

Resumo de Publicações Científicas sobre Mecanismo de Ação do Levonorgestrel como Contraceção de Emergência (em espanhol)

A.- Estudios realizados en animales de experimentación

Título: La administración post-coital de levonorgestrel no interfiere con eventos post-fecundación en la mona del nuevo mundo *Cebus apella* (Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*). *

Autores: ME Ortiz^{1,3}, RE Ortiz¹, MA Fuentes², VH Parraguez², y HB Croxatto¹

¹Unidad de Biología de la Reproducción y el Desarrollo. Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Católica de Chile y ²Facultad de Veterinaria y Ciencias Animales, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Revista: Human Reproduction (enviado en Noviembre, 2003)

Antecedentes: No se ha publicado previamente ninguna evidencia experimental directa que confirme o excluya que el levonorgestrel (LNG) administrado como anticoncepción de emergencia (AE) prevenga el embarazo en la mujer interfiriendo con procesos reproductivos que ocurren después de la fecundación. Aquí determinamos el efecto de la administración post-coital y pre-ovulatoria de levonorgestrel (LNG) en la fertilidad y en la ovulación, respectivamente, en monas *Cebus*. Determinamos el efecto del LNG en la fertilidad cuando la administración se hizo alrededor de la ovulación y sobre la ovulación cuando se administró en la fase folicular temprana o tardía.

Métodos: En el primer experimento, se administró LNG 0.75 mg o vehículo una o dos veces por vía oral o subcutánea dentro de las primeras 24 h después del coito, el que ocurrió muy cerca de la ovulación. En las hembras que se embarazaron se indujo un aborto con mifepristona y re-ingresaron al estudio después de un ciclo de descanso, hasta que cada una de las 12 hembras contribuyeran, de modo randomizado, con 2 ciclos tratados con LNG y con 2 ciclos tratados con vehículo. En un segundo experimento, se inyectó dos veces LNG 0.75mg o vehículo, en la fase folicular, coincidiendo con folículos menores o mayores de 5 mm de diámetro. Seis hembras contribuyeron con ciclos 5 tratados cada una.

Resultados: La tasa de embarazos fue idéntica en los ciclos tratados con vehículo y LNG. El LNG inhibió o retrasó la ovulación sólo cuando el tratamiento coincidió con un folículo < 5 mm diámetro.

Conclusión: En la mona *Cebus*, el LNG puede inhibir o retrasar la ovulación pero, cuando la fecundación se ha producido, no puede prevenir que se establezca el embarazo. Estos hallazgos no apoyan la hipótesis de que el LNG post-coital prevenga el embarazo interfiriendo con eventos que ocurren después de la fecundación.

* Este trabajo recibió el Premio Anual 2003 de la Sociedad Chilena de Fertilidad y Esterilidad.

Título: El tratamiento postcoital con levonorgestrel no altera los eventos postfecundación en la rata (Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat).

Autores: Muller AL, Lladós C, Croxatto HB.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Ciencias Biológicas, Unidad de Reproducción y Desarrollo, Santiago, Chile

Revista: Contraception 2003, 67:415-419.

Resumen: El levonorgestrel (LNG), una progestina ampliamente usada para anticoncepción hormonal regular, también es usada en anticoncepción de emergencia (AE) para prevenir el embarazo después de un coito no protegido. Sin embargo, su modo de acción en AE sólo se entiende parcialmente. Una pregunta no resuelta es si AE previene el embarazo interfiriendo con eventos postfecundación. Aquí, nosotros reportamos los efectos del tratamiento agudo con LNG sobre la ovulación, fecundación e implantación en la rata. LNG inhibió la ovulación total o parcialmente, dependiendo del momento del tratamiento y/o la dosis total administrada, mientras que no tuvo efecto en la fecundación ni la implantación cuando se administró justo antes o después del coito, o antes de la implantación. Se concluyó que la administración

postcoital aguda de LNG, a dosis varias veces mayor que la usada para AE en mujeres, que es capaz de inhibir la ovulación, no tenía ningún efecto post-fecundación que haga disminuir la fertilidad en la rata.

