

ELSEVIER

Anticoncepción

Anticoncepción xx (2010) xxx – xxx

Artículo de investigación original

Eficacia anticonceptiva de anticoncepción de emergencia con levonorgestrel administrado antes o después de la ovulación[◇]

Gabriela Noé*, Horacio B. Croxatto¹, Ana María Salvatierra, Verónica Reyes, Claudio Villarroel, Carla Muñoz, Gabriela Morales, Anita Retamales

Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER), 8320152, Santiago, Chile

Recibido el 9 de noviembre de 2009, revisado el 10 de diciembre de 2009; aceptado el 16 de diciembre de 2009

Resumen

Antecedentes: Nos propusimos evaluar si la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel (LNG-EC) administrado después de la ovulación es igualmente efectiva con el LNG-EC administrado antes de la ovulación.

Diseño del estudio: Estudiamos un grupo de mujeres que asistían a una clínica de planificación familiar para CE. A partir de la entrevista, registramos su historial menstrual, el momento del coito y la ingesta de LNG-EC. El día de la ingesta de LNG-EC y durante el seguimiento por cinco días, se tomaron muestras de sangre para examinar las concentraciones de hormona luteinizante, estradiol y progesterona, y se efectuaron exámenes de ultrasonido vaginal para ver el tamaño del folículo principal y/o del cuerpo lúteo. Posteriormente, no se contactó a las mujeres has que se presentara su siguiente menstruación o el embarazo.

Resultados: De 388 mujeres que se presentaron para el LNG-EC, 122 mujeres tuvieron coitos durante los días del ciclo fértil, de acuerdo a los

hallazgos del ultrasonido y endocrinos. Para el momento de la ingesta del LNG-EC, 87 mujeres estaban en los días del -5 al -1 y 35 mujeres estaban en el día 0 (día de la ovulación) o más allá. Con el uso de la probabilidad de embarazo clínico reportado por Wilcox et al. [*N Engl J Med* 333 (1995) 1517 – 1521], los números de embarazos esperados entre las 87 y las 35 mujeres eran de 13 y 7, respectivamente, mientras se presentaron 0 y 6 embarazos, respectivamente.

Conclusión: Concluimos que el LNG-EC impide el embarazo solamente cuando es ingerido antes de que se haya presentado la fertilización del óvulo.

© 2010 Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Anticoncepción de emergencia; Levonorgestrel, eficacia anticonceptiva.

1. Introducción[◇]

La investigación [1] sobre cómo las píldoras anticonceptivas de emergencia de levonorgestrel (LNG-ECP) actúan para impedir el embarazo ha estudiado sus efectos en el proceso de ovulación, en la fisiología del esperma en el tracto genital femenino y sobre la receptividad del endometrio a la implantación del embrión. Se ha establecido que la administración de LNG antes de la ovulación interfiere con el proceso de ovulación [2–5]. Un estudio previo en nuestra clínica evaluó la interferencia con la ovulación de la anticoncepción de emergencia del LNG (LNG-EC) administrado en la

◇ El presente estudio fue soportado por las concesiones 1060252 y FB0807 del Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (FONDECYT) y por la concesión A 65559 de la Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud e Investigación Reproductiva (OMS/SIR).

* Autor correspondiente. Teléfono: +56 2 6649393; fax: +56 2 6336204.

Dirección de Correo electrónico: gnoe@icmer.org (G. Noé).

1 Afiliación actual. Laboratorio de Inmunología de la Reproducción, Universidad de Santiago de Chile y Centro para el Desarrollo de Nanociencia y Nanotecnología (CEDENNA).

fase folicular a mujeres protegidas contra el embarazo por ligado de las trompas o por DIU no hormonal. Los resultados mostraron que esta interferencia depende de cuán avanzada esté la fase folicular cuando se administra el LNG-EC y, específicamente, si el tratamiento se administra antes o después de la aparición de la hormona luteinizante (HL) [6].

Otros estudios informan que el LNG podría interferir *in vivo* con la migración de los espermatozoides al alterar la mucosidad cervical y el ambiente uterino [7–9]. Este efecto podría ser significativo cuando el coito precede a la ovulación por varias horas o días, pero podría tener menor impacto cuando el coito ocurre cerca de la ovulación. Los efectos directos del LNG sobre los espermatozoides *in vitro* son de relevancia dudosa, ya que los efectos solamente se observan con altos niveles de dosificación [10,11]. Estudios sobre el impacto del LNG-EC sobre los parámetros del endometrio involucrados en la receptividad del endometrio no son consistentes, y el conocimiento actual sobre los marcadores celulares y moleculares de la receptividad del endometrio en el humano es insuficiente como para resolver esta controversia [3,12–14]. Un estudio reciente de la mifepristona y el LNG sobre el acoplamiento del embrión a las células del endometrio en un cultivo *in vitro* de células del endometrio informó que el LNG no interfirió con el acoplamiento del embrión a las células del endometrio, mientras que la mifepristona sí lo hizo [15].

