found, of which seven met eligibility criteria. Different types of cyclooxygenase (COX) inhibitors were evaluated, finding ovulation disruption rates between 75% - 100% in women who received COX-2 selective, and an effect dependent on dosage. **Conclusions:** the systematic review results, suggest an effectiveness of AINES (COX-2) in disruption of ovulation and its potential use for emergency contraception. More clinical trials with bigger sample size are required to evaluate this treatment option.

Mesh terms: nonsteroidal anti-inflammatory agents, contraception, anovulation, ovulation inhibition.

1. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Residente Ginecología y Obstetricia III año. andrepazos@hotmail.com

2. Gineco-Obstetra Universidad del Rosario. Fellow Medicina Materno Fetal Fundación Universitaria Ciencias de Salud.

3. Medico y Cirujano Universidad de la Sabana. Maestría de Ciencias Básicas Médicas Universidad del Valle. Maestría en Epidemiología Clínica Universidad Nacional de Colombia.

Introducción

La tasa de embarazos no deseados continúa siendo una problemática mundial, en especial en la población adolescente. La Organización Mundial de la Salud estima que cerca de un 38% de los embarazos no son planeados y hasta un 60% de estas mujeres embarazadas pueden buscar la terminación del mismo. En Colombia, según los datos de la encuesta nacional demografía y salud del 2005, una de cada cinco adolescentes de 17 años ha estado embarazada, siendo en la gran mayoría de los casos embarazos no deseados. ^[1-5]

La anticoncepción de emergencia ha sido planteada como un método alternativo en casos de mujeres quienes hayan tenido una relación sexual sin protección, consentida o no o que hayan presentado falla en su método anticonceptivo. El uso de anticoncepción de emergencia podría evitar cerca del 75 % de los embarazos no deseados. ^[6] Actualmente, se cuentan con varias opciones como el uso del dispositivo intrauterino, medicamentos hormonales entre otros, con bajas tasas de éxito en la población general (\cong 60%) y esto sin contar con los efectos secundarios asociados (Ej. Nauseas, alteraciones en el ciclo menstrual, etc.) ^[6]. Teniendo en cuenta lo anteriormente expresado y conociendo que el proceso de la

ovulación y ruptura folicular se presenta gracias a un proceso inflamatorio local mediado por la COX-2, se han buscado nuevas opciones más seguras y eficaces en la inhibición de la ovulación, como el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) ^[7], que pueden alterar el proceso de la ovulación y por ende evitar una concepción no deseada, sin cambios en el patrón hormonal.

En humanos se han identificado prostaglandinas en líquido folicular y la expresión enzimática en las células de la granulosa. Estudios en diferentes especies han sido concluyentes al encontrar que el pico de expresión de la COX- 2 precede en aproximadamente diez horas la ruptura folicular y la ovulación. En estos, se muestra como el uso de antiinflamatorios no esteroideos genera una inhibición en la acción de la COX- 2 a nivel folicular y pudieran considerarse como métodos anticonceptivos que no alteran el patrón hormonal normal. ^[8-12]

Este trabajo de investigación busca determinar la efectividad clínica y seguridad en humanos del uso de AINES en alterar el proceso ovulatorio y plantearse como una opción de anticoncepción de emergencia.

Objetivos

Objetivo general

Realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar la efectividad clínica de los AINES en la disrupción de la ovulación y posible uso en la anticoncepción de emergencia.

Objetivos específicos

Determinar la efectividad de los AINES en la disrupción de la ovulación.

Determinar el perfil de seguridad de los AINES en la disrupción de la ovulación.

Determinar el posible uso de los AINES en la anticoncepción de emergencia.

Formulación de hipótesis

Al tratarse de una revisión secundaria el planteamiento de hipótesis no se aplica.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, siguiendo las recomendaciones del Manual Cochrane (Versión 5.0., del 2008) ^[13] en marzo de 2010 de ensayos clínicos acerca de la efectividad de los AINES en la disrupción de la ovulación, en tres bases de datos, MEDLINE (enero 1966-marzo de 2010) vía PubMed, LILACS y la Librería Cochrane

(http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html).

Adicionalmente, se consultó con un ginecólogo experto para encontrar nuevas referencias y se utilizó el método de bola de nieve para encontrar otros artículos sobre el tema. No se realizó esta búsqueda en la base EMBASE por no tener disponibilidad de acceso a la misma. Los términos de la búsqueda para las anteriores bases de datos se describen en las Tabla 1-3.

