

SESGOS EN LA PUBLICACIÓN SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LA PÍLDORA DEL DÍA SIGUIENTE

BIAS IN PUBLICATIONS ABOUT THE MECHANISM OF ACTION OF THE MORNING-AFTER PILL

José López Guzmán

Dpto. Humanidades Médicas

Universidad de Navarra

e-mail: jlguzman@unav.es

Resumen

La *píldora del día siguiente* (PDS) de levonorgestrel comenzó a utilizarse en el último cuarto del siglo veinte. Sin embargo, es a principios del presente siglo cuando se desarrolla su expansión y se generaliza su comercialización. Ese proceso de implantación se ha visto favorecido por unas políticas sanitarias que han propiciado la eliminación de los obstáculos para su consumo. Para ello se han servido de datos sociológicos, científicos, estadísticos, etc. que, en numerosas ocasiones, se han expuesto de forma sesgada o parcial. La veracidad de la información sobre la PDS proporcionada por las administraciones sanitarias, laboratorios farmacéuticos y otros agentes sociales queda en entredicho en varios apartados —mecanismo de acción, efectos secundarios, tasas de embarazos, etc.—. Este artículo se centra en lo referente al mecanismo de acción. Esta decisión se asienta en que una discusión más amplia desbordaría las posibilidades de concreción del trabajo y que, al mismo tiempo, el mecanismo de acción es el aspecto más discutido y fuente de mayores discrepancias. En ello tiene mucho que ver la relevancia de determinar si la PDS

es un producto que actúa únicamente antes de la ovulación o si, por el contrario, tiene también un efecto sobre el embrión humano.

Palabras clave: píldora del día siguiente, levonorgestrel, mecanismo de acción, veracidad de la información.

Abstract

The morning-after pill or ECP (levonorgestrel) first came into use in the late 20th century, but has only become widely available in the last ten years. Its introduction has been facilitated by health policies which have led to the removal of certain obstacles hindering its use. In this context, sociological, statistical and scientific data have been employed which have often turned out to be biased or partial in nature.

The reliability of the information provided by health authorities, pharmaceutical companies and other social entities has been called into question in various respects, particularly as far as the mechanism of action, side effects and pregnancy rate are concerned. This study focuses on the mechanism by which levonorgestrel acts, since a wider discussion would fall beyond the scope of a single study, and the mechanism of action is the aspect which is least understood and most controversial. It remains to be determined whether levonorgestrel is a product which only acts prior to ovulation or which has an effect on the human embryo.

Key words: morning-after-pill, levonorgestrel, mechanism of action, reliability of the information.

1. Introducción

La *píldora del día siguiente* (PDS) de levonorgestrel comenzó a utilizarse en el último cuarto del siglo veinte. Sin embargo, es a principios del presente siglo cuando se desarrolla su expansión y se generaliza su comercialización. Ese proceso de implantación se ha visto favorecido por unas políticas sanitarias que han propiciado la eliminación de los obstáculos para su consumo.

Desde distintos sectores, se ha mantenido que una de las barreras que más dificulta el libre acceso de la usuaria a la PDS es la necesidad de una prescripción

médica para su obtención. De ahí que, durante años, se han llevado a cabo estrategias dirigidas a posibilitar las modificaciones legales que permitieran prescindir del criterio y seguimiento médico. Ese proceso ha sido imparable y, en pocos años, muchos países han eliminado las trabas que suponía la prescripción médica. Así, a países como el Reino Unido o Francia les han seguido otros como España (PDS sin prescripción desde el año 2009), Irlanda (PDS sin prescripción desde febrero de 2011) y Japón (PDS sin prescripción desde mayo de 2011).

La repercusión social de la eliminación del requisito de la receta médica es

mayor del que se puede pensar en un principio. El efecto material, de mayor facilidad para acceder al producto, se ha visto potenciado por el aumento de confianza generado en la consumidora. Efectivamente, es lógico que la sociedad considere que un medicamento es menos peligroso, o presenta menos riesgos, cuando las agencias del medicamento disminuyen los controles sobre el producto. De tal forma que, actualmente, no es difícil encontrar a mujeres que, con este presupuesto, aceptan más favorablemente la PDS que no requiere receta médica que un anticonceptivo hormonal oral que sí la necesita.

Ese «traje a medida» legal elaborado para permitir la venta sin prescripción de la PDS se ha tejido desde las administraciones sanitarias en connivencia con distintos agentes sociales e, incluso, con las mismas empresas comercializadoras. Para ello se han servido de datos sociológicos, científicos, estadísticos, etc. Sin embargo, llama la atención de que el interés por facilitar el acceso a la PDS ha llevado, en numerosas ocasiones, a proporcionar referencias bibliográficas de forma sesgada o parcial.

En los siguientes párrafos se van a exponer algunos ejemplos que evidencian la utilización sesgada de los datos científicos en un intento de justificar que la PDS no requiera prescripción médica ni seguimiento del farmacéutico. Aunque la veracidad de la información sobre la PDS proporcionada por las administraciones sanitarias, laboratorios farmacéuticos y otros agentes sociales queda en entredicho en varios apartados —mecanismo

de acción, efectos secundarios, tasas de embarazos, etc.— en este artículo nos vamos a centrar sólo en lo referente al mecanismo de acción. Esta decisión se asienta en que una discusión más amplia desbordaría las posibilidades de concreción del trabajo y que, al mismo tiempo, el mecanismo de acción es el aspecto más discutido y fuente de mayores discrepancias. En ello tiene mucho que ver la relevancia de determinar si la PDS es un producto que actúa únicamente antes de la ovulación o si, por el contrario, tiene también un efecto sobre el embrión humano.

