

Conferencia Episcopal Peruana
Anticoncepción Oral de Emergencia: Mecanismos de Acción
- Documentación Científica -
INFORME DEL COMITÉ DE BIOÉTICA
Lima 19 de Julio del 2004

<u>Contenidos</u>	
<u>Lista de los Anexos</u>	
<u>Estudios Realizados por la OMS</u>	
<u>Revisiones de la Anticoncepción de Emergencia</u>	
<u>Estudios que Demuestran Cambios Endometriales</u>	
<u>Estudios que no encuentran el tercer mecanismo con el uso de LNG</u>	
<u>Otros Documentos Anexados</u>	
<u>I. Introducción</u>	
<u>II. Preliminares</u>	
<u>A. Condiciones requeridas por el Ministerio de Justicia</u>	
<u>B. Los mecanismos de acción del levonorgestrel 0.75mg:</u>	
<u>III. Sobre la primera condición puesta por el Ministro de Justicia:</u>	
<u>A. La Evidencia Experimental</u>	
<u>B. recogida por la comunidad científica</u>	
<u>IV. Sobre la segunda condición puesta por el Ministro de Justicia</u>	
<u>A. Estudios científicos sí encuentran cambios endometriales</u>	
<u>B. Los artículos citados en el debate sobre el mecanismo de acción del levonorgestrel no demuestran que la AOE no tenga efecto sobre el endometrio...</u>	
<u>C. Deficiencias del Informe Távara</u>	
<u>V. Otras Opiniones a Considerar</u>	
<u>VI. Conclusión:</u>	
<u>VII. Bibliografía</u>	

Lista de los Anexos

Estudios Realizados por la OMS

WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998; 352: 428-433.

WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Published. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. Lancet. 2002; 360: 1803-1810.

Revisiones de la Anticoncepción de Emergencia

Gemzell-Danielsson K, Marions L., Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. Hum Reprod Update. 2004 Jul-Aug; 10(4): 341-8. (Abstract).

Sarkar NN., Levonorgestrel as an emergency contraceptive drug.

Int J Clin Pract. 2003 Nov; 57(9): 824-8.

Croxatto HB, Ortiz ME, Muller AL., Steroids. Mechanisms of action of emergency contraception. 2003 Nov; 68(10-13): 1095-8.

Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. Ann Pharmacother. 2002 Mar; 36(3): 465-70.

Grimes DA, Raymond E., Emergency Contraception. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 180-9

Pham A. Emergency contraception (post-coital Contraception), J Okla State Med Assoc. 2002 Jun; 95(6): 371-4. (Abstract)

Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. Contraception. 2001 Mar;63(3):111-21. Review. No abstract available.
Wertheimer RE. Emergency postcoital contraception. Am Fam Physician. 2000 Nov 15;62(10):2287-92. Review.

Estudios que Demuestran Cambios Endometriales

Moggia A, Beauquis A, Ferrari F, Torrado ML, Alonso JL, Korembli E, Mischler T. The use of progestogens as postcoital oral contraceptives. Reprod Med. 1974 Aug;13(2):58-61
Ugocsai G, Resch B, Traub A, Sas M., Biological, microscopic and scanning electron microscopic investigations of the effects of postinor /d-norgestrel/ in rabbits. Contraception. 1984 Aug;30(2):153-9.
Ugocsai G., Pozsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception Contraception 2002 Dec; 66(6): 433-7.
Landgren BM, Johansson E, Aedo AR, Kumar A, Shi Yong-en. The effect of Levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. Contraception, 39 (3), 1989. 275- 289.
Shirley B, Bundren JC, McKinney S. Levonorgestrel as a postcoital contraceptive. Contraception. 1995 Nov;52(5):277-81.
Roopa BA, Loganath A, Singh K. Hum Reprod. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. 2003 Sep;18(9):1809-19.
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 Jul;100(1):65-71.

Estudios que no encuentran el tercer mecanismo con el uso de LNG

Marta Durand, Ma. Del Carmen Cravioto, Elizabeth Raymond, Ofelia Durán-Sánchez, Ma. De la Cruz-Hinojosa, Andrés Castell-Rodríguez, Rafaela Schiavon, Fernando Larrea. On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. Contraception 64 (2001) 227-234.
Muller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. Contraception. 2003 May;67(5):415-9.
Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. Acta Obstet Gynecol Scand. 1996 Sep;75(8):738-44.
Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey Cebus apella. Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1352-6.