Los criterios elegibilidad fueron los siguientes:

1. Ensayos clínicos en cualquiera de sus fases
2. Utilizar un o varios AINES como intervención en la disrupción de la ovulación
3. Haber realizado el diagnóstico de la ovulación por métodos ecográficos
4. Población: humanos
5. Idiomas: inglés – español
6. Límite de tiempo: enero de 1966 a fecha actual.

Se realizó una lectura crítica y extracción de los resultados de los artículos por parte de dos de los investigadores de este estudio (APS y FZR) de manera independiente y los desacuerdos fueron resueltos por discusión entre los mismos (no hubo necesidad de acudir a un tercer evaluador) de los estudios incluidos en la

revisión sistemática, desarrollando una tabla de evidencia en la que se tuvo en cuenta los siguientes puntos: país de publicación, tipo de estudio, tipo de intervención, edad de las pacientes, tamaño de la muestra, desenlace principal, resultados encontrados, efectos adversos, conclusiones y Riesgo de sesgo.

Resultados

La búsqueda de la literatura arrojó un total de 61 artículos, 48 en Medline vía pubmed y 13 en Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials. Se encontró que dos artículos se repetían en los dos sitios de búsqueda, quedando 59 artículos, a los cuales se les revisó el título y el resumen, descartando 50. Los nueve artículos restantes, fueron revisados en texto completo, excluyendo dos por no cumplir con los criterios de elegibilidad, quedando finalmente para esta revisión siete ensayos clínicos (Figura 1, Tabla 4), que en total evaluaron 142 pacientes.

Los hallazgos encontrados acerca de la efectividad de los AINES en la interrupción de la ovulación se resumen a continuación:

Uso de Indometacina o Azapropazone en la inhibición de ovulación ^[14]

El estudio buscaba evaluar la efectividad de los AINES Indometacina (100mg cada 12 horas vía oral por 5 días) y Azapropazone (1.2 gr

cada 12 horas vía oral primer día y 900 mg cada 12 horas vía oral por cuatro días), en 20 pacientes, en la inhibición de la ruptura folicular. Se encontró un aumento significativo en los ciclos sin ruptura folicular, con una tasa global de efectividad dada por la presencia de folículos luteinizados no rotos, del 68.4%. Si se evalúa de manera individual el grupo de Indometacina, se encuentra una tasa de éxito del 90% contra 50% del Azapropazone ($P < 0.001$). No hay una descripción específica sobre el tiempo de retraso de la ovulación. Como hallazgo incidental en este estudio se encontró una tasa de no ruptura espontánea del 12%. Entre los eventos adversos descritos solamente casos leves de cefalea y náuseas y algunos casos de quistes foliculares grandes que no requirieron una intervención quirúrgica. Como sesgos metodológicos de este estudio se encuentra la falta de descripción del método de aleatorización, cegamiento por parte de los investigadores y pacientes y cálculo de tamaño de muestra. No se encuentra descripción del periodo “washout” entre los ciclos de tratamiento.

Uso de Indometacina para inhibición de ruptura folicular ^[15]

Estudio Fase I, que evaluó en 6 mujeres el papel de la Indometacina 50 mg (vía oral) cada 8 horas, iniciando desde la presencia de un

folículo dominante de 16mm o una prueba de hormona luteinizante positiva. Se encontró un retraso en la ruptura folicular variable con un mínimo de 48 horas hasta el día dos posterior al inicio del siguiente ciclo (menstruación), asociado a un hallazgo ecográfico de luteinización de los folículos ováricos. Como limitación, se trata de un ensayo con un tamaño de muestra pequeño y adicionalmente no hubo una medición de control en estas mujeres.

Uso de Rofecoxib para retardo de la ovulación ^[12]

Ensayo clínico Fase II, que compara el Rofecoxib a dosis 25 mg vía oral/día por nueve días (seis voluntarias) contra placebo (siete voluntarias), evaluando el retardo en la ovulación desde la presencia del pico de hormona luteinizante. Este inhibidor selectivo de la COX-2, retrasó la ruptura folicular ≥ 48 horas desde el pico de la hormona luteinizante en el 66% de las pacientes, en tanto que para el grupo placebo todas tuvieron ruptura folicular a las 36 horas ($P < 0.03$). Como evento adverso de importancia, se describió en una paciente la formación de un quiste folicular de gran tamaño.

Uso de Ibuprofeno para retardo de la ovulación ^[16]

Se evaluó la efectividad del Ibuprofeno (800mg cada ocho horas vía oral por 10 días), en 11 pacientes, en retardar la ovulación por al menos 48 horas en comparación al ciclo control (11 ciclos). Se encontró en el grupo que recibió el tratamiento un retraso del 27% (3 de 11; 95% intervalos de confianza: 1%,53%) vs 18% en comparación a los ciclos control en la ruptura folicular. Sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos entre los grupos del estudio.

