

# Ensayo Clínico de un Progestágeno como Anticonceptivo Post-coito

*Guillermo López-Escobar, M. D.,*

*Hugo Willomitzer, M. D.,*

*y José D. Castillo, M. D. \**

La idea de lograr un anticonceptivo efectivo post-coito ha sido siempre atractiva, la "píldora de después" o "píldora del día siguiente", como se la ha llamado en escritos periodísticos, ha despertado el interés no sólo de investigadores sino de usuarios, a veces sin caer en cuenta que en ocasiones, ella puede constituir una medicación continua, según el número de relaciones sexuales, o que probablemente debiera ser dada intermitentemente en determinada época del ciclo, en cuyo caso mejor que píldora de acción post-coito sería píldora de acción post-ovulatoria.

La administración post-coito de estrógenos, tanto naturales como sintéticos y de otros compuestos con acción estrogénica inherente, aún los llamados antiestrógenos del tipo del MRL 41 (clomifeno), el MER-25 y el MRL-37, ha demostrado prevenir el embarazo en varias especies, probablemente apresurando el transporte del huevo y por ello o además previniendo su implantación (8). Las experiencias de Morris y Van Wageningen (7) en macacos y luego en muje-

res, han confirmado que: con dosis de 25-50 miligramos de diethylestilbestrol o de 0,5-2 miligramos de ethynilestradiol dados diariamente por cinco días consecutivos post-coito, se previno el embarazo en un grupo de mujeres, notando como único problema significativo náusea y a veces vómito. No obstante, Kuchera (5) sobre 1.000 mujeres que tomaron 25 mg. de diethylestilbestrol dos veces al día por los cinco días siguientes a la relación sexual halló que 45.2% de ellas no tuvieron ningún efecto secundario.

Emmens (2) en roedores estudió 12 esteroides con diferentes niveles de actividad estrogénica o antiestrogénica y "no encontró ejemplo de acción antifecundante post-coito que no pudiera ser explicado por la estrogenicidad" del producto.

Kar (3) y colaboradores investigaron 9 compuestos aplicados tópicamente en la piel de ratas albinas en el post-coito, mostrando su acción antifecundante por esta vía. Es de no-

\* Fundación para Investigaciones Hormonales-Bogotá, Colombia.

tar que todos los compuestos por ellos estudiados eran o estrógenos en sí, o progestágenos o agentes con cierta actividad estrogénica; de modo que "no es improbable que hayan prevenido la implantación primordialmente por aceleración del transporte del huevo"; aunque los dos progestágenos usados: norethynodrel y diacetato de dienestrol, han sido descritos en otras investigaciones (1) como causantes de la degeneración de blastocitos en conejos.

Nuestras experiencias anteriores con un progestágeno puro: el d-Norgestrel en microdosis de 30 microgramos suministrados en forma continua (6) la posible hipótesis de que su acción pudiera ser diferente localizándose ya no en el transporte del huevo sino en los mecanismos y preparación del espermatozoide (4) y la mínima cantidad de efectos secundarios observados previamente, nos llevaron a aceptar experimentar el d-Norgestrel en forma de píldora post-coito, a la dosis de 400 microgramos, sobre un grupo de mujeres de reconocida fertilidad. Los resultados preliminares de esta experiencia constituyen el presente trabajo.

### MATERIAL Y METODOS

El d-Norgestrel es el isómero activo del progestágeno Norgestrel (dl-Beta - etil - 17 - alfa - etimil - 17 - Hidroxigen 4 - en 3 ona).

