



## MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS PASTILLAS DE ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA DE LEVONORGESTREL

### ANTECEDENTES

Las pastillas anticonceptivas de emergencia de levonorgestrel (PAE de LNG), comercializadas bajo el nombre de Plan B One-Step y genéricos, son el método de anticoncepción de emergencia (AE) más común y de más fácil acceso en los Estados Unidos (EE. UU), dado que son de venta sin receta. Las PAE de acetato de ulipristal y los dispositivos intrauterinos (DIUs) son métodos de AE más efectivos, pero son más difíciles de obtener dado que en los EE. UU requieren la intervención de personal sanitario y no están siempre disponibles. El mecanismo de acción de las PAE de LNG ha sido objeto de mucha confusión y debate. Esta hoja informativa describe lo que sabemos a la fecha sobre el funcionamiento de las PAE de LNG.

El levonorgestrel (LNG) es una progestina (una forma sintética de la hormona natural llamada progesterona). Las PAE de LNG funcionan interfiriendo con el proceso de ovulación. Las PAE de LNG impiden el desarrollo y la maduración folicular y/o la liberación del óvulo del ovario.<sup>1-7</sup> Si no hay óvulo, no puede darse la fecundación. La evidencia disponible no avala la teoría de que las PAE de LNG puedan impedir la implantación de un óvulo fecundado.<sup>8,9</sup>

### CÓMO FUNCIONA

**Embarazo:** Para que ocurra el embarazo, la hormona luteinizante (LH) desencadena la ovulación (liberación de un óvulo del ovario); después el óvulo debe ser fecundado por el espermatozoide, e implantarse en el revestimiento uterino.

**Ovulación:** Si se toma antes de que inicie la subida de la LH, el LNG puede inhibir esta subida, e impedir así el desarrollo y la maduración folicular, y/o la ovulación.<sup>1-7,10,11</sup> Dos estudios, realizados en 2007 y 2011, brindan la evidencia más sólida de que las PAE de LNG interfieren con la ovulación, pero no funcionan después de que la ovulación haya ocurrido. Ambos estudios encontraron que las PAE de LNG previnieron el 100% de los embarazos esperados, cuando se tomaron antes de la ovulación. Cuando las PAE de LNG se tomaron después de la ovulación, la tasa de embarazos resultante fue la misma que se hubiera esperado sin el uso de PAE. Por lo tanto, es probable que sean ineficaces cuando se toman después de la ovulación y no impiden la implantación de un óvulo fecundado.<sup>5,6</sup>

**Implantación:** Varios estudios han investigado el efecto de las PAE de LNG en el endometrio (revestimiento del útero) y en los marcadores biológicos de receptividad endometrial. En conjunto, este cuerpo de literatura no demuestra que las PAE de LNG impidan la implantación de un óvulo fecundado en el útero.<sup>1,2,8,12-15</sup> Cabe destacar que dos estudios analizaron directamente los efectos del LNG en un modelo de endometrio in vitro. Uno encontró que el LNG no inhibía la implantación de un blastocisto<sup>13</sup> y el segundo estudio encontró que el LNG no tiene un efecto directo sobre los marcadores de receptividad endometrial en este modelo.<sup>12</sup>

**Esperma:** La evidencia acerca de si las PAE de LNG afectan la función espermática por espesamiento del moco cervical (inhibiendo así la motilidad de los espermatozoides), o por interferencia con la migración de los espermatozoides, es menos concluyente.<sup>5,16-22</sup> Algunos estudios indican que la progesterona activa el canal CatSper que controla la hiperactividad en los espermatozoides en ausencia de un óvulo, o hace que los espermatozoides se desorienten y se muevan en la dirección equivocada.<sup>23-27</sup>

**Embarazo en curso:** Si se toma la PAE de LNG después de la implantación, no tiene efecto alguno sobre un embarazo ya establecido, y no aumenta las tasas de aborto espontáneo.<sup>9,28,29</sup>

## HISTORIAL REGULATORIO

Desde 2011 hay evidencia sólida que indica que las PAE de LNG funcionan antes de la ovulación, y no después. En 2013, y en base a esta evidencia, la Agencia Europea de Medicamentos ya eliminó de la ficha técnica el texto que sugería un efecto sobre la implantación.<sup>32</sup> En diciembre de 2022 (casi una década más tarde), la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó la actualización de la ficha técnica que ahora describe con precisión el mecanismo de acción de las PAE de LNG.<sup>30</sup> (Antes de esta actualización, la ficha técnica sugería que podría impedir la implantación de un óvulo fecundado en el útero.<sup>31</sup>)

## TRASCENDENCIA

Legisladores y tribunales de los Estados Unidos y otros países (particularmente de América Latina) han utilizado el hipotético mecanismo anti-implantación (en combinación con una definición no estándar de embarazo, que equipara un óvulo fecundado con un embarazo), para restringir el acceso a las PAE.<sup>33,34</sup> Tras la decisión de la Corte Suprema en *Dobbs v. Jackson Women's Health Organization*, que permitirá a los estados restringir severamente o prohibir el aborto, el acceso a anticoncepción de emergencia es un componente más crítico que nunca para la autonomía reproductiva y la prevención del embarazo. Este cambio en la ficha técnica limita la capacidad de los órganos legislativos estatales de utilizar la ficha técnica de la PAE para justificar restricciones al acceso.