Otros Documentos Anexados

Taskin O, Brown RW, Young DC, Poindexter AN, Wiehle RD. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial alpha 1 and alpha v beta 3 integrins in the late implantation window. Fertil Steril. 1994 May;61(5):850-5.
Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppala M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. Hum Reprod. 2000 Nov;15(11):2351-5.
FDA, Plan B
Inserto del Levonorgestrel Aprobado por la FDA
Women's Capital Corporation. Briefing Document Nonprescription Drugs and Reproductive Health Drugs Advisory Committee Meeting, 16 December 2003. PLAN B (Levonorgestrel) for Emergency Contraception Rx-to-OTC Switch. 14 November 2003.
Otros Insertos de Levonorgestrel.
La Anticoncepción de Emergencia, Defensoría del Pueblo, Informe No. 78
International Consortium for Emergency Contraception, Emergency Contraceptive Pills: Medical and Service Delivery Guidelines Second Edition. 2003.
WHO Essential Medicines Library, Contraception-Emergency, Levonorgestrel.
Informe Técnico de la Dirección General de Salud de las Personas, elaborado por el Dr. Luis Távara

I. Introducción

En el Perú, el debate sobre la Anticoncepción Oral de Emergencia (AOE) sigue abierto y constituye un tema de actualidad. La discusión se ha venido centrando sobre la capacidad de este tipo de sustancias químicas de actuar mediante un mecanismo antianidatorio o antiimplantatorio. Este mecanismo convierte a este tipo de drogas en abortivas, dado que tendrían la capacidad de impedir la anidación del embrión humano –llamado comúnmente “óvulo fecundado”- en el endometrio, causando así la muerte de un concebido.

La AOE comprende una amplia gama de fármacos entre los que se encuentran esquemas combinados estroprogestínicos (etinilestradiol y levonorgestrel), progestina sola (levonorgestrel), antiprogestina sintética (mifepristone) y estrógenos solos en altas dosis (etinilestradiol).

Existen diversos mecanismos por los cuales estos fármacos evitan o interrumpen el embarazo. El primer mecanismo actúa sobre la ovulación, evitándola o retrasándola. El segundo mecanismo es el que actúa sobre la migración espermática, ya sea por el espesamiento del moco cervical o por la acción directa sobre el espermatozoide, alterando su capacidad de fecundar. Si estos dos mecanismos no funcionan, y el espermatozoide ha fecundado el óvulo, existe un tercer mecanismo mediante el cual los fármacos utilizados en la AOE alteran el endometrio uterino, evitando que se implante en él el óvulo fecundado.

El levonorgestrel en dosis de 0.75mg tomado dos veces, es un esquema de anticoncepción de emergencia. Hasta la fecha se considera que los mecanismos de acción de este esquema son los tres descritos anteriormente. Sin embargo, en el debate en curso el Ministerio de Salud ha sostenido –respaldado por un informe técnico-científico basado en resultados de estudios experimentales realizados en mujeres en los últimos años- que los mecanismos de acción de la AOE son sólo anteriores a la fecundación. En varias ocasiones la titular del portafolio, la Dra. Pilar Mazzetti, ha afirmado que para el levonorgestrel está científicamente demostrado que el mecanismo modificador del endometrio -y por tanto el efecto antianidatorio- no existen.

Con el ánimo de contribuir al debate científico sobre el tema, el Comité de Bioética de la Conferencia Episcopal Peruana ha elaborado este informe que recoge y analiza la evidencia científica de los últimos años (hasta el 2004) respecto al tema. La información ha sido estructurada siguiendo las dos condiciones cuyo supuesto cumplimiento permitieron que el Ministerio de Justicia modificara su opinión respecto a la AOE, declarándola conforme a ordenamiento jurídico nacional (oficio N. 516-2004-JUS/DM).

El estado actual de la medicina ha demostrado que los efectos de la AOE hormonal no pueden ser únicamente anticonceptivos. Por otra parte, no existe ningún estudio ni reciente ni antiguo que demuestre científicamente que la AOE no ocasiona cambios en el endometrio y que por lo tanto no impide la anidación o la implantación del concebido. Por ello, en la actualidad, en el ámbito científico, el efecto antianidatorio o antiimplantatorio no ha dejado de ser considerado. Instituciones como la Organización Mundial de la Salud, la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos, y la Gedeon Richter, laboratorio fabricantes y comercializador de levonorgestrel en diferentes países, son ejemplos claros de la vigencia de dicha información científica.

II. Preliminares

A. Condiciones requeridas por el Ministerio de Justicia

Primer condicional:

“Si el estado actual de la medicina ha determinado que los únicos efectos de la AOE son anticonceptivos”

Segundo condicional:

“Si existen estudios suficientes y actuales que demuestran que la AOE –ingerida en la dosis recomendada- no ocasiona cambios en el endometrio que impidan la anidación o la implantación”.

Solamente si se cumplen estas dos condiciones “puede concluirse que se trata de un método no abortivo y que su inclusión en las Normas de Programa Nacional de Planificación Familiar es constitucional.

B. Los mecanismos de acción del levonorgestrel 0.75mg:

Inhibir o retrasar la ovulación, que llamaremos en lo sucesivo “primer mecanismo”.

Formar un tapón de moco en el cuello uterino o cervix. Lo llamaremos en lo sucesivo “segundo mecanismo”
Alterar el endometrio impidiendo así la implantación o anidación del embrión humano (llamado comúnmente “óvulo fecundado”) en el útero. Lo llamaremos “tercer mecanismo”. Es la existencia de este mecanismo la que ha sido puesta en duda y sobre él se ha centrado el debate sobre la AOE.