El estudio se llevó a cabo sobre un grupo de mujeres que acudieron a solicitar los servicios del Instituto Ma-

terno Infantil de Bogotá y que voluntariamente deseaban hacer anticoncepción. Todas eran mujeres de estrato socio-económico bajo o medio bajo, de raza blanca o mestiza, en buen estado físico y sin antecedentes de tromboflebitis, ictericia, malignidad, o accidentes cerebro-vasculares. A la inscripción se practicó en todas, una historia de admisión y un examen físico y ginecológico completo, incluyendo un frotis de Papanicolaou para citología tumoral. Inicialmente se inscribieron 197 mujeres. Sin embargo, veintiuna de ellas, después de llenar la hoja de inscripción no regresaron, por lo cual el informe se presenta sobre 176 mujeres que en la fecha de corte del estudio (mayo 31 de 1972) habían completado 1.448 meses-calendario con el programa, correspondientes a 1.557 intervalos (ciclos) menstruales. Hemos preferido llamar intervalos a los espacios intermenstruales mejor que ciclos, debido a sus variables características de duración. El cuadro No. 1, muestra la relación entre el número de mujeres, meses cumplidos de tratamiento e intervalos.

El grupo total de mujeres había venido practicando anticoncepción previamente, 111 por más de tres meses, y 65 por menos de tres meses, con el d-Norgestrel en microdosis de 30 microgramos en toma diaria y continua.

Todas eran mujeres en edad reproductiva, la mayoría (90.8%) por debajo de los 35 años (Cuadro No. 2)

CUADRO No. 1

NUMERO DE MUJERES POR MESES TRATADAS E INTERVALOS

<i>Mes</i>	<i>No. Mujeres</i>	<i>Total de Meses</i>	<i>Intervalos Correspond.</i>
1	13	13	17
2	6	12	15
3	12	36	35
4	7	28	29
5	3	15	14
6	6	36	47
7	12	84	92
8	23	184	190
8	23	184	190
9	5	45	52
10	22	220	225
11	29	319	330
12	38	456	471
TOTAL	176	1.448	1.517

y de fertilidad comprobada (Cuadro No. 3).

Al comenzar el programa las mujeres fueron instruidas de cómo tomar el preparado post-coito (d-Norgestrel 400 mgr.) dentro de la hora siguiente a cada relación sexual y se

las proveyó de un carnet en donde diariamente debían anotar las relaciones sexuales, las tabletas tomadas, el sangrado, etc. Si el acto sexual se repetía más de una vez en el día, debían tomar de nuevo la píldora, si el nuevo coito había tenido lugar más

CUADRO No. 2

EDADES

Hasta	20	Años	8	4.5 %	} 90.80 %
	21	— 25	45	25.5 %	
	26	— 30	55	32.3 %	
	31	— 35	52	29.5 %	
	36	— 40	16	9.2 %	

CUADRO No. 3

NUMERO DE PARTOS PREVIOS	NUMERO DE PACIENTES	NUMERO DE ABORTOS PREVIOS	NUMERO DE PACIENTES
De 0 — 2	51	0	100
” 3 — 5	79	1	41
” 6 — 8	39	2	21
” 9 y +	7	3	14
	176		176

de tres horas después del anterior. Posteriormente, recibieron control clínico mensual.

## RESULTADOS

### *Abandonos:*

20 mujeres (11.3%) abandonaron el tratamiento después de un número variado de meses, entre 1 a 5. Ninguna lo hizo por indicación médica o efectos secundarios conocidos, ya que fueron pérdidas de vista. Una de ellas se cambió a anticoncepción combinada oral de rutina, por tener una frecuencia de más de 25 coitos por mes a través de varios meses.

### *Efectos Secundarios no Menstruales:*

La frecuencia de efectos secundarios fue realmente baja.

Sólo una paciente se quejó de cefaleas severas repetidas y sólo una

anotó que la libido había aumentado. Del resto se presentaron únicamente molestias ocasionales, así: cefaleas 5 pacientes; dolores abdominales 5 pacientes; nerviosismo 3 pacientes; mareos 2 pacientes; y náuseas, cloasma, acné y alopecia 1 de cada una. En cuanto al peso, siete pacientes mostraron variaciones de peso mayores o menores de 2 Kg.; cuatro aumentaron 4 Kg.; dos 3 Kg.; y una bajó 3 Kg. No ocurrió ningún caso de tromboflebitis, ictericia, u otros trastornos severos. Tampoco hubo diferencias o alteraciones significativas de la tensión arterial en ninguna de las mujeres durante el tratamiento.