B.- Estudios realizados en Mujeres

Título: Efecto de la Administración de Levonorgestrel Solo como Anticoncepción de Emergencia (AE) sobre la Función Ovulatoria

Autores: Brache V¹, Croxatto H², Cochon L¹, Massai R², Alvarez F¹, Forcelledo ML², Faundes A¹, Pavez M² Salvatierra AM²

¹ PROFAMILIA, Santo Domingo, Republica Dominicana ² ICIMER, Santiago, Chile.

Revista: Resúmenes de la XVIII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana. Varadero, Cuba 28-31 Mayo, 2003

Objetivo: Evaluar el efecto del LNG solo (0.75 mg, repetido a las 12 horas) como AE sobre el desarrollo folicular y la función ovulatoria, al ser administrado en tres distintos periodos de la fase folicular, basados en diámetro folicular (DF).

Material y Métodos: Participaron 57 voluntarias, asignadas aleatoriamente a uno de tres grupos: Grupo 1 DF entre 12-14 mm; 2: DF entre 15-17 mm y 3: DF entre \square 18 mm. Cada voluntaria participó en un ciclo de tratamiento y uno placebo. Se realizaron ecografías interdiarias iniciando el día 8 del ciclo hasta alcanzar el DF asignado. Se midieron LH, FSH, estradiol (E2) y progesterona (P) séricos y el DF máximo, el día del tratamiento (antes de la administración) y por 5 días consecutivos (periodo máximo de viabilidad de los espermios, si hubiera ocurrido coito pre-tratamiento), seguido por 2 veces por semana hasta la menstruación siguiente.

Resultados: La tabla muestra el % de ciclos en los cuales se observó inhibición de la rotura folicular (RF) en los 5 días siguientes al tratamiento o disfunción ovulatoria (ciclos con pico de LH parcial o totalmente suprimido).

DF	Inhibición Rotura Folicular		Disfunción Ovulatoria		Inhibición RF + Disf. Ovul.	
	LNG	Placebo LNG	Placebo	LNG	Placebo	
12-14 mm	15/18(83%)	10/18(56%)	2/18(11%)	1/18(6%)	17/18(94%)	11/18(61%)
15-17 mm	8/22(36%)	8/22(36%)	12/22(54%)	2/22(9%)	20/22(91%)	10/22 (46%)
\square 18 mm	2/17(2%)	2/16(12%)	6/17(35%)	0/16(0%)	8/17(47%)	2/16(12%)

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de inhibición de la rotura folicular entre tratadas y placebo, pero hubo diferencias en el porcentaje de ciclos con disfunción ovulatoria. Los niveles de LH (Día -1 RF: 7.5 ± 3.3 vs. 47.6 ± 26 , $x \pm DS$) y E2 (Día -1 RF: 440 ± 152 vs. 607 ± 320 , $x \pm DS$) desde tratamiento hasta la rotura folicular en las mujeres tratadas con LNG fue significativamente menor que las que recibieron placebo. Mientras antes se administra el tratamiento en relación con el desarrollo folicular, mayor es el efecto sobre la disfunción ovulatoria o inhibición de rotura folicular.

Conclusiones: La administración de LNG cuando el folículo dominante mide hasta 17 mm causa inhibición de la rotura folicular o disfunción ovulatoria en mas de 90% de los casos y en un poco menos de la mitad de las tratadas con DF \square 18mm. Este mecanismo de acción puede ser responsable de la prevención de embarazos asociados a este método.

Título: Efecto de Levonorgestrel como Anticoncepción de Emergencia sobre Receptores de Endometrio durante la Ventana de Implantación.

Autores: Palomino A, Boric A, Gabler F, Espinoza A, Vega M, Devoto L.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Departamento Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Hospital Clínico San Borja- Ariarán. Santiago, Chile.

Revista: Resúmenes de la XVIII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigadores en Reproducción Humana. Varadero, Cuba 28-31 Mayo / 2003.

Objetivo: Evaluar el efecto de LNG (1.5 mg dosis única) sobre la expresión del receptor de progesterona (RP) en el epitelio endometrial y las características clínicas del ciclo menstrual.

