
Revisión

Mecanismo de acción del levonorgestrel como anticoncepción de emergencia con principal énfasis en su acción sobre los espermatozoides

Dr. Luis Babamondes

*Unidade de Reprodução Humana. Departamento de Tocoginecologia
Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*

Caixa Postal 6181

13084-971 Campinas, SP, Brasil

Teléfono: 55-19-3289-2856 - Fax: 55-19-3289-2440 - babamond@caism.unicamp.br

Resumen

A pesar de lo extendido del uso de la anticoncepción de emergencia (AE) con levonorgestrel (LNG) en el mundo, el mecanismo de acción continúa siendo discutido, lo que ha sido aprovechado para que grupos confesionales ataquen su uso, argumentando que la misma es abortiva. Actualmente, dos comprimidos de LNG de 0,75 mg a cada 12 horas o la ingesta de una única dosis de 1,5 mg hasta 5 días posteriores al coito no protegido, ha sido recomendada y mostrada como eficaz para AE. El mecanismo de acción probablemente depende del momento de la toma en relación al día del ciclo menstrual. Cuando el LNG para AE es administrado antes del período ovulatorio, el mismo inhibe la ovulación en algunas mujeres y afecta el endometrio. Sin embargo la administración de LNG antes de la ruptura folicular no mostró tener influencia sobre la expresión de glicodelina-A en biopsias de endometrio tomadas 24 ó 48 horas después de la toma de las píldoras de LNG. Los resultados de los estudios no apoyan la idea de que el LNG como AE causaría un efecto anti-implantatorio.

Fue especulado que el LNG podría actuar sobre los espermatozoides. En estudios muy antiguos de la Argentina fue observado que la administración de 0,4 mg de LNG dado 3-10 horas post coito reducía el número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina, causaba alcalinización del fluido intrauterino, inmovilizaba los espermatozoides y aumentaba la viscosidad del moco cervical. Esto llevó a sugerir que la migración espermática a los lugares de fertilización podría estar comprometida después de la ingesta de LNG como AE.

Sin embargo, nosotros hemos trabajado sobre esta hipótesis, pero no observamos efectos sobre la reacción acrosomal (RA) después de la exposición *in vitro* al LNG de espermatozoides capacitados. También, la exposición *in vivo* de espermatozoides al LNG como AE mostró que la administración de 1,5 mg de LNG como

AE después de diferentes tiempos post coito y recuperación de espermatozoides de la cavidad uterina luego de distintos tiempos de la administración del fármaco (12, 24 ó 36 horas), no afectó la calidad del moco cervical, ni la penetración de los espermatozoides, ni su capacidad fertilizante mostrada a través de la tasa de RA, que fue similar a la observada después de administrado placebo.

Summary

Although emergency contraception (EC) with levonorgestrel (LNG) is widely extended worldwide, the mechanism of action is still under discussion, which may be used by religious groups to argue that it is an abortifacient drug. Actually, two pills of LNG with 0.75 mg every 12 hours or the administration of a single doses of 1.5 mg up to 5 days after unprotected coitus, has been recommended and with a good efficacy to EC. The mechanism of action probably depends of the time of ingestion in relationship to the day of the menstrual cycle. When the LNG as EC is taken before of the ovulatory period, it's inhibited ovulation in some women and affects the endometrium. However, the intake of LNG before the follicular rupture did not show any influence upon the expression of glycodelin-A in endometrial biopsies taken 24 or 48 hours after the intake of the pills of LNG. The results of the studies did not support the idea that LNG as EC caused an anti-implantation effect.

It was speculated that LNG could acted upon the spermatozoa. In older studies conducted in Argentina it was observed that the administration of 0.4 mg of LNG taken 3-10 hours post coitus reduced the number of spermatozoa recovery from the uterine cavity, cause alkalization of uterine fluid, immobilized spermatozoa and increase the viscosity of cervical mucus. This suggests that sperm migration to the fertilization local could be impaired after taken a LNG as EC.