### *Efectos sobre el Sangrado Menstrual: Ciclo o Intervalo Menstrual*

Sobre los 1.517 intervalos entre sangrado y sangrado hubo 530 (34.9%) que pueden considerarse

## CUADRO No. 4

EFFECTOS SECUNDARIOS NO MENSTRUALES

(176 Pacientes)

Cefaleas	6	(1 severa)	3.4 %
Dolor abdominal	5		2.8 %
Nerviosismo	3		1.7 %
Mareos	2		1.1 %
Náusea	1		0.5 %
Cloasma	1		0.5 %
Acné	1		0.5 %
Alopecia	1		0.5 %
Líbido	1	(aumento)	0.5 %
Peso	7	( 6 — 1 )	3.9 %

eumenorreicos entre 26 y 35 días. Polimenorreas entre 20 y 25 días: 339 (22.3%) y micropolimenorreas por debajo de 20 días: 372 (24.6%), estas últimas pudieran llamarse hemorragias intermedias, pero por la duración del sangrado similar a las otras, no es posible diferenciar cuál puede ser una hemorragia intermedia o un sangrado menstrual. Oligomenorreas entre 36 y 45 días se presentaron: 133 (8.8%). Amenorreas cortas de 46 a 60 días: 84 (5.5%) y amenorreas de más de 60 días: 59 (3.9%).

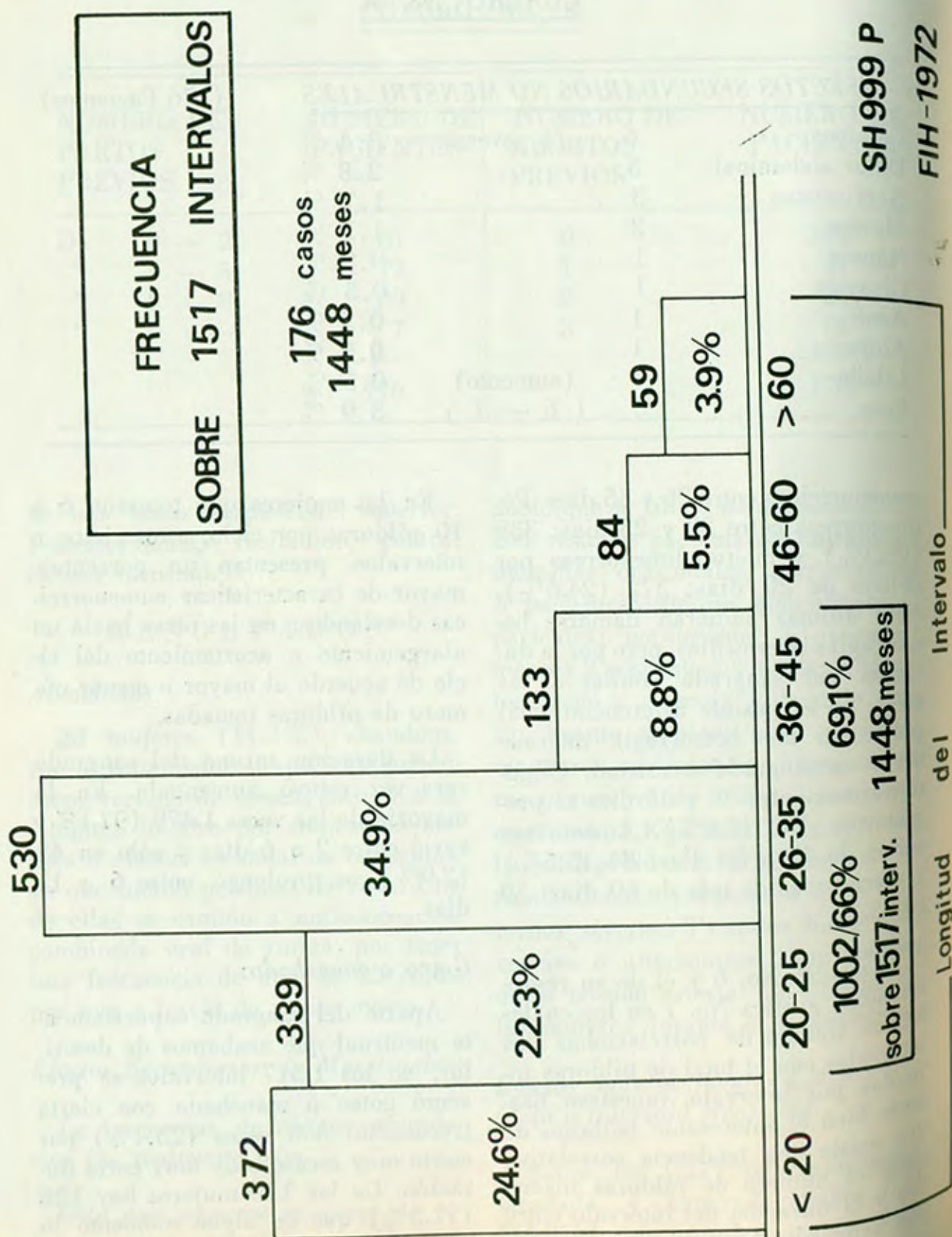
El cuadro No. 6 y el de su representación gráfica No. 7 en los cuales hemos tratado de correlacionar los intervalos con el total de píldoras tomadas por intervalo, muestran bastante bien el interesante hallazgo de que existe una tendencia correlativa entre el número de píldoras ingeridas y la duración del intervalo entre dos sangrados.

