

ACERCA DE LOS MECANISMOS DE ACCION DE LA
ANTICONCEPCION ORAL DE EMERGENCIA (AOE)

Preparado por: Luis Távara Orozco
Fondo De Poblacion De Naciones Unidas
Lima Mayo, 2004

ACERCA DE LOS MECANISMOS DE ACCION DE LA ANTICONCEPCION ORAL DE EMERGENCIA (AOE)

INTRODUCCION

Desde que se empezó a utilizar la AOE se explicó su mecanismo de acción por analogía con lo demostrado a esa fecha para los anticonceptivos hormonales orales combinados, en el sentido de que ejercen su actividad anticonceptiva a través de la supresión de la ovulación. Otro mecanismo de acción probado por Esteban Kessuru desde al año 1973 (1) fue el relacionado con el espesamiento del moco cervical, el cual impide la migración de los espermatozoides. Sin embargo, en los años que siguieron, fueron incorporados otros mecanismos hipotéticos, sin comprobación científica, en relación a:

- Aceleración de la motilidad tubaria
- Cambios en el endometrio que impiden la implantación

El total de mecanismos mencionados han continuado siendo referidos por los diferentes autores durante muchos años, y hoy en día ya se tiene claridad para poder discernir con evidencias científicas, cuales son los que realmente se aceptan en base al rigor de las investigaciones más recientes

FISIOLOGIA DE LA OVULACION Y FECUNDACION

Para entender más claramente los mecanismos de acción de la AOE aceptados y comprobados científicamente hoy en día, revisemos muy rápidamente los aspectos fisiológicos de la ovulación y fecundación

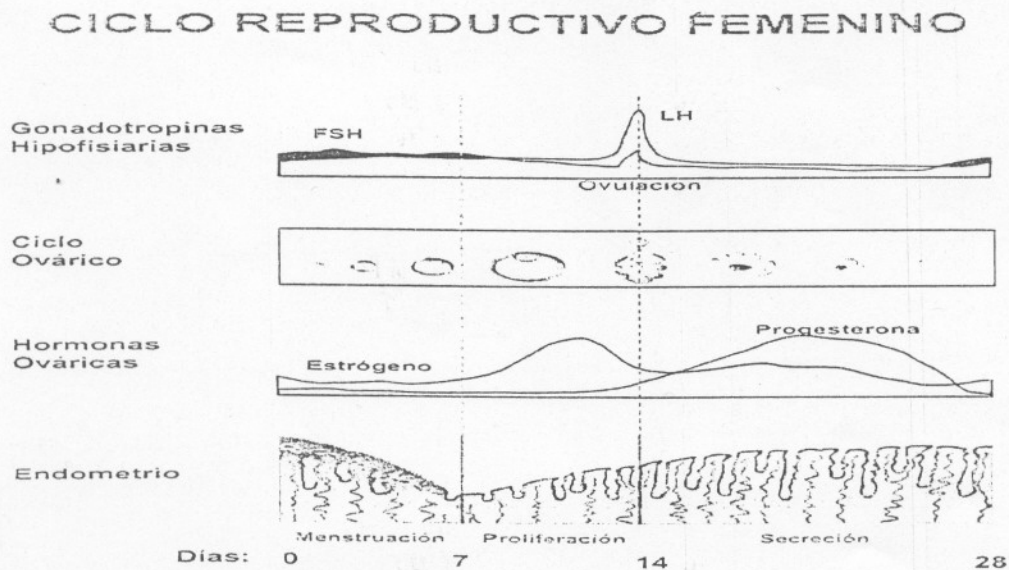
Hasta hace algunos años se creía que el coito, la ovulación, la fecundación (fertilización) y la implantación (concepción) eran fenómenos que ocurrían todos simultáneamente, y algunas personas lo siguen creyendo así. Sin embargo para que ocurra la implantación y, como consecuencia, el inicio de un embarazo, se dan una serie de fenómenos sucesivos y hasta aleatorios

La mujer en edad fértil tiene un ciclo menstrual que se extiende desde el primer día de una menstruación hasta el día inmediatamente antes de la siguiente menstruación. Este ciclo es el resultado de mecanismos sincrónicos entre el hipotálamo, hipófisis, ovario y endometrio (mucosa del útero)

