



EFFECTO ABORTIVO DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES: UNA REVISIÓN

ABORTIFACIENT EFFECT OF HORMONAL CONTRACEPTIVES: A REVIEW

PAU AGULLES SIMÓ

Pontificia Università della Santa Croce

Piazza di Sant'Apollinare, 49 – 00186 Roma (Italia)

Tel. +39 06 681641 | Fax +39 06 68164400

Mailto: agulles@pusc.it

RESUMEN:

Palabras clave:

Anticoncepción, anticonceptivos hormonales, DIU, antiimplantatorio, aborto.

Recibido: 04/11/2014

Aceptado: 21/03/2015

En gran parte de la comunidad científica, así como del ámbito jurídico, al tratar del embrión no nacido, está vigente el criterio según el cual hay que definir el *embarazo* como el período que comprende sólo desde la implantación hasta el nacimiento natural. Esto lleva consigo otras novedades; por ejemplo, la redefinición de *aborto* como la eliminación del embrión sólo en ese período, o la extensión de la *anticoncepción* a cualquier medio que impida la unión entre los gametos como consecuencia de una relación íntima, o *también* que elimine el producto de la concepción antes de su implantación. De modo que la industria farmacéutica está lanzando al mercado, bajo el nombre de *anticonceptivos*, productos que actúan también mediante un mecanismo *antiimplantatorio*. Este hecho tiene grandes repercusiones éticas con relación al respeto del embrión, que obligan a reflexionar acerca de la valoración moral de la prescripción, dispensación y uso de estos medios. Ahora bien, ¿cuáles de los medios contraceptivos *actualmente presentes en el mercado* incluyen un efecto antiimplantatorio?, ¿qué *mecanismos* contribuyen a su acción farmacológica y *en qué medida* lo hacen? Esto es lo que hemos estudiado en este artículo, basándonos en la bibliografía científica disponible. Aunque no ha sido una tarea sencilla, puesto que los resultados aportados por la literatura varían mucho, se ha tratado de ofrecer una conclusión bastante precisa. Básicamente hemos cumplido un doble objetivo: *actualizar y completar* los estudios —pocos, parciales o lejanos en el tiempo— que tenían este mismo objeto; y ofrecer una valoración ética respecto al respeto de la vida naciente del uso de los anticonceptivos hormonales que pueden tener efecto antiimplantatorio.

ABSTRACT:

Keywords:

Contraception, hormonal contraceptives, IUD, anti-implantation, abortion.

Most of the scientific community, as well as in a sector of international Law, when referring to the unborn embryo, *pregnancy* must be defined as the period extending from implantation to natural birth. This implies some novelty, such as the redefinition of *abortion* as the elimination of the embryo only within this period, and the extension of *contraception* to any means that impedes the union of the gametes as a consequence of a sexual intercourse, or *also* that which eliminates the product of conception prior to its implantation. Therefore, the pharmaceutical industry markets, under the name of *contraceptives*,

products that act also by means of an *anti-implantation* mechanism. This fact has great ethical implications regarding the respect for the embryo which require a reflection on the moral valuation of the prescription, dispensation and use of these means. One may ask: *which* of the contraceptive means *actually present in the market* include an anti-implantation effect? *What mechanisms* contribute to their pharmacological action and *in what measure* do they do this? This is what we have studied in this article, based on the available scientific bibliography. We have basically fulfilled a double objective: *updating and completing* the studies — few, partial or distant in time — that had this same subject matter; and offering a *moral valuation* on the use of hormonal contraceptives that may have an anti-implantation effect, from the point of view of the respect due to the embryonic life.

1. Introducción: ¿por qué nos preguntamos sobre el efecto abortivo de algunos anticonceptivos?¹

Como es bien conocido, hay unas especialidades farmacéuticas que tienen únicamente efecto abortivo, otras que lo combinan con otros mecanismos y, por último, hay otras que no afectan de ninguna forma al embrión. Dejar estos parámetros claramente establecidos y definidos es la primera cuestión a la que hay que atenderse. No siempre se encuentra bien delimitada la distinción entre el efecto abortivo y anticonceptivo de un determinado principio o especialidad, puesto que el *efecto final biológico* puede ser el mismo, a saber, que de la relación sexual no se siguen nuevos hijos. A esto se añade que las mujeres que usan estos preparados —se estima que alrededor de 100 millones usan la píldora anticonceptiva y 160 millones el *DIU*—, en condiciones normales, nunca llegarán a saber *qué* hacen; lo único que saben es que el médico que les ha prescrito el tratamiento les ha dicho que se trata de un *anticonceptivo*. Este hecho se ha visto favorecido por la introducción de ciertas ambigüedades terminológicas que pueden confundir al paciente y al profesional, e inducirles a llevar a cabo acciones cuyo alcance no pueden vislumbrar.