En las mujeres que tomaron 6 a 10 píldoras por ciclo, estos ciclos o intervalos, presentan un porcentaje mayor de características eumenorreicas desviándose en las otras hacia un alargamiento o acortamiento del ciclo de acuerdo al mayor o menor número de píldoras tomadas.

La duración misma del sangrado rara vez estuvo aumentada. En la mayoría de las veces 1.479 (97.1%) varió entre 2 a 6 días y sólo en 43 (2.9%) se prolongó entre 6 a 11 días.

*Goteo o manchado:*

Aparte del sangrado supuestamente menstrual que acabamos de describir, en los 1.517 intervalos se presentó goteo o manchado con cierta frecuencia: 355 veces (23.4%) por cierto muy escaso o de muy corta duración. De las 176 mujeres hay 126 (71.5%) que en algún momento lo hicieron.



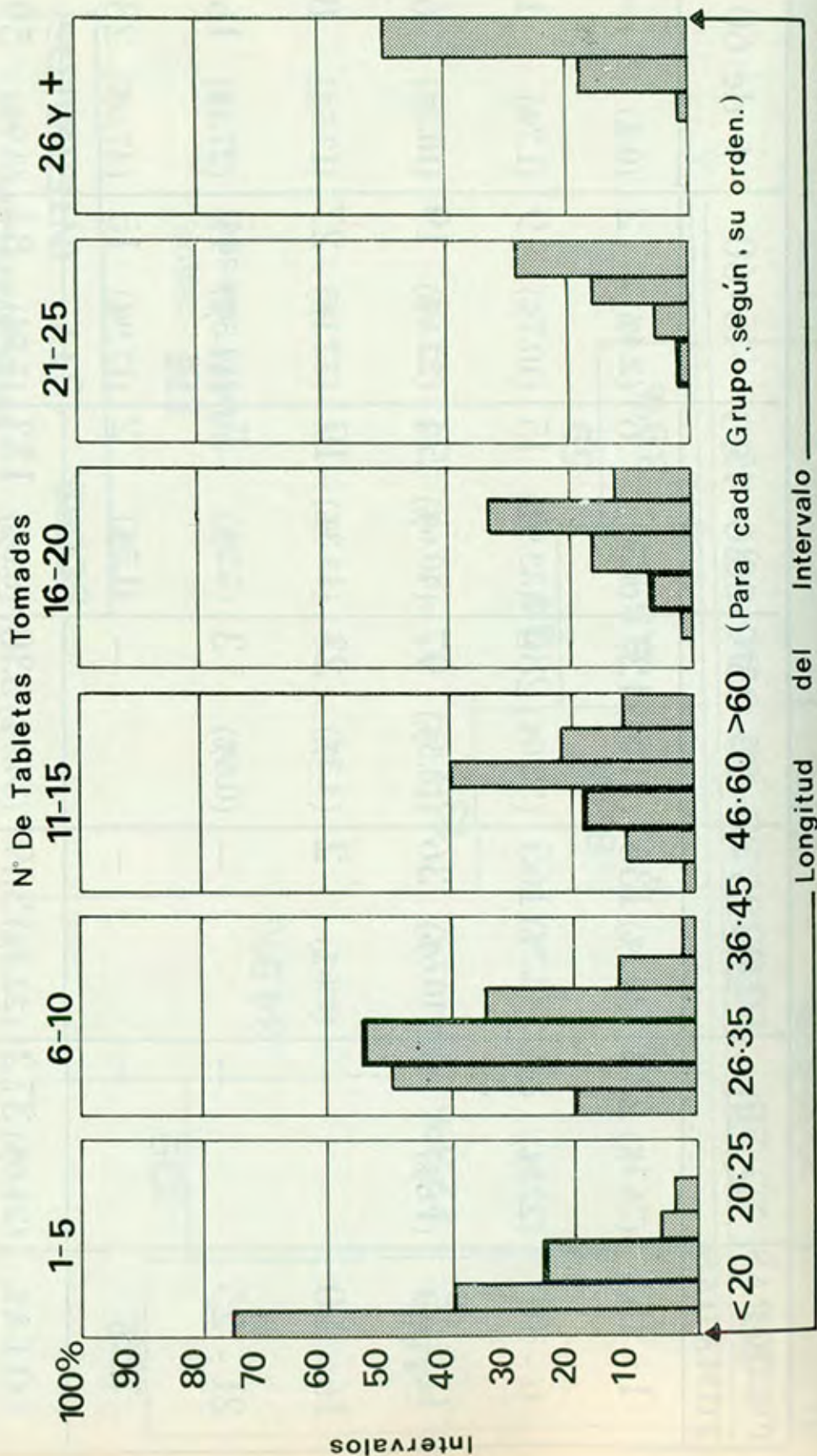
# RELACION ENTRE PILDORAS TOMADAS E INTERVALOS

PILDORAS TOMADAS	< 20	20-25	26-35	36-45	46-60	+ de 60
1 - 15	283 (76.1%)	136 (40.1%)	127 (24.0%)	6 (4.5%)	2 (2.4%)	— (0.%)
6 - 10	83 (22.3%)	165 (48.7%)	280 (52.8%)	45 (33.9%)	9 (10.7%)	1 (1.7%)
11 - 15	6 (1.6%)	36 (10.6%)	97 (18.3%)	54 (40.6%)	19 (22.6%)	6 (10.2%)
16 - 20	—	2 (0.6%)	23 (4.3%)	19 (14.3%)	27 (32.1%)	8 (13.5%)
21 - 25	—	—	3 (0.6%)	7 (5.2%)	12 (14.3%)	16 (27.1%)