III. Sobre la primera condición puesta por el Ministro de Justicia:

“Si el estado actual de la medicina ha determinado que los únicos efectos de la AOE son anticonceptivos”

Para demostrar que esta condición no se cumple citaremos información científica que demuestra que el primer y el segundo mecanismos -juntos o cada uno de manera individual- no son suficientes para explicar que no se produzca el embarazo en todos los casos en que se usa levonorgestrel.

A. La Evidencia Experimental.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado dos estudios de gran magnitud. El primero de ellos, (WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation, 1998) involucró 1998 mujeres de 21 centros de investigación diferentes distribuidos por el mundo y siguió un diseño randomizado doble ciego.

Los resultados del estudio vienen mostrados en la gráfica presentada a continuación.

La lectura de las curvas permite concluir de manera clara que el levonorgestrel actúa no solamente mediante mecanismos preovulatorios –el primer mecanismo-, sino también mediante uno o más mecanismos postovulatorios, (es decir cuando el óvulo ha sido ya liberado a la trompa de Falopio). Se podría presentar entonces como responsable de la disminución en la tasa de embarazos esperados el segundo mecanismo. Al respecto, vale la pena repasar los hechos biológicos que se verifican en las relaciones sexuales humanas -más específicamente, en relación a la migración y capacitación espermática y el efecto que sobre ambas puede tener el levonorgestrel- y el tiempo en que se puede verificar la fecundación:

Es conocido por la ciencia que el espermatozoide puede demorar sólo 5' minutos en llegar al extremo distal de la trompa (Gordon JD, 2002; FIGO, 1994). A ello se suma las 2h. que toma el espermatozoide en capacitarse para fecundar el óvulo (Gordon JD, 2002; FIGO, 1994). Además según lo señala Kesserü -en el único estudio sobre el segundo efecto- el tapón de moco se forma después de 9 horas de la toma de levonorgestrel (Kesserü, 1974). Debemos considerar además el tiempo promedio -once (11) horas- que en el mejor de los casos pasa desde la llamada relación sexual "sin protección" hasta la primera toma de levonorgestrel (Gold MA, 2004). Todo esto sumado hace que el segundo mecanismo en situaciones reales, sea limitado y por tanto insuficiente para que pueda ser postulado como el único responsable de todo el efecto postovulatorio del levonorgestrel.

El siguiente grafico ayuda a comprender esto

(Croxatto HB, 2001)

En conclusión, cabe pensar y debe postularse la hipótesis científica de otro u otros efectos postovulatorios para el levonorgestrel.

El segundo gran estudio de la OMS (Von Hertz, 2002) involucró 4136 mujeres de 15 clínicas de planificación familiar en 10 países diferente; también tuvo un diseño doble ciego randomizado.

Entre los resultados de este estudio se encuentra que el levonorgestrel es efectivo aún 120 h. después de la toma de la sustancia. "even if a declining trend in efficacy with time were verified, the regimens studied still prevent a high proportion of pregnancies even up to 5 days after coitus". Ello muestra desde otra perspectiva que existe un mecanismo de acción postovulatorios que no pueden ser explicados por el segundo mecanismo.

B. recogida por la comunidad científica.

La conclusión a la que hemos llegado es recogida por la comunidad científica en los artículos de revisión ("reviews") sobre la AOE de los últimos cinco años, que respecto a los mecanismos de acción afirman unánimemente la misma idea expresada con diferentes palabras: no se conoce todo sobre los mecanismos de acción del levonorgestrel. Además en ninguno de ellos se niega la existencia del tercer mecanismo alterador del endometrio uterino.

"However, the knowledge of the mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel in humans, when used for contraceptive purposes and especially for emergency contraception, *remains incomplete*. [...] The contraceptive effects of both levonorgestrel and mifepristone, [...] involve either blockade or delay of ovulation, due to either prevention or delay of the LH surge, *rather than* to inhibition of implantation" (Gemzell-Danielsson K, 2004);

"The mode of action of levonorgestrel emergency contraception is to prevent or delay ovulation and/or *alter the endometrium unfavourably* for the implantation of an embryo" (Sarkar, 2003);

"The issue is whether they act by preventing fertilization or by impeding the successful development of the zygote *through and beyond implantation*. Until now, published works has left this issue largely unresolved, and this paucity of knowledge sustains heated controversies in many settings [...] The exact mode of action of HEC *remains undetermined*" (Croxatto, 2003);

The 2 most common types of hormonal EC used in the US are the Yuzpe regimen (high-dose ethinyl estradiol with high-dose levonorgestrel) and Plan B (high-dose levonorgestrel alone). Although both methods sometimes stop ovulation, they may also act by reducing the probability of implantation, *due to their adverse effect on the endometrium* (a postfertilization effect). The available evidence for a postfertilization effect is moderately strong, whether hormonal EC is used in the preovulatory, ovulatory, or postovulatory phase of the menstrual cycle. CONCLUSIONS: Based on the present theoretical and empirical evidence, both the Yuzpe regimen and Plan B *likely act at times by causing a postfertilization effect*, regardless of when in the menstrual cycle they are used. (Kahlenborn, 2002);