El hipotálamo, a través de las hormonas liberadoras de gonadotropinas regula la producción de FSH (hormona folículoestimulante) y LH (hormona luteinizante) a nivel de la hipófisis. Estas dos hormonas hipofisarias, a su vez, regulan el crecimiento y desarrollo del folículo ovárico y la producción de hormonas del ovario: estrógenos y progesterona. La ovulación, que ocurre al promediar el ciclo, es precedida por una súbita elevación de la LH hipofisaria. Los estrógenos estimulan el crecimiento del endometrio uterino y la progesterona prepara a este para la probable

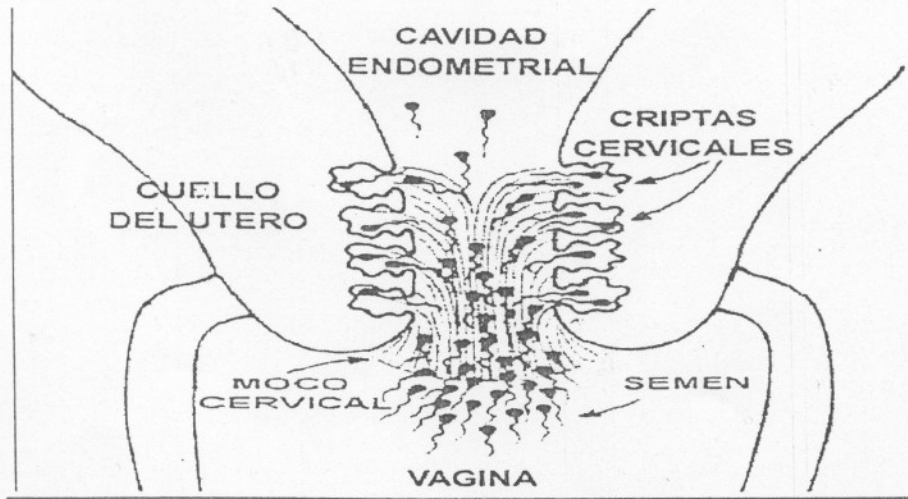
implantación de un huevo fecundado que llega al útero en forma de blastocisto. Si no hay fecundación, no hay implantación, y consecuentemente terminada la segunda parte del ciclo, ocurre la menstruación. La figura 1 resume la relación funcional entre los órganos mencionados

Fig 1.- Regulación del funcionamiento ovárico por las hormonas de la Hipófisis y del funcionamiento del endometrio por las hormonas del ovario



La figura 2 nos muestra que cuando se sucede un coito, los espermatozoides son depositados en la vagina, los que entran en contacto con el moco cervical y son almacenados en las criptas de las glándulas endocervicales. Aquí inician el proceso llamado de **capacitación espermática**, el que dura horas y días, antes de que estén listos los espermatozoides para migrar hacia las partes más altas del tracto genital femenino. En condiciones normales, los espermatozoides deben esperar entre 1 y 5 días para poder migrar, por que sin el requisito de la capacitación no son capaces de fecundar al óvulo

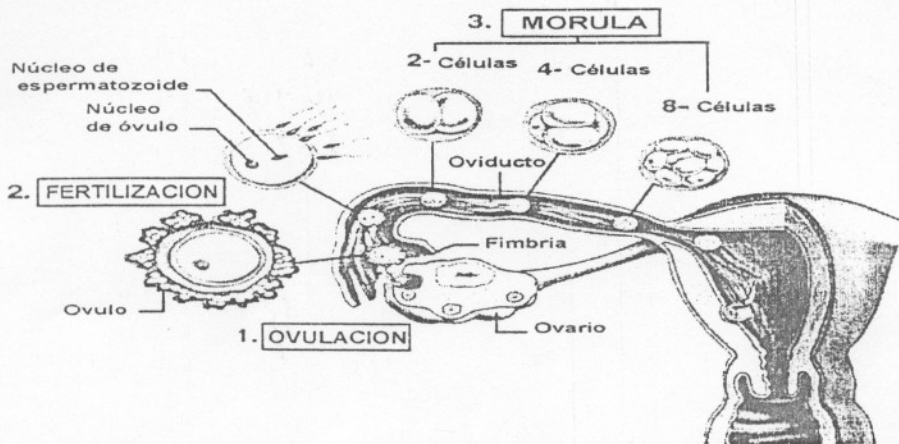
Fig 2.- Depósito de espermatozoides en la vagina e inicio de la capacitación espermática a nivel de la criptas cervicales