26	—	—	—	2 (1.5%)	15 (17.9%)	28 (47.5%)
TOTAL	372 (24.6%)	339 (22.3%)	530 (34.9%)	133 (8.8%)	84 (5.5%)	59 (3.9%)

SH 999 P

FIH - 1972

## RELACION ENTRE PILDORAS TOMADAS E INTERVALOS

SH 999 P  
FIH-1972

Si a estas 355 ocasiones de goteo, agregamos los 372 sangrados o hemorragias intermedias de menos de 20 días que hemos mencionado previamente, hallamos que 727 (47.9%) o sea casi la mitad de los ciclos o intervalos presentaron alguna irregularidad así fuera pequeña.

*Amenorreas largas:*

Sobre el grupo de 176 mujeres

hay 42 (23.8%) que en algún momento hicieron amenorreas de más de 60 días. En 8 de estas pacientes la duración de la amenorrea persistió más de 90 días. Analizando un poco más el total de píldoras ingeridas en los intervalos amenorreicos de estas 8 pacientes, encontramos lo siguiente:

	35	Píldoras en un intervalo de	92	Días
	37	" " " "	109	"
	40	" " " "	111	"
	74	" " " "	127	"
	58	" " " "	121	"
	42	" " " "	101	"
	62	" " " "	130	"
	64	" " " "	120	"
<b>TOTAL:</b>	<hr/> 412	" " " "	<hr/> 911	"

Es decir, en 911 días tomaron 412 píldoras lo que implica en promedio una píldora cada 2.2 días manteniendo así un nivel hormonal permanente que probablemente no permite el sangrado.