Nevertheless, we have been working in this hypothesis but we did not observed effects upon acrosomal reaction (AR) after exposition *in vitro* to LNG of capacitated spermatozoa. In the aggregate, the *in vivo* exposition of spermatozoa to LNG as EC showed that the intake of 1.5 mg of LNG as EC alter different times post coitus and the recovery of spermatozoa from the uterine cavity alter different times of the pill intake (12, 24 or 36 hours), did not affect the quality of cervical mucus, or the sperm penetration, neither the fertilizing capacity showed through the AR rate, which was similar to observed after the intake of placebo.

Introducción

Durante las décadas del 70 y 80, muchos estudios fueron realizados para investigar la eficacia y efectos colaterales del Levonorgestrel (LNG) administrado para anticoncepción de emergencia (AE), a pesar de que la administración del LNG para AE actualmente es una práctica muy bien reconocida, aceptada y eficaz en la prevención del embarazo¹⁻³.

Actualmente, la administración de dos comprimidos de LNG de 0,75 mg cada 12 horas o la ingesta de una única dosis de 1,5 mg hasta 5 días posteriores al coito no protegido, ha sido recomendada y mostrada como eficaz para AE^{4,5}. Un estudio randomizado que evaluó la tasa de embarazo posteriores al uso de AE entre el régimen de Yuzpe (con anticonceptivos orales combinados) y el régimen con LNG, mostró que el LNG fue más eficaz, evitando un mayor número de embarazos, y que el LNG era más eficaz cuanto más cerca del coito era administrado⁶.

Sin embargo, los mecanismos de acción de la AE aun no están bien comprendidos y, probablemente, las píldoras de LNG para AE actúan a través de mecanismos múltiples que dependen del tiempo de su administración y de la fase del ciclo menstrual en que la mujer se encuentra⁷. Cuando el LNG para AE es administrado antes del período ovulatorio, el mismo inhibe la ovulación en algunas mujeres², y también promueve alteraciones histológicas y bioquímicas en el endometrio, las cuales podrían disminuir la receptividad endometrial^{1-3, 7-11}.

Otro mecanismo propuesto es que el LNG interfiere con funciones endometriales o con la expresión de proteínas endometriales. Una de estas proteínas es la glicodelina-A que es una glicoproteína regulada por la secreción de progesterona¹². Una expresión alterada de glicodelina-A por la administración continua de LNG ha sido observada en mujeres usuarias del sistema intrauterino liberador de LNG (SIU-LNG) y de implantes contraceptivos sub-dérmicos^{13, 14}.

La administración de LNG antes de la ruptura folicular no mostró tener influencia sobre la expresión

de glicodelina-A en biopsias de endometrio tomadas 24 ó 48 horas después de la toma de las píldoras de LNG. La administración de LNG para AE antes del pico de LH parece que no afecta la histología del endometrio, o el fechado del mismo o su maduración². Un segundo estudio del mismo grupo¹⁵ evaluó sólo mujeres ovuladoras, y observaron un pico precoz de la concentración de glicodelina-A y su expresión en el endometrio cuando el LNG fue administrado antes del pico de LH. Ellos observaron que la expresión endometrial máxima de glicodelina-A fue significativamente menor cuando el LNG fue administrado en el momento del pico de LH, comparado con la administración del LNG antes del pico de LH. Así, los resultados de estos dos estudios^{2,15} no apoyan la idea de que el LNG como AE causaría un efecto anti-implantatorio, pues no fueron observadas alteraciones histológicas en el endometrio en un corto plazo post administración de la medicación.

Nosotros también estudiamos los patrones de expresión de glicodelina-A por la actividad anti fertilizante, porque el estudio de Durand et al.¹⁵ mostró un efecto cuando fue administrado antes del pico de LH. Sin embargo, nuestros resultados no mostraron ningún efecto, cuando el LNG fue administrado antes de la ruptura folicular en ciclos espontáneos.

