



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Informe para el Tribunal Constitucional sobre los aspectos científicos y éticos del uso del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia

Resumen

Las normas de regulación de la fertilidad, propuestas en el documento del Ministerio de Salud de Chile, plantean diversos problemas biomédicos en el contexto de una cierta visión de la procreación humana, de la sexualidad y de la familia. Hay serias objeciones desde una antropología que respeta la naturaleza personal de la mujer y del hombre, especialmente en el riesgo que existe en la promoción de métodos que podrían afectar la vida de seres humanos inocentes en sus etapas iniciales de desarrollo. Del análisis de la literatura se ha concluido que existen antecedentes científicos importantes, que se analizan en este documento, y que indicarían que el uso de la llamada “píldora del día después” podría estar poniendo en riesgo la vida del embrión humano preimplantacional.

palabras clave: embrión humano; píldora; ovulación; fecundación; aborto.

Fertility regulation rules, proposed by the Chilean Health Ministry, involve several biomedical problems within the context of a given view point of human procreation, human sexuality and family. There are serious objection from an anthropology that respects the personal nature of woman and man, particularly in the danger that the life and survival of preimplantational human embryo could be affected by such methods. From an exhaustive analysis of the scientific literature, that are discussed in this document, it was concluded that the so called “emergency contraception pill” could be jeopardizing the life and survival of the preimplantation human embryo.

Key words: human embryo; plan B; ovulation; fertilization; abortion.

La Pontificia Universidad Católica de Chile envía al Excmo. Tribunal Constitucional el presente Informe en la forma de un téngase presente referente

* Patricio Ventura-Juncá T., Profesor Titular de Pediatría y Bioética UC.; Carlos Williamson B., Prorector Pontificia Universidad Católica de Chile; Gonzalo Grebe B., ex Decano Facultad de Medicina UC; Ignacio Sánchez D., Decano Facultad de Medicina UC; Enrique Oyarzún E., Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología UC; Paulina Taboada R., Directora Centro de Bioética UC; Claudio Barros R., Profesor Titular de Embriología UC; Manuel Santos A., Profesor Titular de Genética UC; Ricardo Moreno M., Profesor de Embriología UC; Mauricio Besio R., Profesor de Obstetricia y Ginecología y de Bioética UC.

al requerimiento de inconstitucionalidad formulado por don José Antonio Kast y otros, en contra del Decreto Supremo N° 48 de 2007 del Ministerio de Salud.

Este se refiere a los aspectos científicos y éticos involucrados en la aprobación y distribución del levonorgestrel utilizado como anticonceptivo de emergencia (LNG AE).

La rectoría de la Universidad convocó a un grupo de médicos, biólogos y juristas de reconocida competencia para evaluar las afirmaciones científicas, de salud pública y las implicaciones éticas y jurídicas que se derivan de las disposiciones de dicho decreto en relación con el LNG AE. La más relevante, y que ha sido objeto de debate público, es el posible riesgo que su uso tiene para la vida del embrión humano en sus primeras etapas de vida, el cual se contrapone a nuestro ordenamiento jurídico que protege la vida del que está por nacer desde el momento de la concepción. De especial importancia es tratar de comprender y evaluar las diferencias de interpretación sobre los hechos empíricos disponibles en cuanto al posible efecto abortivo de este fármaco. Nuestra Universidad tiene una responsabilidad frente a la sociedad y a los tribunales de aportar una reflexión consistente en un tema que aborda aspectos que le son de su competencia en las áreas de la biología y la medicina que ayuden a esclarecer las discrepancias surgidas sobre este tema.

Informe

1. Introducción

Las normas de regulación de la fertilidad plantean diversos problemas biomédicos que son enfocados en el documento del MINSAL en el contexto de una cierta visión de la procreación humana, de la sexualidad y de la familia, lo que en último término implica una determinada concepción del ser humano, de sus derechos, del sentido de la vida y de la felicidad. Es importante tener este antecedente para comprender los debates científicos y éticos que ha suscitado el uso del LNG como anticonceptivo de emergencia (LNG AE). Y de especial relevancia es la posición de los científicos que investigan en la anticoncepción de emergencia sobre el derecho a la vida del ser humano en las primeras etapas de desarrollo

La opinión pública queda a veces confundida y desconcertada por afirmaciones contradictorias de científicos destacados sobre el posible efecto abortivo de este fármaco. Uno de los objetivos de este informe es ayudar al Excmo. Tribunal a comprender por qué se han producido estas diferencias.

2. Finalidad de la anticoncepción de emergencia

El llamado “embarazo no deseado” y el aborto provocado son problemas mayores que implican aspectos antropológicos, éticos, sociales y de Salud Pública. La investigación en los llamados anticonceptivos de emergencia ha sido hecha con la finalidad de encontrar fármacos que ingeridos después de una relación sexual potencialmente fecundante, la que es habitualmente denominada como “no protegida”, reduzcan la probabilidad de embarazo. De esta forma se esperaba disminuir el número de embarazos no deseados y el aborto. El término anticoncepción de emergencia es inexacto e induce a error, ya que éstos pueden actuar no solo como anticonceptivos sino que también interfiriendo con la implantación del embrión, es decir, provocando un aborto precoz¹. Los ACE, a diferencia de los anticonceptivos regulares, son usados después de la

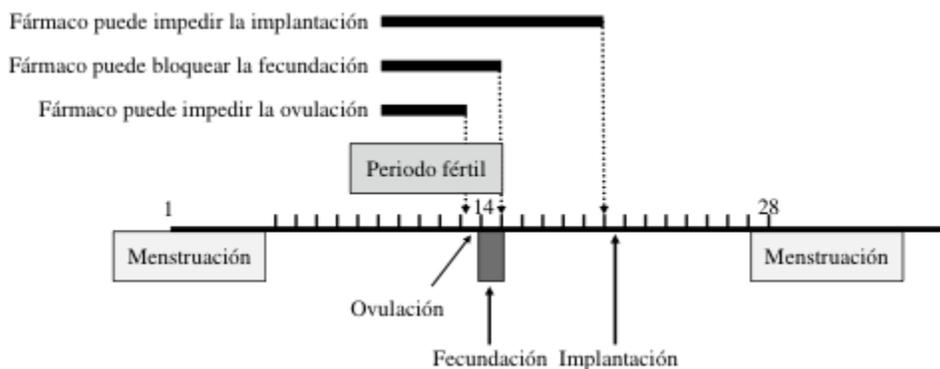
relación sexual y es por eso que en su mecanismo de acción debe ser considerado el efecto interceptivo o antiimplantatorio (Figura 1). El LNG ACE es uno de los más usados y fue introducido en Chile en marzo del 2001. Este se utiliza en dos dosis de 0,75 mg separadas por 12 horas o en una sola dosis de 1,5 mg.