*Relaciones Sexuales y Píldora:*

Durante el tiempo del estudio se sucedieron un total de 13.115 relaciones sexuales (13.061 relaciones con ingesta de píldora, más 54 sin ingesta u omisiones) lo que indica un promedio de 9.0 relaciones por mes en las 176 pacientes sobre 1.448 meses. No obstante, este promedio no refleja la realidad. La frecuencia de relaciones sexuales por paciente varía entre 0 ó 1 hasta 26 y más por

mes. Como es obvio, esta frecuencia irregular es individual y de acuerdo con la época. Hay mujeres que pasan varias semanas sin relaciones sexuales, y en otras, las tienen diariamente. Inclusive hay 71 repeticiones en 23 mujeres, de las cuales 1 en 16 oportunidades diferentes, por lo general orientadas hacia los fines de semana.

En la gran mayoría de las veces (12.901 = 98.7%) las mujeres tomaron la píldora dentro de la hora siguiente al coito, de acuerdo con las instrucciones dadas y sólo en pocas veces (160 = 1.3%) entre 2 y 3 horas después. Hubo 54 omisiones, de ellas 7 en la mitad del ciclo, ninguna de las cuales resultó en embarazo.

De las 13.060 relaciones sexuales con ingesta de píldora, 2.015 se sucedieron en la mitad del ciclo, considerando este midciclo del 11 al 17 día; 4 de éstas resultaron en embarazo, lo que indicaría que el 0.19% de las píldoras tomadas en la mitad del ciclo fallaron en su efecto anti-conceptivo.

#### *Aceptación:*

Como este grupo de mujeres estaba acostumbrado a tomar diariamente una píldora como anticonceptivo, lo que les daba una cierta sensación de seguridad, en algunas de ellas hubo reticencia, en cambiar hacia un producto que sólo necesitaban tomar con ocasión del coito y expresaron un cierto temor o inseguridad por ello. Sin embargo, la aceptación del producto fue en general bastante buena. Es interesante anotar que en algunos casos el marido era el encargado de controlar y suministrar la píldora y en otros, él llevaba el control del carnet de apuntes, sugiriendo tal vez, un subconsciente temor a infidelidades.

### E M B A R A Z O S

Seis mujeres quedaron embarazadas durante el tiempo del ensayo a pesar de la píldora post-coito. En ninguna de ellas hubo omisión en la toma del producto en el ciclo en que se produjo el embarazo, aunque una, en ocasiones anteriores había omitido. La tasa de "embarazos por cien años-mujer" sería entonces de 4.9 ó 5.1 según la calculemos sobre los

1.517 intervalos, o sobre los 1.448 meses tratados y teniendo en consideración que una mujer abortó y que las otras 5 probablemente llegarán a término.

*El resumen de estos casos es el siguiente:*

*Hria. Clín. No. 509: M.R. de P. 20 años.- Grav. II para II.- Ciclos previos regulares 30 x 8.- Ultimo parto: marzo 10/71. Iniciación píldora post-coito, mayo 15/71.- Once ciclos (intervalos) con toma de 5 a 13 píldoras en algunos con retardos de 2 - 3 horas.- En el ciclo 12o.: último período menstrual, febrero 4/72, tiene relaciones el 8o. y el 15o. día del ciclo, fecha probable de iniciación del embarazo, luego confirmado por clínica y laboratorio. Las otras relaciones en este ciclo son el 20 - 29 - 31 y más días del ciclo. No hubo omisión ni retraso en la toma de la píldora en el ciclo en que quedó embarazada.*