Uso de Meloxicam para inhibición de ovulación ^[17]

Este estudio buscó encontrar la efectividad del Meloxicam (30 mg vía oral día por cinco días) para retrasar o inhibir la ovulación bajo un diseño “cross over”. Se evaluaron en total 20 mujeres, en las cuales se encontró un retardo en la ovulación en el ciclo de tratamiento de 5 días (>120 horas) al compararlo con el ciclo de placebo además de un crecimiento mayor del folículo dominante (60%, $P < 0.05$). Como evento adverso, el retraso en la ruptura folicular se asocio con la presentación de folículos de mayor tamaño, pero que no requirieron de ninguna intervención quirúrgica asociada.

Uso del Meloxicam para mejorar la efectividad de inhibición de la ovulación del Levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia ^[18]

Este estudio evaluó el efecto sumatorio de inhibición de la ovulación del Meloxicam (15 mg vía oral) en combinación con Levonorgestrel (2 tabletas de 0.75mg vía oral) en dos grupos de pacientes (41 pacientes en total), estratificado por las mujeres con folículos entre 15-17mm y las mujeres con folículos ≥ 18 mm. Al comparar estos grupos contra placebo, se encontró una clara efectividad en aumentar la tasa de casos con disfunción ovulatoria independiente del tamaño folicular ($P < 0.005$), disminuir las tasas de ovulación en pacientes que ya habían presentado el pico de hormona luteinizante y disminuir la ovulación principalmente en el grupo de folículos de 18mm ($P = 0.052$). No se encuentran diferencias entre los efectos adversos entre los grupos tratados y los de placebo, indicando que puede tratarse de una medicación segura.

Comparación efectividad en la inhibición de ovulación del Meloxicam a dosis de 15mg o 30 mg, vía oral ^[19]

Este estudio busco comparar la efectividad del Meloxicam a diferentes dosis en la alteración de ruptura folicular o disfunción del

proceso ovulatorio en 22 pacientes. A la dosis 30mg se obtuvo una mejor tasa global de alteración del proceso ovulatorio (91% de los casos), siendo del 100% cuando se administró previo al pico de la hormona luteinizante y en el 75% de los casos posterior a este pico. En el grupo que recibió la dosis de 15mg de Meloxicam, se obtuvo en el 50% de los casos disfunción ovulatoria, siendo del 46% previo al pico de hormona luteinizante. La mayor diferencia se obtuvo al comparar las dos dosis (30mg vs. 15 mg) previo al pico de hormona luteinizante ($P = 0.0026$). No se reportan efectos adversos en este grupo de pacientes, los referidos se encuentran en el grupo de 15 mg siendo síntomas leves de dolor y distensión abdominal.

Discusión

La evaluación crítica de los artículos obtenidos en esta revisión sistemática de la literatura, sugiere la efectividad que tienen los AINES en la disrupción del proceso ovulatorio normal, siendo posible plantear su potencial uso en la anticoncepción de emergencia. Como una limitante de esta revisión hay que tener en cuenta que no se revisó EMBASE, por no contar con la misma.

Se estima que el uso de la anticoncepción de emergencia podría evitar hasta un 75% de los embarazos no deseados. Por ejemplo en

Estados Unidos si se realizará adecuadamente el uso de este tipo intervención (ej. Levonogestrel, DIU, etc), se disminuiría en un 50% la tasa de embarazos no deseados, evitando cerca de 600,000 abortos/año, de los cuales el 8% se presentan en adolescentes. ^[20]

Actualmente, el medicamento más usado es el Levonorgestrel, método hormonal, que evita la generación del pico de hormona luteinizante y por consiguiente evita la ovulación. Tiene como gran limitante el no funcionar en los dos días de mayor riesgo de concepción, posterior al pico de hormona luteinizante, en cada ciclo ovulatorio mensual, generando así tasas de efectividad que van desde el 60 al 90%. ^[6]

Debido a las bajas tasas de éxitos encontradas en los estudios comunitarios con este medicamento, se han planteado la utilización de los AINES como una alternativa eficaz en la disrupción de la ovulación. Los AINES al bloquear la acción de la COX-2, con la consiguiente inhibición de la producción de prostaglandinas a nivel folicular evitan o retardan la ruptura folicular impidiendo así la fertilización del ovulo por parte del espermatozoide. Todo lo anteriormente expuesto, permite considerar que esta opción terapéutica pueda ser usada como método de anticoncepción de emergencia, ^[7,21] esto sin contar con otros potenciales beneficios como el no alterar el patrón hormonal de la mujer, no

ser un método abortivo, de fácil disponibilidad y con mínimos eventos adversos (debido a que su formulación sería por un periodo no superior a 5 días).