"Several studies have shown histological or biochemical alterations in the endometrium after treatment with this regimen, suggesting that *it may impair endometrial receptivity to implantation of a fertilized egg* (5 ref.). However, other studies (3 ref.) have found no such endometrial effects. Whether the endometrial changes that have been observed would be sufficient to inhibit implantation *remains unclear*". (Grimes, 2002);

"It can delay or prevent ovulation, impair formation of the corpus luteum, or cause histological or biochemical changes within the endometrium, thus preventing implantation" (Pham, 2002);

"Estrogen and progesterone, alone or in combination, inhibit or delay ovulation. However, in human studies the evidence is less clear about cumulative effects on fertilization, gamete transport, the endometrium, functioning of the corpus luteum or implantation." (Wertheimer, 2000).

En otras palabras, podemos concluir que no existe consenso científico para descartar el tercer mecanismo de acción del LNG. Ningún estudio a la fecha ha demostrado que el tercer mecanismo del levonorgestrel no exista.

IV. Sobre la segunda condición puesta por el Ministro de Justicia.

"Si existen estudios suficientes y actuales que demuestran que la AOE –ingerida en la dosis recomendada- no ocasiona cambios en el endometrio que impidan la anidación o la implantación".

Para demostrar que esta condición no se cumple hay que analizar a su vez dos cosas: que existen estudios publicados en la literatura científica que sí encuentran cambios en el endometrio; y que los estudios que han sido presentados como que "demuestran claramente que la AOE no tiene efecto sobre el endometrio, y como consecuencia su mecanismo de acción no está a ese nivel", en realidad no son demostrativos.

A. Estudios científicos sí encuentran cambios endometriales

En la literatura científica de los últimos 30 años se pueden hallar varios estudios en los que se reportan cambios endometriales causados por el levonorgestrel. Ello permite afirmar que históricamente, en medicina, al levonorgestrel se le ha reconocido siempre el mecanismo de acción alterador del endometrio. A continuación presentamos aquellos más representativos. Como es reconocido por todos los científicos investigadores del argumento, los cambios en el endometrio interfieren con la anidación o implantación de embrión humano (el llamado "óvulo fecundado").

El estudio clásico de Moggia y colaboradores (Moggia A., 1974) siguió una cohorte de 314 mujeres que completaron un promedio de 4.3 ciclos de D-norgestrel (isomero) con dosis menores a las usadas actualmente, 0.35mg en una sola toma. 255 pacientes completaron el estudio. Se tomaron biopsias de endometrio alrededor del día 14 del ciclo en

74.2%-89.8%), se observó un endometrio secretorio irregular y en casi todas las participantes biopsiadas se encontró corona de linfocitos alrededor de la glándulas. De este estudio se puede concluir que en el 82% de pacientes se encontraron cambios significativos en el endometrio en personas que usaron este producto entre 6 y 10 veces por ciclo.

Ugocsai y colaboradores (Ugocsai G., 1984) encuentran alteraciones endometriales al evaluar conejos que recibieron distintas dosis de D-norgestrel. Se encontró además que la intensidad de los cambios dependía de la dosis, evidenciando una relación dosis-respuesta. La conclusión del artículo es muy sugerente: "It can be suggested that d-norgestrel alters the surface of the endometrium to such an extent that nidation is unable to take place; therefore, it can be used for postcoital contraception at any time". Este mismo autor repite su experimento en el año 2002 en humanos (Ugocsai G., 2002). En este estudio tres mujeres toman dosis de levonorgestrel superiores a las recomendadas (dos a tres veces más) y dos mujeres son tomadas como casos controles. La microscopía electrónica mostró claramente cambios en las 3 personas que tomaron la hormona sintética.

Landgren y colaboradores (Landgren BM, 1989) describen cambios menores en el endometrio en un estudio que involucró 10 personas que recibieron levonorgestrel 0.75.

Shirley y colaboradores (Shirley B., 1995) muestran contundentemente que el efecto de alteración del endometrio causado por el LNG se traduce en un efecto directamente abortivo. En este estudio se encontraron embriones momificados en ratas en las que se colocaron implantes de liberación continua de LNG después del periodo de apareamiento. En ese sentido, Roopa y col, refieren encontrar factores que pueden estar involucrados en la angiogenesis aberrante en el endometrio de mujeres que usan dispositivos uterinos que libera dosis pequeñas de levonorgestrel (Roopa 2003).

Marions en un estudio en que usa el LNG 0.75 en dos tomas (Marions L., 2002), encontró que una de cuatro mujeres evaluadas mediante biopsia endometrial presentaba alteración en uno de los indicadores estudiados (COX-2). A pesar de las limitaciones que este estudio presenta, sobre lo cual nos detendremos a continuación, esta investigación constituye una prueba adicional del efecto del LNG sobre el endometrio.