Las restricciones éticas y logísticas impiden la realización de experimentos en humanos que conduzcan directamente a lo que le sucede al embrión cuando la mujer recibe LNG-EC. Estudios en gatos y en monos capuchinos muestran que el LNG administrado después de la fertilización no impide el embarazo y que, cuando se administra antes de la ovulación, interfiere con el proceso de ovulación tal como lo hace en las mujeres [16,17]. Basados en estas observaciones, adelantamos la

hipótesis de que la falla anticonceptiva del LNG-EC es resultado de administrar el LNG-EC cuando ya no puede impedir la fertilización. En línea con esta hipótesis, un estudio efectuado en Australia evaluó la efectividad anticonceptiva del LNG-EC administrado antes o después de la ovulación. El día de la ovulación y el día del coito se determinaron por medio de los niveles de la hormona reproductiva medidos en una muestra de sangre tomada inmediatamente antes de la ingesta del LNG-EC. Los resultados del estudio indican que cuando el LNG-EC se administró antes de la ovulación, fue efectivo en la prevención del embarazo, mientras que no tuvo efecto anticonceptivo cuando se administró después de la ovulación; aunque los hallazgos se basaron en cifras pequeñas [18]. El estudio actual se propone acumular un número suficiente de mujeres con las que ocurrió un coito sin protección durante los días fértiles del ciclo para así poder determinar con un mejor conteo estadístico si el LNG-EC puede o no puede impedir el embarazo cuando se le administra antes y después de la ovulación. Aquí informamos los resultados preliminares de este estudio en progreso.

2. Materiales y métodos

2.1. Píldoras anticonceptivas de emergencia

El producto usado fue TACE®, producido por Laboratorio Recalcine S.A., Santiago, Chile, consistente de dos tabletas que contienen 0,75 mg de LNG cada una.

2.2. Sujetos

Se admitieron voluntarias de entre mujeres que solicitaban PAE en la clínica de planificación familiar del ICIMER.

Los criterios de inclusión fueron: mujeres de entre 18 a 38 años de edad, que estuvieran dentro de las 120 horas de un encuentro sexual sin protección, que tuvieran ciclos menstruales regulares de 21 a 35 días y que estuviesen entre el día 5 y el día 25 del ciclo actual, calculado a partir del día 1 del último período menstrual (UPM). Los criterios de

exclusión del estudio o del análisis de datos fueron: el uso de anticonceptivos hormonales o de un dispositivo intrauterino durante los ciclos actuales, tener una prueba de embarazo positiva, estar amamantando y/o haber tenido coitos sin protección posteriores a la ingesta de LNG-EC en el ciclo estudiado. Además, las mujeres que con un seguimiento incompleto o a quines les faltaran datos que no permitieran la determinación del día del ciclo, fueron excluidas de los análisis de eficacia anticonceptiva.

2.3. Diseño del estudio

La presente fue una prueba clínica prospectiva, abierta, de un solo fármaco, de una sola dosis, no controlada. Fue aprobada por el comité de ética del Servicio Nacional de Salud de Chile. Después de asesorarse sobre el uso de PAE por parte de una matrona o de un médico, cada mujer recibió una sola dosis de 1,5 mg de LNG; posteriormente, la mujer fue informada acerca del estudio e invitada a participar. Todas las participantes recibieron información detallada acerca del estudio y firmaron el consentimiento de participación. Las mujeres que aceptaron participar y que cumplieron con los criterios de admisión fueron examinadas el mismo día en que les fue administrado el tratamiento, para determinar en qué día del ciclo, de acuerdo a los índices biológicos, recibieron el LNG-EC.

2.4. Datos recolectados el día de la ingesta del LNG-EC

Para determinar la etapa del ciclo, se realizó la siguiente secuencia de procedimientos: (1) Se tomó una muestra de sangre dentro de la primera hora tras la ingesta de LNG-EC, en busca de las concentraciones de HL, progesterona (P) y estradiol (E2). Si se sospechaba de embarazo, en esta muestra de sangre se midió la gonadotropina coriónica (hCG). (2) Se obtuvo una muestra de secreción de fluido vaginal y/o mucosidad cervical para determinar la presencia de espermatozoides. (3) Se efectuó una Ultrasonografía transvaginal (UTV) para determinar la presencia y

el tamaño del folículo principal y/o cuerpo lúteo (CL), las características y el grosor del endometrio y la presencia de fluido en la bolsa de Douglas. (4) Se registraron los datos del coito sin protección y del ciclo actual: día y hora del coito; especificación de coito sin protección (por ejemplo, falta de anticoncepción, condón roto); uso de lavado vaginal; el primer día de hemorragia menstrual del ciclo actual, y duración de los ciclos menstruales anteriores. Se determinó un medio de contacto (teléfono, correo electrónico) para el seguimiento, a conveniencia de la mujer.