Hasta el momento, la experiencia es poca con el uso de estos medicamentos para la anticoncepción de emergencia. Estudios en animales de diferentes especies han sido concluyentes al encontrar que el pico de expresión de la ciclooxygenasa tipo 2 precede en aproximadamente diez horas la ruptura folicular y la ovulación, generando así un nuevo punto de acción en el que entran a participar los AINES. ^[8-11]

La inhibición de la ovulación por Indometacina fue descrita inicialmente en ratones y conejos y posteriormente en humanos, siendo la célula de la granulosa como el sitio de síntesis de prostaglandinas. Según hallazgos de estudios en diferentes especies incluyendo primates no humanos el uso de AINES que generen una inhibición en la acción de la COX-2, deberían ser considerados como métodos anticonceptivos que no alteran el patrón hormonal normal. Se podría contar con una ventana terapéutica mayor al compararlo con métodos hormonales, ya que la producción de prostaglandinas se encuentra cercana al momento de ovulación. ^[8-12]

Finalmente, es importante recalcar que los hallazgos obtenidos a partir de esta revisión

sistemática, sugieren una acción de disrupción de la ovulación, dependiente del tipo de medicamento usado (no hay efecto de clase), presentando una mayor efectividad con el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 (Ej. Meloxicam) y con un gradiente de respuesta dosis dependiente y un perfil de seguridad aceptable, a pesar de las debilidades metodológicas de los estudios incluidos en esta revisión (Tabla 4-Sesgos debilidades metodológicas).

Conclusiones

Los AINES inhibidores de COX-2 evaluados en esta revisión, retrasaron o alteraron de manera efectiva el proceso de la ovulación, con un perfil de seguridad adecuado, por lo que potencialmente podrían ser utilizados con una alternativa de anticoncepción de emergencia. Se requieren estudios clínicos fase III con un mayor número de pacientes para determinar su verdadera eficacia clínica.

Referencias

1. Trussell J, Rodriguez G, Ellerson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1999; 59:147–51.
2. Dixon GW, Schlesselman JJ, Ory HW, Blye RP. Ethinyl estradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives. *JAMA* 1980; 244:323–30.
3. 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. *N Engl J Med* 1995; 333:1517–21.
4. Stirling A, Glasier A. Estimating efficacy of emergency contraception—How reliable are the data? *Contraception* 2002; 66:19–22.
5. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. ENDS 2005
6. Bastianelli et al. Emergency contraception: a review *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* March 2008;13(1):9–16
7. Espey LL and Lipner H. Ovulation. In *Knobil E and Neill JD (eds) Physiology of Reproduction* 1994. Vol 1. Raven Press, New York, pp 725–781.
8. Armstrong DT and Greenwich DL (1972) Blockade of spontaneous and LH-induced ovulation in rats by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* 1,21–28.
9. Armstrong DT, Greenwich DL, Moon YS and Zamecnik J (1974) Inhibition of

- ovulation in rabbits by intrafollicular injection of indomethacin and prostaglandin F antiserum. *Life Sci* 14,129–140.
10. Sirois J (1994) Induction of prostaglandin endoperoxide synthase-2 by human chorionic gonadotropin in bovine preovulatory follicles in vivo. *Endocrinology* 135,841–848.
 11. Sirois J and Dore´ M (1997) The late induction of prostaglandin G/H synthase-2 in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process. *Endocrinology* 138, 4427–4434.
 12. Pall M, Friden BE and Brannstrom M Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor Rofecoxib: a randomized double-blind study. *Human Reproduction* 2001; 16, 1323–1328
 13. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008
 14. Killick S and Elstein M. Pharmacologic production of luteinized unruptured follicles by prostaglandin synthetase inhibitors. *Fertility and Sterility*. Vol. 47, No 6 May 1987
 15. Athanasiou S, Bourne TH, Khalid A, Okokon EV, Crayford TJB, Hagström HG, Campbell S, Collin WP. Effects on Indomethacin on follicular structure, vascularity, and function over the periovulatory period in women. *Fertility and Sterility*. Vol. 65. No 3. March 1996
 16. Uhler ML, Hsu JW, Fisher SG, Zinaman MJ. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on ovulation: a prospective, randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*. Vol. 76, No. 5. November 2001
 17. Bata MS, Al-Ramahi M, Salhab S, Gharaibeh MN, Schwartz J. Delay of ovulation by Meloxicam in healthy cycling volunteers: A placebo-controlled, double –blind, crossover study. *Journal of clinical pharmacology*. 2006; 46: 925-932.
 18. Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faúndes A, Croxatto HB. Does Meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of Levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Human Reproduction*. Vol. 22 No 2 pp. 434-439. 2007

19. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz J, Croxatto HB. Suppression of follicular rupture with Meloxicam, a cyclooxygenase -2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Human Reproduction*. Vol. 25 No2 pp 368-373, 2010
20. Jones RK, Darroch JE, Henshaw SK. Contraceptive use among U.S. women having abortions 2000-2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2002;34: 294–303.
21. Smith WL and Marnett LJ (1991) Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim Biophys Acta* 1083,1–17.

Tabla 1

Estrategia de búsqueda en Medline (vía Pubmed, realizada el 23/03/10)

#	Términos	Resultados	Seleccionados más búsqueda manual
Antiinflamatorios no esteroideos			
1.	Acetylsalicyl* OR carbasalaatcalcium OR diflunisal OR aceclofenac OR alclofenac OR diclofenac OR indometacin OR sulindac OR meloxicam OR piroxicam OR dexibuprofen OR dexketoprofen OR fenoprofen OR flurbiprofen OR ibuprofen OR ketoprofen OR naproxen OR tiapro* OR metamizol OR phenylbutazone OR phenazone OR propyphenazone OR celecoxib OR etoricoxib OR nabumeton OR parecoxib.	81922	N/A
2.	("non-steroidal anti-inflammatory agents"[Text Word] OR " anti-inflammatory agents, non-steroidal "[MeSH Terms] OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[Pharmacological Action] OR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal[Text Word]).	151783	N/A
3.	1 OR 2	168811	N/A
Inhibición de la ovulación o de la fertilización			
4.	(((anovulation)) OR (" Anovulation "[Mesh])) OR (((Follicular Phase/drug effects OR Ovarian Follicle/drug effects* OR Ovarian Follicle/physiology OR Ovulation/drug effects*)) OR (((Suppression of follicular rupture)) OR (((" Ovulation Inhibition "[Mesh])) OR (" Contraception "[Mesh])) OR (block follicular phase))).	42758	N/A
5.	Tipo de estudio (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR "clinical trial" [tw] OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR "latin square" [tw] OR placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR cross-over studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh])).	3130238	N/A
6.	Limites de Búsqueda Humanos, idioma español o ingles Unión de las tres búsquedas: 3 AND 4 AND 5 AND 6 (límites)	48	N/A

Tabla 2.

Estrategia de búsqueda en Librería Cochrane (búsqueda realizada el 23/03/10)
http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html)

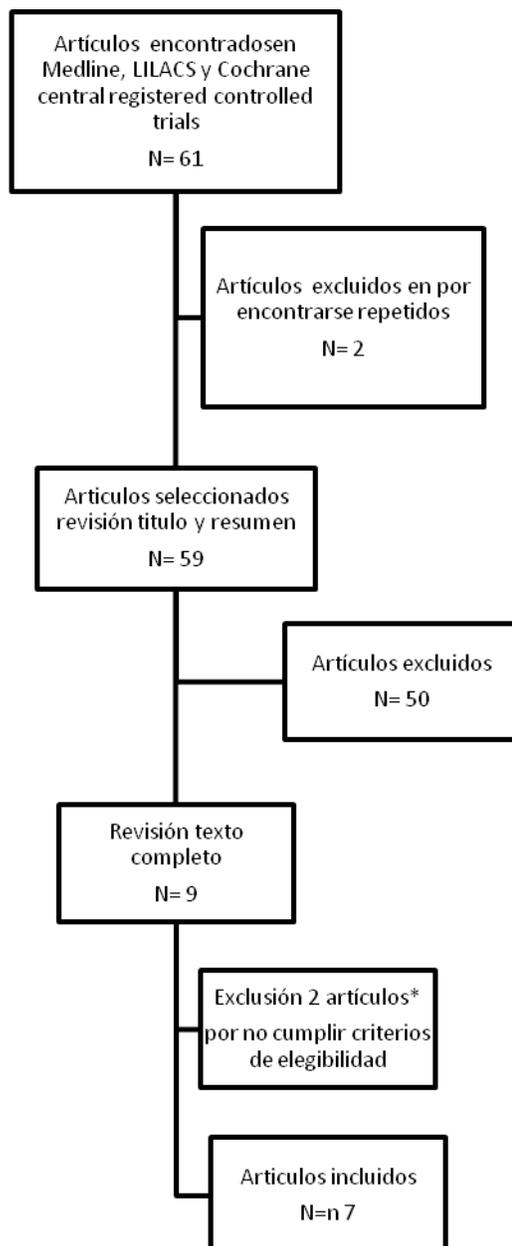
#	Términos	Resultados	Seleccionados más búsqueda manual
1.	Inhibición de la ovulación o de la fertilización		
	"(((anovulation)) OR ("Anovulation"[Mesh])) OR (((Follicular Phase/drug effects OR Ovarian Follicle/drug effects* OR Ovarian Follicle/physiology OR Ovulation/drug effects*)) OR (((Suppression of follicular rupture)) OR (((("Ovulation Inhibition"[Mesh])) OR ("Contraception"[Mesh])) OR (block follicular phase))))	2349	N/A
2.	Antiinflamatorios no esteroideos		
	("non-steroidal anti-inflammatory agents"[Text Word] OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[MeSH Terms] OR "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[Pharmacological Action] OR Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal[Text Word]) in Cochrane Central Register of Controlled Trials"	8894	N/A
	1 AND 2	13	N/A
3	Límites de Búsqueda	13	N/A
	Humanos, idioma (ingles y español)		