Un estudio especuló que el LNG podría actuar sobre los espermatozoides, y altas dosis de LNG fueran aplicadas directamente en la cola del epidídimo de ratas Sprague-Dawley. Los espermatozoides fueron posteriormente retirados de la vagina de las hembras post coito y estaban inmóviles, mas no fueron realizados exámenes para verificar la presencia de capacitación o reacción acrosomal (RA), de forma de constatar una posible asociación entre el efecto del LNG y la inmovilidad de los espermatozoides¹⁶.

En estudios previos muy antiguos^{8,17} fue observado que la administración de 0,4 mg de LNG dado 3-10 horas post coito: a) reducía el número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina, ya a las 3 horas post tratamiento; b) causaba profunda alcalinización del fluido intrauterino, ya a las 5 horas, inmovilizaba los espermatozoides y c) aumentaba la viscosidad del moco cervical, ya a las 9 horas, lo cual impedía la migración futura de espermatozoides al útero. La inmovilización de los espermatozoides por la alcalinización del fluido uterino y el aumento de la viscosidad del moco cervical después de 9 horas de la administración del LNG podría ser la causa de estos cambios.

Estas observaciones sugerían fuertemente que la migración espermática a los sitios de fertilización podría estar comprometida después de la ingesta de LNG como AE y, de esta manera, colaborar en el mecanismo contraceptivo del LNG.

La crítica es que las mujeres de los experimentos tenían ligadura tubaria, lo cual podría ser diferente que mujeres con trompas permeables, pero es muy difícil de hacerlo en otras condiciones por el riesgo de embarazo accidental. Las diferencias en nuestros resultados con aquellos de Kesserü y colaboradores (1974), pueden ser el resultado de diferentes dosis de LNG usadas, el tiempo entre el coito y la evaluación, o la metodología de la recuperación espermática usada que, seguramente, fue diferente que la empleada hace 30 años.

Así, la hipótesis inicial de que el LNG interfiere con las funciones espermáticas, y que esto contribuye al mecanismo de acción, todavía no ha sido probada, si bien aún no puede ser descartada totalmente.

Referencias

1. Croxatto HB, Ortiz ME, Muller AL. Mechanism of action of emergency contraception. *Steroids* 2003;68:1095–8
2. Durand M, Cravioto CM, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227–34
3. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004;10:341–8
4. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Oyunbileg A, Wu S, Cheng W, Lüdicke F, Pretnar-Darovec A, Kirkman R, Mittal S, Khomassuridze A, Apter D, Peregoudov A; WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Low doses of mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO randomised trial. *Lancet* 2002;360:1803–10
5. Tremblay D, Gainer E, Ulmann A. The pharmacokinetics of 750µg levonorgestrel following administration of one single dose or two doses at 12- or 24 interval. *Contraception* 2001;64:327–31
6. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1999;353:721
7. Grimes DA, Raymond EG. Emergency contraception. *Ann Intern Med* 2002;137:180–9
8. Kesserü E, Larrañaga A, Parada J. Post-coital contraception with d-norgestrel. *Contraception* 1973;7:367–79
9. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:738–44
10. von Hertzen H, Piaggio G, Van Look PF. Emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998;352:1939
10. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;63:123–9
11. Marions L, Hulthenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100:65–71
12. Seppala M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: a major lipocalin protein of the reproductive axis with diverse actions in cell recognition and differentiation. *Endocr Rev* 2002;23:401–30
13. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Affandi B, Seppala M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin A in endometrium during the midcycle: another contraceptive mechanism? *Hum Reprod* 1997;12:2671–5
14. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Arola J, Affandi B, Seppala M. Endometrial expression of glycodelin in women with levonorgestrel-releasing subdermal implants. *Fertil Steril* 2001;76:474–8
15. 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 glycodelin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005;71:451–7
16. Nikkanen V, Söderström K, Tuusa S, Jaakkola UM. Effect of local epididymal Levonorgestrel on the fertilizing ability of male rat, a model for post-testicular contraception. *Contraception* 2000;61:401–6
17. Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411–24
18. Bahamondes L, Nascimento JA, Munuce MJ, Fazano F, Faundes A. The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception* 2003;68:55–9
19. 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;72:225–8
20. Munuce MJ, Nascimento JA, Rosano G, Faundes A, Saboya-Brito K, Bahamondes L. In vitro effect of levonorgestrel on sperm fertilizing capacity and mouse embryo development. *Contraception* 2005;72:71–6