2.5. Seguimiento

Basados en la evaluación del primer UTV, las mujeres fueron ubicadas en uno de tres grupos con diferentes esquemas de seguimiento. Grupo I: mujeres con folículos ≤ 12 mm que estuvieran dentro de los primeros diez días siguientes al inicio de la menstruación; se consideró que estas mujeres habían tenido contacto sexual fuera del período fértil y no se les realizaron procedimientos inmediatos de seguimiento. Grupo II: mujeres con un folículo dominante > 12 mm y endometrio proliferativo; en estas mujeres, el crecimiento folicular y la ruptura final y las concentraciones de HL, E2 y P en el suero fueron evaluadas diariamente por un máximo de cinco días después del tratamiento o hasta la ruptura folicular (RF), lo que sucediera primero. Cuando fue posible, después de la detección de la RF, se tomaron una o dos muestras adicionales de sangre entre los días 7 y el 11 después de la RF para determinar la fase P luteica. Grupo III: mujeres con LC o folículos < 12 mm que estuvieran más allá de los diez días de la última menstruación y que mostraran un endometrio de tipo secretorio en un examen de ultrasonido. Este grupo fue considerado provisionalmente como que estaba en la fase posterior a la ovulación. Se determinó la concentración de HL, E2 y P interdiariamente por hasta diez días, comenzando el día siguiente a la ingesta de la PAE.

Se contactó a las voluntarias de todos los grupos a la presunta fecha de su siguiente menstruación para confirmar la ocurrencia de la misma. Si no ocurrió para esa fecha, se les programó una prueba urinaria de hCG en una base semanal hasta que se presentara la confirmación de embarazo o de menstruación.

2.6. Ultrasonografía transvaginal

La UTV se efectuó con un escáner en tiempo real, el sistema de ultrasonido Aloka SS d 620, y un transductor vaginal de 5,0 MHz. Los datos obtenidos de la UTV fueron los siguientes: (1) Evaluación del grosor del endometrio y sus características ultrasonográficas. El endometrio se clasificó de las siguientes maneras: Fase proliferativa temprana: el endometrio es isoecoico al miometrio y con un grosor del endometrio de 4-8 mm. Fase proliferativa tardía (fase antes de la ovulación): el endometrio es ligeramente más hipoecoico centralmente, rodeado por dos capas hipoecoicas (aspecto de tres capas) y mide de 6-10 mm. Fase secretoria: el endometrio es homogéneamente ecoico y mide de 7-14 mm [19,20]. (2) La medición del diámetro folicular calculado como el promedio de los dos diámetros máximos perpendiculares, medidos en el mismo plano. (3) La presencia de un LC visualizado por medio de un Doppler a color. (4) La existencia de fluido en la bolsa de Douglas.

2.7. Determinaciones hormonales

Se midieron en HL y hCG en suero por medio de ensayos inmunométricos de enzimas suministrados por Immunometrics UK (Londres, Reino Unido). Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayos fueron del 2,5% y del 7% para HL y del 4,2% y del 10% para el hCG, respectivamente. El estradiol y la P se midieron por medio de radioinmunoensayo usando Coat-A-Count® Estradiol y Coat-A-Count Progesterona de Siemens Medical Solutions Diagnostics Products (Los Ángeles, California, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra- e

inter- ensayos fueron del 2% y del 6,5% para E2 y del 2,7% y del 6% para la P, respectivamente.

2.8. Examen de la mucosidad cervical y del fluido vaginal

Se obtuvo mucosidad cervical y fluido vaginal con una jeringa de 1 ml; la mucosidad cervical fue examinada y caracterizada de acuerdo al manual de la OMS [21]. Se examinaron las muestras de mucosa y de fluido vaginal usando un microscopio a 400 HPF (40x) en busca de espermatozoides.

2.9. Día de coito sin protección y día de tratamiento en relación a la ovulación

Se les calcularon retrospectivamente a cada mujer participante el día de coito sin protección y el día de la ingesta de LNG-EC en relación a la ovulación. Usamos una tabla desarrollada por nuestro centro que se basa en los datos de las determinaciones en serie de HL, P y E2 y de UTV en serie para la medición del tamaño folicular, RF y LC en más de 100 ciclos de ovulación normales (Noé, G., 2009, comunicación personal). Imprimimos los datos de HL, P, E2 y ultrasonográficos para cada mujer del estudio actual en la tabla. Esto nos permitió determinar el día del coito sin protección y el día del tratamiento con LNG-EC en relación al día de la ovulación en cada una de las mujeres del estudio actual. La tabla antes mencionada se basa en los datos de los ciclos de mujeres que vienen de la misma población de las mujeres que participan en el estudio actual.

2.10. Análisis estadístico

Se examinaron las características de las mujeres y el período de tiempo entre el coito y la ingesta del LNG-EC en las 388 mujeres registradas en el estudio. La eficacia del LNG-EC en relación a su ingesta antes y después del día de ovulación fue analizada en 337 mujeres, cuyos datos fueron suficientes para determinar si el coito ocurrió en los cinco días

anteriores a la ovulación o el día de la ovulación, y el resultado del tratamiento en términos de menstruación o embarazo.