2. La comunicación de la ciencia

La comunicación de los hallazgos científicos debe basarse en una serie de premisas como son la humildad, la sinceridad y la objetividad¹.

La humildad debe llevar al investigador a comprender cuales son los límites de su hallazgo. El estudio, ensayo o técnicas empleadas no siempre son capaces de demostrar lo que se ha planteado en la hipótesis de trabajo. En ese caso, el investigador deberá de continuar trabajando y, mientras tanto, reconocer que todavía no está en condiciones de aportar unos datos definitivos o concluyentes. Por su parte, la sinceridad exige al investigador que mantenga una fidelidad a la propia idea, sin distorsiones ni engaños. Por lo tanto, no se deberá fabu-

1 Desantes-Guanter JM. Ética de la comunicación de la ciencia. En: López-Moratalla et al. Deontología Biológica. Pamplona: Facultad de Ciencias de la Universidad de Navarra, 1987; 216-7.

lar, ampliar imaginativamente las ideas científicamente elaboradas u ofrecer como ideas sustantivas aquellas que solo tienen un valor marginal. Por último, la objetividad requiere que el investigador prescindiera de todo ingrediente subjetivo para, de esa forma, mostrar la realidad tal cual es.

Lo señalado en el párrafo anterior se refiere a la comunicación de la propia investigación, pero también se puede aplicar a la transmisión de la información proporcionada por el trabajo de otros investigadores. Así, por ejemplo, al intentar avalar una investigación con artículos de otros científicos hay que ser sinceros y objetivos, no dando al trabajo un sentido distinto al original, efectuando una omisión interesada, una interpretación sesgada o una referencia fuera de contexto.

Otra cuestión que hay que tener muy presente en este ámbito es el de la falta de rigor al transmitir una información. Por desgracia no es infrecuente encontrar citas repetidas que no han sido revisadas convenientemente y si la fuente ha cometido un error se puede llegar a hacer cierto el adagio de que «el dato falso repetido puede llegar a parecer verdadero»².

En el siguiente apartado se abordará la cuestión de si la honestidad, sinceridad y objetividad presiden la investigación y la comunicación científica sobre el mecanismo de acción de la PDS.

2 Taubes G. The Soft Science of Dietary Fat. Science 2001; 291: 2536-45.

3. Mecanismo de acción de la PDS

Uno de los aspectos que ha sido motivo de mayor discrepancia, en relación a la comercialización de la PDS, es el de su mecanismo de acción. Como es bien sabido, la aceptabilidad y admisibilidad social de ese producto ha venido muy determinada por su posible efecto antiimplantatorio, es decir la capacidad de la píldora de levonorgestrel de impedir la implantación del embrión humano en el útero de la mujer. El embrión es el primer estadio del desarrollo de un ser humano³ y cualquier acción que le exponga a un riesgo genera un patente rechazo en gran parte de la población⁴.

Cuando se comenzó a utilizar la PDS nadie negaba ese efecto antiimplantatorio, ni los que la investigaban, ni los que la distribuían o promocionaban. Al mismo tiempo, ese mecanismo es el que motivó el rechazo o retraso de su comercialización en muchos países. Como es lógico, constituciones de países que apuestan por la defensa de la vida, desde el momento de la concepción, no pueden permitir la autorización de un producto que suponga un riesgo para ella. De ahí, que desde los

3 López Moratalla N, Iraburu Elizalde M. Los quince primeros días de una vida humana. Pamplona: EUNSA, 2007 (2ª Edición); López-Moratalla N. Comunicación materno-filial en el embarazo. Cuadernos de Bioética 2009; 70: 303-15; y Tomás y Garrido GM, López-Moratalla N. De la totipotencia del cigoto a las células troncales maduras y de reserva. Cuadernos de Bioética 2009; 70: 317-31.

4 López del Burgo C, López de Fez CM, Osorio A, López Guzmán J, de Irala J. Spanish women's attitudes towards post-fertilization effects of birth control methods. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2010; 56-61.

estamentos interesados en la comercialización de la PDS (por cuestiones políticas, económicas, etc.) se activaran todos los resortes con el objeto de llegar a demostrar si, realmente, el levonorgestrel a altas dosis era capaz de actuar sobre el embrión o si, por el contrario, sólo tenía un efecto sobre la maduración o liberación de los óvulos. Efectivamente, si se llegara a demostrar que la PDS no afecta al embrión se terminaría con las restricciones a su comercialización en unos países y, sería más fácil disminuir los obstáculos para su distribución en otros.

El objetivo señalado, de conocer con total precisión el mecanismo de acción de un medicamento, no sólo es algo aceptable sino que es un requisito ético y legal⁵. Sin embargo, es preciso señalar que, al mismo tiempo, hay una necesidad ética y legal de utilizar correctamente los resultados obtenidos. Llegados a este punto podríamos preguntarnos si la investigación realizada sobre el mecanismo de acción de la PDS, y su posterior diseminación, ha cumplido con esos requisitos ético-legales. En los siguientes apartados se expondrán algunas objeciones a la publicación de los resultados de los artículos sobre el mecanismo de acción de la PDS.