B. Los artículos citados en el debate sobre el mecanismo de acción del levonorgestrel no demuestran que la AOE no tenga efecto sobre el endometrio...

El informe Távara -apreciación técnica en la cual se basa la ministra para hacer sus afirmaciones y definir las políticas- cita solamente cuatro artículos que evalúan el levonorgestrel para afirmar que "demuestran claramente que la AOE no tiene efecto sobre el endometrio y como consecuencia su mecanismo de acción no está a ese nivel". Ahora nos detenemos a estudiar dichos experimentos.

El estudio de Marions y colaboradores (Marion L., 2002) estudiaron 6 mujeres que recibieron levonorgestrel. De ellas sólo 4 pudieron ser analizadas mediante biopsia endometrial. Esto significa que los investigadores perdieron el 33% de su muestra original lo cual desde el punto de vista estadístico perjudica mucho las conclusiones de un estudio. El estudio además señala que en una de las biopsias estudiadas sí se encontró modificaciones en un marcador estudiado (COX-2). El informe Távara, sin embargo, no menciona nada de esto y más aún afirma que "ninguno de estos parámetros [evaluados por Marions] mostró diferencias con lo observado en las biopsias obtenidas en los ciclos control (sin AOE) de las mismas mujeres". En otras palabras, omite decir que el estudio sí encuentra cambios en el endometrio. Además un estudio con cuatro unidades de análisis es por demás insuficiente para descartar la posibilidad de no encontrar diferencias donde si las hay, (lo que se conoce en estadística como "error tipo II"). Los autores aceptan las limitaciones de su propia investigación y no descartan en ningún momento la posibilidad de que el levonorgestrel afecte el endometrio: "In conclusion, our data suggest that the ovulation process is the *main target* for emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel.". El informe Távara, sin embargo, lo cita como su primera evidencia que *demuestra* que el levonorgestrel no altera el endometrio, algo que ni los mismos autores concluyen en su estudio.

El segundo estudio es el de Durand y colaboradores (Durand M, 2001). El número de mujeres incluídas en el estudio es mayor al de Marions, sin embargo presenta serias deficiencias metodológicas. Primeramente, no refiere que la asignación a los grupos de estudio hayan sido hechos al azar, esto le resta poder demostrativo al estudio. En segundo lugar, no se respeta la asignación original a cada grupo lo que altera todavía más la calidad del estudio. Una tercera deficiencia del estudio es que en el diseño original se debió analizar 33 controles, sin embargo solo se evaluaron 24, es decir se perdieron el 27% de sus casos, lo cual también representa una seria deficiencia para llegar a conclusiones válidas. Finalmente, como en el estudio anterior, la muestra es demasiado pequeña para descartar consistentemente el error tipo II. Nuevamente en el informe Távara se le atribuye al estudio un valor que ni sus

results may offer a plausible explanation for the contraceptive effects of LNG given postcoitally prior to LH surge or the mechanism involving corpus luteum development. In addition, this study does not support an antiimplantation contraceptive effect of LNG in EC; however, additional targets, besides those described herein, should also be considered and further investigated for the contraceptive effects of LNG". Los autores en ningún momento afirman haber demostrado que no existe el tercer mecanismo; sin embargo, el informe Távara lo cita como la segunda evidencia que cierra la discusión sobre tercer mecanismo del LNG, porque demostraría que este no existe.

A la luz de las estándares exigidos actualmente por la medicina basada en evidencias, el poder demostrativo de estos dos estudio es insuficiente.

El informe Távara prosigue mencionando que "existen estudios experimentales en animales que han contribuido a aclarar el mecanismo de acción del LNG". Antes de pasar a examinar cada uno de ellos cabe mencionar que los modelos animales tienen limitaciones para ser extrapolables a los humanos y según refiere la FDA solo el 20% de las drogas probadas en animales tienen mecanismos semejantes en humanos.

Si bien el rigor científico del estudio que Muller y colaboradores (Muller A.L., 2003) realizaron en ratas es aceptable, su extrapolación al modelo humano es dudoso, ya que usa una dosis varias veces mayor que la sugerida para humanos y toma como indicador indirecto el porcentaje de fecundación. Si consideramos a las ratas como modelos para probar esta hipótesis tendríamos que considerar también el estudio de Shirley y colaboradores (Shirley B., 1995) en el que se encontraron embriones momificados como evidencia de la acción post ovulatoria y abortiva de Levonorgestrel, o el de Ugocsai y colaboradores (Ugocsai G., 1984) que encontró cambios endometriales a la microscopia electrónica en conejos. Pero el informe Távara no ha tenido en cuenta estos estudios.