Después de la clasificación del riesgo de embarazo de acuerdo al día del ciclo en el cual ocurrió el coito sin protección, usando la UTV y los índices hormonales antes descritos, las mujeres que habían tenido contacto sexual durante los días fértiles fueron divididas en dos subgrupos de acuerdo a si la administración del LNG-EC se efectuó antes o después de la ovulación. Se calcularon los embarazos esperados para el grupo completo y para cada subgrupo multiplicando el número de mujeres que habían tenido contacto sexual en cada día del período fértil por la probabilidad de embarazo clínico según lo informaron Wilcox et al. [22]. El porcentaje de embarazos evitados se calculó restando de 1 la tasa de embarazos de esperados a observados [$1 - (\text{observados/esperados}) \times 100$]. Se usó la Prueba Exacta de Fisher para el análisis de la concordancia de la eficacia anticonceptiva de todo el grupo, al igual que la de los subgrupos de tratamiento antes de la ovulación y después de la ovulación. Este cálculo se realizó aplicando el estimado biológico de la etapa del ciclo tal como se describió antes, y también de acuerdo al presunto día de la ovulación, tal como se hizo en estudios previos de eficacia del LNG-EC que usaron UPM y la duración informada del ciclo precedente para estimar el día de la ovulación [23-28]. Se usó el software GraphPad Prism 4 para estos análisis (GraphPad Software, Inc., San Diego, California, EE.UU.).

3. Resultados

3.1. Características de las mujeres

Se registraron trescientas ochenta y ocho mujeres de las cuales el 48%, el 35% y el 17% tenían de 18-21, de 22-27 y de 28-38 años de edad, respectivamente. En cuanto al contacto sexual sin protección, el 51% de las mujeres no informó el uso de anticonceptivos, y el 43% y el 6% dijo que tuvieron problemas con el uso del condón y de *coitus interruptus*,

respectivamente. El tiempo transcurrido desde el contacto sexual sin protección al tratamiento fue de menos de 24 horas en el 65% de las mujeres, de 24-47 horas en el 24% y de entre 48 a 72 horas en el 9% de los casos; sólo cuatro mujeres se presentaron después de las 72 horas. Se detectaron espermatozoides en el 46% de las mujeres que solicitaron PAE dentro de las 24 horas; la ausencia de espermatozoides no se consideró como criterio de exclusión para el análisis, ya que depende de varios factores que no siempre implican la ausencia de inseminación. De hecho, en una mujer que resultó embarazada, no se detectaron espermatozoides después de un examen de intervalo después del coito en 72 horas.

3.2. Momento del coito y del tratamiento en relación a la ovulación

De las 388 mujeres registradas, 337 tuvieron datos de la entrevista, la UTV y de mediciones hormonales que permitieron determinar si el día informado de contacto sexual sin protección fue durante días fértiles o infértiles de la ovulación del ciclo menstrual, y por ello el análisis de eficacia del tratamiento con el LNG-EC. En 51 mujeres, los datos fueron incompletos o inciertos para determinar si estaban o no en riesgo de embarazo en el momento del contacto sexual sin protección (Fig. 1, Tabla 1).

En 215 de las 337 mujeres a las que nos referimos antes, el contacto sexual sin protección ocurrió durante días infértiles del ciclo y las mujeres no estaban bajo riesgo de embarazo; mientras que en 122 mujeres, el contacto sexual ocurrió en uno de los seis días fértiles del ciclo menstrual. Estos seis días son el día de la ovulación y los cinco días precedentes, tal como lo demostraron Wilcox et al. [22]. Ochenta y siete de las 122 mujeres que tuvieron contacto sexual durante los días fértiles recibieron tratamiento con el LNG-EC dentro de los días del -5 al -1, y 35 recibieron el tratamiento el día 0 o posteriormente; siendo el día 0, el día de la RF (ovulación).

Registradas para tratamiento con LNG-EC: 388 mujeres

Información que permite determinar si el contacto sexual fue en días fértiles o infértiles: 337 mujeres	Información insuficiente para determinar si el contacto sexual fue en días fértiles o infértiles: 51 mujeres
Contacto sexual en días fértiles: 122 mujeres	Contacto sexual en días infértiles: 215 mujeres
LNG-ECP suministrado en los días del -5 al -1: 87 mujeres	LNG-EC suministrado el día 0 o posteriormente: 35 mujeres

Fig. 1. Diagrama de flujo: disposición de las mujeres registradas y con seguimiento por si el contacto sexual ocurrió en los días fértiles o infértiles del ciclo y si la ingesta del LNG-EC fue antes de la ovulación o no.

Tabla 1

Número de mujeres y razones para su exclusión del análisis de eficiencia

Razón	Número de mujeres
Pérdida del seguimiento	15
Ginecológica*	13
Registro incompleto	8
Mujeres inseguras de inseminación seminal	6
Contacto sexual adicional en el ciclo del estudio	5
Ciclos mayores a 35 días	4

*Las razones ginecológicas incluyen el uso de anticonceptivos hormonales durante el ciclo actual, amamantar, ovario poliquístico o un folículo mayor a 30 mm en un examen ultrasonográfico el día de la ingesta de LNG-EC.