A partir del momento en que ocurre la ovulación queda un tiempo máximo de 24 horas para que se produzca la fecundación. Terminada la migración espermática a lo largo del cuello uterino, del útero y de la trompa de Falopio y habiendo ocurrido el fenómeno ovulatorio, el espermatozoide que ha completado su capacitación y luego la reacción acrosómica (que lo hace fecundante) a nivel de la trompa de Falopio, penetra al óvulo en el tercio externo de la trompa, produciéndose así el fenómeno de la fecundación o fertilización. En este momento se restituye la fórmula cromosomal en el huevo fecundado, empieza un proceso de multiplicación celular (mórula) y luego de 3 a 4 días de tránsito por la trompa llega al endometrio, el mismo que ha sido preparado morfológica y bioquímicamente por la progesterona, para facilitar la implantación del blastocisto, aproximadamente una semana después de la fecundación. Estos hechos se pueden visualizar en la Fig 3

Fig 3.- Fenómenos de ovulación, fecundación y tránsito del huevo fecundado hacia el endometrio

Desarrollo humano previo a la implantación



MECANISMOS DE ACCION DEMOSTRADOS EN LA AOE

Los mecanismos de acción de la AOE son complejos, por que sus efectos dependen del día en que se usa, y la fertilidad de la mujer varía de acuerdo a la etapa del ciclo menstrual en que se encuentra, conforme lo ha determinado Wilcox (2)

1.- Efecto sobre la migración espermática

Al ser inminente el fenómeno de la ovulación, el moco cervical presenta condiciones adecuadas para la migración espermática. En estas condiciones el moco es claro, transparente, abundante, elástico, y sus moléculas se disponen en paralelo formando verdaderos canales, los cuales facilitan la migración de los espermatozoides

Esta arquitectura normal es alterada por la presencia de la AOE que torna al moco cervical grueso, espeso, hostil, y sus moléculas se encuentran entrecruzadas, sin formar canales, lo que impide el proceso de migración (Fig 4). Este fenómeno fue demostrado por Kesseru (1), quien observó que ya a las tres horas después del tratamiento con Levonorgestrel (sustancia usada en la AOE) aumenta también el pH del fluido uterino y aumenta la viscosidad del moco cervical; fenómenos que inmovilizan a los espermatozoides. En condiciones normales, ocurrido el coito, los espermatozoides migran en dos fases: una primera fase rápida y breve, durante la cual llegan los primeros espermatozoides a la trompa en pocos minutos, y una segunda fase sostenida en el tiempo, durante la cual los espermatozoides almacenados en las criptas del cuello uterino inigran sucesivamente hacia la trompa en el curso de varios días. Sólo los espermatozoides que migran en la fase tardía tienen capacidad fecundante (3, 4), pero este proceso es alterado por la AOE