Concordante con lo que se observa en la Figura 1, todos los investigadores coinciden en que los anticonceptivos de emergencia pueden disminuir la probabilidad de embarazo a través de tres mecanismos:

- Impidiendo la ovulación
- Impidiendo que los espermatozoides fecunden el óvulo
- Impidiendo la implantación

Y también concuerdan en que el mecanismo de acción involucrado depende del período del ciclo menstrual en que se ingieren, lo que está ilustrado en la Figura 1^{2, 3, 4}.

Figura 1



El mecanismo de acción de los anticonceptivos de emergencia depende del período del ciclo menstrual en que son ingeridos
Adaptado de H von Hertzen and PA van Look. *Fam Plann Perspect.* 1996 Mar-Apr; 28(2): 52-7, 88.

Para que los ACE tengan una alta eficacia en reducir la probabilidad de embarazo, los científicos han buscado aquellos que tengan, además de una acción anticonceptiva, un efecto interceptivo (Figura 1). A este respecto es muy esclarecedor el artículo “Investigaciones en nuevos métodos en anticoncepción de emergencia” escrito por dos de los principales investigadores en esta área. Ellos comprueban que para lograr una alta efectividad en la ACE no basta que los fármacos buscados tengan solo un efecto anticonceptivo, sea bloqueando la ovulación o la fecundación, sino que “deben necesariamente actuar de manera «interceptiva», esto significa ser capaz de interferir con los eventos fisiológicos que ocurren después de la fecundación - actuando sobre el período precoz de desarrollo embrionario previo a la implantación”⁵. Uno de los

fármacos prometedores citado en el artículo es el LNG. En el trasfondo de estas investigaciones hay una visión antropológica que excluye al embrión preimplantado del derecho inalienable a la vida, ya que uno de los efectos directamente buscados es impedir su implantación. Por esta razón, para los que participan en este informe, es éticamente inadmisibles promover o participar en investigaciones que en su intención y finalidad atentan contra la vida del ser humano.

3. Requisitos para la aprobación de un fármaco. El caso del LNG AE

Los organismos responsables de su aprobación estudian diversos aspectos del medicamento solicitado, que no es del caso de detallar. Pero hay dos objetivos fundamentales que estos organismos deben garantizar y que tienen una relevancia ética:

El beneficio o efectividad del fármaco, que en la mayoría de las veces se refiere a la prevención o tratamiento de una enfermedad.

Y la seguridad de su uso, precisando que sus efectos adversos no sean graves y que en todo caso no superen el eventual beneficio.

Para comprobar esto, ellos realizan un análisis crítico de la información científica existente, con una secuencia bien establecida (Figura 2).

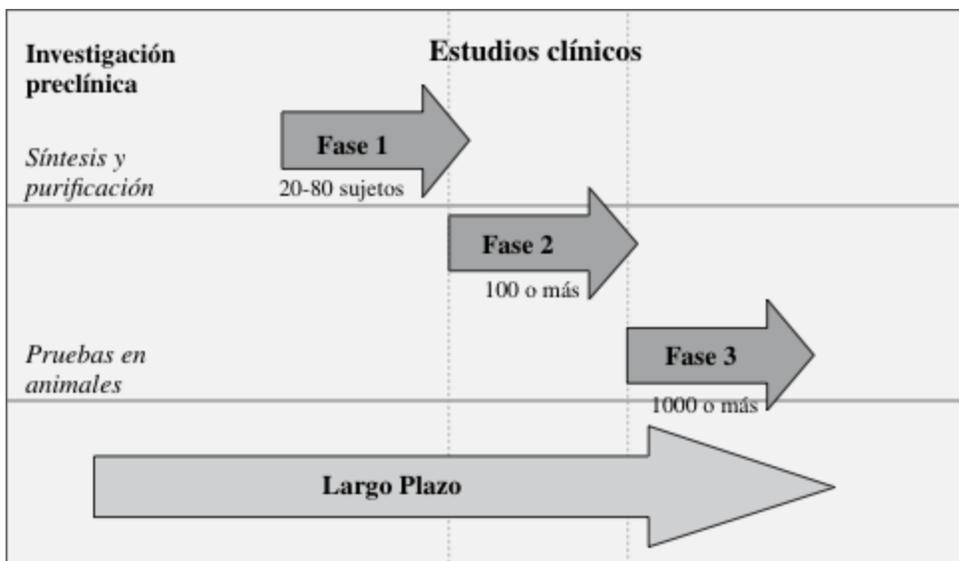
Se exigen primero estudios preclínicos en animales, que son fundamentales para descartar graves efectos adversos. Si estos dan seguridad, se procede a realizar investigaciones en seres humanos de complejidad progresiva y con un número adecuado de pacientes, que cumplan con las exigencias metodológicas que se requieren para alcanzar una evidencia científica sólida. Una situación especial se da en fármacos o medicamentos que se administran a mujeres embarazadas o en riesgo de estarlo. En estos casos se debe garantizar que sean seguros también para el embrión o feto.

Como el LNG se administra después de un coito potencialmente fecundante, los efectos de este deberían haberse estudiado tanto para la mujer como en el embrión, ya que hay dos seres humanos que pueden ser potencialmente dañados. La eficacia y los efectos adversos del LNG fueron estudiados solo en la madre. Los efectos sobre el embrión antes de la implantación eran irrelevantes dado que uno de los objetivos de estos fármacos era que si se producía la fecundación se impidiera la implantación de este en el útero.

Hay numerosos estudios realizados para evaluar la eficacia del LNG AE en disminuir la probabilidad de embarazo después de un coito potencialmente fecun

Figura 2

El riguroso proceso para evaluar los efectos de un fármaco



Secuencia de estudios para probar la eficacia y seguridad de un fármaco. Se comienza con estudios en animales y luego en la medida que estos prueban ser seguros se continúa con estudios en humanos con un número creciente de sujetos que permite llegar a una evidencia científica sólida (fase 1; fase 2 y fase 3). Adaptado de: U.S. Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research.