Metodología: Se administró LNG 1.5 mg por vía oral a mujeres voluntarias previamente esterilizadas por salpingoligadura; las cuales aceptaron y firmaron un consentimiento informado, aceptado por el Comité de Ética del HCSBA. El grupo control estuvo representado por mujeres de las mismas características de los casos. Se administró LNG o placebo el día del alza de LH en orina y con folículo preovulatorio (17-18 mm) determinado por seguimiento folicular ecográfico transvaginal. La expresión y localización de RP fueron determinadas por inmunohistoquímica, en biopsias de endometrio obtenidas 7-8 días después del alza de LH en orina. La evaluación histológica se realizó según los criterios clásicos de Noyes. Los resultados se compararon utilizando la prueba estadística student t con significancia $p < 0.05$.

Resultados: La comparación de las características clínicas y endocrinas de los grupos no fue diferente $p > 0.05$. La concentración plasmática de progesterona fue de 9.4 ± 2.4 y 8.7 ± 2.4 en los casos y controles respectivamente. El RP no se expresa en el epitelio glandular y la localización e intensidad de la tinción en estroma fue similar en ambos grupos. La evaluación histológica de las biopsias de endometrio tanto de casos como controles fueron observados "en fase" exhibiendo características consistentes con día 21-23 del ciclo.

Conclusiones: Los datos del presente estudio indican que, en condiciones en que la administración de LNG no altera el proceso ovulatorio, no impide la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo. El LNG no modifica el patrón de expresión de los receptores de progesterona. En conjunto, estos datos no muestran modificaciones en la morfología del endometrio y la expresión de RP durante la ventana de implantación.

Título: Del mecanismo de acción de la administración a corto plazo de levonorgestrel como anticoncepción de emergencia (On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception).

Autores: ¹Durand M, ¹del Cravioto MC, ⁴Raymond EG, ¹Duran-Sanchez O, ¹De la Luz Cruz-Hinojosa M, ²Castell-Rodriguez A, ³Schiavon R, ¹Larrea F.

¹Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; ²Departamento de Biología Celular, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de México; ³Servicio de Salud Reproductiva, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México. ⁴Family Health International, Research Triangle Park, NC, USA.

Revista: Contraception 2001; 64:227-34.

Resumen: Se investigaron los efectos de la administración a corto plazo del levonorgestrel (LNG) sobre el eje hipofisis-ovario, la función del cuerpo lúteo y el endometrio en diferentes estados del ciclo menstrual. Se estudiaron 45 mujeres esterilizadas durante 2 ciclos menstruales. En el segundo ciclo, cada mujer recibió dos dosis de 0.75 mg de LNG separadas por 12 horas en el día 12 del ciclo (Grupo A), al momento de la elevación de la hormona luteinizante (LH) (Grupo B), 48 horas después de la detección de LH en orina (Grupo C) o en la etapa tardía (Grupo D). En ambos ciclos, se hizo ultrasonido vaginal y se midió LH en plasma desde que se detectó LH en orina hasta la ovulación. Se midió estradiol (E_2) y progesterona (P_4) durante toda la fase lútea. Además, se tomó una biopsia de endometrio en el día LH=9. Ochenta por ciento de las participantes en el Grupo A tuvieron ciclos anovulatorios, y las tres restantes tuvieron fases lúteas cortas con niveles significativamente más bajos de progesterona. En los grupos B y C, no hubo diferencias significativas en la duración del ciclo o en los niveles plasmáticos de P_4 y E_2 entre los ciclos

tratados y los no tratados. Las participantes en el grupo D tuvieron una duración normal del ciclo pero niveles significativamente más bajos de P₄ en la fase lútea. La histología del endometrio fue normal en todos los ciclos ovulatorios tratados (n=24 biopsias). Se sugiere que la interferencia del LNG con los mecanismos que inician la descarga de LH preovulatoria depende del estado del desarrollo folicular. Así, la inhibición de la ovulación resulta de la alteración del desarrollo y/o la actividad hormonal del folículo solo cuando el LNG es dado preovulatorio. Además, la administración peri- o post-ovulatoria del LNG no alteró la función del cuerpo lúteo ni la morfología endometrial.

Título: Anticoncepción de emergencia con mifepristona y levonorgestrel: mecanismo de acción (Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action).

Autores: Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K.
Department of Women and Child Health, Karolinska Hospital and Unit of , Huddinge Hospital, Stockholm, Sweden.