3.3. Detección de RF y fase lútea en mujeres bajo riesgo de embarazo

En las 87 mujeres tratadas antes de la ovulación, se confirmó la RF en 62 por medio de la UTV y niveles elevados de P ($n=39$), o sólo con UTV ($n=18$), o sólo por valores de P en fase lútea ($n=5$).

En 57 casos (66%) de las 87 mujeres tratadas antes de la ovulación, se detectó la RF durante los cinco días de seguimiento después de la ingesta de LNG-EC; la mitad de ellas presentaron un folículo de un tamaño > 18 mm el día del tratamiento. En 15 mujeres (17%), no se detectó la RF durante el seguimiento; en la mayoría de ellas, el tamaño del folículo fue < 18 mm el día del tratamiento. En las otras 15 (17%), no se pudo determinar la RF porque las mujeres no asistieron a las visitas de seguimiento (Tabla 2).

Tabla 2

Número de ciclos en los cuales se detectó RF y P durante el seguimiento posterior a la administración de LNG-EC a mujeres que tuvieron contacto sexual durante los días fértiles

Tiempo de tratamiento	Antes de ovulación ($n=87$)			Antes y después de Ovulación ($n=122$)		
	Ruptura folicular			Concentración de progesterona		
Hallazgo de ultrasonido a la ingesta de LNG-EC	Detectado	No detectado	Desconocido ^a	≥ 12 nmol/L	< 12 nmol/L	Desconocido
Diámetro ≥ 18 mm	30	4	9	23	3	19
del ≥ 15 a 17,9 mm	21	8	5	16	4	14
folículo, ≥ 12 a 14,9 mm	6	2	1	4	0	3
mm Desconocido ^b		1		1		
Cuerpo lúteo	-	-	-	29	2	4

^a Desconocido debido a que no hubo seguimiento después del examen del día de la ingesta de LNG-EC y/o después de la RF.

^b Caso desconocido en el que el diámetro del folículo no fue medido; se tomó muestra de sangre por no ultrasonografía durante el seguimiento.

Se midió la progesterona en 82 de las 122 mujeres bajo riesgo de embarazo. La P no se midió en 40 mujeres porque no se obtuvieron muestras de sangre después de tratamiento o de la RF. Se definió la fase luteica por niveles de P de, al menos, 12 nmol/L. Se detectó la fase luteica en 73 (89%) de las 82 mujeres. Entre 35 mujeres con un LC reciente el día del tratamiento, el 83% presentó valores de P por encima de los 12 nmol/L (Tabla 2).

3.4. *Eficacia anticonceptiva*

Para las 122 mujeres que tuvieron contacto sexual durante los días fértiles, en base a la UTV y a la medición de hormonas, la probabilidad acumulada general de embarazos fue de 20,3; mientras que se observó un total de seis embarazos. Por lo tanto, la eficacia anticonceptiva general del LNG-EC fue del 70%.

Los embarazos impedidos por el LNG-EC administrado antes o después de la ovulación se determinaron en los dos subgrupos: de entre las 87 mujeres que tomaron el LNG-EC antes de la ovulación (días -1 y -5), se podían esperar 13,2 embarazos y no se presentó ninguno ($p < 0,001$) (Tabla 3). En el grupo de 33 mujeres que tomó el LNG-EC en día de la ovulación (día 0) o posteriormente, se presentaron seis embarazos y se esperaban 7,1 ($p = 1,00$) (Tabla 3).

Tabla 3

Embarazos impedidos por el LNG-EC administrado antes (días -5 a -1) o después (día 0 o más allá); día 0 = RF

Momento de administración del LNG-EC	Número de mujeres	Embarazos esperados/observados
Antes de ovulación (días -5 a -1)	87	13,2/0*
Después de ovulación (día 0 o más)	35	7,1/6**

Prueba exacta de Fisher: * $p > 0,002$; ** $p = 1,00$.

Los embarazos esperados se calcularon de acuerdo a las probabilidades estimadas por Wilcox et al. [22] para cada día fértil del ciclo menstrual.

3.5. Estimados de la efectividad anticonceptiva del LNG-EC usando el historial del ciclo menstrual y parámetros biológicos

En grandes pruebas de la OMS, la eficacia del LNG-EC se estimó de acuerdo al momento desde el inicio de las últimas menstruaciones y la duración reportada de los ciclos anteriores [23-28]. El presunto día de ovulación se calculó sumando la duración promedio de los ciclos menstruales precedentes al primer día de la última menstruación del ciclo actual y, posteriormente, se le restaron 14 días. Aplicamos este cálculo para estimar el día de la ovulación en las 337 mujeres incluidas en los análisis y comparados los resultados con aquellos obtenidos cuando el día de la ovulación se estimó en base a datos hormonales y ultrasonográficos (Tabla 4).

Cuando se calculó el momento de la ovulación usando la duración del ciclo anterior, se clasificó a más mujeres como que habían tenido contacto sexual durante el período fértil que cuando se usaron los datos hormonales y ultrasonográficos para definir la ovulación. Esto, en cambio, produjo un número mayor de embarazos esperados (26,2) y, en consecuencia, en una mayor eficacia del LNG-EC (77%) para el método calendario, comparado con los parámetros biológicos para calcular los días fértiles (Tabla 4). De acuerdo a los estimados usando el método calendario, dos de los seis embarazos observados se presentaron en mujeres que habían tenido contacto sexual sin protección en días infértiles.