Tabla 3.

Estrategia de búsqueda en LILACS

#	Términos	Resultados	Seleccionados Más búsqueda Manual
1.	Términos de búsqueda: Antiinflamatorios (DeCs), Anticoncepción de emergencia, inhibición de ovulación o Ruptura folicular, levonorgestrel	0	N/A
2.	Artículos seleccionados y de búsqueda manual	0	0

Figura 1. Flujograma de revisión, selección y escogencia de los artículos incluidos en la Revisión sistemática



* 1 artículo no cumple con criterio de elegibilidad de diagnóstico ecográfico de ovulación

* 1 artículo no evalúa ovulación espontánea.

Tabla 4.

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	Número de ciclos	Desenlace principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación riesgo de sesgos *	Riesgo de sesgo
Killick , M. Elstein. Fertility and Sterility, vol 47 No5 may 1987	Inglaterra	N.R.	20	Ensayo clínico doble ciego cross-over	Indometacina 100 mg cada 12 horas por 5 días + HCG 5000 u con folículo dominante 18 mm	9 ciclos	Ciclos sin ruptura folicular, estratificado por el tipo intervención (AINES vs. Control)	Seguimiento ecográfico 24-40 y 48 horas posterior HCG y hasta posible ruptura folicular. Medición estradiol y progesterona día 7 y 9 post HCG	8/9 ciclos sin ruptura folicular en el grupo de Indometacina y 5/10 ciclos en grupo de Azapropazone. Tasa global de LUF= 68.4%.	En le grupo de Indometacina se presentaron Nauseas y cefalea. Un caso de abandono de la terapia por sintomatología. Un caso de reacción alérgica cutánea. Dolor abdominal en dos pacientes por quistes foliculares grandes y hemorrágicos. No se especifica a cual grupo. No se reportan eventos adversos en el grupo control	Se encuentra un aumento significativo (P<0.001) de ciclos sin ruptura folicular en el grupos donde se administro AINES	1. "sequence generation": yes 2. "allocation concealment": unclear. 3. "blinding": yes 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting": unclear 6. "other source of bias": No hay descripción de la estimación del tamaño de muestra. Adicionalmente no hay descripción del periodo de "washout"	No claro
					Azapropazone 1,2 cada 12 horas primer día y posterior 900mg cada 12horas + HCG 5000 u con folículo dominante 18 mm	10 ciclos							
					Placebo + HCG 5000 u con folículo dominante 18 mm	11 ciclos			2 ciclos sin ruptura folicular espontánea en el grupo placebo y 1 en ciclo control. Tasa de ciclos espontáneos sin ruptura folicular 12.0%				
					Ciclo control	21 ciclos							

N.R.: No reportado. HCG: gonadotrofina coriónica humana. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos. LUF: Folículos luteinizados sin ruptura. * Manual Cochrane versión 5.0 Febrero 2008