El segundo estudio en animales que menciona corresponde a un experimento realizado en monos *Cebus apella* por Ortiz y colaboradores (Ortiz M.E., 2004). De la lectura del artículo se puede concluir que los hallazgos del experimento han sido interpretados con mucha libertad por los investigadores al momento de decidir el título del artículo. El estudio eligió la tasa de embarazos como indicador indirecto del efecto anticonceptivo y no encontró diferencias en la proporción de embarazos cuando el levonorgestrel postcoital actuó antes o después de la ovulación. En otras palabras, en esta especie animal el levonorgestrel postcoital no sólo no interfiere con los eventos post-fertilización -como lo resalta el título del artículo- sino que tampoco interfiere con los eventos pre-ovulatorios. Entonces, la sustancia no tendría efecto alguno en este modelo animal, tal como lo reconocen los mismos autores en la conclusión del estudio: "el LNG administrado después del coito, no previene el embarazo de esta especie primate, aparentemente porque el *C. apella* tiene un patrón de apareamiento distinto al de los humanos". Los resultados de este estudio tampoco son extrapolables a humanos. Sin embargo el informe Tavara presenta este estudio como uno de los que demuestra de manera concluyente que en las mujeres el tercer mecanismo del LNG no ocurre.

C. Deficiencias del Informe Távara

Hay otras observaciones y críticas que hacerle al informe Távara, dado que es el sustento científico que fundamenta la solicitud que la Ministra de Salud hace al Ministerio de Justicia para que modifique su dictamen sobre la inconstitucionalidad de la AOE.

Ya hemos llamado la atención sobre el uso poco objetivo de las publicaciones científicas para ordenarlas a la idea que el informe propone es decir que estaría demostrado científicamente que el Levonorgestrel no afectaría el endometrio. Ello se nota una vez más en la página 8. Citando el estudio de Taskin y colaboradores (Taskin O., 1994. Ver anexo 22) el informe dice "encontraron que en biopsias de endometrios de mujeres que habían recibido altas dosis de anticonceptivos orales no se alteraban las alfa-1 y las beta-3 integrinas, que son citoquinas necesarias para el proceso de implantación del blastocisto en el endometrio." Sin embargo, no se menciona que en este estudio participaron sólo 3 mujeres, por lo cual el valor *demonstrativo* de este estudio es casi inexistente. Compárese, por ejemplo, con el volumen de pacientes estudiados en los dos estudios de la OMS que hemos citado al inicio.

Siempre en la pag. 8 se lee: "Swahn en Europa en Europa (1996) y Raymond en los Estados Unidos (2000) examinaron biopsias de endometrio tomadas en el periodo supuestamente de implantación en mujeres que tomaron AOE según el régimen de Yuzpe y no encontraron diferencias significativas en los parámetros morfológicos y moleculares examinados, cuando fueron comparados con los ciclos control (sin AOE) en las mismas mujeres."

Sobre estos dos artículos es importante hacer notar lo siguiente. El estudio de Swahn y colaboradores (Ver anexo 20) no es contundente al negar el efecto de modificación endometrial y dice textualmente: "The findings indicate that the contraceptive effect of postcoital treatment with EE/LNG and danazol is mainly due to an inhibition or delay of ovulation and insufficient corpus luteum function. The direct effect on the endometrium is limited, if any". Así queda

cambios en el endometrio, cosa que ni los mismos autores del estudio se atreven a afirmar.

La manipulación al presentar los hallazgos del estudio de Raymond y colaboradores (Ver anexo 23) es aún más evidente, ya que cinco de los nueve indicadores investigados –es decir, *la mayoría*- sí experimentaron alteraciones. El mismo autor señala: “*We did note five statistically significant differences in treated cycles compared with untreated cycles: a reduction in endometrial MUC-1 expression, an increase in endometrial ER, lower luteal phase serum oestrogen concentration, reduced endometrial thickness, and greater proportion of glandular supranuclear vacuoles*”. El informe Távora toma sólo una parte de los hallazgos de estos investigadores –aquella que conviene a la idea que quiere concluir- y omite mencionar que cinco parámetros endometriales sí cambiaron. Sorprendentemente es presentado como demostrativo de que el método Yuzpe no produce cambios en el endometrio.

Es importante rescatar los comentarios de Raymond y colaboradores respecto a los dos estudios citados anteriormente. Sobre el estudio de Taskin y col. observa que “No disturbances of integrin expression were found, [...]. However, [...] the treatment was given long after the end of the fertile period, when the regimen would not be expected to be effective, and the proteins may not have been evaluated on the appropriate day of the luteal phase”. Es decir, por el error de diseño del estudio no era de esperarse que el endometrio resultara modificado. Ello hace perder validez científica al estudio de Taskin. Respecto a la investigación de Swahn y colaboradores dice: “In contrast, a more recent study found no endometrial phase abnormalities in eight women treated 2 days after the LH surge (Swahn, 1996). That study did find significantly more vacuolated cells (similar to our results) and wider diameters of gland lumina, but the authors interpreted these effects as clinically insignificant.” En otras palabras, Raymond reconoce que Swahn sí encuentra cambios morfológicos en el endometrio, incluso mayores que los suyos, aunque los autores hagan después una interpretación personal del hallazgo objetivo de su investigación.