En relación al mecanismo de prevención del embarazo por medio del LNG-EC, la diferencia principal entre los dos métodos usados para determinar el día de la ovulación se observó en el grupo de mujeres que se estimó que habían tenido el tratamiento con el LNG-EC el día 0 (día de la ovulación) y posteriormente. Cuando se usó el método calendario, el número de embarazos esperados fue significativamente mayor a los tres embarazos observados para este período (Tabla 4). En contraste,

cuando se usaron parámetros hormonales y ultrasonografía, se presentaron seis embarazos entre mujeres asignadas al tratamiento posterior a la ovulación. Este número de embarazos observados no fue estadísticamente diferente al número de embarazos esperados (Tabla 4).

Tabla 4

Método para estimar día de la ovulación	Contacto sexual		Momento de administración del LNG-EC				Eficacia, %
	Sin riesgo, <i>n</i>	Con riesgo, <i>n</i>	Antes de ovulación (días -5 a -1)		Después de ovulación (día 0 o más)		
			<i>n</i>	Embarazos esperados/observados	<i>n</i>	Embarazos esperados/observados	
Hormonas y ecografía del ciclo actual	215	122	87	13,2/0	35	7,1/6*	70
PAE y duración de ciclos anteriores	168 ^a	169	91	12,6/1**	78	13,6/3***	77

Los valores en cursiva son para enfatizar las diferencias entre los métodos.

Prueba exacta de Fisher: * $p=1,00$; ** $p=0,0012$; *** $p=0,0085$.

^a Se presentaron dos embarazos en este grupo.

4. Discusión

Un estudio previo en nuestra clínica mostró que el LNG-EC interfiere con el proceso de ovulación [5]. Debido a que se realizaron esas observaciones en mujeres previamente esterilizadas, los hallazgos fueron sugerentes pero no concluyentes en términos de impedir embarazos. Para algunas personas, un potencial efecto posterior a la fertilización del LNG-EC plantea un problema ético debido a que comprometería la viabilidad del embrión y se podría afirmar que el LNG-EC actúa como un abortivo en estas situaciones. El estudio

presente evaluó si el LNG-EC impide o no el embarazo cuando se le administra después de que se ha presentado la fertilización.

De los seis días fértiles del ciclo menstrual, cinco de esos días son previos a la ovulación y un día incluye la ovulación y el período inmediatamente posterior. Por lo tanto, no es inesperado que la mayoría de las mujeres que tomen el LNG-EC durante los días fértiles del ciclo lo hagan antes de la ovulación. En nuestro estudio, de las 122 mujeres que tomaron el LNG-EC durante los días fértiles del ciclo, 87 (71%) lo hicieron antes de la ovulación. En 62 (71%) de estas 87 mujeres, se documentó la ovulación por medio de evidencia ultrasonográfica, la RF y/o concentración elevada de P. A pesar de la evidencia de ovulación en estas mujeres que tomaron el LNG-EC antes de presentarse la ovulación, no se presentaron embarazos entre ellas. Este hallazgo despeja nuestras dudas con respecto a la falta de efectividad anticonceptiva del LNG una vez que se ha iniciado la presencia de HL [6].

Por otra parte, entre las 35 (27%) mujeres de las 122 mujeres que tuvieron contacto sexual sin protección durante los días fértiles del ciclo y que tomaron el LNG-EC el día de la ovulación o inmediatamente después, el número de embarazos observados fue muy similar al número que se esperaba; la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este hallazgo es compatible con los resultados de estudios en ratas y en monos [15,16], en lo que se encontró que el LNG-EC no impide el embarazo después de la fertilización del óvulo. Más aun, la efectividad anticonceptiva del LNG-EC administrado antes o después de la ovulación es casi idéntica a la informada por Novikova et al. [18] en un estudio similar realizado en Australia. Entre las 99 mujeres registradas en ese estudio, 34 tuvieron contacto sexual durante los días fértiles y fueron tratadas antes de o el día de la ovulación; se esperaban cuatro embarazos y no se registró ninguno. Diecisiete habían tenido contacto

sexual durante los días fértiles y fueron tratados uno o dos días después de la ovulación; se esperaban tres o cuatro embarazos y tres quedaron embarazadas.