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	Número de ciclos	Desenlace Principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación de riesgo de sesgos*	Riesgo de sesgo
Athanasidou S. et al. Fertility and Sterility. Vol. 65 No3 March 1996	Londres	25-34 años Media (X) = 30.3	6	Ensayo clínico Fase I	Indometacina 50 mg cada 8 horas desde folículo ≥ 16 mm o test LH positivo	6	Determinar el mejor momento de administración de Indometacina para conseguir inhibición de ruptura folicular	Folículo 16 mm o LH positiva, medición de diámetro folicular y flujo por doppler cada 3-8 horas y medición parámetros hormonales.	Retraso de la ruptura folicular en el 100% de las pacientes a las que se les administró Indometacina. Se retraso la ovulación entre 47 horas hasta el día 2 siguiente ciclo posterior a pico de LH. Adicionalmente, el 50% de las pacientes presentaron signos de luteinización en folículos	Solo descrito 1 caso de diarrea	El uso de Indometacina parece retrasar la ruptura folicular.	<ol style="list-style-type: none"> 1. "sequence generation": no 2. "allocation concealment": no. 3. "blinding": no 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting": yes 6. "other source of bias" No hay grupo control (Fase I)	Riesgo alto

LH: hormona luteinizante. *Manual Cochrane versión 5.0. 2008

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	Número	Desenlace Principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación de riesgo de sesgos *	Riesgo de sesgo
M. Pall et al. Human Reproduction. Vol.16, No7, pp1323-1328, 2001	Suecia.	30- 40 años	13	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego. Fase II.	3 ciclos agrupados así: Ciclo 1 (base) ciclo 2 (Rofecoxib o placebo) ciclo 3y 4 (seguimiento)	Rofecoxib=6 Placebo=7	Retardo en la ovulación	Seguimiento durante ciclo desde inicio tratamiento diario con ecografía. Si se presento alteración, seguimiento en ciclos posteriores verificar reversibilidad	4/6 mujeres del grupo de Rofecoxib presentaron un retardo de la ruptura folicular >48 horas después del pico de LH	Formación de quiste folicular de 50 mm, dolor abdominal secundario en grupo tratamiento	La terapia con un inhibidor selectivo de la COX-2 al parecer retrasa la ruptura folicular	1. "sequence generation": unclear 2. "allocation concealment": unclear. 3. "blinding": unclear 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting":yes 6. "other source of bias":. Tamaño de muestra insuficiente	No claro

LH: hormona luteinizante COX: ciclooxigenasa . * Manual Cochrane versión 5.0. 2008

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	Número	Desenlace Principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación de riesgo de sesgos *	Riesgos de sesgo
M L Uhler et al. Fertility and Sterility. Vol 76 No5 Nov 2001	Estados Unidos	20-40 años X=31±6	11	Estudio aleatorizado, doble ciego, "cross-over"	Ibuprofeno en suspensión líquida, 800 mg cada 8 horas por 10 días. Inicio folículo dominante 16 mm vs Placebo. Inicio folículo dominante 16 mm	11 pacientes por ciclo	Retardo mayor o igual a 2 días en la ruptura folicular desde el pico de LH	Uso de KIT detección pico LH y seguimiento ecográfico hasta ruptura folicular. Medición día siete y nueve de progesterona	Se reporta en el grupo que recibió Ibuprofeno una tasa de retraso de la ruptura folicular del 27% (IC 95%: 1-53). La tasa en el grupo Placebo fue del 18%	Ningún efecto adverso gastrointestinal reportado	No se encontró diferencias entre las tasas de retraso de ovulación entre los grupos	1. "sequence generation": yes 2. "allocation concealment": unclear. 3. "blinding": unclear 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting": yes 6. "other source of bias" Tamaño de muestra usado en este estudio (Error tipo II)	No claro

LH: hormona luteinizante * Manual Cochrane versión 5.0 .2008

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	Número	Desenlace Principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación de riesgo de sesgo*	Riesgo de sesgo
M. S. Bata et al. Journal of Clinical Pharmacology. 46: 925-932. 2006	Jordania.	21-38 años X=31	20	Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, "cross over"	Cuatro ciclos: Agrupados así: Ciclo 1 (base) y 3 ("Washout"); Ciclo 2 (Meloxicam o Placebo) y Ciclo 4 (Placebo o Meloxicam)	20	Evaluar eficacia del Meloxicam en la inhibición de la ovulación y su tolerabilidad	Se realizó la evaluación de 4 ciclos menstruales y en cada ciclo se realizaron 6 vistas de control con evaluación ecográfica. Inicio 3 días previo ovulación. 2ª visita test orina LH positivo Cuatro visitas posteriores	El promedio del tamaño del folículo previo a la ruptura del folículo en el ciclo de Meloxicam fue 32.7±10.9 vs. 21.1±4.5. El promedio del día en que se presento la ruptura del folículo en el ciclo de Meloxicam fue 20.4±4.4.04 vs. 15.2±3.46	Grupo placebo: 1 caso de dolor dispepsia y menstruación temprana. Tres pacientes con folículos grandes, dos de las cuales recibían Meloxicam.. Ninguna requirió manejo quirúrgico.	Las pacientes del ciclo de Meloxicam presentaron un retardo de la ruptura folicular 5 días	1. "sequence generation": unclear 2. "allocation concealment": unclear. 3. "blinding": unclear 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting": yes 6. "other source of bias": no se presentan otros	No claro