3.1. Los límites de los estudios sobre el mecanismo de acción de la PDS

Muchos de los trabajos sobre el mecanismo de acción de la PDS son reali-

5 Art. 13.3 de la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE de 27 de julio de 2006.

zados con muestras no representativas, otros incluyen sesgos de distinto tipo, etc. Sin embargo, eso es algo habitual, y admisible, en la investigación. El objeto de estudio del ensayo hace que, en ocasiones, sea difícil obtener muestras representativas o que sea complicado separar todas las variables. Por lo tanto, esas carencias no se convierten en un problema si los propios trabajos lo tienen en cuenta en la discusión de resultados y las conclusiones.

Cuando se realiza una revisión de los artículos publicados sobre el mecanismo de acción postovulación de la PDS de levonorgestrel se pueden extraer dos conclusiones. La primera, que la gran mayoría de los autores son conscientes de sus limitaciones metodológicas y que las dejan reflejadas en sus artículos. La segunda, que en ocasiones esas limitaciones son obviadas en la conclusión del trabajo. Lo cual tiene una gran implicación ya que otros investigadores utilizan esa información para basar o afianzar sus propias reflexiones o estudios. Al mismo tiempo, las autoridades sanitarias asientan sus políticas en esos datos. No hay que olvidar que las agencias del medicamento son las que autorizan la comercialización de un medicamento y los requisitos para su acceso. Esas autorizaciones tienen que venir avaladas por informes contrastados por la bibliografía científica sobre el principio activo objeto de atención.

3.2. El punto de partida: el efecto anovulatorio

Hay numerosas evidencias de que la PDS de levonorgestrel actúa como mé-

todo anovulatorio⁶. Ya con el método de Yuzpe (píldora del día siguiente utilizada con anterioridad a la de levonorgestrel y que combina estrógenos y progestágenos) se discutía sobre su actuación más allá de la inhibición de la ovulación⁷. No obstante, Croxatto, uno de los investigadores que más han trabajado para demostrar que la PDS no tiene efectos sobre el endometrio, mantiene que el tratamiento con el método de Yuzpe en la fase preovulatoria tiene la capacidad de retrasar o suprimir la ovulación en una gran cantidad de casos, pero no en todos⁸.

Existen muchos trabajos que ponen de manifiesto que el efecto anovulatorio no es el único. Por ejemplo, se han realizado estudios en los que se ha medido la influencia de la píldora sobre la hormona luteinizante⁹, a la vez que se ha estudiado el efecto que la hormona tiene sobre el endometrio¹⁰, modificaciones

éstas que alteran su receptividad para acoger el embrión. Sin duda, es en la fase preovulatoria en la que la posibilidad de actuar como anovulatorio será mayor. Pues bien, un estudio de la Organización Mundial de la Salud¹¹ mostró que en un grupo de cerca de 400 mujeres, 6 de las que usaron el Método de Yuzpe en la fase preovulatoria, quedaron embarazadas (se esperaban 10 si no hubieran utilizado el método postcoital); y 2 mujeres que usaron el Plan B en esa misma fase quedaron embarazadas (de 11 que se esperaban) lo que demostraba que la ovulación era posible cuando se toman altas dosis de levonorgestrel.

Por su parte, Kahlenborn y colaboradores realizaron una revisión en MEDLINE (1966-2001) de todos los artículos en inglés que sirvieran para evaluar la posibilidad de efectos después de la fertilización en los «contraceptivos» de emergencia más usados en Estados Unidos. Basándose en la evidencia teórica y la evidencia empírica, llegaron a la conclusión de que el Régimen de Yuzpe y el Plan B actúan a veces causando efectos en la postfertilización, independientes de la etapa del ciclo menstrual en el que se hayan usado¹². Otras revisiones también llegan a la conclusión de que, incluso cuando se utiliza la PDS en la fase preovulatoria, se llega a producir la ovula-

6 En este marco hay que señalar que es muy importante conocer bien la actividad del ovario. Un trabajo interesante es: Brown JB. Types of ovarian activity in woman and their significance: the continuum (a reinterpretation of early findings). *Human Reproduction Update* 2010; October 5: 1-18.

7 López Guzmán J, Aparisi Miralles A. La píldora del día siguiente. Aspectos farmacológicos, éticos y jurídicos. Madrid: LaCaja 2002; 36-50.

8 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; 63: 117.

9 Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*, 2001; 63: 123-9.

10 Con la aplicación del método de Yuzpe se puede consultar en: Raymond EG et al. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction*, 2000; 15: 2351-5.

11 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: 431.

12 Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 465.

ción¹³. Hay distintos trabajos que evalúan la capacidad de alterar la ovulación según el momento del pico de LH. Marions determina que el día LH-2 es capaz de inhibir casi por completo el pico de LH¹⁴. Sin embargo en el LH-1 ya no es capaz de interferir en el pico¹⁵. Okewole determinó que tres días antes de la ovulación, la PDS es capaz de retrasar los picos de FSH y LH pero que en el -1 provoca un retraso insignificante¹⁶. Abundando en esta cuestión, Glasier, en el año 2010, mantiene que el levonorgestrel inhibe la ovulación en el 83% de los ciclos cuando se toma en presencia de un folículo de 12-14 mm, estado temprano en el proceso ovulatorio y cuando el riesgo en la concepción en mujeres con ciclo regular es menor del 30%. Cuando el folículo alcanza los 18-20 mm y la probabilidad de concepción está por encima del 80% la ovulación es

prevenida por el levonorgestrel en sólo el 12% de los ciclos¹⁷.