<http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.htm>

dante (no protegido) y respecto a sus efectos adversos. La eficacia comunicada en los principales estudios sobre el LNG ACE es la siguiente^{6, 7, 8, 9, 10}:

Referencia	Eficacia comunicada en disminuir la probabilidad de embarazo
1. Ho P. C., Kwan M. S. Hum Reproduction 1993; 8: 389-92.	60%
2. WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352: 428-33	85%
3. Von Hertzen H. et al. 2002 Lancet 360, 1803-1810 Reported efficacy:	80%
4. Hamoda H. et al. Obstet Gynecol 2004; 104: 1307-13	64%
5. Wai Ngai S. et al. Hum Reprod 2005 Jan; 20(1): 307-3	72-75%

La eficacia es mayor mientras menor el intervalo entre la relación sexual y la ingestión del LNG ACE. Los principales efectos adversos agudos encontrados han sido: cefalea, vértigos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y sangramiento vaginal. En uno de los estudios se comunicó un 16% de sangramiento en las mujeres que recibieron LNG. Este es un dato importante pues esta sangre proviene del endometrio.

Respecto a efectos a mediano y largo plazo, no hay estudios al respecto. Estos sería importante hacerlos especialmente cuando hoy se sabe que adolescentes están tomando el fármaco varias veces y no se sabe si esto puede alterar su equilibrio hormonal.

4. Mecanismos de acción del ING AE

Estos fueron muy poco estudiados antes del año 2001. Solo existía el consenso de que los mecanismos involucrados debían considerar el bloqueo de la ovulación, de la fecundación y de la implantación. Una de las razones que motivó el estudio de ellos fue el que muchas mujeres rehusaban su uso por razones éticas, al ser informadas que uno de los posibles efectos del fármaco era bloquear la implantación. A ello se unió el hecho de que algunos países en que la legislación protege la vida del ser humano desde su inicio en el momento de la concepción no aprobaron el uso del fármaco. La Organización Mundial de la Salud expresa al respecto: “Es por eso importante clarificar cómo funcionan los anticonceptivos de emergencia de manera que las mujeres puedan decidir si estos métodos son aceptables para ellas”¹¹.

a. Efectos del ING AE sobre la ovulación. Hay varios estudios que muestran que el LNG administrado en el período folicular (antes que ocurra la ovulación) puede interferir con que ella se produzca. Su eficacia depende de la proximidad temporal entre la ingestión del LN y el día de la ovulación. Mientras más cercana a la ovulación en la ingestión del fármaco, menores son las posibilidades de que la ovulación sea bloqueada. Dependiendo de esto, los diversos estudios comunican que la ovulación puede ser bloqueada en un 42% a 100 de los casos^{12, 13, 14, 15}.

b. Efectos del ING AE sobre los espermatozoides. Este mecanismo es difícil de estudiar y hay pocos estudios realizados al respecto^{16, 17, 18}. Hay evidencia de que la administración del LNG 3 a 10 horas posteriores a la relación sexual aumenta la viscosidad del mucus cervical impidiendo el paso de los espermatozoides hacia las trompas. Estudios *in vitro* no han demostrado que este tenga ningún efecto sobre la movilidad de los espermatozoides o en la reacción acrosómica. De acuerdo a los investigadores, el hecho de que los espermatozoides lleguen a las trompas de Falopio pocos minutos u horas después de la relación sexual hace muy poco probable que este mecanismo juegue un rol importante en la eficacia del LNG especialmente si la píldora es tomada 12 horas después de la relación sexual¹⁹.

5. Efectos del LNG sobre la implantación

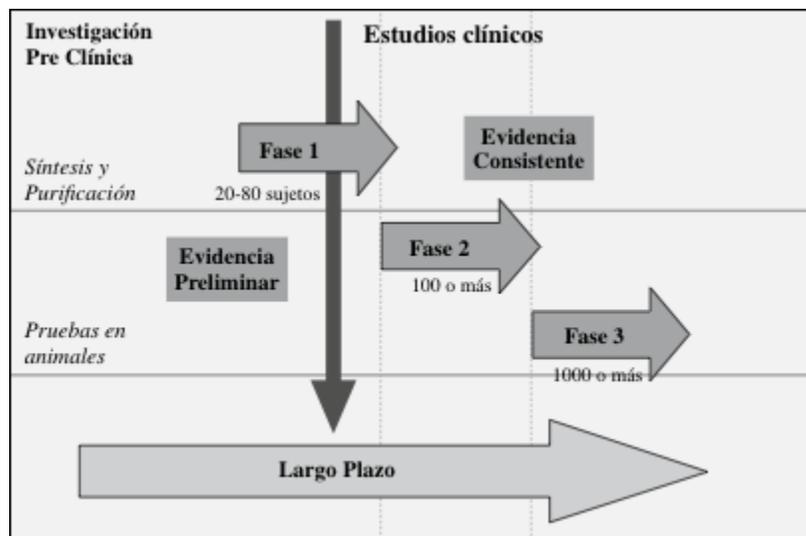
Este es el aspecto más debatido. Esto se debe en gran parte a que los estudios proporcionan diferentes niveles de evidencia científica que requieren ser claramente identificados de acuerdo con los cánones establecidos por la medicina basada en evidencias. Los estudios para evaluar los efectos de un fármaco tienen para esto una secuencia de estudios claramente establecida en cuanto al nivel de evidencia que aporta cada tipo de investigación.

a. Evidencia preliminar e indirecta

Gran parte de la información proporcionada al público asegurando que el LNG no altera la implantación proviene de este tipo de evidencia. Por esta razón, aunque esta debe ser considerada solo como una información preliminar haremos un breve comentario de los principales estudios realizados.

- **Estudios en animales:** Dos estudios efectuados en ratones y primates muestran que el LNG no tiene ningún efecto como anticonceptivo postcoital, administrado dentro de las 24 horas después del coito^{20, 21}. El número de animales preñados fue el mismo en los animales tratados con LNG y en los controles, lo que lleva necesariamente a concluir que en estas especies y administrado en estas condiciones el LNG no bloquea la ovulación, la

Figura 3
El riguroso proceso para evaluar los efectos de un fármaco



Secuencia de estudios para probar la eficacia y seguridad de un fármaco. La flecha separa los estudios que aportan evidencia preliminar de aquellos que aportan

una evidencia consistente.

Adaptado de: U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research <http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.htm>

fecundación ni la implantación. Para bloquear la ovulación en estos animales es necesario administrar el LNG en la fase folicular antes de que ocurra el coito, el cual normalmente se produce cercano a la ovulación en el período de celo de la hembra. Respecto a las limitaciones de estos estudios, son los mismos autores (entre ellos el grupo del Dr. H. Croxatto) de los artículos los que advierten que la extrapolación de los resultados de estudios animales a humanos tiene considerables limitaciones. A esto se agrega la experiencia de la Food and Drug Administration (FDA) que muestra que de cinco fármacos que pasan la prueba de seguridad y eficacia en estudios en animales solamente uno llega a ser aprobado para su uso en humanos después de ser evaluado en los ensayos clínicos en fase 1, fase 2 y fase 3.