La efectividad del LNG-EC estimada por medio de los parámetros biológicos del ciclo actual dio resultados que difirieron de aquellos calculados en base a PAE y datos del historial menstrual. Previamente se han descrito discrepancias similares [29-31]; Espinós et al. [29] estimaron en un grupo de 303 mujeres que 99 habían tenido contacto sexual sin protección entre los días -5 y +1 en relación al día de la ovulación de acuerdo al método calendario, tal como informaron las mujeres; mientras que de acuerdo a los niveles sanguíneos de HL, E2 y P, 51 mujeres habían tenido contacto sexual durante los días -5 y +1. Espinós et al. [29] concluyeron que las evaluaciones hormonales estimaron con mayor precisión los días fértiles del ciclo y la probabilidad de embarazo. De modo similar, Stirling y Glasier [30] informaron que de 64 mujeres, 19 no estaban seguras de la fecha de PAE y 21 mujeres tuvieron concentraciones urinarias de pregnanediol que fueron incoherentes con el día de su ciclo. Severi et al. [31] evaluó el riesgo de embarazo después de un solo contacto sexual sin protección en un ciclo entre 163 mujeres de acuerdo a los datos anamnésicos del ciclo y de acuerdo a los hallazgos de UTV del endometrio y de los ovarios. En total, se observaron siete embarazos; de acuerdo a los datos ultrasonográficos, todos los embarazos se presentaron después de contacto sexual sin protección en los días fértiles del ciclo; mientras que de acuerdo a los datos del historial menstrual, sólo cuatro de los siete embarazos se presentaron después del contacto sexual en los días fértiles. A partir de nuestros hallazgos junto a los de otros investigadores, concluimos que la efectividad del LNG-EC estimada a partir de los parámetros biológicos del ciclo actual da resultados más confiables que aquellos calculados en base a PAE y a datos históricos

menstruales, y que los datos anamnésicos del ciclo sobreestiman la eficacia anticonceptiva del LNG-EC. En particular, el método calendario sobreestima la eficacia del LNG-EC en situaciones en las que las píldoras se toman después de la ovulación y, por ello, dan credibilidad a la idea de que el LNG-EC podría interferir con el desarrollo o la implantación del embrión.

Nuestro hallazgo de que la RF se presenta después de la administración del LNG-EC está en línea con aquellos informados por Croxatto et al. [6]. En ese estudio, el propósito era examinar el efecto del LNG-EC en los folículos en diferentes etapas de desarrollo, usando el diámetro del folículo como patrón del desarrollo del folículo. Se observó que se suprimió la RF en una alta proporción cuando el tratamiento se administraba a mujeres con folículos de un diámetro < 18 mm. En el estudio actual, las RF se presentaron en alrededor de dos tercios de las mujeres que tomaron el LNG-EC antes de la ovulación; esto sugiere que otro mecanismo distinto a la supresión de la ovulación impide el embarazo en estas mujeres. Postulamos que la mayor viscosidad de la mucosidad cervical causada por el LNG impide la migración del esperma desde su reservorio en las criptas cervicales a las Trompas de Falopio; por lo tanto, el tiempo que transcurre entre la ingesta del LNG-EC y la ovulación sería crucial. Tal efecto en la migración del esperma con dosis más bajas de LNG ha sido informado por Kesserü et al. [7]. La evaluación de las propiedades de la mucosidad cervical en diferentes momentos después de la administración del LNG-EC en mujeres cercanas a la RF aclararía este mecanismo de prevención del embarazo. En conclusión, este estudio muestra que el LNG-EC es muy efectivo en la prevención del embarazo cuando se le administra antes de la ovulación, pero que no es efectivo en la prevención del embarazo una vez que se haya presentado la fertilización. El LNG-EC es menos

efectivo que los anticonceptivos regulares y su uso debería restringirse a situaciones de emergencia.

Reconocimientos

Le damos las gracias a Olav Meirik por sus comentarios.

Referencias

- [1] Croxatto HB, Ortiz ME, Müller AL. Mecanismos de acción de anticoncepción de emergencia. *Esteroides* 2003; 68: 1095-8.
- [2] Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. Los efectos de la administración peri-ovulatoria de levonorgestrel en el ciclo menstrual. *Anticoncepción* 2001; 63: 123-9.
- [3] Durand M, Cravioto MC, Raymond EG, et al. Sobre el mecanismo de acción de la administración de levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. *Anticoncepción* 2001; 64: 227-34.
- [4] Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell-Danielson K. Anticoncepción de emergencia con mifepristona y levonorgestrel: mecanismo de acción. *Obstetricia Ginecología* 2002; 100: 65-71.
- [5] Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielson K. Efecto de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel o mifepristona en la función ovárica. *Anticoncepción* 2004; 69: 373-7.
- [6] Croxatto HB, Brache V, Pavez M, et al. Función pituitario-ovárica posterior a la dosis estándar anticonceptiva de emergencia del levonorgestrel o una sola dosis de 0,75 mg administrada en los días previos a la ovulación. *Anticoncepción* 2004; 70: 442-50.
- [7] Kesserü E, Garmendia F, Westphal M, Parada J. Los efectos hormonales y periféricos del d-norgestrel en la anticoncepción post-coital. *Anticoncepción* 1974; 10: 411-24.
- [8] Brache V, Faúndes A, Johansson E, Álvarez F. Anovulación, fase lútea inadecuada y pobre penetración del espermatozoide en la