Vamos a tratar de exponer tales ambigüedades², como paso imprescindible para una buena comprensión del problema. Las leyes de los distintos ordenamientos del Derecho internacional y comparado³, cuando aseguran que la vida humana comienza con la *gestación* —y por lo tanto merece la protección de las distintas Cartas magnas—, ¿a qué se refieren? Por un lado, parece haber un amplio acuerdo en la comunidad científica a la hora de considerar que el cigoto es un organismo de vida humana propia, aunque dependiente de la madre. La vida humana en el seno materno es un proceso unitario que comienza con la fusión de los gametos y que, sin solución de continuidad, recorre diversas fases —como su implantación en el útero—, hasta que tiene lugar el nacimiento. Así, muchos científicos y juristas, centrando la atención en la existencia de una nueva vida que se aloja en el seno de la madre, definen el término *gestación* como el proceso que va desde la concepción hasta el nacimiento de una nueva vida humana. Otros, sin embargo, como la *Organización Mundial de la Salud*, consideran que el *embarazo* comienza con la implantación del embrión en el útero, y no con la fecundación del óvulo por el espermatozoide. Esta institución cambió la definición tradicional basándose en la correspondiente re-definición del *American College of Obstetricians and Gynecologists*⁴, basada

1 Lógicamente, éste no es el primer estudio sobre el efecto abortivo de algunos llamados *anticonceptivos* (cfr., por ejemplo, Di Pietro, M.L., Minacori, R. «Sull'abortività della pillola estrogeno-progestinica e di altri "contraccettivi"». *Medicina e Morale* 5, (1996), 863-900). Sin embargo, el paso de los años ha traído un gran desarrollo en la medicina; así, tanto el surgir de nuevos fármacos como la aparición de nuevos estudios sobre el argumento, nos han llevado a ofrecerlo de nuevo a una ulterior consideración, con vistas a una puesta al día de la literatura especializada y con la esperanza de llegar a algunas conclusiones que ayuden en la valoración ética del argumento.

2 Cfr. Talavera Fernández, P.A., Bellver Capella, V. «La objeción de conciencia farmacéutica a la píldora postcoital». *Medicina e Morale* 1, (2003), 114-117; Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 863-864.

3 Cfr. por ejemplo, en España, la *STC 53/1985*, de 11.4.1985 (*B.O.E.* de 18.5.1985), Fundamento Jurídico 5º.

4 Cfr. Hughes, E.C. (Ed.). *Committee of terminology, American college of Obstetricians and Gynecologists, Obstetric-Gynecologic Terminology*, FA Davis Company, Philadelphia, 1972. Y con ellos se decanta, entre otros, la *Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)*.

en el “criterio de viabilidad”. Desde que se extendieron las prácticas de procreación artificial, se hizo necesario distinguir el embrión *viable* del *no viable*, según éste reúna o no las condiciones requeridas para la implantación en el útero materno. Como muchos procesos de fecundación, *in vivo* e *in vitro*, dan origen a embriones que no serán capaces de implantarse, se decidió definir el estado de gravidez a partir de ese preciso momento, *recortando* unos días a la definición tradicional.

Este cambio tiene gran importancia en el momento de valorar el efecto abortivo o anticonceptivo de los fármacos, puesto que, en virtud de la definición de la OMS y considerando el *aborto* como la interrupción del *embarazo*, resulta que la acción de eliminar el fruto de la fecundación aún no implantado ya no puede ser tipificado como *aborto* y por lo tanto, lógicamente, no queda considerado por el Derecho como al menos parcialmente delictivo, en los ordenamientos en los que así se normativiza el aborto. Pero entonces, ¿qué término se ha acuñado para definir el proceso de eliminación del fruto de la concepción antes de su implantación, que quedaba sin nombre? Ninguno: se ha optado sencillamente por ampliar el concepto de *anticoncepción*⁵. Es innegable que aquí encontramos una contradicción *in terminis*, puesto en la nueva definición de *anti-concepción* o *contra-cepción* (= lo que impide la concepción) se incluye, al menos en parte, la eliminación de lo ya *concebido*. Es evidente que esta contradicción induce a confusión: muchas personas que consideran la *eliminación voluntaria de una vida humana embrionaria* como ilícita (definición tradicional de *aborto*), incluso los que entre ellos pueden pensar que la *prevención intencional de la concepción* es éticamente aceptable (definición adecuada al sentido clásico del término *anticoncepción*),