A pesar de todo lo señalado en los párrafos anteriores, que no es más que una pequeña muestra de lo publicado en ese sentido, no es infrecuente encontrar trabajos que cuestionan que la PDS tenga un mecanismo distinto al anovulatorio.

3.3. La búsqueda de mecanismos distintos al anovulatorio

En el apartado anterior se ha puesto en evidencia que la PDS no actúa siempre impidiendo la ovulación. De ahí no se puede concluir afirmando que, por ello, actúe sobre el embrión o en el endometrio del útero. Habrá que seguir buscando una respuesta con rigor científico. El esquema general podría ser el siguiente:

1) Se parte de que la PDS de LNG actúa, en algunos casos, impidiendo o retrasando la ovulación. Sobre esta cuestión no hay duda ya que está demostrado que, en ciertos días del ciclo es capaz de inhibir o retrasar la ovulación.

2) La segunda cuestión sería preguntarse si éste es el único mecanismo de acción. Sobre este aspecto hay discrepancias. No obstante, hay muchos trabajos que demuestran que después de la toma de la PDS hay ovulación. Este asunto ha sido tratado en el punto 3.2.

3) El hecho de que la PDS no sea capaz, en todos los casos, de impedir la

13 Di Pietro ML, Casini M, Fiori A, Minacori R, Romano L, Bompiani A. Norlevo e obiezione di coscienza. *Medicina e Morale*, 2003; 3: 415-9.

14 Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71. En un estudio realizado en 7 mujeres sanas, que utilizaron métodos de barrera o la abstinencia durante el ensayo, se observó que cuando el levonorgestrel se toma dos días antes al pico LH, en una dosis de PDS, se inhibe, reduce o retrasa el pico LH. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 376.

15 Hapangama DK, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.

16 Okewole IA, Ayodele O et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007; 75: 372-7.

17 Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W y col. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010, 375: 560.

ovulación no indica, directamente, que haya otro mecanismo de acción, ya que podría darse el caso de que todo el efecto de la PDS fuera debido a su influencia sobre el proceso de la ovulación. Es decir, que la eficacia de la PDS solo dependiera de la fase preovulatoria y que tomar la PDS después de la ovulación no fuera más que un placebo. A esta hipótesis han llegado distintos investigadores. Sin embargo, esos presupuestos, para ser concluyentes, tienen que ser demostrados y, desde luego, no justificarían la tasa de eficacia de este método postcoital.

Por ejemplo, Von Hertzen (2002)¹⁸ en el trabajo en el que compara el efecto de mifepristona y dos regímenes de levonorgestrel como métodos postcoitales, establece que de 106 embarazos esperados con un régimen de levonorgestrel se provocan 24. Utilizando los datos de Von Hertzen y aplicándolos al trabajo de Creinin (2006)¹⁹, en el que se indican los embarazos detectados con la toma de la PDS en relación al día del ciclo, se puede realizar una tabla de los embarazos esperados y producidos en distintos días del ciclo. El resultado sería el siguiente:

Si se toma la PDS después de una relación sexual, efectuada entre el día -1 al +5, el número de embarazos esperados tendría que coincidir con el de produci-

dos si el único mecanismo de acción se debiera a la anovulación²⁰. Pues bien, adaptando los trabajos de Von Hertzen y Wilcox²¹ al de Creinin se comprueba como del día -1 del ciclo al 5 se quedan embarazadas 12 mujeres (de un total de 461), lo esperado, si no se hubiera tomado la PDS, era de 38 embarazos. De ahí se desprende que hubieron 26 embarazos menos de los esperados y que no están relacionados con la anovulación.

Por lo tanto, hay razones suficientes para mantener que la inhibición de la ovulación no es el único mecanismo de acción de la PDS. Habrá que dilucidar qué otros mecanismos, y en que proporción, se activan para que la PDS pueda alcanzar el grado de eficacia que manifiesta.

4) En conclusión, será preciso buscar otros mecanismos de acción de la PDS. Surgen distintas vías de investigación como son el posible efecto sobre los espermatozoides²²,

20 Es sabido que cuando el LNG se toma el día -1 ya no es capaz de interferir con la ovulación.

21 Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N England Journal of Medicine* 1995; 333 (23): 1519.

22 Según Kesseru y col., se crearía un ambiente inhóspito dentro del útero al aumentar el pH y esto inmovilizaría a los espermatozoides. Este efecto comenzaría a las 5 horas de haber tomado el levonorgestrel (Kesseru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24). El problema de este trabajo es que está realizado para el levonorgestrel utilizado en un tratamiento continuo, como EC. Cuando es utilizado como método postcoital no parece que manifieste esta acción (Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update* 2004; 10 (4): 342). Un estudio de 2007 no encontró ningún efecto del LNG sobre el número de espermatozoides viables recu-

18 Von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet*, 2002; 360: 1807.

19 Creinin M, Schlaff W, Archer D, Wan L, Freziers R, Thomas M, Rosenberg M, Higgins J. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 198 (5): 1096.

las trompas de Falopio²³, el moco cervical²⁴ o el endometrio uterino.

