

## **LA ANTICONCEPCION DE EMERGENCIA CON LEVONORGESTREL NO ES ABORTIVA PORQUE PREVIENE EL EMBARAZO SOLAMENTE CUANDO IMPIDE LA OVULACION**

Horacio Croxatto y Maria Elena Ortiz  
Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER)  
José Ramón Gutiérrez 295, Depto 3, Santiago Chile  
hbcroxatto@hotmail.com

### **Introducción**

La anticoncepción hormonal de emergencia (AHE) es un recurso que la mujer puede usar para prevenir un embarazo no deseado después de haber tenido una relación sexual en la que no usó método anticonceptivo o el que usó presentó una falla. La AHE comenzó en la década de los años 60, con el uso de altas dosis de estrógenos que provocaban síntomas adversos muy mal tolerados. Con el propósito de bajar la dosis de estrógeno, se combinó con levonorgestrel (LNG) (1). Posteriormente, se eliminó el estrógeno y se aumentó la dosis de LNG y la Organización Mundial de la Salud (OMS) demostró que el LNG solo, es mejor tolerado y más efectivo que combinado con etinilestradiol (2). El uso de LNG solo, es hoy el método preferido para la AHE.

El LNG es una progestina que imita los efectos de la hormona natural llamada progesterona y al igual que otras progestinas, puede reemplazar a la progesterona en la manutención del embarazo (3). Es también la progestina que más se ha usado y por más largo tiempo como ingrediente de los anticonceptivos hormonales. Sus efectos sobre el organismo son bien conocidos y su seguridad esta avalada porque millones de mujeres la han usado como anticonceptivo sin que reporten eventos adversos serios con una incidencia mayor que en la población general que no usa anticonceptivos hormonales. Su uso como anticonceptivo hormonal ha sido aprobado por el registro sanitario de todos los países. Hay que distinguir la AHE de la anticoncepción hormonal de uso regular. Las pastillas anticonceptivas de uso regular que se toman por 21 días consecutivos o continuamente sin interrupción contienen 30-250 µg de LNG de modo que la mujer consume 900-5250 µg de LNG en el mes. Cuando el LNG se usa, como AHE, se toman dos pastillas de 750 µg cada una, que se ingieren con un intervalo de 12 horas, de modo que en un día la mujer consume 1500 µg de la progestina. Por ello y porque es mucho menos efectiva, la AHE debe usarse solo como método de emergencia y no como sustituto de la anticoncepción hormonal de uso regular. Según la OMS, el LNG puede prevenir embarazos si se usa hasta 120 horas después del acto sexual, pero su eficacia disminuye drásticamente desde 85% a 31% cuando la administración se posterga hasta el 5° día después del coito (2, 4, 5). La eficacia anticonceptiva del LNG administrado como AHE es mucho menor que la de la anticoncepción hormonal de uso regular la cual, usada correctamente, previene el embarazo hasta en el 99% de las mujeres que tienen relaciones sexuales frecuentes a lo largo de todo un año (6).

La introducción de la AHE ha generado controversia por la percepción errónea de que induce aborto y la oposición de los sectores más conservadores de la sociedad que temen que favorezca la promiscuidad. Hasta fines del siglo XX no se había investigado como previene el embarazo y solo había algunas teorías al respecto, una de las cuales es que podría impedir la implantación del embrión. Durante el primer quinquenio de este siglo, varios científicos han dilucidado el modo como LNG previene el embarazo cuando se administra como AHE en la mujer.

### **Mecanismos de acción**

Los días fértiles del ciclo menstrual comprenden el día de la ovulación y los cinco días que la preceden (7, 8) por lo tanto, en la gran mayoría de los casos en riesgo, los espermatozoides tienen que esperar entre 1 y 5 días en el tracto genital de la mujer hasta que se produzca la ovulación. Esto se debe a que los espermatozoides pueden conservar su capacidad fecundante hasta por cinco días, en tanto que el óvulo necesita ser fecundado pocas horas después de la ovulación para generar un embrión sano que se desarrolle más allá de la implantación. Consecuentemente, el intervalo previo a la ovulación ofrece una posibilidad real y concreta para que la AHE interfiera con el transporte y la vitalidad de los espermatozoides y/o con el proceso ovulatorio y que prevenga por estos mecanismos el encuentro del óvulo con un espermatozoide en la trompa de Fallopio.