## CONCLUSIÓN

Un amplio cuerpo de evidencia indica que las PAE de LNG previenen o retrasan la ovulación y no impiden la implantación. La ficha técnica de productos de PAE de LNG aprobada por la FDA ahora refleja esta evidencia, resolviendo años de confusión sobre el tema.

La versión castellana de esta publicación ha corrido a cargo del Centro de Promoción y Defensa de los Derechos Sexuales y Reproductivos (PROMSEX) en Perú; el Grupo Estratégico PAE Honduras (GE-PAE) y el European Consortium for Emergency Contraception ([www.ec-ec.org](http://www.ec-ec.org)).

## Referencias

- [1] Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *ObstetGynecol.* 2002;100(1):65-71.
- [2] Durand M, Cravioto MD, Raymond E, et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception.* 2001;64(4):227-234.
- [3] Hapangama D, Glasier A, 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] Noe G, Croxatto HB, Maria Salvatierra A, et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception.* 2011;84(5):486-492.
- [6] 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.
- [7] Croxatto HB, Brache V, Pavez M, et al. 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.
- [8] Endler M, Li R, Gemzell Danielsson K. Effect of levonorgestrel emergency contraception on implantation and fertility: A review. *Contraception.* 2022;109:8-18.
- [9] Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception.* 2013;87(3):300-308.
- [10] Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception.* 2007;75(5):372-377.
- [11] Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. *Contraception.* 2008;77(5):328-332.
- [12] Meng CX, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PGL. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *FertilSteril.* 2009;91(1):256-264.
- [13] Lalitkumar PGL, Lalitkumar S, Meng CX, et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction (Oxford).* 2007;22(11):3031-3037.
- [14] Palomino WA, 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.
- [15] Effect of single post-ovulatory administration of levonorgestrel on gene expression profile during the receptive period of the human endometrium. *Journal of Molecular Endocrinology.* 2012;48(1).
- [16] Kesseru E, Garmendi.F, Westphal N, Parada J. Hormonal and Peripheral Effects of D-Norgestrel in Postcoital Contraception. *Contraception.* 1974;10(4):411-424.
- [17] Kesserü E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus; *Fertil Steril.* 1975;26(1):57-61.
- [18] Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JAA, 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):225-228.
- [19] Yeung WSB, Chiu PCN, Wang CH, Yao YQ, Ho P chung. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception.* 2002;66(6):453-457.
- [20] do Nascimento JAA, Seppala M, Perdigão A, et al. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeilin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2190-2195.
- [21] Bahamondes L, Nascimento J a. A, Munuce MJ, Fazano F, Faúndes A. The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception.* 2003;68(1):55-59.
- [22] Hermann A, Bahamondes MV, Fazano F, et al. In vitro assessment of some sperm function following exposure to levonorgestrel in human fallopian tubes. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2012;10(1):8.
- [23] Yanagimachi R. Mysteries and unsolved problems of mammalian fertilization and related topics. *Biol Reprod.* 2022;106(4):644-675.
- [24] Holt WV, Fazeli A. The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Mol Reprod Dev.* 2010;77(11):934-943.

- [25] Kölle S, Reese S, Kummer W. New aspects of gamete transport, fertilization, and embryonic development in the oviduct gained by means of live cell imaging. *Theriogenology*. 2010;73(6):786-795.
- [26] Strünker T, Goodwin N, Brenker C, et al. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca<sup>2+</sup> influx in human sperm. *Nature*. 2011;471(7338):382-386.
- [27] Lishko PV, Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca<sup>2+</sup> channel of human sperm. *Nature*. 2011;471(7338):387-391.
- [28] De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, 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.
- [29] Zhang L, Chen J, Wang Y, Ren F, Yu W, Cheng L. Pregnancy outcome after levonorgestrel-only emergency contraception failure: a prospective cohort study. *Human Reproduction (Oxford)*. 2009;24(7):1605-1611.
- [30] Center for Drug Evaluation and Research. Plan B One-Step (1.5 mg levonorgestrel) Information. FDA. Published online December 23, 2022. Accessed January 10, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/plan-b-one-step-15-mg-levonorgestrel-information>
- [31] Foundation Consumer Healthcare. Plan B One-Step Drug Facts. 2018;(Journal Article). [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021998Orig1s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021998Orig1s006lbl.pdf)
- [32] Levonorgestrel 1.5mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). Accessed June 7, 2022. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/7308/smpc#gref>
- [33] Varney S. Misinformation Clouds America's Most Popular Emergency Contraception. *Kaiser Health News*. Published June 7, 2022. Accessed June 7, 2022. <https://khn.org/news/article/emergency-contraception-plan-b-private-equity-abortion-debate/>
- [34] ChoGlueck C. Broadening the scope of our understanding of mechanisms: lessons from the history of the morning-after pill. *Synthese*. 2021;198(3):2223-2252.