Revista: Obstet Gynecol 2002;100:65-71.

Objetivo: Estudiar el efecto de mifepristona y levonorgestrel en dosis efectivas como anticoncepción de emergencia en la función ovárica y el desarrollo del endometrio.

Métodos: Doce mujeres fértiles se trataron con 10 mg de mifepristona en dosis única (n=6) o con dos dosis de 0.75 mg de levonorgestrel, separadas por 12 horas (n=6), antes o después de la ovulación. Se hizo una biopsia de endometrio en el período de receptividad endometrial, la que se analizó para maduración endometrial y marcadores de receptividad endometrial. Se analizaron 8 parámetros morfométricos al microscopio de luz y uno morfológico al microscopio electrónico de barrido. Los marcadores examinados fueron integrina $\alpha 4$ y $\beta 3$, ciclooxigenasa -1 y -2, receptores de progesterona, aglutinina *Dolichos biflorus* ligante de lectina y pinopodos. Se determinó además la excreción urinaria de hormona luteinizante, estrona y pregnandiol.

Resultados: El tratamiento con mifepristona y levonorgestrel antes de la ovulación inhibió la descarga de hormona luteinizante. Cuando se administró mifepristona en la fase lútea temprana, se suprimió la regulación inhibitoria de receptores de progesterona en 5 de 6 mujeres. No se encontraron otras alteraciones significativas de ninguno de los marcadores de receptividad endometrial. En las mujeres tratadas con levonorgestrel, ninguno de los parámetros examinados mostró diferencias con lo observado en las biopsias obtenidas en los ciclos controles de las mismas mujeres.

Conclusión: El mecanismo de acción de la anticoncepción de emergencia con mifepristona o levonorgestrel es primariamente la inhibición de la ovulación y no la inhibición de la implantación.

Título: Los efectos hormonales y periféricos del d-norgestrel en anticoncepción postcoital (The hormonal and peripheral effects of d-Norgestrel in postcoital contraception).

Autores: Kesserü, E, Garmendia, F, Westphal, N y Parada J
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad Cayetano Heredia y Ostituto de Investigación Marcelino. Lima, Perú.

Revista: Contraception 1974, 10:411.

Resumen: Los efectos de d-norgestrel postcoital, en dosis de 0.4 mg se estudió en mujeres sanas y fértiles que tenían ciclos ovulatorios normales. Se administró el d-norgestrel entre uno y hasta 12 días en el ciclo. El LH en el plasma mostró alteraciones aunque habitualmente no se abolió el alza a mitad del ciclo con las dosis bajas pero si con dosis más altas (5 o más por ciclo). A nivel genital los cambios se observaron a partir de las 3 h, alcanzando el máximo a las 9 h. La administración de 0.4 mg de levonorgestrel 3-10 horas después del coito produjo una disminución del número de espermatozoides recuperados de la cavidad uterina, observable ya a las 3 horas después del tratamiento; aumentó el pH del fluido uterino a partir de las 4 horas lo cual

inmoviliza a los espermatozoides; y aumentó la viscosidad del moco cervical a partir de las 9 horas impidiendo el paso de más espermatozoides hacia la cavidad uterina. Las alteraciones del ambiente genital y la interferencia con el ascenso de los espermatozoides puede jugar un papel el mecanismo de acción anticonceptiva del d-norgestrel.

Otras referencias consultadas

- Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Emergency Contraception Pills: How Do They Work? Steroids, en prensa.
- Croxatto HB, Fuentealba B, Brache V, Salvatierra AM, Alvarez F, Massai R, Cochon L, Faúndes A. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, upon ovarian function. *Contraception* 2002;65:121-8.
- Croxatto HB, Devoto L, Durand M y cols. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001, 63:111.
- Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of pre-ovulatory administration of the levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001, 63:123.
- Landgren BM, Johannisson E, Aedol AR, Kumar A, Yong-en Shi. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39:275.
- Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA y cols. On behalf of the Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999, 353:9154.
- von Hertzen H, Piaggio G, Ding J y cols. Low dose mifepristone and two regimnes of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002; 360:1803-10.
- Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppala M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 2000;15:2351-5.
- 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.