### **Efecto del LNG sobre la migración espermática**

El efecto de LNG sobre la migración espermática fue examinado administrando 400µg de LNG entre 3-10 horas después del coito (9). Se observó que LNG interfiere con la migración de los espermatozoides desde el cuello del útero hacia el encuentro con el óvulo porque a las pocas horas después de ser administrado, torna muy viscosa la secreción del cuello del útero lo cual impide el paso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina (10, 11). Esta acción es muy relevante al modo de acción del LNG porque la fecundación es posible solamente si la migración de espermatozoides desde el reservorio cervical hacia el sitio de fecundación persiste hasta que ocurre la ovulación, (12) lo cual no es posible al aumentar la viscosidad del moco cervical. De este modo, la interferencia del LNG con la migración espermática, podría reducir o anular la probabilidad de que ocurra la fecundación, si es que llega a producirse la ovulación.

### **Efectos de la AHE sobre el proceso ovulatorio**

La posibilidad de que LNG interfiera con el proceso ovulatorio en la mujer ha sido explorada por varios investigadores (13, 14, 15, 16, 17, 18). Administrado en distintos días de la fase folicular, antes de la ovulación diagnosticada por ecografía tiene la capacidad de interferir con el proceso ovulatorio, porque suprime la descarga pre-ovulatoria de gonadotrofinas de la hipófisis (16, 17, 18). Por lo tanto no sale el óvulo del ovario, no se encuentra con el espermatozoide, no hay formación de embrión y si no hay embrión no puede haber aborto.

### **Efectos sobre el endometrio**

A pesar de ser una aproximación indirecta y no estando claro aun cuales son los determinantes celulares y moleculares de la receptividad endometrial humana, algunos investigadores han explorado la posibilidad de que LNG altere el endometrio de un modo que pudiera interferir con la implantación del embrión (19, 20). Sólo encontraron mínimas diferencias morfológicas y moleculares en comparación con los ciclos controles de las mismas mujeres sin que se llegue a concluir que el LNG altere el endometrio de un modo inequívoco que pudiera interferir con la implantación del embrión (15, 16, 21, 22). Esto no es sorprendente ya que desde un punto de vista fisiológico y farmacológico, parece muy improbable que la administración de esta progestina altere el proceso que normalmente es inducido por la progesterona al actuar sobre el endometrio que ha proliferado. Las únicas dos publicaciones que describen alteraciones endometriales, corresponden al uso de sobredosis de LNG (13, 23). Hasta ahora no hay evidencia científica de que LNG administrado en la dosis que se usa como AHE produzca cambios en el endometrio que interfieran con la implantación del embrión.

### **Estudios en modelos animales**

Cuando se administra LNG después de la ovulación en la rata o en la mona *Cebus apella* en dosis aun superiores a las que se usan en la mujer, el LNG no previene el embarazo, mientras que la administración pre-ovulatoria inhibe la ovulación. Claramente, LNG no interfiere con el desarrollo del embrión previo a la implantación, ni con su implantación, ni con la continuación del embarazo en estas especies e igual que en la mujer, interfiere en ellas con el proceso ovulatorio (24, 25).

Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que la administración post-coito de LNG prevenga el embarazo interfiriendo con la implantación del embrión. Al mismo tiempo sugieren que las fallas del método se producen precisamente cuando la administración de LNG es tardía y ya no puede interferir con la ovulación.

Un estudio realizado en Australia diagnosticó, por medio de determinaciones hormonales, en qué etapa del ciclo se encontraban 99 mujeres en el momento de tomar LNG como anticonceptivo de emergencia. Tres de 17 mujeres que tuvieron la relación sexual no protegida hacia el final del periodo fértil y que tomaron LNG después de la ovulación se embarazaron, mientras que ninguna de las que tomó el LNG antes de la ovulación se embarazó. La tasa de embarazo observada en el grupo de 17 mujeres corresponde a la esperada si no hubieran usado LNG (26). Este estudio confirma que al igual que en la mona y en la rata, el LNG no interfiere de ningún modo con el desarrollo de los procesos una vez que se ha formado un embrión y por lo tanto no puede ser abortivo.