• **Estudios sobre los efectos del ING en el endometrio:** Los investigadores han señalado que los posibles eventos postfecundación que pueden ser alterados por el uso del LNG incluyen transporte del cigoto a través de la trompas de Falopio; el desarrollo preimplantacional; la receptividad del endometrio; la suficiencia del cuerpo lúteo y la habilidad del útero de retener el embrión²². Acertadamente Croxatto y colaboradores señalan “**Que el único evento postfecundación investigado en mujeres es la receptividad del endometrio, un mecanismo indirecto**”.

Inicialmente varios autores encontraron alteraciones en el endometrio al administrar LNG^{23, 24, 25}. Pero estudios más recientes utilizando las dosis recomendadas de LNG para la anticoncepción de emergencia no las han encontrado^{26, 27}. Por eso la mayoría de los investigadores consideran que no hay una evidencia consistente en cuanto a que el LNG altere la receptividad endometrial. Todos estos estudios fueron hechos en mujeres que no habían tenido una relación sexual. Se sabe que el endometrio de una mujer es modificado cuando existe un óvulo fecundado, pero por razones éticas la mayoría de los autores no toma biopsias de endometrio en esta situación, lo que plantea una limitación adicional a estos estudios de tipo indirecto. Solo un autor encontró alteraciones endometriales en dos mujeres que después de una relación sexual no protegida tomaron dosis más altas de LNG recomendadas. En sus conclusiones plantea que “Las alteraciones de superficie (del endometrio) encontradas por altas dosis (LNG) pueden no ser detectadas bajo la influencia de las dosis recomendadas, pero los cambios moleculares subyacentes causados por el LGN pueden explicar el efecto contraceptivo (interceptivo)”²⁸.

Lo recién expuesto demuestra que estos estudios aportan una información indirecta y limitada sobre el efecto del LNG sobre la implantación.

• **Estudios *in vitro* y estudios piloto en humanos:** En el año 2007 se publicaron dos estudios de estas características que es necesario comentar, pues han sido mencionados en los medios de comunicación como que aportarían una evidencia concluyente de que el LNG no afecta a la implantación del embrión. A pesar de que estas afirmaciones

claramente no son sustentables por el nivel de evidencia que aporta este tipo de estudios y que los mismos autores reconocen sus limitaciones, creemos conveniente hacer un breve comentario.

El estudio *in vitro* fue realizado por Lalitkumar y col. en Suecia y Dinamarca²⁹. Este usó 46 embriones humanos sobrantes de técnicas de fertilización *in vitro* para estudiar el porcentaje de implantación en una preparación de laboratorio de biopsias de endometrio. Una de ellas fue tratada con LNG, otra con mifepristone y una tercera se usó como control. Los resultados muestran que en el cultivo endometrial tratado con LNG se implantaron 6 de 14 embriones, es decir, un 43%. Y que en el grupo control se implantaron 10 de 17 embriones, un 59%. Si bien el porcentaje de embriones implantados en el grupo de LNG es más bajo que en el control esta diferencia no fue estadísticamente significativa por el bajo número de embriones estudiados. Es obvio que esta no es tampoco una prueba consistente respecto a los efectos del LNG en la implantación. Para cualquier científico es un hecho evidente que las condiciones *in vitro* de una biopsia de endometrio son muy diferentes a la situación que vive el embrión en el seno materno. A ello hay que agregar que incluso los resultados obtenidos a pesar de que no dan una diferencia significativa muestran una tendencia a que el porcentaje de implantación en el grupo tratado con LNG es menor que en el grupo control (43% contra 59%).

El segundo trabajo es un estudio piloto publicado en febrero de este año, por Novikova y col. en que participan en conjunto con la Universidad de Sydney, del Sur de California y el Instituto Chileno de Medicina Reproductiva que dirige el doctor Horacio Croxatto³⁰. El estudio tenía como objetivo evaluar la eficacia del LNG administrado antes y después de la ovulación. Esta es la primera vez en que se evalúa la eficacia del LNG usando un método más preciso para determinar el día de la ovulación y también es el primero en estimar la eficacia en relación con un día del ciclo en que ésta fue ingerida. En este sentido, el estudio muestra un avance respecto a publicaciones anteriores. Se incluyó a 99 mujeres que tuvieron una única relación sexual no protegida y en la que el LNG fue ingerido dentro de las 120 horas posteriores a ellas. De las 99 mujeres incluidas en el estudio solo 51 tuvieron su relación sexual en el período fértil, y solo 17 mujeres ingirieron el LNG dos días después de la ovulación. En estas 17 mujeres los embarazos esperados fueron semejantes a los observado, por lo que los autores concluyen que en estas mujeres el fármaco no interfirió con la implantación. Sin embargo, de éstas 17 mujeres, 11 mujeres tuvieron su relación sexual un día ante de la ovulación. En ellas, los embarazos esperados eran tres y solo se observó uno. Esto indicaría que en este grupo particular de mujeres que tomó el LNG dos días después de la ovulación este habría interferido en la implantación. Pero cualquiera conclusión de este tipo carece de consistencia por el escaso número de mujeres estudiadas y es un ejemplo de las limitaciones que tiene un estudio piloto que incluye un número muy reducido de sujetos. Coincidimos con la conclusión de los autores que señalan que: “El pequeño número de participantes de nuestro estudio no nos permite hacer una afirmación definitiva sobre el hipotético efecto posfertilización de la píldora anticonceptiva”... “un estudio con mayor número de pacientes se requiere para probar nuestra hipótesis que el LNG tiene un gran efecto anticonceptivo cuando es tomado antes de la ovulación, pero después de ella no

interfiere con eventos posfecundación”. Este estudio por el número de pacientes (solo hubo 17 mujeres que tomaron el LNG después de la ovulación) tiene características de un estudio fase 1. A pesar de que este no contó con un grupo control ni un control ecográfico para comprobar el efecto sobre la ovulación, si esta línea de investigación se continúa, como lo proponen los mismos autores, con estudios de fase 2 (100 mujeres o más) y fase 3 (1000 mujeres o más) puede aportar una evidencia de mayor nivel en cuanto a dilucidar el efecto del LNG sobre la implantación. Los mismos autores plantean la necesidad de hacerlo incluyendo el control ecográfico de la ovulación. Esto permitiría por primera vez evaluar la eficacia del LNG en las mujeres que tomaron el fármaco y en que no se bloqueó la ovulación.

Pensamos que el haber centrado el debate discutiendo fundamentalmente sobre esta evidencia preliminar ha sido un error, que ha traído más confusión que claridad en la opinión pública y en personas que no tienen la competencia para evaluar el nivel de evidencia que aportan los estudios preliminares. Estos aportan una información importante justamente para proseguir con estudios que aporten evidencia consistente como lo muestran las Figuras 3 y 4.