Como se acaba de indicar, uno de los posibles mecanismos de acción de la PDS

perados en lavados uterinos obtenidos 36-60 horas después del coito y 24-48 horas después de haber tomado la PDS de LNG (Do Nascimento JA, Sepalla M, Perdigao A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, y col. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodehyng-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Human Reproduction* 2007; 22 (8): 2190-5).

23 Se ha demostrado que el ambiente tubal es de gran importancia para asegurar el normal desarrollo del embrión. Es una plataforma específica de expresión de receptores para varios grupos de factores (Smotrich DB, Stillman RJ, Widra EA, Gindoff PR, Kaplan P, Graubert M, Johnson KE. Immunocytochemical localization of growth factors and their receptors in the human pre-embryos and Fallopian tubes. *Human Reproduction* 1996; 11: 184-90). El transporte tubárico demasiado rápido o demasiado lento puede causar la desincronización entre el embrión y tubo o entre el blastocito y el endometrio. Los cilios de las trompas de Falopio en humanos golpean más lentamente después de un tratamiento con grandes dosis de progesterona. Sobre esta cuestión no hay datos suficientes y se necesitan muchos más estudios que puedan llevar a demostrar cual es su grado de influencia en el proceso. La afectación de ese transporte por la trompa puede ser la causa del aumento de embarazos ectópicos asociados al consumo de la PDS (Davidoff F, Trussell J. Plan B and the Politics of doubt. *JAMA* 2006; 296 (14): 1776).

24 Alteraría el moco cervical haciéndolo más espeso. De esta forma, se dificultaría el paso de los espermatozoides. El espesamiento del moco cervical se puede observar a las 9 horas después de la toma del levonorgestrel. De ahí que este no se aun mecanismo que pueda influir mucho en la eficacia de la PDS (Davidoff F, Trussell J. Plan B and the Politics of doubt. *JAMA* 2006; 296 (14): 1776 y Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and Hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996; 11: 627-32).

es su efecto sobre la implantación por modificación del endometrio. De esta forma llegamos al núcleo de nuestro trabajo, el estudio de los trabajos que hacen referencia al posible efecto antiimplantatorio de la PDS y de aquellos que descartan esa posibilidad.

3.4. El efecto antiimplantatorio

Se han realizado numerosos estudios sobre el efecto antiimplantatorio de la PDS y se han obtenido resultados muy dispares. En ello tiene mucho que ver el tipo de estudio realizado, el número de muestras utilizadas, el factor de implantación que se haya revisado²⁵, etc. Por ejemplo, un ensayo puede determinar la influencia de la PDS sobre las integrinas (forman parte de las moléculas de adhesión celular) en la ventana de implantación. De tal forma que se pueda llegar a la conclusión de que no se ven alteradas cuando se emplea la PDS. De ese estudio, aunque fuera representativo, no se podría extraer la conclusión de que la PDS no

25 Para que se produzca la implantación se tiene que suceder un proceso coordinado de factores del ámbito materno y del propio embrión. Esto acontece durante un breve espacio de tiempo, después de la fertilización, que se denomina «ventana de implantación». Durante la ventana de implantación el endometrio adquiere un aspecto histológico característico (hipertrofia glandular con células epiteliales cilíndricas que contienen vacuolas en su interior, hipervascularización, edema del estroma, transformaciones de la membrana plasmática, etc.) y también se encuentran una serie de marcadores bioquímicos y moleculares que juegan un importante papel en la implantación (hormonas esteroidales y sus marcadores, hormonas peptídicas, factores de crecimiento y citoquinas, moléculas de adhesión, conexinas, etc.).

afecta el endometrio ya que lo único que se ha evidenciado es que no afecta a uno de los múltiples factores que influyen en el momento de la implantación. Hay que tener presente el hecho de que cuando un proceso es alterado por un tratamiento no necesariamente significa que eso explique como el embarazo es prevenido en una situación real de la vida²⁶.

Como se ha indicado anteriormente, hay trabajos que evidencian la posibilidad de que la PDS pueda afectar la implantación del embrión sobre el endometrio y otros que indican lo contrario. Entre los primeros se pueden destacar los de Nilsson (1980)²⁷, Landgren (1989)²⁸, o Ugocsai (2002)²⁹. Entre los segundos, el de Durand (2001)³⁰, Ma-

rions (2002)³¹, o Meng (2009)³². Ninguno es concluyente por defectos de forma, de diseño, etc. Sin embargo, todos ellos aportan elementos importantes para llegar a determinar la influencia del levonorgestrel a altas dosis en el endometrio. El problema surge cuando esos trabajos son citados o utilizados de forma sesgada, y sin tener en consideración los que afirman lo contrario, para sustentar una determinada conclusión. Es en esta cuestión donde se encuentra la justificación de que, en la actualidad, esté conviviendo una disparidad de opiniones sobre el mecanismo antiimplantatorio de la PDS. Sin duda, este hecho ha generado una manifiesta confusión tanto en sectores profesionales como entre los usuarios. Pensemos en la repercusión que puede llegar a tener que una determinada sociedad científica, en un momento determinado, decida transmitir a sus asociados la información de que la PDS no tiene un efecto postovulación, basando su afirmación en los estudios que avalan esa idea sin considerar los que indican lo contrario. Para ilustrar lo que se acaba de referir se exponen a continuación dos casos reales que, por distintas razones, han tenido gran impacto social.