5 Prueba de ello, por ejemplo, es que cuando en las publicaciones científicas se estudia el efecto de las vacunas que tienen como *target* algunos factores de implantación del embrión, se las llama anticonceptivas porque, impidiendo la implantación, no interrumpen el embarazo (definido como hemos dicho). Cfr. Lemons, A.R., Naz, R.K. «Contraceptive Vaccines Targeting Factors Involved in Establishment of Pregnancy». *American Journal of Reproductive Immunology* 66, (2011), 13-25; lo mismo ocurre cuando se habla de *immunocontracepción* o del endometrio como órgano diana de anticonceptivos no hormonales en Hugon-Rodin, J., et al. «The future of women's contraception: stakes and modalities». *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1205, (2010), 237 y 238.

sencillamente no saben que *ahora* los métodos llamados anticonceptivos incluyen ciertos procesos que eliminan vidas humanas.

Hoy en día es pacíficamente aceptado que vida humana contenida en el seno materno es un proceso continuo, y su “comienzo sólo puede estar en la fecundación, ya que en cualquier otro momento sucesivo únicamente se produce el desarrollo de lo que ya se inició humano”⁶. En numerosas publicaciones acerca del estatuto biológico del embrión se ha constatado, a partir de los datos embriológicos, que desde el momento de la fecundación el embrión posee vida humana. Así, son ya parte de la tradición científica algunas de las características de la vida embrionaria⁷, como la *novedad biológica*, la *unidad*, la *continuidad*, la *autonomía*, la *especificidad* y la *historicidad* o *biografía*. En virtud de esto, el embrión —también antes de su implantación—, ¿cómo puede ser *humano* y no gozar de la *dignidad humana*?⁸ Y esta dignidad inmediatamente remite a la idea de fin en sí mismo, con la exigencia inherente de rechazar ética y jurídicamente⁹ cualquier intento de instrumentalización:

6 Talavera Fernández, P.A., Bellver Capella, V., *op. cit.* 115.

7 Cfr., entre otros, los estudios y revisiones realizados por Di Pietro, M.L., Sgreccia, E. «La contragestazione ovvero l'aborto nascosto». *Medicina e Morale* 1, (1988), 19-23; López Guzmán, J., Aparisi Miralles, A. *La píldora del día siguiente*, Sekotia, Madrid, 2002, 77-83; Vega Gutiérrez, M., Vega Gutiérrez, J. «Estatuto del embrión humano». *Bioética y Ciencias de la Salud* 1, (1994), 83-86. Sobre el reconocimiento internacional de esta exigencia, se puede consultar: Estados Americanos. *Convención americana sobre los derechos del hombre*, San José de Costa Rica, 22.11.1969, art. 4; Consejo de Europa. *Recomendación 874 (1989) sobre una Carta europea de los derechos del niño*, par. 6; Santossuosso, F. «Proposta di disciplina della nuova genetica umana. Relazione sul secondo dei due progetti della Commissione di esperti». *Giurisprudenza Italiana* 1982, 2/IV; Rothley, W. *Documento de trabajo sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética* (Parlamento Europeo. Comisión jurídica y para los derechos del ciudadano), 24.7.1987, par. 1.5.

8 Sobre la relación entre el estatuto biológico y el ontológico del embrión se puede leer, por ejemplo, Requena, P. «On the status of human embryos and cellular entities produced through ANT. Are they persons?». En: Suárez, A., Huarte, J. (Eds.). *Is this Cell a Human Being? Exploring the Status of Embryos, Stem Cells and Human-Animal Hybrids*. Springer, Dordrecht, 2011, 97-116.