Por último se ha afirmado que la progesterona por ser la hormona que favorece la gestación no podría alterar la implantación administrada en altas dosis. Esto contradice la información empírica que muestra que cualquiera hormona administrada en dosis superiores a las fisiológicas puede producir efectos negativos para el organismo incluso opuestos a los que tiene normalmente. Con razón el famoso biólogo Virchow afirmaba que la diferencia entre un medicamento y un veneno es la dosis.

b. Evidencia epidemiológica directa

La única forma de dilucidar este debate es realizando un estudio clínico randomizado como lo recomienda la medicina basada en evidencia cuando se quiere comprobar en forma fehaciente el efecto de un determinado fármaco. Las características principales de un estudio son las siguientes:

- Se toma una muestra con un número suficiente de sujetos que permita pesquisar una diferencia significativa respecto a la hipótesis que se quiere comprobar. Cuando se trata de un efecto adverso grave de baja frecuencia el número requerido es habitualmente de 1.000 o más sujetos,
- La muestra se divide en dos grupos en forma aleatoria, de manera que en lo posible los grupos tengan características semejantes.
- Un grupo recibirá el fármaco a estudiar y el otros un comprimido de igual aspecto, pero con una sustancia inerte (placebo).
- Al final del estudio se compara el efecto producido en el grupo control y el grupo tratado con el fármaco y a través de métodos estadísticos apropiados se concluye si el efecto esperado en el grupo tratado existe o no.

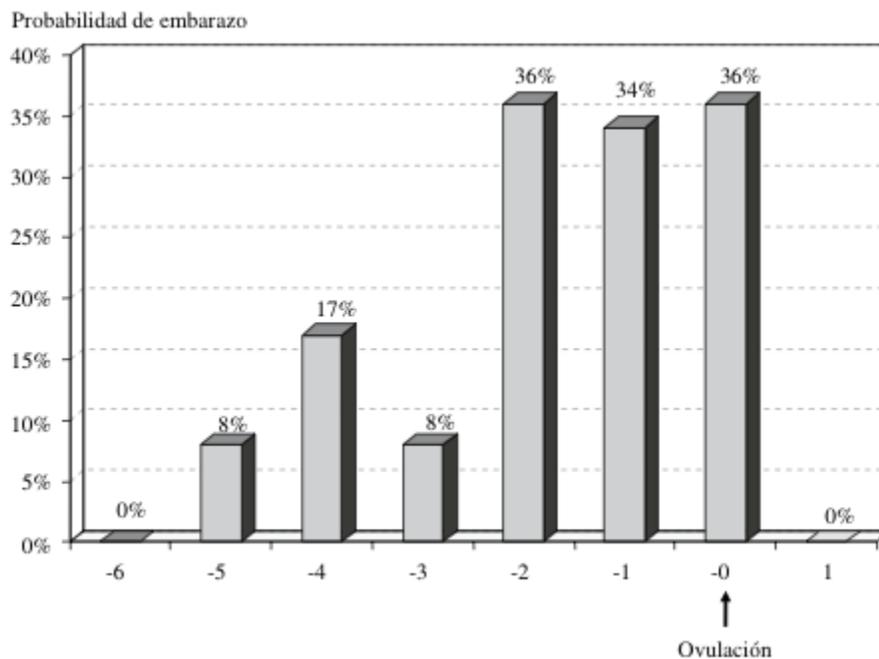
Este estudio no se ha realizado en el caso del LNG y, por lo tanto, desde el punto de visto estrictamente científico-epidemiológico, no se puede afirmar con precisión que el efecto abortivo de este fármaco esté probado ni tampoco descartado.

En muchos casos, en el estudio de un fármaco no se utiliza un grupo control actual sino que un grupo control histórico. Esto es lo que se ha hecho en el caso del LNG para evaluar su eficacia.

Para comprender el método utilizado para estimar la eficacia del LNG AE hay que recordar que una mujer se embaraza solo cuando ha tenido relaciones sexuales durante los días fértiles de su ciclo menstrual. Esto es, cinco días antes de la ovulación y hasta un día después. Wilcox³¹ ha calculado la probabilidad de embarazo según el día en que la relación sexual ocurre (Figura 4).

Figura 4

Período fértil del ciclo menstrual
Probabilidad de embarazo por día fértil del ciclo en el cual tuvo lugar la relación sexual
Adaptado de Wilcox AJ et al. N Eng J Med 1995; 333: 1517-21



La efectividad de los ACE y por ende del LNG se ha estimado comparando el número de embarazos observados en las mujeres que lo usan con el número de embarazos esperados en ausencia del fármaco. La efectividad es igual a: $1 - O/E$, donde O = embarazos observados y E = embarazos esperados. A manera de ejemplo, en uno de los estudios en que se usó LNG en 976 mujeres los embarazos observados fueron 11 y el cálculo de los embarazos esperados fue 75,3. La efectividad es igual a $1 - 11/75,3 = 85\%$.

Esto significa que la probabilidad de embarazo clínico bajó en un 85% con el uso del LNG.

Esta forma de calcular la efectividad tiene dos elementos de sesgo importantes que han sido señalados reiteradamente en distintas publicaciones. Primero, los embarazos esperados son calculados en base a un grupo de mujeres con características muy distintas al grupo que recibió LNG y segundo, el día de la ovulación se estimó en base al ciclo menstrual. Si bien en todos los estudios se aceptaron solo mujeres con ciclos regulares, se sabe que esta forma de estimarlo es poco precisa, es por eso que muchos investigadores piensan que la efectividad del LNG es menor a la estimada. “Aunque en general hay acuerdo que la ACE protege de embarazos no deseados, la magnitud del efecto es todavía materia de debate. El debate puede que no sea nunca resuelto porque para responder a la pregunta se tendría que realizar un ensayo clínico randomizado comparando las tasas de embarazo en un grupo tratado y otro con placebo, pero eso no sería ético³².