Fig 4.- Cambios en el moco cervical por acción de la AOE

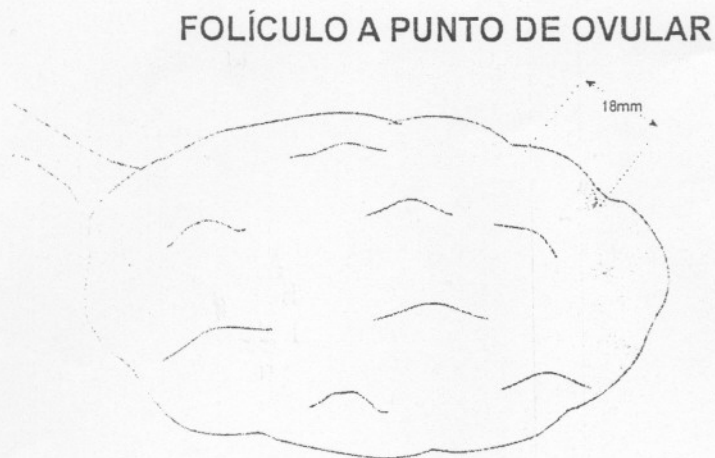


2.- Efecto sobre la ovulación

Swahn et al (5) administraron el método de Yuzpe (es la AOE que utiliza las mismas píldoras combinadas de etinil estradiol + levonorgestrel, que se usan como anticonceptivos regulares) el día 12 del ciclo y observaron supresión o postergación del pico de LH en 6 de las 8 mujeres estudiadas, lo cual demuestra su acción anticonceptiva. Por otro lado, Croxatto y col (6) administraron también el método de Yuzpe en diferentes momentos de la fase folicular a nivel del ovario: cuando el diámetro del folículo dominante tenía de 12 a 14 mm, de 15 a 17 mm ó 18 mm (ovulación inminente) y comprobó una excelente correlación inversa entre este marcador (diámetro folicular) y la inhibición de la ovulación. Mientras más grande fue el diámetro, menor fue la capacidad de la AOE de producir anovulación, por ello fue que esta ocurrió en 80%, 50% y 0% de los casos, según fuera el diámetro folicular. Estos hallazgos significan que mientras más cerca de la ovulación se encuentra la mujer, el efecto de la AOE es nulo o incipiente

La fig 5 presenta un folículo listo para ovular, por cuanto ha llegado a tener un diámetro crítico de 18 mm (6)

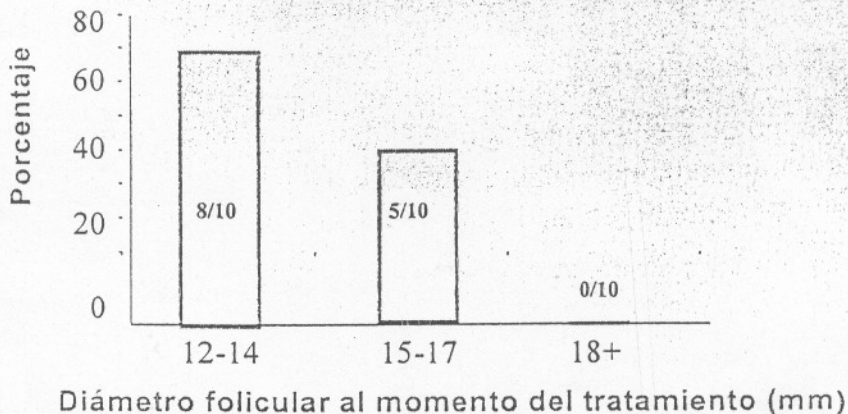
Fig 6:- Folículo ovárico es estado de inminente ovulación



La Fig 7 expresa la correlación inversa que existe entre el diámetro del folículo y el efecto de la AOE. Mientras más grande es el folículo, menor es la acción de la AOE. Esto quiere decir que para que este anticonceptivo sea eficaz, la mujer debe utilizarlo con mayor seguridad en la fase anterior a la ovulación

Fig 7.- Relación inversa entre la eficacia anticonceptiva de la AOE y el diámetro del folículo ovárico

Porcentaje de mujeres que no ovularon en los 6 días que siguieron al tratamiento con el método de Yuzpe



Las barras ilustran que mientras más cerca esté de la ovulación, el efecto de las píldoras de emergencia no es capaz de detenerla y como consecuencia, aquella ocurre, y de haber las condiciones adecuadas puede ir seguida de fecundación, sin que ésta pueda ser interrumpida por la AOE

En el estudio experimental doble ciego de Hapangama y col (7), se comprueba que aún en el día de la ovulación (elevación súbita de LH), si se administra levonorgestrel (LNG), se puede inhibir la ovulación en 7 de las 12 mujeres estudiadas. Estos mismos autores probaron que si el LNG se administra preovulatoriamente, se retrasa la ovulación ú ocurre anovulación

El estudio experimental de Marions y col (8) reveló que el LNG administrado a mujeres antes de la ovulación inhibe la súbita elevación de LH, lo que explica la anovulación identificada en estas mujeres

Supuesto efecto sobre el endometrio

Es tal vez este hipotético efecto el que más posiciones encontradas ha tenido por que hasta hace pocos años se afirmó que la AOE alteraba la implantación a nivel del endometrio y por ello se le daba el calificativo de “abortivo”

