



Marzo 2012

MECANISMO DE ACCIÓN

¿De qué modo las píldoras anticonceptivas de emergencia de levonorgestrel (PAE de LNG) previenen el embarazo?

Las píldoras anticonceptivas de emergencia que contienen sólo levonorgestrel:

- interfieren con el proceso de ovulación;
- posiblemente pueden impedir que los espermatozoides y el óvulo se encuentren.

La evidencia muestra que las PAE de LNG:

Afectan la ovulación:

- Varios estudios proporcionan evidencia sólida directa de que las PAE de LNG impiden o retardan la ovulación. Si se toman antes de la ovulación, las PAE de LNG inhiben el pico pre-ovulatorio de la hormona luteinizante (LH), impidiendo el desarrollo y la maduración folicular y/o la liberación del óvulo.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

Este es el principal mecanismo de acción de las PAE de LNG.

No impiden la implantación:

- Dos estudios han estimado la eficacia de las PAE de LNG determinando el día del ciclo en que fueron administradas mediante análisis hormonales (otros estudios usaron el día del ciclo informado por las mismas mujeres). En estos estudios, no ocurrieron embarazos en aquellas mujeres que tomaron las PAE antes de la ovulación, mientras que hubo embarazos en mujeres que tomaron las PAE en el mismo día de la ovulación o después de que ya ocurrió, lo cual evidencia que las PAE no impidieron la implantación.^{9,10}
- Varios estudios han evaluado si las PAE producen cambios en las características histológicas y bioquímicas del endometrio. La mayoría de estos estudios muestra que las PAE de LNG no tienen efecto sobre el endometrio, lo que indica que no actúan impidiendo la implantación.^{1,2,11,12,13} Uno de estos estudios mostró que después de la administración del doble de la dosis estándar de LNG, no hay cambios en la receptividad endometrial o hay alteraciones leves.¹² Un estudio reportó un único parámetro endometrial alterado, solamente en los casos en que el LNG fue administrado antes del pico de LH, en un momento en que las PAE inhiben la ovulación.¹⁴
- Un estudio mostró que el levonorgestrel no impidió que embriones humanos se adhirieran a un cultivo de células endometriales (in vitro).¹⁵
- Estudios realizados en animales han demostrado que las PAE de LNG no impiden la implantación del huevo fecundado en el endometrio.^{16,17}

Podrían afectar los espermatozoides:

- Existen resultados contradictorios sobre el efecto que la administración postcoital de LNG y en las dosis usadas para anticoncepción de emergencia, pueda tener sobre la función espermática.
- Los primeros estudios sugirieron que las PAE de LNG interferían con la motilidad de los espermatozoides por espesamiento del moco cervical.^{18,19} Sin embargo, dos estudios in vitro hallaron que el LNG en dosis usadas para anticoncepción de emergencia no tiene efecto directo sobre la función

espermática.^{20,21} Estudios recientes in vivo no encontraron efecto del LNG sobre el número de espermatozoides viables encontrados en el tracto genital femenino 24-28 horas después de tomar LNG.²² La interferencia en la migración espermática es también una posible explicación en el caso de mujeres que tomaron PAE de LNG antes de la ovulación, pero en las que se observó rotura folicular en los siguientes 5 días, y aun así no se embarazaron.⁹

- Nueva evidencia sobre la interacción entre los espermatozoides y la progesterona, sugiere un posible efecto nocivo de las altas concentraciones de la progestina LNG en la función espermática, el cual, en la ausencia de un óvulo, podría causar hiperactividad en los espermatozoides o interferir con la direccionalidad del movimiento espermático.^{23, 24, 25, 26, 27}
- Considerando estos resultados, este mecanismo de acción es todavía incierto y requiere mayor investigación.