### **Conclusiones**

Cuando la mujer toma el LNG en un momento de su ciclo menstrual en que aun puede interferir con la ovulación o el transporte de los espermatozoides, previene la fecundación. Si lo toma cuando ya es muy tarde para impedir estos procesos, el método falla y la mujer se embaraza si es que ese ciclo era fértil. Esto explica que sea menos eficaz que los anticonceptivos hormonales de uso regular cuyo uso se inicia mucho antes de la ovulación, y es una de las razones para recomendar su uso solamente en la situación de emergencia que se presenta después de una relación sexual no protegida, ya que en este momento no hay otras alternativas anticonceptivas.

El conjunto de resultados obtenidos en la mujer y en los modelos animales muestra convincentemente que el LNG administrado como AHE previene el embarazo en la mujer interfiriendo con procesos previos a la fecundación y no da sustento alguno a la hipótesis de que pueda hacerlo interfiriendo con la implantación del embrión y por lo tanto no hay ninguna base científica para creer que es abortivo.

**Más información en** [www.icmer.org](http://www.icmer.org); [www.anticoncepciondeemergencia.cl](http://www.anticoncepciondeemergencia.cl); [www.infojoven.cl](http://www.infojoven.cl)

### **Bibliografía**

- 1) Yuzpe AA, Lancee WJ. Ethinylestradiol and dl-norgestrel as a postcoital contraceptive. *Fertil Steril* 1977; 28: 932-6.
- 2) World Health Organization Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352:428-33.

- 3) Kuhn W, Beier S. Comparative progestational and androgenic activity of norgestimate and levonorgestrel in the rat. *Contraception* 1994; 49: 275-89.
- 4) Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. On behalf of the Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.
- 5) Piaggio G, von Hertzen H. Effect of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception. XVII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics, 2-7 November 2003, Santiago, Chile.
- 6) World Health Organization, Reproductive Health and Research. Improving access to quality care in family planning: medical eligibility criteria for contraceptive use. 3<sup>rd</sup> edition. Geneva, 2003. [www.who.int/reproductive-health](http://www.who.int/reproductive-health).
- 7) Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *New Engl J Med* 1995; 333: 1517-21.
- 8) Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post ovulatory ageing of the oocyte and embryo failure *Hum Reprod* 1998; 13: 394-7.
- 9) Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24.
- 10) Brache V, Faúndes A, Johansson E, Alvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985; 31: 261-73.
- 11) Croxatto HB, Diaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebersperger C, Brandeis A. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception* 1987; 36: 193-201.
- 12) Croxatto H.B. Gamete Transport. Cap. 18. En: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z. (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. New York, USA: Lippincot-Raven, 1996; pp 386-402.
- 13) Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39: 275-89.
- 14) Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
- 15) Durand M, Cravioto MC, 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.

16) Marions L, Hultenby 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.

17) Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7.

18) 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: 442-50.

19) Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reprod Update* 2004; 10: 341-8.

20) 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: 111-21.

21) Durand M, Seppala M, Cravioto MC, 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.

22) Vargas M Tapia A, Henríquez S, Quezada M, Reyes P, Cárdenas H, Noe G, Salvatierra A, Gangi L, Monroe D, Velasquez L, Croxatto HB Efecto de la administración postovulatoria de levonorgestrel sobre el perfil de expresión de 20.383 genes durante el período de receptividad endometrial analizado por microarreglos de ADN. XIX Reunión Bienal de la Asociación latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana ALIRH. Cartagena de Indias, Colombia Mayo 10-13 de 2006.

23) Ugocsai G, Rozsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002; 66: 433-7.

24) Müller AL, Lladós C, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-9.

25) Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes M, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004; 19: 1352-56.

26) Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser, IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* (en prensa).