26 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; 63: 118.

27 Nilsson O, Englund D, Weiner E, Victor A. Endometrial effects of levonorgestrel and estradiol: a scanning electron microscopic study of the luminal epithelium. *Contraception* 1980; 22: 71-83.

28 Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39 (3): 275-89.

29 Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002; 66: 433-7.

30 Durand M, Cravioto MC, Raymond E, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa ML, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.

31 Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and lenonorgestrel: mechanism of action. *Obst Gynecol* 2002; 100: 65-71.

32 Meng Chun-Xia, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Latikumar L. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91 (1): 263.

3.5. Declaración sobre la PDS del ICEC y la FIGO

En el año 2008 se hace publica la «Declaración sobre el mecanismo de acción de la Píldora Anticonceptiva de Emergencia» auspiciada por el *Consortio Internacional sobre Anticoncepción de Emergencia (ICEC)* y la *Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)*³³. La citada declaración se convirtió en un texto de referencia en el ámbito sanitario debido a las asociaciones que la auspiciaban. Por este mismo motivo, sus conclusiones tuvieron un importante impacto mediático.

El informe concluye con una afirmación tan rotunda como la siguiente:

«El análisis de la evidencia indica que las PDS de LNG no pueden impedir la implantación de un huevo fecundado. Es incorrecto incluir referencias relativas a la implantación en el inserto que acompaña a los productos comerciales de PAE de LNG».

Como es lógico, una conclusión taxativa como la anterior debe ir bien respaldada por datos proporcionados por trabajos cuya representatividad no deje ninguna duda. Pues bien, los estudios que avalan la citada declaración son los siguientes: Novikova (2007); Latikumar (2007); Marions (2002); Durand (2001); y Meng (2009). En cambio, no citan ninguno de aquellos trabajos que manifiestan modificaciones endometriales. En este sentido, es curioso que el estudio de la FIGO e ICEC utilicen el trabajo de De Santis³⁴ para avalar que no se producen

daños en el feto y, en cambio, lo ignoren cuando hacen alusión a los efectos sobre el endometrio. Hay que recordar que De Santis evidencia cambios en el endometrio. Sin duda, es una muestra de una falta de rigor científico cuando se elige de cada estudio aquello que conviene y se omite lo que no interesa.

En cuanto a los trabajos que se han citado anteriormente se pueden hacer los siguientes comentarios:

Novikova³⁵ mantiene que la PDS no actúa después de la ovulación, pero para demostrarlo utiliza métodos indirectos y la muestra empleada es muy reducida. Además, en la conclusión del estudio se indica que el levonorgestrel utilizado como PDS tiene *un pequeño efecto* o no tiene efecto en los procesos postovulatorios. Los propios autores reconocen que las conclusiones son provisionales y advierten de la necesidad de obtener datos más exactos en estudios más extensos y en un número de mujeres mucho más elevado.

Latikumar³⁶ se basa en un trabajo *in vitro* evaluando la actividad de embriones en cultivo endometrial. Los autores utilizan una muestra control, otra con

contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84 (2): 299.

35 Novikova N, Weisbergab E, Stanczyk FZ, Coxatto HB, Fraserab IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation — a pilot study. *Contraception* 2007; 75 (2): 112-8.

36 Lalitkumar PGL, Lalitkumar S, Meng CX, y col. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to a *in vitro* endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction*, 2007; 22 (11): 3031-7.

33 www.cecinfo.org

34 De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A. Failure of the emergency

mifepristona y una tercera con levonorgestrel. Llegan a la conclusión de que la mifepristona impide la adhesión a la construcción endometrial. En cambio, en el grupo control se genera esa adherencia que también se produce con el levonorgestrel: en el grupo control de 17 embriones se adhieren 10, de los 15 de mifepristona ninguno, y de los 15 de levonorgestrel se adhieren 6. Los autores concluyen que, en el caso del levonorgestrel, el resultado no es estadísticamente significativo y, por lo tanto, no hay un efecto de ese compuesto químico sobre el endometrio. Sin embargo, hay una gran objeción: el tamaño muestral es muy pequeño. Por ejemplo, probablemente si se multiplicara por diez el grupo control y el del levonorgestrel (mantenemos la proporción) se obtendría un resultado bastante distinto: la diferencia sería estadísticamente representativa y, por lo tanto, se concluiría afirmando que el levonorgestrel tiene un efecto sobre el endometrio.