*Hria. Clín. No. 511: M.J.M. de P. 23 años.- Grav. II para II.- Ciclos previos regulares 31 x 3.- Ultimo parto: diciembre 21/70.- Iniciación píldora post-coito, mayo 18/71. Ocho ciclos (intervalos) con toma de 5 a 11 píldoras.- En el ciclo 9o.: último período menstrual, noviembre 3/71, sólo tiene relaciones el 26 - 27 - 28 - 29 y más días del ciclo, fecha posible de iniciación del embarazo, luego confirmado por clínica y laboratorio. No hubo omisión o retraso en la toma de la píldora en el ciclo en que quedó embarazada.*

*Hria. Clín. No. 533: M.E.C. de V.- 31 años.- Grav. II para II.- Ciclos previos regulares 27 x 3.- Ultimo parto: agosto 28/66.- Iniciación píldora post-coito, junio 2/71.- Ocho ciclos (intervalos) con toma de 2 a 5 píldoras, en la mayoría con varias relaciones por sesión y en 1 ó 2 veces omisión en la toma de la píldora.- En el ciclo 9o.: último período menstrual, enero 10/72, tiene relaciones (varias por sesión) el 9 - 21 día del ciclo, fecha probable de iniciación del embarazo, luego confirmado por clínica y laboratorio. Las otras relaciones en este ciclo corresponden al 3 - 22 y más días del ciclo. No hubo omisión ni retraso en la toma de la píldora en el ciclo en que quedó embarazada.*

*Hria. Clín. No. 565: C.B. de S.- 37 años.- Grav. X para IX. Ciclos previos regulares 26 x 7.- Ultimo parto: febrero 17/68.- Iniciación píldora post-coito, junio 16/71.- Tres ciclos con toma de 2 a 3 píldoras.- En el ciclo 4o.: último período menstrual, julio 28/71, relaciones el 16o. día del ciclo, fecha probable de iniciación del embarazo, confirmado luego por clínica y laboratorio, las otras relaciones en este ciclo son 25 - 27 y más días del ciclo. No hubo omisión ni retraso en la toma de la píldora en el ciclo en que quedó embarazada.- La paciente aborta en octubre 18/71.- Se le abre nueva historia clínica y se le ofrece tratamiento con píldora post-coito que rechaza.*

*Hria. Clín. No. 619: M.V. de P.- 22 años.- Grav. I para I.- Ciclos pre-*

*vios regulares 30 x 3.- Ultimo parto: abril 20/71.- Iniciación píldora post-coito, agosto 12/71, un solo ciclo (intervalo) de 12 días con toma de 5 píldoras. En el ciclo 2o.: último período menstrual, agosto 22/71, tiene relaciones el 12 - 13 - 14 días de este ciclo, fecha probable de iniciación del embarazo, confirmado luego por clínica y laboratorio. No hubo omisión ni retraso en la toma de la píldora en el ciclo en que quedó embarazada.*

*Hria. Clín. No. 624: B. H. de G.- 20 años.- Grav. III para II.- Ciclos previos regulares 30 x 4.- Ultimo parto: mayo 24/71.- Iniciación píldora post-coito, agosto 13/71. Dos ciclos con toma de 2 a 4 píldoras.- En el ciclo 3o.: último período menstrual, octubre 10/71, relaciones el 11o. día del ciclo, fecha probable iniciación del embarazo, confirmado por clínica y laboratorio. Las otras relaciones en este ciclo son 21 y más días del ciclo. No hubo omisión ni retraso en la toma de la píldora en el ciclo en que quedó embarazada.*

### COMENTARIO

Como ha sido tantas veces reconocida la píldora post-coito ideal que pueda ser usada en forma rutinaria y no de manera ocasional aún falta por descubrirse.