Nuestro grupo ha trabajado sobre la hipótesis de que el LNG como AE podría interferir con la capacidad fertilizante de los espermatozoides¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, no observamos efectos sobre la RA después de la exposición *in vitro* al LNG de espermatozoides capacitados¹⁸. Fue especulado que la mayor tasa de RA observada posteriormente a la incorporación de tres diferentes concentraciones de LNG, en comparación a la tasa de RA espontánea, posiblemente es uno de los mecanismos de acción del LNG, porque una mayor tasa de RA precoz disminuye el potencial fertilizante de los espermatozoides. Sin embargo, las concentraciones de LNG probadas y mostradas como promotoras de la RA en espermatozoides capacitados a los 30 minutos posteriores a la exposición, fueron especuladas en base a las concentraciones endometriales del LNG en tejido húmedo de usuarias del sistema intrauterino liberador de LNG (SIU-LNG)¹⁹, y esas concentraciones son significativamente mayores que los niveles plasmáticos de LNG posteriores a su administración para AE. Las concentraciones plasmáticas de LNG post administración de píldoras para AE fueron estimadas en 0,027 – 0,033 μM y 0,04 μM para la ingesta de dos dosis de 0,75 mg con intervalos de 12 horas, o para la ingesta de una única dosis de 1,5 mg, respectivamente^{5,21}. Por otro lado, los niveles plasmáticos de LNG fueron calculados por encima de 1 μM y constantes en esos niveles por, aproximadamente, 4,5 días después de la ingesta de dos dosis para AE²¹.

Nuestro grupo acaba de publicar un estudio con espermatozoides *in vivo*, donde mostramos que la administración de 1,5 mg de LNG como AE después de diferentes tiempos post coito y recuperación de espermatozoides de la cavidad uterina después de diferentes tiempos de la administración del fármaco (12, 24 ó 36 horas), no afectaba la calidad del moco cervical, ni la penetración de los espermatozoides expresado como el número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina, ni su capacidad fertilizante mostrada a través de la tasa de reacción acrosomal, que fue similar a la observada después de administrado placebo²². Esto a pesar de que la concentración de LNG posterior al lavado uterino en nuestro estudio²² fue de 3463 ± 276 y 48 ± 11 pg/ml en suero y en el lavado uterino, respectivamente. Estos resultados están en concordancia con los resultados de experimentos previos *in vitro* que mostraron que el LNG a la concentración de 1 ng/ml fue incapaz de inducir RA^{19,20}.

Algunos especularon que, como los espermatozoides llegan a la trompa uterina algunos minutos después del depósito de los mismos en la vagina el LNG, no podría interferir con la migración espermática y, consecuentemente, con la prevención de la fertilización. Sin embargo, los resultados con animales mostraron que los espermatozoides rápidos no son aquellos que participan

de la fertilización²³. Además, el número de espermatozoides presentes en la trompa de Falopio de mujeres durante las horas y días post coito está en el orden de centenas o miles y permanece constante²³.