No tienen ningún efecto en el embarazo:

- Dos estudios de mujeres que se embarazaron en ciclos en los cuales tomaron PAE de LNG no encontraron diferencias entre los resultados del embarazo en mujeres que habían tomado las PAE de LNG y las que no. Las variables consideradas eran aborto espontáneo, peso al nacer, malformaciones y la proporción por sexo, lo cual indica que las PAE de LNG no tienen efecto en un embarazo ya establecido, incluso en etapas muy tempranas.^{28,29}

Otros datos:

- La anticoncepción de emergencia no es lo mismo que el aborto médico temprano. Las PAE de LNG sólo son eficaces si se toman en los primeros días después de la relación sexual y antes de que el óvulo sea liberado desde el ovario y de que los espermatozoides lo fecunden. El aborto médico es una opción para las mujeres que presentan un embarazo temprano ya establecido, pero requiere el uso de un fármaco diferente al levonorgestrel.
- Las PAE de LNG no pueden interrumpir un embarazo ya establecido ni dañar un embrión en desarrollo.

Implicaciones de la investigación:

- La inhibición o el retraso de la ovulación es el principal y posiblemente único mecanismo de acción de las PAE de LNG.
- El análisis de la evidencia sugiere que las PAE de LNG no pueden impedir la implantación de un huevo fecundado. Por lo tanto, no deben incluirse referencias a la implantación en los insertos o prospectos de los productos de las PAE de LNG.
- El hecho que las PAE de LNG no tengan un efecto demostrado sobre la implantación explica por qué éstas no son 100% eficaces en prevenir el embarazo y por qué son menos eficaces cuando más tarde se toman. Debe informarse claramente a las mujeres de que las PAE de LNG son más eficaces cuanto más pronto se tomen.
- Las PAE de LNG no interrumpen un embarazo (cualquiera que sea la definición de inicio de embarazo) pero pueden prevenir los abortos al reducir el número de embarazos no deseados.



International Consortium for
Emergency Contraception

ICEC, organización auspiciada por Family Care International
588 Broadway • Suite 503 • New York, NY • 10012 • USA

Referencias

- 1 Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstetrics and Gynecology* 2002; 100(1): 65-71.
- 2 Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64(4): 227-234.
- 3 Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63(3): 123-129.
- 4 Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69(5): 373-377.
- 5 Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70(6): 442-450.
- 6 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(5): 372-377.
- 7 Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63(3): 111-121.
- 8 Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faundes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* (2007); 22: 434-9.
- 9 Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81(5): 414-420.
- 10 Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75(2): 112-118.
- 11 Meng CX, Andersson K, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91(1): 256-64.
- 12 Meng CX, Marions L, Bystrom B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25(4): 874-883.
- 13 Palomino W, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertility and Sterility* 2010; 94(5): 1589-1594.
- 14 Durand M, Seppala M, Cravioto M del 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 glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71(6): 451-457.
- 15 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. *Human Reproduction* 2007; 22(11): 3031-3037.
- 16 Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67(5): 415-419.
- 17 Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes A, 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* 2004; 19(6): 1352-1356.
- 18 Kessuru E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertility and Sterility* 1975; 26(1): 57-61.
- 19 Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in post-coital contraception. *Contraception* 1974; 10(4): 411-24.
- 20 Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The in vitro effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72(3): 225-8.
- 21 Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66(6): 453-7.
- 22 Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigo A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeclin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction* 2007; 22(8): 2190-5.
- 23 Holt WV and Fazeli A. The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Molecular Reproduction & Development* 2010; 77: 934-43.
- 24 Kolle S, Reese, Kummer W. New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. *Thermiogenology* 2010; 73: 786-95.
- 25 Strunker T, Goodwin N, Brenker C, Kashikar ND, Wey and I, Seifert R, Kaupp UB. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca²⁺ influx in human sperm. *Nature* 2011; 471: 382-6.
- 26 Lishko PV, Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca²⁺ channel of human sperm. *Nature* 2011; 471: 387-91.
- 27 Teves ME, Guidobaldi HA, Unates DR, Sanchez R, Miska W, Publicover SJ, Morales Garcia AA, Giojalas LC. Molecular mechanism for human sperm chemotaxis mediated by progesterone. *PlosOne* 2009; 4 (12): e8211; 1-11.
- 28 Zhang L, Chen J, Wang Y, RenFangming, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 2009; 24(7):1605-1611.
- 29 De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci F, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84(2):296-299.