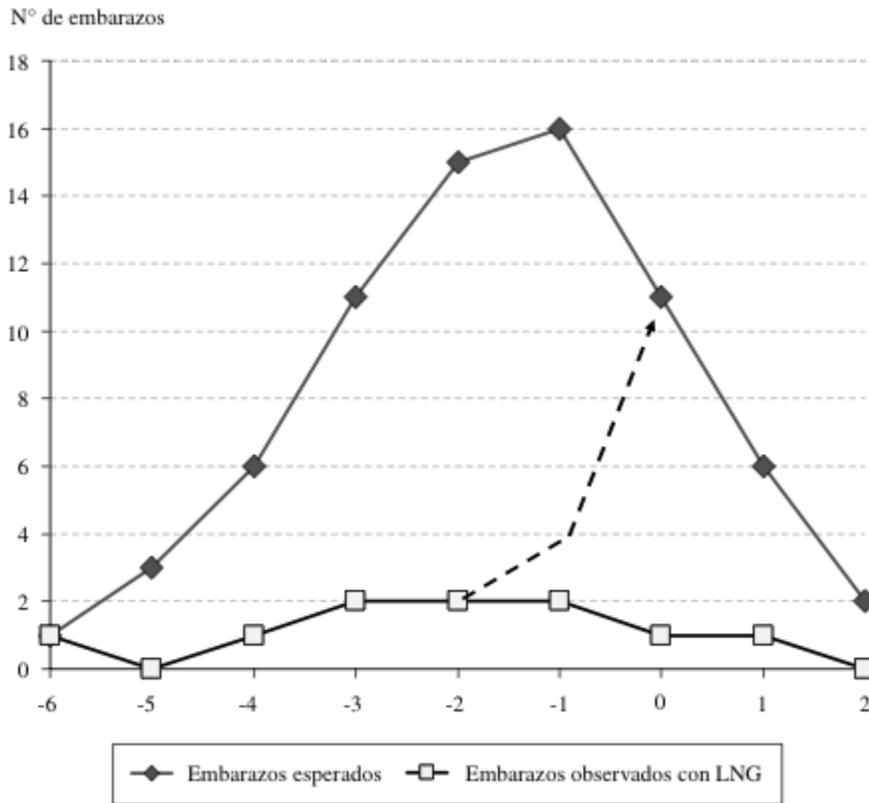
A pesar de estas limitaciones, una forma de obtener una información de mayor consistencia sobre el efecto antiimplantatorio del LNG sería evaluando la eficacia del LNG en las mujeres que recibieron el fármaco en días en que no es posible impedir la ovulación. Esto se podría hacer juntando a las mujeres de los 5 estudios anteriormente mencionados que ingirieron el LNG en esos días. Con esto se obtendría una muestra formada probablemente por más de 1.000 mujeres y sería una evidencia importante para dilucidar el tema debatido. Lamentablemente aunque este data existe no está disponible en las publicaciones respectivas. Hay quienes afirman que tal estudio no tendría valor dada la imprecisión en la fecha de la ovulación y al hecho de que no se cuenta con un grupo control. Nosotros estamos de acuerdo que esta es una limitación que es idéntica a la que tienen todos los estudios sobre la eficacia del LNG. Pero no se puede afirmar que tal estudio carece de valor pues en este caso la eficacia comunicada en dichos estudios deberá ser también totalmente rechazada.

En ausencia de poder acceder a esta información hay dos hechos epidemiológicos que fuertemente sugieren que el LNG tiene un efecto antiimplantatorio:

- De uno de los estudios disponemos la información de 243 mujeres que tuvieron la relación sexual un día antes o después de la ovulación esperada. De ellas, aproximadamente el 46% ingirió el LNG en las primeras 24 hrs.; el 36% entre las 24 y 48 hrs. y el 19% entre las 48 y 72 hrs. De tal manera que un porcentaje importante de mujeres tomó el LNG uno o más días después de la ovulación esperada en que el único mecanismo posible para explicar su efectividad es el antiimplantatorio. En estas mujeres la efectividad para disminuir la probabilidad de embarazo fue de alrededor de un 88% (Tabla 1). La Figura 5 muestra que si el LNG no tuviera ningún efecto sobre la implantación la curva de embarazos observados debería tender a identificarse con la de los embarazos esperados en la medida en que la relación sexual fue más cercana a la ovulación.

Figura 5

46% de las mujeres tomaron el LNG en las primeras 24 hrs.; 36% entre las 24 y 36 hrs. y 19 entre las 48 y 72. Esto implica que la mayoría de estas mujeres ingirieron el LNG después de la ovulación



Día de la relación sexual en relación a la ovulación. El gráfico muestra los embarazos observados tomando LNG y los embarazos esperados calculados que habrían ocurrido sin LNG (Wilcox). Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352:428-33.

Esta figura muestra claramente que la curva de los embarazos observados no se modifica cuando la relación sexual ocurre un día antes de la ovulación o el mismo día. En estos casos el LNG tiene que haber sido ingerido en días en que no puede bloquear la ovulación y en muchos casos cuando ya había un óvulo fecundado, un embrión humano. La línea discontinua muestra la tendencia que debería tener la curva de embarazos observados si el LNG no tuviera efecto sobre la implantación.

Tabla N° 1

Embarazos esperados y observados cuando la relación sexual tuvo lugar 1 día antes o 1 día después de la ovulación.

El LNG fue ingerido en el 46% de los casos a las primeras 24 hrs.; en el 36%

entre las 24 y 48 hrs. y en el 19% entre las 48 y 72 hrs.
 Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation.
 Lancet 1998; 352: 428-33

	Total del estudio: 974 mujeres	243 mujeres que tuvieron la relación sexual \pm 1 día de la ovulación esperada
Embarazos esperados	75	33
Embarazos observados con LNG	11	4
% disminución o efectividad	85%	88%

- El segundo hecho es la información proporcionada por los tres estudios más recientes que evalúan eficacia, que muestran que el LNG disminuye la probabilidad de embarazos incluso cuando es ingerido entre las 72 y 120 horas después. Como la mujer es fértil solo cinco días antes de la ovulación, es muy probable que ésta ya haya ocurrido cuando el LNG es ingerido 4 o 5 días después de la relación sexual. Y en este caso la efectividad solo sería explicable por una alteración de la implantación.
- El grupo de estudio reconoce que al no tener acceso directo a la base de los estudios está limitado en precisar más sus conclusiones y que las evidencias mencionadas tienen las limitaciones metodológicas que tienen todos los estudios efectuados sobre la efectividad de los ACE: el carecer de un grupo control con placebo y el no contar con una fecha más precisa del día de la ovulación. Pero así como estas limitaciones no han desechado las

aproximaciones sobre la eficacia global del LNG, tampoco debería hacerse con la eficacia medida en los días del ciclo que hemos propuesto.

Finalmente mencionamos el trabajo más reciente referente a este tema que concluye que es imposible que la eficacia del LNG sea explicada por el solo bloqueo de la ovulación. Los autores concluyen que en su opinión esto se debe a que la eficacia ha sido sobreestimada y a que el LNG tiene efectos postfecundación, alterando la implantación³³.