Durand³⁷ y colaboradores proporcionan LNG a mujeres fértiles en distintos momentos del ciclo. El grupo control es el ciclo menstrual de toda la población antes de recibir el anticonceptivo. Las biopsias fueron tomadas el día de la ovulación +9 (durante la ventana de implantación). No observaron cambios en las características del endometrio —número de glándulas,

edema, número de arterias espirales-. Por problemas en el análisis de las biopsias las muestras válidas quedaron reducidas a 10 (grupo periovulatorio), 11 (grupo postovulatorio) y 3 (grupo folicular tardío) miembros. También hay que señalar la utilización incorrecta de algunas de las pruebas estadísticas. En el año 2005, Durand³⁸ publica otro estudio utilizando los casos del estudio anterior para comprobar si el LNG administrado en distintos momentos del ciclo influía en los niveles de progesterona, de glicodelina-A en sangre y en la expresión de glicodelina-A endometrial. En sus conclusiones se indica que cuando el LNG se toma antes del pico de LH, altera la secreción de glicodelina, aumentando sus niveles en la ventana de fertilidad, alterando la unión de espermios con el oocito; y durante la receptividad uterina disminuye su expresión endometrial, lo que puede reducir la inmunotolerancia que induce sobre las células NK del endometrio, lo cual se traduce en un efecto anti-implantatorio. Sobre este estudio hay que hacer las mismas salvedades que el trabajo de Durand de 2001. A ello hay que sumar otras deficiencias metodológicas. Baste indicar que sus conclusiones se basan en ocho casos, lo que hace difícil plantear un análisis estadístico paramétrico y compararlo con 45 controles. Sin embargo, llama la atención que en el estudio de la FIGO e ICEC no

37 Durand M, Cravioto MC, Raymond E, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa ML, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.

38 Durand M, Seppala M, Cravioto MC, Koistinen R, González-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005; 71: 451-7.

citen este trabajo y si el anterior de este autor que es acorde con sus conclusiones.

Por último, Meng³⁹ comparan el efecto del levonorgestrel y la mifepristona sobre marcadores de receptividad endometrial. Llegan a la conclusión de que la mifepristona actúa claramente sobre esos receptores y, por ello, impide el proceso de anidación. En cambio, el levonorgestrel no es capaz de afectar la expresión de los marcadores de receptividad endometrial. Se llegó a esta conclusión al observar que no se producían efectos sobre $\alpha\beta 3$ integrinas, LIF, IL-1 β , VEGF o MUC-1. Se trata de un estudio *in vitro* a partir de 12 donantes. De ahí que no se tenga en consideración que para la implantación es esencial la interacción del embrión con la madre⁴⁰. Las muestras endometriales utilizadas fueron tomadas los días 17 o 18 del ciclo, pero la máxima expresión de integrinas no se produce hasta los días 20-22.

De la revisión de los anteriores trabajos, que son los que avalan la afirmación de ICEC y de la FIGO, no se puede concluir afirmando que la PDS no actúa impidiendo la implantación. Es cierto que nos ofrecen unos datos a considerar y a seguir analizando. Pero, del mismo modo,

hay otros informes en sentido contrario que también hay que tener en consideración y que se deberán seguir evaluando.

Sin embargo, en las conclusiones de la Declaración dan un paso más y se indica textualmente: «Es incorrecto incluir referencias relativas a la implantación en el inserto que acompaña a los productos comerciales de PAE de LNG». Los autores tienen el pleno convencimiento, y así lo ofrecen a los lectores, de que estos productos no actúan en la implantación.

3.6. Artículo de Austriaco en *The National Catholic Bioethics Center*

En el año 2007 se generó una cierta inquietud en ciertos ámbitos por la publicación de un artículo del Rev. Nicanor Pier Giorgio Austriaco en *The National Catholic Bioethics Center*⁴¹. El autor mantenía que, a tenor de los últimos datos científicos, el levonorgestrel utilizado como PDS no tenía efectos postfertilización. Para mantener esa tesis, Austriaco hacía referencia a dos artículos que avalaban el efecto postfecundación: los de Kahlenborn y Mikolajczyk⁴². El autor señala que ninguno de los dos demuestra que la PDS tenía efecto sobre el endometrio ya que llegaban a la conclusión del efecto postfertilización de forma indirecta. En cambio, apuesta por otros dos artículos,

39 Meng Chun-Xia, Andersson KL, Bentley U, Gemzell-Danielsson K, Latikumar L. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91 (1): 263.

40 Horne muestra que el embrión no es un agente pasivo y que es capaz de orquestar su fijación al endometrio. Horne AW, White JO, Lalani EN. The endometrium and embryo implantation. *BMJ* 2000; 321: 1301-2.

41 Austriaco NPG. Is Plan B an abortifacient? A critical look at the scientific evidence. *The National Catholic Bioethics Center*, 2007; 703-7.

42 Mikolajczyk RT, Stanford JB. Levonorgestrel emergency contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action. *Fertility and Sterility* 2007; 88 (3): 565-71.

el de Novikova⁴³ y el de Latikumar⁴⁴, que llegaban a la conclusión de que la PDS no tenía efectos endometriales. Cabría preguntarse si estos trabajos son de tal entidad como para desechar los anteriores y cambiar de criterio a tenor de sus conclusiones. La respuesta es negativa, se trata de buenos trabajos pero con las mismas deficiencias que los desechados por Austriaco. El de Novikova utiliza, al igual que Kahlenborn y Mikolajczyk, métodos indirectos. Además, la muestra empleada es muy reducida. Resulta frívolo aferrarse a este trabajo como si aportara datos definitivos. Más aún, cuando en la conclusión del trabajo, como se ha referido en el apartado anterior, se indica que el levonorgestrel utilizado como PDS tiene *un pequeño efecto* o no tiene efecto en los procesos postovulatorios. El ensayo de Latikumar también ha sido comentado anteriormente.