Nótese que los estudios que acabamos de citar no se refieren al fármaco en cuestión -el levonorgestrel- sino al método Yuzpe. Sin embargo, el informe Távora se vale de esta información -que como hemos visto es presentada de manera poco objetiva- para introducir la idea de que la AOE –dentro de la cual se incluye aquella con levonorgestrel- no produce cambios en el endometrio.

Hay que mencionar que existen estudios que demuestran categóricamente el efecto del régimen Yuzpe sobre el endometrio. Quizá el más representativo es el de Trussell y Raymond (Trussell J., 1999). En ese estudio los autores presentan evidencia estadística sobre el mecanismo de acción del método de Yuzpe, y concluyen que el mecanismo de acción de los estroprogestínicos no puede ser explicado solamente por la inhibición de la ovulación. Pero esa información también es omitida por este informe técnico. Como hemos visto, Raymond encuentra cambios en varios parámetros endometriales luego de la administración del protocolo de Yuzpe, y no es el único en la literatura científica. Se ha reportado que el protocolo de Yuzpe reduce el número de receptores para los estrógenos y para la progesterona si se suministran 48 horas después del pico de LH (Kubba A., 1986). Otros estudios han encontrado que causa también un desarrollo asincrónico del endometrio, generando un ambiente que los investigadores consideran inadecuado para la implantación del embrión (Yuzpe A., 1974; Ling W.Y., 1983). A la misma conclusión se llega cuando se suministra el protocolo de Yuzpe en fase preovulatoria (Ling W.Y., 1983).

V. Otras Opiniones a Considerar

La FDA a la fecha tampoco acepta que el efecto modificador sobre el endometrio esté descartado. De la misma posición son los fabricantes del fármaco (la Gedeon Richter, diciembre 2003) y la OMS.

La opinión de la FDA, debe ser considerada necesariamente en este debate. Los estudios recogidos por la FDA en diciembre del 2003 no dan cuenta de investigaciones que determinen que el tercer efecto haya sido descartado. Por el contrario la última comunicación oficial de la FDA hecha el **7 de mayo de 2004** (Ver anexo 24) reconoce todavía la existencia del tercer mecanismo. El inserto aprobado por la FDA lo establece claramente (Ver Anexo 25).

Fue la Directora de la División de Investigación de los Laboratorios Barr, que comercializa la droga en los Estados Unidos, quien presentó a la FDA, en el contexto del debate acerca de la venta sin receta del LNG 0.75 en Estados Unidos, un informe científico con una propuesta de inserto que no oculta la posibilidad de este tercer mecanismo (Ver Anexo 26).

Los que comercializan esta droga en países en donde el aborto es legal o se considera aborto la interrupción del embarazo sólo después del momento de la implantación, tampoco tienen necesidad de ocultar esta información y la consideran en los insertos. (Ver Anexo 27)

En el Perú los fabricantes no han solicitado un cambio oficial del inserto. La información disponible en ese sentido es

Richter en la que da su opinión acerca de los modos de acción del levonorgestrel cuestionando el tercer mecanismo (Ver Anexo 28). Sin embargo la misma funcionaria formó parte de un comité científico que en el mismo año 2003 publica una guía de anticoncepción de emergencia en la que se reconoce abiertamente la existencia del mecanismo antiimplantatorio (Ver anexo 29).

Finalmente cabe señalar que la OMS nunca ha negado la existencia del tercer mecanismo y lo reconoce abiertamente en la información disponible en su página web (WHO Essential Medicines Library) (Ver anexo 30).

Creemos que existe evidencia científica que sostiene la hipótesis que el Levonorgestrel 0.75 mg x 2 tiene un tercer mecanismo que altera el endometrio y evita la implantación del óvulo fecundado y que los estudios recientes tanto en humanos como en animales son escasos e insuficientes para demostrar lo contrario. Así lo expresan contundentemente las últimas revisiones publicadas por expertos en el tema, lo mismo es sostenido abiertamente por la FDA, por la Gedeon Richter (los fabricantes de esta droga) y por la OMS.

VI. Conclusión:

El estado actual de la medicina ha demostrado que los efectos de la AOE hormonal no pueden ser únicamente anticonceptivos. Esto ha sido evidenciado estadísticamente en el caso del protocolo de Yuzpe; y se desprende de los resultados de estudios multicéntricos de la OMS para el caso del levonorgestrel. Por otra parte, no existe ningún estudio ni reciente ni antiguo que afirme haber demostrado científicamente que la AOE no ocasiona cambios en el endometrio y que por lo tanto no impide la anidación o la implantación del concebido. Otros estudios sí reportan modificaciones en el endometrio por efecto del levonorgestrel solo o combinado con estroprogestínicos, usado como AOE. Por ello, en la actualidad, en el ámbito científico, el efecto antianidatorio o antiimplantatorio –especialmente para el levonorgestrel 0.75- no ha dejado de ser reconocido públicamente. Instituciones como la Organización Mundial de la Salud, la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos, y la Gedeon Richter, laboratorio fabricante y comercializador de levonorgestrel en diferentes países, son ejemplos claros de la vigencia de dicha información científica; ello no quita que algunos investigadores duden de la existencia de dicho efecto antiimplantatorio. Finalmente, existe consenso en la comunidad científica para afirmar que el mecanismo de acción del levonorgestrel aún no está totalmente esclarecido, en especial en lo relacionado a sus mecanismos postovulatorios. Por lo tanto, concluimos que desde el punto de vista científico, no se cumplen ninguna de las dos condiciones puestas por el Ministerio de Justicia para declarar constitucional la Anticoncepción Oral de Emergencia.