6. Consideraciones éticas y principios bioéticos involucrados

- principio del respeto a la vida. El derecho a que se le respete la integridad y la vida de todos los seres humanos está consignado en el artículo 3 de la Declaración Universal de los Derechos Humanos. Estos se fundamentan, como lo dice el preámbulo de la declaración, en derechos que emanen de la dignidad intrínseca e inalienable de todos los miembros de la familia humana. Es por eso que independiente del nivel de

evidencia disponible sobre el efecto abortivo del LNG lo que científica y éticamente se debe resaltar es lo siguiente:

- i. El embrión humano no tiene ningún beneficio con el uso del LNG
- ii. El inhibir la implantación está en la intención explícita de todos los investigadores que han buscado fármacos para la anticoncepción de emergencia.
- iii. No existe a la fecha ningún estudio metodológicamente bien diseñado que descarte su efecto antiimplantatorio.
- iv. Hay información epidemiológica que permite tener una presunción fundada de que el LNG inhibe la implantación.

- **principio del respeto por las personas imposibilitadas de ejercer su autonomía.** A este respecto citamos la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de UNESCO de octubre del año 2005 que expresa:

“se habrá de conceder protección especial a las personas que carecen de la capacidad de dar su consentimiento” y en ellas solo “se deberían llevar a cabo únicamente actividades de investigación que redunden directamente en provecho de la salud de él o de ella” (Artículo 7).

Los individuos y grupos especialmente vulnerables deberían ser protegidos y se debería respetar la integridad personal de dichos individuos”

(Artículo 8).

Este es el caso del ser humano en sus primeras etapas de vida. Y la sociedad tiene la obligación de protegerlo.

• **El derecho a una información veraz y completa** es indispensable que se le proporcione a la población de manera que esta pueda hacer una decisión autónoma, justa y en conciencia sobre el uso del LNG. Esta no debe estar influida por la posición ideológica o las interpretaciones personales que pueda tener la autoridad que la distribuye o los expertos en el tema. En este sentido es relevante que uno de los principales investigadores en la anticoncepción de emergencia, James Trussell, a pesar de que él tiene una posición muy discrepante a la nuestra, en cuanto al derecho a la vida del embrión humano antes de la implantación, reconoce que: “En ausencia de pruebas definitivas sobre los mecanismos de acción del plan B (LNG) el derecho de hacer decisiones personales sobre si es moralmente aceptable debe ser respetado y por esta razón las mujeres deben continuar siendo informadas, tal como lo advierte el informativo del plan B, de que su uso puede afectar eventos postfecundación”³⁴.

En nuestro país esta información no ha sido entregada a la población como se ha hecho en otros países, en que este derecho está más cautelado que en el nuestro. Es así como el

FDA informa en su página oficial de Internet que uno de los posibles efectos del LNG usado como anticonceptivo de emergencia es impedir la implantación.

7. Aspectos de salud pública: El efecto de la distribución facilitada de los anticonceptivos de emergencia y específicamente del LNG en las tasas del embarazo no deseado y aborto

Para comprender este aspecto es necesario distinguir tres conceptos utilizados para evaluar una intervención de salud en la población³⁵:

- **Eficacia:** Se refiere al efecto que tiene una intervención de salud, como es el caso del LNG, cuando su efecto fue evaluado en los estudios clínicos ya mencionados que reportaban una eficacia de un 60 a 85%.
- **Efectividad:** Esta evalúa si una intervención produce el efecto esperado en las circunstancias reales en que la intervención se realiza a nivel de población.
- **Eficiencia:** Evalúa la justificación del uso de recursos en salud en relación con la efectividad de la intervención.

La efectividad del LNG como anticonceptivo de emergencia

La distribución facilitada del LNG como anticonceptivo de emergencia se fundamentó en todos los países en la expectativa de que esta intervención iba a producir una disminución significativa en las tasas de aborto y de embarazos no deseados. Se esperaba una disminución de hasta 50%^{36, 37}. La información empírica disponible muestra que estas expectativas no se cumplieron.

Anna Glasier³⁸, reconocida investigadora en la anticoncepción de emergencia, señala a este respecto que:

- En el Reino Unido, a pesar del aumento en el uso de anticonceptivos de emergencia las tasas de aborto han aumentado de 11/1.000 en 1984 a 17,8/1.000 en 2004 en mujeres de 15-44 años.
- Y que en Suecia, en que el acceso a la anticoncepción de emergencia se ha hecho fácilmente disponible, este hecho no se ha asociado con una disminución de las tasas de aborto provocado. Es más, las tasas de abortos en adolescentes (teenagers) han aumentado de 17/1.000 en 1995 a 22,5/1.000 en 2001. Un total de 5.665 abortos provocados fueron practicados en jóvenes adolescentes en 2001.
- El anticonceptivo de emergencia más recomendado y usado en estos países es el LNG.

A esto hay que agregar que hay dos revisiones sistemáticas publicadas en el 2007 que muestran una información semejante:

- Una, hecha por la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, instancia científica internacional del mayor prestigio en revisiones sistemáticas sobre un tema, concluye: "La información disponible muestra que la provisión anticipada de los anticonceptivos de emergencia no reduce las tasas globales de embarazos no deseados". Luego agrega que "esta conclusión contrasta con las optimistas expectativas iniciales respecto al

potencial impacto en salud pública que tendría el fácil acceso a la anticoncepción de emergencia”³⁹.

- El segundo estudio fue realizado por James Trussell, conocido investigador y propulsor del uso de la AE. Fue uno de los que pronosticó una drástica disminución en las tasas de embarazo no deseado y aborto. Esta revisión sistemática que incluyó 23 estudios realizados en 10 países concluye que: “Contamos ahora con un número importante de investigaciones sobre los efectos del acceso facilitado a la anticoncepción de emergencia. Esta información demuestra de manera convincente que el mayor acceso aumenta su uso. Sin embargo, a la fecha, “ningún estudio ha mostrado que el acceso facilitado a estos métodos reduzca las tasas de embarazo no deseado o aborto a nivel de la población”⁴⁰

Estos resultados abren una nueva arista tanto en la perspectiva de salud pública como ética. Ellos deben hacer reflexionar sobre cuáles son las verdaderas causas del problema del embarazo no deseado y del aborto. Se trata de problemas humanos complejos que comprenden un conjunto de aspectos psicológicos, sociales, culturales y morales que requieren una aproximación más integral y humana. El hecho de que a pesar del aumento significativo (dos a tres veces en algunos estudios) en el consumo de los anticonceptivos de emergencia este no haya tenido ningún impacto en la incidencia de embarazo no deseados y de abortos, especialmente de adolescentes hace plausible la hipótesis de que la disponibilidad fácil de la píldora pueda estimular la frecuencia de relaciones sexuales a temprana edad. Mirado solamente desde la perspectiva de la salud pública estos resultados ponen una duda adicional respecto a los efectos de la distribución facilitada del LNG en adolescentes, sin participación de los padres ni el apoyo afectivo y humano que requieren estas situaciones. El embarazos no

deseado se da con mucha más frecuencia en situaciones de soledad, marginación y pobreza. Son estos problemas de inequidad los que hay que afrontar en sus raíces. Y que condicionan en gran parte los problemas mencionados y que no se van a solucionar distribuyendo gratis el LNG a las mujeres de menos recursos, en especial a las adolescentes.