En los años iniciales de la investigación sobre AOE, algunos estudios observacionales afirmaron encontrar modificaciones endometriales histológicas y bioquímicas posteriores a la administración del método de Yuzpe (Etinil estradiol + LNG), y que esas modificaciones alteraban la implantación (9,10,11,12)

Más tarde, Taski et al (13) en un estudio experimental, encontraron que en biopsias de endometrio de mujeres que habían recibido altas dosis de anticonceptivos orales, no se alteraban las alfa-1 y las beta-3 integrinas, que son citoquinas necesarias para el proceso de implantación del blastocisto en el endometrio

Estudios recientes, de corte experimental con asignación aleatoria, llevados a cabo con mucha rigurosidad científica han determinado lo siguiente:

Swahn (5) en Europa (1996) y Raymond (14) en los Estados Unidos (2000) examinaron biopsias de endometrio tomadas en el período supuestamente de implantación en mujeres que tomaron AOE según el régimen de Yuzpe y no encontraron diferencias significativas en los parámetros morfológicos y moleculares examinados, cuando fueron comparados con los ciclos control (sin AOE) en las mismas mujeres

Marions y col (8) en Estocolmo examinaron biopsias de endometrio obtenidas de mujeres que recibieron LNG antes y después de la ovulación. Al analizar 8 parámetros morfométricos al microscopio de luz, uno morfológico al microscopio electrónico de barrido y 5 parámetros moleculares por inmunohistoquímica y citoquímica para valorar los receptores de progesterona e integrinas, que son indispensables en el proceso de implantación. Ninguno de estos parámetros mostró diferencias con lo observado en las biopsias obtenidas en los ciclos control (sin AOE) de las mismas mujeres

En México, Durand y col (15) examinaron en un estudio experimental con asignación aleatoria, el efecto del LNG sobre el endometrio en 24 mujeres. Tomaron biopsias de endometrio en el día 9 después de la ovulación en mujeres que habían ingerido LNG antes, durante y después de la ovulación. La histología del endometrio fue normal en todos los ciclos ovulatorios tratados, cuando fueron comparados con los ciclos sin tratamiento

Los resultados obtenidos en los experimentos anteriormente descritos demuestran claramente que la AOE no tiene efecto sobre el endometrio, y como consecuencia su mecanismo de acción no está a este nivel, lo cual descarta definitivamente la posibilidad de que sea un abortivo

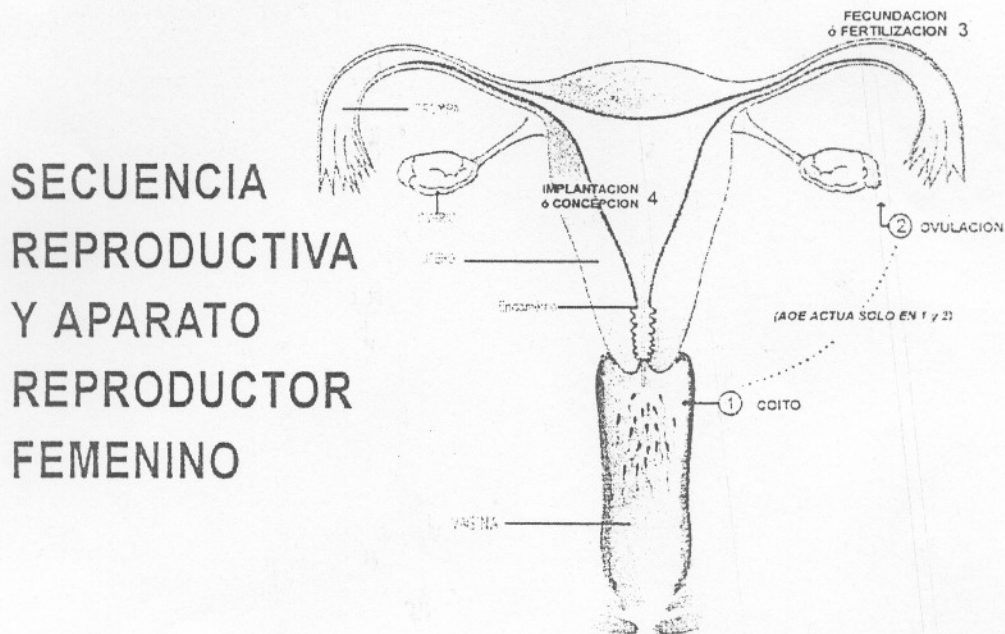
También han sido efectuados estudios experimentales en animales que han contribuido a aclarar el mecanismo de acción del LNG