- mucosidad cervical durante el uso prolongado de implantes de Norplant®. *Anticoncepción* 1985; 31: 261-73.
- [9] Croxatto HB, Díaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebensperger C, Brandeis A. El tratamiento con implantes subdérmicos de Norplant® inhibe la penetración del espermatozoides a través de la mucosidad cervical *in vitro*. *Anticoncepción* 1987; 36: 193-201.
- [10] Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. Los efectos del levonorgestrel en varias funciones del espermatozoides. *Anticoncepción* 2002; 66: 453-7.
- [11] Bahamondes L, Nascimento JAA, Munncce MJ, Fazano F, Faúndes A. El efecto *in vitro* del levonorgestrel en la reacción acrosómica de los espermatozoides humanos del hombre fértil. *Anticoncepción* 2003; 68: 55-9.
- [12] Palomino A, Boric A, Gabler F, Espinoza A, Vega M, Devoto L. Efecto de levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia sobre receptores de progesterona durante la ventana de implantación. *Revista Cubana de Salud Pública* 2003; 29 (Supl. N° 1): 38.
- [13] Gemzell-Danielson K, Marions L. Mecanismo de acción de la mifepristona y del levonorgestrel cuando se les usa en anticoncepción de emergencia. *Actualización en Reproducción Humana* 2004; 10: 341-8.
- [14] Ugocsai G, Rozsa M, Ugocsai P. Escaneo microscópico de electrones (EME) en cambios en el endometrio de mujeres que toman altas dosis de levonorgestrel como anticonceptivo post-coital de emergencia. *Anticoncepción* 2002; 66: 433-7.
- [15] Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, et al. La mifepristona, pero no el levonorgestrel, inhibe la implantación del blastocisto humano en un modelo de cultivo celular tridimensional del endometrio *in vitro*. *Reproducción Humana* 2007; 22: 3031-7.

- [16] Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. El tratamiento post-coital con levonorgestrel no interrumpe los eventos posteriores a la fertilización en las ratas. *Anticoncepción* 2003; 67: 415-9.
- [17] Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes M, Parraguez VH, Croxatto HB. . El tratamiento post-coital con levonorgestrel no interrumpe los eventos posteriores a la fertilización en el mono del nuevo mundo *Cebus apella*. *Reproducción Humana* 2004; 19: 1352-6.
- [18] Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Efectividad de la anticoncepción de emergencia del levonorgestrel administrado antes o después de la ovulación – un estudio piloto. *Anticoncepción* 2007; 75: 112-8.
- [19] Heiken JP, Lee JKT. Imagen RM de la pelvis. *Radiología* 1988; 166: 11-6.
- [20] Zawin M. Imagen de la pelvis femenina normal. En: Schwartz LB, editor. *Diagnóstico por imagen de fallas reproductivas*. Nueva York: The Parthenon Publishing Group Inc.; 1998. Pág. 37-48.
- [21] OMS. Manual de laboratorio para el examen del semen humano y la interacción semen-mucosidad cervical. En: Programa Especial de Investigación, Desarrollo y Entrenamiento en Investigación de la Reproducción Humana de la OMS, editor. *Interacción del esperma-mucosidad cervical*. 4ª edición. Cambridge: University Press; 1999. Pág. 51-8.
- [22] Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Momento del contacto sexual en relación a la ovulación. Efectos sobre la probabilidad de concepción, supervivencia del embarazo y sexo del bebé. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517-21.
- [23] Ho PC, Kwan MS. Una comparación prospectiva al azar del levonorgestrel con el régimen Yuzpe en la anticoncepción post-coital. *Reproducción Humana* 1993; 8: 389-92.

- [24] Fuerza de trabajo en Métodos Post-ovulatorios de Regulación de Fertilidad. Prueba controlada al azar del levonorgestrel versus el régimen Yuzpe de anticonceptivos orales combinados en la anticoncepción de emergencia. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- [25] von Hertzen H, Piaggio G, Din J, et al. Bajas dosis de mifepristona y dos regímenes de levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia: una prueba al azar en centros múltiples de la OMS. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.
- [26] Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Evaluación comparativa de la efectividad y la seguridad de dos regímenes de levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia en nigerianos. *Anticoncepción* 2002; 66: 269-73.
- [27] von Hertzen H, Piaggio G. Levonorgestrel y mifepristona en la anticoncepción de emergencia. *Esteroides* 2003; 68: 1107-13.
- [28] Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. Una prueba al azar de mifepristona (10 mg) y de levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. *Obstetricia Ginecología* 2004; 104: 1307-13.
- [29] Espinós JJ, Rodríguez-Espinosa J, Senosiain R, et al. El rol del pareo de los datos menstruales con las mediciones hormonales en la evaluación de la efectividad de la anticoncepción post-coital. *Anticoncepción* 1999; 60: 243-7.
- [30] Stirling A, Glasier A. Estimación de la eficacia de la anticoncepción de emergencia – ¿Cuán confiables son los datos? *Anticoncepción* 2002; 66: 19-22.
- [31] Severi FM, Bocchi C, Florio P, Cobellis L, Ignacchiti E, Petraglia F. Ultrasonografía transvaginal en mujeres que reciben anticoncepción de emergencia. *Fértil Estéril* 2003; 79: 1074-7.