Citas

¹ La definición de aborto de la Organización Mundial de la Salud define el aborto solo cuando se elimina un embrión después de implantado. Por esta razón denominan al efecto antiimplantatorio como efecto interceptivo. En este texto usaremos ambos términos como equivalentes. Pues lo sustancial del concepto es la eliminación de un ser humano desde la concepción (fecundación) al nacimiento.

² Trussell et al. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67; 167-171.

- ³ Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337: 1058-64.
- ⁴ OMS, Boletín N° 51 de 1999, *Progress in Human Reproduction*.
- ⁵ Von Hertzen H. and van Look P. F. A. Research on new methods of emergency contraception: Research on new methods of emergency contraception. *Fam Plann Perspec.* 1996 Mar-Apr; 28 (2): 52-7, 88. "Compounds that work only through disturbing ovulation or some event closely associated with it cannot be highly effective as emergency methods." "Thus, to achieve the highest possible efficacy, the ideal emergency contraceptive drug needs to act interceptively; that is, it should be capable of interfering with a physiological event that occurs after fertilization -during the period of early embryonic development prior to implantation".
- ⁶ Ho P. C., Kwan M. S. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reproduction* 1993; 8: 389-92.
- ⁷ WHO 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.
- ⁸ Von Hertzen H., Piaggio G., Ding J., Chen J., Song S., Bartfai G., Ng E., Gemzell-Danielsson K., Oyunbileg A., Wu S., Chen W. et al. (2002) Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002 360, 1803-1810.
- ⁹ Hamoda H., Ashok P. V., Stadler C. et al. A Randomized Trial of Mifepristone (10 mg) and Levonorgestrel for Emergency Contraception. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1307-13.
- ¹⁰ Wai Ngai S., Fan S., Li S., Cheng L. et al. A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod* 2005 Jan; 20 (1): 307-3.
- ¹¹ OMS, Boletín N° 51 de 1999, *Progress in Human Reproduction*.
- ¹² Hapangama D., Glasier A. F., Baird D. T. The effects of pre-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
- ¹³ Durand M., Cravioto M. C., Raymond E. G., Durán-Sánchez O., De la Luz-Hinojosa M., Castell Rodríguez A. et al. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
- ¹⁴ Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Stabi B., Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.

- ¹⁵ Croxatto H. B. et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0,75 mg dose given on days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70: 442-450.
- ¹⁶ Kesseraü E. et al. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-424.
- ¹⁷ Yeung W. S. B. et al. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66: 453-437.
- ¹⁸ Brito K. S., Bahamondes L., Nascimento J. A., de Santis L., Munuce M. J. The *in vitro* effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception*. 2005 Sep; 72 (3): 225-8.
- ¹⁹ Gemzell-Danielsson K. and Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update*. 2004 Jul-Aug; 10(4): 341-8. "The observations described by Kesseraü et al. are probably of importance when levonorgestrel is used as a regular contraceptive but unlikely to be the main mechanism of action of levonorgestrel used for emergency contraception since sperm can be retrieved from the Fallopian tube minutes after insemination (Kurz et al., 1996)".
- ²⁰ Muller A. L., Lladós C. M., Croxatto H. B. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt post-fertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-9.
- ²¹ Oritiz M. E., Ortiz R. E., Fuentes M. A., Parraguez V. H., Croxatto H. B. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod* 2004; 19: 1-5.
- ²² Croxatto H. B., Devoto L., Durand M., Ezcurra E., Larrea F., Nagle C., et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63: 111-21.
- ²³ Moggia A., Beauquis A., Ferrari F., Torrado M. L., Alonso J. L., Koremblit E., Mischler T. The use of progestogens as postcoital oral contraceptives *J Reprod Med*. 1974 Aug; 13 (2): 58-61.
- ²⁴ Landgren B. M., Johannisson E., Aedo A. R., Kumar A., Shi Y. E. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989 Mar; 39 (3): 275-89.
- ²⁵ Wang J. D., Jie W., Jie C., et al. Effects of emergency contraceptive mifepristone and levonorgestrel on the endometrium at the time of implantation. *International Conference on Reproductive Health, Mumbai, India 1998; A83.*

- ²⁶ Durand M., Cravioto M. C., Raymond E. G., Durán-Sánchez O., De la Luz-Hinojosa M., Castell Rodríguez A., et al. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
- ²⁷ Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Stabi B., Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
- ²⁸ Ugocsai G., Rozsa M., Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency post-coital contraception. *Contraception*. 2002 Dec; 66 (6): 433-7.
- ²⁹ P. G. L. Lalitkumar, S. Lalitkumar, C. X. Meng et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an *in vitro* endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum 2007, Reprod.* 22; 11: 3031.
- ³⁰ Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F. Z., Croxatto H. B., Fraser I. S. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception*. 2007 Feb; 75 (2): 112-8.
- ³¹ Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1517-21.
- ³² Van Look P. y Von Hertzen H. Emergency Contraception. *Brit Med Bull* 1993; 49: 158-170.
- ³³ Mikolajczyk R. F. and Joseph B. Stanford J. B. Levonorgestrel Emergency Contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action. *Fertil Steril*. 2007 Sep.; 88 (3): 565-71.
- ³⁴ Trussell J. Plan B and the Politics of Doubt. *JAMA*, October 11, 2006; 296: 1775-1778. ³⁵ Haynes B. Can it work? Does it work? Is it worth it? *BMJ* 1999; 319; 652-653.
- ³⁶ Trussell J., Stewart F. The effectiveness of post-coital hormonal contraception. *Fam Plann Perspect* 1992 Nov.-Dec.; 24 (6): 262-4.
- ³⁷ Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad, Gobierno de Chile Ministerio de Salud. 2006.
- ³⁸ Glasier A. Emergency contraception. ¿Is it worth all the fuss? *BMJ Editorial* 2006; 333: 561.

³⁹ Polis C. B., Schaffer K., Blanchard K. et al. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007.

⁴⁰ Raymond E. G. and Trussell J. Population Effect of Increased Access to Emergency Contraceptive Pills, *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1818.