Como el volumen del fluido tubario es bajo y, cómo él es distribuido, la concentración media de espermatozoides en cualquier punto de la trompa debería ser baja. Esto podría explicar el por qué la tasa de fertilización en el ser humano posterior a un coito en el período fértil es solamente de menos del 40%, y sugiere que la interferencia en la migración espermática a las trompas podría tener un impacto negativo en la probabilidad de fertilización.

Por otro lado, la presencia de espermatozoides en número adecuado en la trompa no es suficiente para que la fertilización ocurra. La adherencia de los espermatozoides al epitelio tubario ha sido apuntada como un importante pre requisito para la fertilización *in vivo* en varias especies²⁴. Recientemente, la administración de estradiol y progesterona a ratas hipoestrogénicas por la administración de GnRH-antagonista, restauró en 6 horas el patrón normal de migración espermática y su adherencia al oviducto²⁵. Esto indica que la migración de espermatozoides en el oviducto y su adherencia al epitelio tubario, mecanismo necesario para alcanzar la fertilización, son controladas por los esteroides sexuales.

La duración de la capacidad fertilizante de los espermatozoides humanos es desconocida²⁶. Estudios previos basados en la recuperación de espermatozoides del moco cervical, útero, oviductos y fluido peritoneal, han informado una vida fértil máxima de 24–48 horas, con una vida móvil desde 48 horas a 7 días²⁶⁻³⁰. En humanos, una estimación más o menos real de la duración de la capacidad fértil de los espermatozoides no ha sido estudiada por dificultades éticas y logísticas, y por las dificultades técnicas de recuperar el contenido del útero³⁰. Los espermatozoides depositados en la vagina durante el acto sexual se quedan en el endocérvix por muchas horas o días antes de ascender a las trompas de Falopio, y ascienden sólo aquellos con capacidad de fertilizar²³. Consecuentemente, espermatozoides depositados en la vagina de mujeres que recibieron LNG para AE, pueden ser expuestos a cantidades desconocidas de LNG por horas o días, y esto podría tener influencia en su capacidad de fertilizar.

Comentarios

Nuestros resultados han sido contradictorios con los resultados previos, ya que recuperamos un excelente número de espermatozoides, tanto del cérvix como de la cavidad uterina, y mostramos que la administración de 1,5 mg de LNG como AE no tenía efecto *in vivo* sobre las funciones espermáticas.

21. Johansson E, Brache V, Alvarez F, Faundes A, Cochon L, Ranta S, Lovern M, Kumar N. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women. *Hum Reprod* 2002;17:1472-6
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 glycodefin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;22:2190-5
23. Croxatto HB. Gamete transport. In: *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*—Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. (1996) Philadelphia: Lippincott-Raven. pp385–402
24. Croxatto HB. Physiology of gamete and embryo transport through the Fallopian tube. *Reproductive Bio-Medicine Online* 2002;4:160-9
25. Orihuela PA, Ortíz ME, Croxatto HB. Sperm migration into and through the oviduct following artificial insemination at different stages of the estrous cycle in the rat. *Biol Reprod* 1999;60:908-13
26. Gould JE, Overstreet JW, Hanson FW. Assessment of human sperm function after recovery from the female reproductive tract. *Biol Reprod* 1984;31:888–94
27. Perloff WH, Steinberger E. In vivo survival of spermatozoa in cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol* 1964;88:439–42
28. Zinaman M, Drobnis EZ, Morales P, Brazil C, Kiel M, Cross NL, Hanson FW, Overstreet JW. The physiology of sperm recovered from the human cervix: acrosomal status and response to inducers of the acrosome reaction. *Biol Reprod* 1989;41:790–7
29. Bielfeld P, Graf M, Jeyendran RS, Zaneveld LJ. No change in acrosome reaction of human spermatozoa during storage in cervical mucus. *Andrologia* 1992;24:83–6
30. Williams M, Thompson LA, Li TC, Mackenna A, Barratt CL, Cooke ID. Uterine flushing: a method to recover spermatozoa and leukocytes. *Hum Reprod* 1993;8:925–8