4. La interpretación de los resultados

Por lo tanto, hay razones suficientes para mantener que la inhibición de la ovulación no es el único mecanismo de acción de la PDS. Habrá que dilucidar qué otros mecanismos, y en que proporción, se activan para que la PDS

43 Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Coxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation — a pilot study. *Contraception* 2007; 75 (2): 112-8.

44 Lalitkumar PGL, Lalitkumar S, Meng CX, y col. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to a *in vitro* endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction*, 2007; 22 (11): 3031-7.

pueda alcanzar el grado de eficacia que manifiesta.

De la revisión de los anteriores trabajos, que son los que avalan la afirmación de ICEC y de la FIGO, no se puede concluir afirmando que la PDS no actúa impidiendo la implantación. Es cierto que nos ofrecen unos datos a considerar y a seguir analizando. Pero, del mismo modo, hay otros informes en sentido contrario que también hay que tener en consideración y que se deberán seguir evaluando.

En el apartado anterior se ha hecho referencia a que las publicaciones sobre el efecto de la PDS en el endometrio, y los trabajos en las que éstas se basan, tienen ciertas deficiencias que no restan valor a sus resultados. Es algo propio de la investigación científica ir descubriendo la verdad de forma progresiva. El problema es cuando los resultados se interpretan de forma sesgada o se ofrecen datos como si fueran concluyentes cuando solo son parciales. Se puede afirmar que, hasta la actualidad, eso es lo que está sucediendo con la PDS y su posible efecto antiimplantatorio. Hay datos que afirman esa acción, otros que la niegan. Habrá que seguir trabajando hasta tener datos concluyentes.

Es cierto que si se llegara a demostrar que la PDS no tiene efecto sobre el embrión humano se aumentaría su aceptación social. Así, Meng y col⁴⁵ (2010) mantienen que «esa ausencia de efecto en

45 Meng CX, Marions L, Byström, Gemzell-Danielsson. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25 (4): 874.

la implantación es positiva para la aceptación social y religiosa del LNG»⁴⁶. Y esa afirmación la hacen después de señalar que «su acción principal es inhibiendo o retrasando la ovulación, pero no tiene ningún efecto detectable en el endometrio o en los niveles de progesterona cuando se toma después de la ovulación». Este trabajo y, sobretudo su conclusión, ha tenido un gran impacto en el ámbito de la denominada anticoncepción postcoital. Sin embargo, y aceptando esa rotunda afirmación, a los autores todavía les quedaría pendiente contestar si el LNG a altas dosis afecta al endometrio cuando se utiliza antes de la ovulación. Por otra parte, su conclusión está asentada en los datos aportados a partir de una muestra de ocho mujeres a las que les facilitan una dosis alta (mayor a la utilizada como método postcoital, sin indicar la razón de por qué no se emplea una posología normal) y en el reconocimiento de los propios autores de que hay muchos marcadores en la ventana de implantación y que sólo han investigado algunos de ellos⁴⁷.

También es frecuente encontrar trabajos bien elaborados y documentados que reflejan todas las dudas que existen sobre cual es su mecanismo de acción y, en cambio, no tienen ningún empacho

en concluir con afirmaciones categóricas. Este es el caso de Davidoff y Trussell cuando describen todos los posibles mecanismos evidenciando que no hay resultados concluyentes y que, por otra parte, detallan efectos postfertilización. Sin embargo, concluyen su trabajo con la siguiente afirmación: «Las mujeres deben también ser informadas de que las mejores pruebas disponibles indican que la capacidad de la PDS de prevenir embarazo se puede explicar completamente por los mecanismos que no implican interferencia con acontecimientos del postfertilization»⁴⁸. Lo que más llama la atención es que utilicen una expresión tan rotunda como «completamente».

Desde algunos sectores se solicita que se investigue sin prejuicios sobre la PDS y que, para ello, sería bueno contar con equipos integrados por defensores y críticos⁴⁹ para intentar crear un clima más sosegado y objetivo. Mientras tanto, y a tenor de todo lo señalado en los párrafos anteriores, siguen estando justificadas las dudas sobre el efecto postfertilización de la PDS.

5. Conclusión

Supone un gran riesgo para la salud de la población y para la integridad de la investigación sanitaria la utilización, sin suficiente rigor, de datos científicos para

46 Meng CX, Marions L, Byström, Gemzell-Danielsson. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25 (4): 881.

47 Meng CX, Marions L, Byström, Gemzell-Danielsson. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25 (4): 878.

48 Davidoff F, Trussell J. Plan B and the Politics of doubt. *JAMA* 2006; 296 (14): 1777.

49 Stanford J. Emergency contraception: over-estimated effectiveness and questionable expectations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2008; 83 (1): 21

lograr objetivos políticos, económicos o ideológicos.

La humildad, sinceridad y objetividad han sido conculcadas, en numerosas ocasiones, cuando se aportan datos científicos para avalar que la PDS no tiene efectos postovulación.

Si fuera cierto que la PDS no actúa después de la ovulación se estaría cometiendo un acto de mala praxis al no informar a las usuarias de que la PDS solo es eficaz los días previos a la ovulación.

Recibido: 2.06.2011
Aceptado: 18.07.2011