Müller (16) examinó la ocurrencia de efectos post-fertilización del LNG en la rata, administrando dosis varias veces más altas que las utilizadas en las mujeres. En las ratas, el LNG inhibió la ovulación y no tuvo efecto sobre la fertilización o la implantación cuando se administró inmediatamente antes o después del apareamiento o antes de la implantación

Más recientemente, Ortiz y col (16) estudió experimentalmente el efecto de la administración postcoital del LNG en la mona Cebus apella para examinar los probables eventos post-fertilización. Para ello se administró LNG ó vehículo solo (sin LNG) por vía subcutánea ú oral. En los casos en los que se administró el LNG o el vehículo solo cerca de la ovulación y después del coito, la tasa de embarazos fue exactamente la misma en ambos grupos; lo que demuestra que una vez ocurrida la fecundación, el LNG no ejerce ninguna acción y ocurre la implantación

Habiendo sido el tema de los mecanismos de acción de la AOE, motivo de encendidos debates en el Perú y en otros países, finalmente los resultados de los más recientes estudios aclaran el panorama, en el sentido que la AOE no afecta la implantación del blastocisto a nivel del endometrio, y ello explica que cuando este anticonceptivo se administra después de la ovulación o después de la fecundación, el embarazo que de ello se pueda derivar sigue adelante. Esto se traduce en que durante el uso práctico de la AOE puede darse una proporción de embarazos normales que varía entre el 11 y el 40%. La Fig 8 resume los lugares en donde actúa la AOE

Fig 8.- Lugares en donde comprobadamente actúa la AOE



La figura nos muestra claramente que los mecanismos de acción de la AOE son anteriores a la fecundación y más aún a la implantación, puesto que altera la migración espermática por espesamiento del moco cervical y retrasa o impide la ovulación

REFERENCIAS

- 1.- Kesseru E, Larrañaga A, Parada J. Postcoital contraception with dl-norgestrel. *Contraception* 1973; 7: 367
- 2.- 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
- 3.- Croxato HB. Gamete transport. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwolk Z. *Reproductive endocrinology, surgery and thecnology*. New York: Lippincot-Raven 1996, pag 368
- 4.- Ortiz ME, Gajardo G, Leon CG, Herrera E, Valdez E, Croxato HB. Sperm migration through the female genital tract of the new-world monkey *Cebus apella*. *Biol Reprod* 1995; 52: 1121
- 5.- Swahn ML, Westlund P, Hohannsson E. Effect of postcoital contraception method on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 738
- 6.- Croxato HB, Fuentealba B, Brache V. Effects of the Yuzpe regimen given during the follicular phase, upon ovarian function. *Contraception* 2002
- 7.- Hapangama D, Glasier A, Baird DT. The effects of periovulatory administration of lenonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123
- 8.- Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65
- 9.- Ling WY, Robichoud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979; 32: 297
- 10.- Kubba AA, White JO, Guillebaud J, Elder MG. The biochemistry of human endometrium after two regimen of postcoital contraception: a dl-norgestrel/ ethinylestradiol combination or danazol. *Fertil Steril* 1986; 45: 512
- 11.- Ling WY, Wrixon W, Zayid I, Acorn T, Popart R, Wilson E. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. II. Effects of postovulatory administration on ovarian function and endometrium. *Fertil Steril* 1983; 39: 292
- 12.- Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, Leyshon JI. Postcoital contraception – a pilot study. *J Reprod Med* 1974; 13: 53
- 13.- Taskin O, Brown RW, Yong DC, Poindexter AN, Wiehle RD. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial alpha-1 and beta-3 integrins in the late implantation window. *Fertil Steril* 1994; 61: 850
- 14.- Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial activity. *Hum Reprod* 2000; 15: 2355
- 15.- Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, Duran-Sanchez O, Cruz-Hinojosa ML, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanism of action of short term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227
- 16.- Müller AL, Lladós C, Croxato HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415
- 17.- Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Postcoital administration of levonorgestrel does not interferes with post- fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Contraecption* 2004. In press