El producto motivo de este informe (d-Norgestrel 400 mgr) presenta indudables beneficios por su buena aceptación, por las ventajas en la toma en el inmediato post-coito lo que implica un mínimo de omisiones y por

la casi ausencia de efectos secundarios no menstruales. A pesar de ello, la esperanzada hipótesis inicial de que el preparado por su baja y discontinua dosis, pudiera ejercer su acción únicamente sobre los mecanismos cervicales o de ascenso del espermatozoide sin mayores efectos sobre el sangrado menstrual no se ha cumplido. Los hallazgos presentados muestran una alta incidencia de disrupciones e irregularidad menstrual. Es más, como es lógico pensarlo, cuando la mujer tiene una frecuencia baja de relaciones y por lo tanto toma un número escaso de píldoras, sobre todo si lo hace en las épocas tempranas del ciclo, el preparado actúa simplemente como un inductor del sangrado produciendo poli o micropolimenorreas. En cambio, cuando las tomas son más numerosas y en alguna forma periódicas, el progestágeno, probablemente mantiene un cierto nivel llegando a constituir prácticamente un pseudoembarazo similar al utilizado clásicamente en el tratamiento de algunas afecciones ginecológicas.

Por otra parte, aunque la efectividad en uso del preparado post-coito estudiado, con una tasa de falla de 4.9 embarazos por cien años-mujer,

aún permite incluirlo dentro de lo que Tietze (9) llama "grupo II métodos altamente efectivos"; tasa de fallas aproximadamente el doble de la de los artefactos intrauterinos usuales y aproximadamente también una tercera parte de la del diafragma y el condón; su comparación con los anticonceptivos orales usuales se presenta en desventaja cuatro veces mayor.

### RESUMEN

Se presenta el estudio clínico de un progestágeno: el d-Norgestrel, como anticonceptivo a la dosis de 400 microgramos, suministrado en forma de píldora post-coito a 176 mujeres sobre un total de 1.448 meses-calendario, correspondiente a 1.557 intervalos (ciclos) menstruales. La buena aceptación, la toma post-coito que implica un mínimo de omisiones y la virtual ausencia de efectos secundarios, son ventajas del preparado. En cambio, las irregularidades menstruales como polimenorreas u oligomenorreas de acuerdo al número de píldoras tomadas y la tasa de fallas de 4.9 embarazos por cien años-mujer, aunque aún permite incluirlo en el "grupo II métodos altamente efectivos", constituyen desventajas notorias.

---

Agradecemos el suministro del compuesto y la ayuda financiera prestada por la casa Shering A. G. Berlin/Bergkamne para la ejecución de este trabajo.

Agradecemos también la colaboración prestada por el Dr. Jaime Ramírez, Síndico de la Fundación para Investigaciones Hormonales y de la Trabajadora Social Señorita Elvira Parra.

**BIBLIOGRAFIA**

1. CHANG, M.C. *Fertil & Steril* 15: 97 1964.
2. EMMENS C.N. Post Coital Contraception. *Br. Med. Bull.* Vol. 26, No. 1, pág. 46, Jan. 1970.
3. KAR A. B., SETTY B. S., Y KAMBOJ V. P., Post Coital Contraception by topical application of some steroidal and nonsteroidal agents. *Am J. Obste & Gynec.* 102: 306 Sept.
4. KESSERU E., Influence of various Hormonal Contraceptives on sperm migration in vivo - *Fertil & Steril.* Vol. 22 No. 9, Sept. /71.
5. KUCHERA L. K., Post Coital Contraception with Diethylestilbestrol, *J. A. M. A.* 218: 562.
6. LOPEZ-ESCOBAR G., WILLOMITZER H., RAMIREZ, J., CASTILLO J. D., Administración continua de 30 microgramos de d-Norgestrel como anticonceptivo en 340 mujeres durante 4.481 ciclos. *Rev. Soc. Col. Endocrinol.* Vol. VIII No. 1 pág. 51, Dic./70.
7. MORRIS J. McL. y VAN WAGENEN G. Post Coital Oral Contraception. *Advances in Planned Parenthood* Vol. IV, Excerpta Medica Foundation. Amsterdam 1969, pág., 125.
8. PINCUS G., *Control of Fertility*, Academic Press, Inc. N. y. 1965. MORRIS J. McL. y VAN WAGENEN G., Compounds interfering with ovum implantation and development. III Role of strogens. *Am. J. Obst, & Gynec.* 96: 804, 1966.
9. TIETZE Ch., *Efectiveness of contraceptive methods Control of human fertility.* Pág. 304 - Diczfaluzi and Borel Ed. John Wiley and Sons. N. Y. 1971.