LH: hormona luteinizante * Manual Cochrane versión 5.0. 2008

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	#	Desenlace Principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación de riesgo de sesgo *	Riesgo de sesgo
M. R. Massai et al. Human Reproduction Vol22, No 2. Pp 434-439, 2007	Chile y República Dominicana	18-39 años	41	Estudio aleatorizado, doble ciego, "cross over". Estratificado por el tamaño del folículo en una relación 3:1	"Levonorgestrel 0.75mg (2tab) + Meloxicam 15 mg Folículo 15-17mm	10	Retardo en la ovulación por un periodo ≥ 5 días	Seguimiento ecográfico folicular por 5 días consecutivos durante la administración de la intervención hasta ruptura folicular. Si no se presenta ruptura folicular seguimiento ecográfico 1 - 2 veces por semana hasta siguiente menstruación	La adición de Meloxicam al Levonogestrel generó una mayor disfunción del proceso ovulatorio (88% vs 66%; $P < 0.012$) de manera global entre los grupos. La incidencia de ovulación vario entre los grupos posterior al pico de LH (79% placebo vs 46% Meloxicam). La proporción de ciclos ovulatorios fue menor (sin significancia estadística) en el grupo de Meloxicam (grupo $> 18\text{mmI}$ en comparación a placebo (5 vs 13; $P = 0.052$))	No se encontraron diferencias entre los dos grupos. Síntomas referidos: náuseas, dolor abdominal, manchado vaginal, mareo, cefalea, mastalgia	La adición de Meloxicam al Levonogestrel produce una mayor disfunción del proceso ovulatorio independiente del tamaño del folículo. Adicionalmente, la adición de Meloxicam mejora la inhibición de la ruptura folicular posterior al pico de LH	1. "sequence generation": yes 2. "allocation concealment": yes 3. "blinding": yes 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting": yes 6. "other source of bias" No hay descripción detallada del proceso de validación de la medición del folículo de manera ecográfica	Bajo riesgo
					Levonorgestrel 0.75mg (2tab) + placebo Folículo 15-17mm	10							
					Levonorgestrel 0.75mg (2tab) + Meloxicam 15 mg Folículo 18mm	31							
					Levonorgestrel 0.75mg (2tab) + placebo Folículo 18mm	31							

LH: hormona luteinizante. * Manual Cochrane versión 5.0. 2008

Referencia	País	Edad	Número de pacientes	Diseño del estudio	Intervención	Número	Desenlace Principal	Seguimiento	Resultados	Efectos adversos	Conclusiones	Evaluación de riesgo de sesgo*	Riesgo de sesgo
c. Jesam et al. Human Reproduction vol.25 No 2. Pp368-373, 2010	Chile	18-40 años X=35.7	22	Ensayo clínico Fase I, aleatorizado, doble ciego "cross-over"	<p>Meloxicam 15 mg (1 tableta 15mg + 1 tableta placebo) VO por cinco días desde folículo dominante ≥ 18 mm</p> <p>Meloxicam 30 mg (dos tabletas 15mg) VO por 5 días desde folículo dominante ≥ 18 mm</p>	22	Eficacia de Meloxicam a dos dosis para evitar ruptura folicular, cerca o posterior a pico de LH	Seguimiento ecográfico diario por 5 días desde inicio tratamiento, posterior 2 veces por semana hasta ruptura folicular o siguiente menstruación. Igual medición de progesterona y LH los días de tratamiento.	<p>Con la dosis de 30 mg/día de Meloxicam se consiguió un 91% de disfunción del proceso ovulatorios vs. 50% en la dosis de 15 mg/día. El 100% de las mujeres presentaron disfunción ovulatoria antes del pico LH y en el 75% posterior al pico en la dosis de 30 mg/día</p>	<p>Se describen más efectos adversos con dosis menores de 15 mg los cuales son: dolor abdominal bajo, distensión, oleadas de calor. No se describen efectos adversos severos.</p>	<p>La dosis de 30 mg/día de Meloxicam inhibe en la mayoría de los pacientes (>75%) la ovulación</p>	<p>1. "sequence generation": unclear 2. "allocation concealment": unclear. 3. "blinding": unclear 4. "incomplete data outcome": yes 5. "selective outcome reporting": yes 6. "other source of bias"</p>	No claro

LH hormona luteinizante . *Manual Cochrane versión