VII. Bibliografía

Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception*. 2001 Mar;63(3):111-21. Review.

Croxatto HB, Ortiz ME, Muller AL., Steroids. Mechanisms of action of emergency contraception. 2003 Nov;68(10-13):1095-8.

Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001 Oct;64(4):227-34.

FIGO Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, Manual de Reproducción Humana, The Parthenon Publishing Group, New York, New York, USA. 1994

Gemzell-Danielsson K, Marions L., Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update*. 2004 Jul-Aug;10(4):341-8. (Abstract).

Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004 Apr;17(2):87-96.

Gordon JD, Speroff L. Handbook for Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia, USA. 2002

Grimes D.A., Raymond E., Emergency Contraception. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 :180-9

Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Ann Pharmacother.* 2002 Mar;36(3):465-70.

Kesseru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception.* 1974 Oct;10(4):411-24.

Kubba A., White J.O., Guillebaud J. et al., The Biochemistry of Human Endometrium after Two Regimens of Postcoital Contraception, a D (-) Norgestrel/Ethinylestradiol Combination or Danazol, *Fertil Steril* 1986; 45: 5212-516.

Landgren BM, Johanisson E, Aedo AR, Kumar A, Shi Yong-en. The effect of Levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception*, 39 (3), 1989. 275- 289.

Ling WY, Wrixon W. Zayid I, et al., Mode of Action of dl-Norgestrel and Ethinylestradiol Combination in Postcoital Contraception. II. Effect of Postovulatory Administration on Ovarian Function and Endometrium, *Fertil Steril* 1983; 39. 292-297.

Ling WY, Wrixon W, Acorn T, et al., Mode of Action of dl-Norgestrel and Ethinylestradiol Combination in Postcoital Contraception. III. Effect of Preovulatory Administration Following the Luteining Hormone Surge on Ovarian Steroidogenesis, *Fertil Steril* 1983; 40-631-636.]

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 Jul;100(1):65-71.

Moggia A, Beauquis A, Ferrari F, Torrado ML, Alonso JL, Koremblit E, Mischler T. The use of progestogens as postcoital oral contraceptives. *Reprod Med.* 1974 Aug;13(2):58-61

Muller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception.* 2003 May;67(5):415-9.

Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod.* 2004 Jun;19(6):1352-6.

Ortiz ME, Muller AL., Steroids. Mechanisms of action of emergency contraception. 2003 Nov;68(10-13):1095-8.

Pham A. Emergency contraception (post-coital Contraception), *J Okla State Med Assoc.* 2002 Jun;95(6):371-4. (Abstract).

Raymond EG, Lovely LP, Chen-Mok M, Seppala M, Kurman RJ, Lessey BA. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 2000 Nov;15(11):2351-5.

Roopa BA, Loganath A, Singh K. *Hum Reprod.* The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. 2003 Sep;18(9):1809-19.

Sarkar NN., Levonorgestrel as an emergency contraceptive drug. *Int J Clin Pract.* 2003 Nov;57(9):824-8.

Shirley B, Bundren JC, McKinney S. Levonorgestrel as a postcoital contraceptive. *Contraception.* 1995 Nov;52(5):277-81.

Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Sep;75(8):738-44.

Taskin O, Brown RW, Young DC, Poindexter AN, Wiehle RD. High doses of oral contraceptives do not alter endometrial alpha 1 and alpha v beta 3 integrins in the late implantation window. *Fertil Steril.* 1994 May;61(5):850-5.

Trussell J., Raymond EG., Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception, *Obstet Gynecol.* 1999 May;93(5 Pt 2):872-6

Ugocsai G, Resch B, Traub A, Sas M., Biological, microscopic and scanning electron microscopic investigations of the effects of postinor /d-norgestrel/ in rabbits. *Contraception.* 1984 Aug;30(2):153-9.

high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception *Contraception* 2002 Dec; 66(6): 433-7.

von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet*. 2002; 360:1803-1810.

Wertheimer RE. Emergency postcoital contraception. *Am Fam Physician*. 2000 Nov 15;62(10):2287-92. Review.

WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352:428-433.

Yuzpe AA, Turlow HJ, Ramzy I et al., *Postcoital Contraception: a Pilot Study*, *J Reprod Med* 1974; 13: 53-61;