9 Cfr., por ejemplo, *Constitución Española*, art. 15. Briones dice al respecto que “es ineludible jurídicamente que de conformidad con el art. 30 del Código civil, no se es persona humana y, por ende, no se puede ser sujeto de derechos si no se ha producido el evento del nacimiento” (Briones Martínez, I. «La objeción de conciencia a la fecundación in vitro». En Guitarte, V., Escrivá, J. (Eds.). «La objeción de conciencia», *Actas del IV Congreso Internacional de Derecho Eclesiástico del Estado* (Valencia 18-30.5.1992), Generalitat Valenciana, Valencia, 1993, 385). Un desarrollo exhaustivo de este artículo y las diversas interpretaciones que ha recibido en el Tribunal Constitucional español en lo referente al *nasciturus* lo podemos encontrar en Calvo Álvarez, J. *Aborto y Derecho. Consideraciones*

“nunca puede ser tratado como un objeto, o reducido a la categoría de cosa; no puede ser valorado en términos de mercado o utilidad social”¹⁰. La dignidad ontológica del ser humano no nacido constituye la misma fundamentación de los derechos humanos, que en este sentido “se deben reconocer para todo ser que descienda del hombre y a partir del primer momento de su existencia natural, sin que sea lícito añadir cualquier criterio adicional”¹¹. Y el primer derecho no cabe duda de que es el derecho a la vida, fundamento —podríamos decir casi *físico*, además de ontológico y jurídico— del resto de los derechos. Su lesión, y más gravemente en el ser humano inocente por antonomasia que es el *nasciturus*, implica la negación radical de la misma dignidad del ser humano. El hombre es valioso por lo que es, no por lo que tiene. Ello supone, por un lado, que es merecedor de respeto por sus semejantes; por el otro, que siempre debe ser reconocido como un semejante. Esto nos lleva a pensar que todo Derecho tiene en su raíz dos exigencias básicas: la exclusión de la violencia sobre el otro y la exclusión de la discriminación, ya que el *otro* es siempre *otro yo*¹².

En cualquier caso, por motivo de claridad expositiva, aunque ofreceremos en el momento oportuno las aclaraciones pertinentes, en este artículo nos atenderemos a la *definición clásica de embarazo*. De modo que definiremos el *aborto* como la acción de interrumpirse en la mujer, de forma natural o provocada, por cualquier mecanismo físico o farmacológico, el desarrollo del feto en cualquier fase del embarazo, esto es, desde la fecundación del óvulo hasta el nacimiento. Definiremos la *anticoncepción* o *contracepción*, en cambio, como la acción de impedir voluntariamente, por cualquier mecanismo físico o farmacológico, la concepción o fecundación —el encuentro entre el óvulo y el espermatozoide

tras la relación sexual—. De modo que cuando se actúa contra el desarrollo del cigoto constituido, impidiéndose su continuidad y desarrollo, se están utilizando procedimientos *abortivos*. Si se actúa antes de ese momento, impidiendo intencionadamente, la constitución del mismo, se están manejando *anticonceptivos*. Ésta es la cuestión decisiva: mediante el aborto, se elimina a un ser humano ya concebido; mediante la contracepción, en cambio, se impide la concepción que podría seguirse de una relación sexual¹³.

¿Qué técnicas *abortivas* existen? Tras la precedente aclaración podemos definir las ya, según el momento en que actúan por razón de su mecanismo de acción, como *interceptivas* o *contragestativas*. Las *interceptivas* son aquéllas que “interceptan” letalmente el embrión, eliminándolo antes de su implantación; esto se puede dar porque se impide su transporte por la trompa de Falopio o su implantación en el útero, mediante una alteración en la fisiología de estos procesos. Son técnicas *contragestativas*, en cambio, las que provocan la muerte, desprendimiento y eliminación del embrión ya implantado. El peso de la cuestión se sitúa en el hecho de que, considerando el *aborto* con la definición que presenta la OMS, los fármacos *interceptivos* no pueden ser declarados abortivos: son meramente *anticonceptivos*¹⁴. De hecho los llamados “*anticonceptivos*” de *emergencia* (las *píldoras del día siguiente*) pueden actuar de manera *interceptiva*¹⁵. Y pueden actuar así también al-

13 Cfr. Arrébola, P., Vacas, J.S. «Aspectos legales y éticos de anticonceptivos y abortivos». *Cuadernos de Bioética* 23, (1995), 305.

14 A esto cabe añadir que en algunos ambientes se ha empezado a llamar *pre-embrión* al embrión que se encuentra en esta fase; y no pocas veces se ha usado este término para designar algo que no es humano pero que podría llegar a serlo. Hay que decir, a pesar de todo, que el término *pre-embrión* no es un término científico, sino que se ha utilizado sobre todo en sede legal. Cfr. la crítica planteada en Sgreccia, E. «A proposito del preembrión humano (editoriale)». *Medicina* 1, (1986), 5-17; cfr. también López, G. *Aborto y contracepción*, Eunsa, Barañáin, 2009, 86.

15 No podemos detenernos a estudiar las *píldoras del día siguiente*: es un argumento que merece un estudio particularizado, y aquí nos sacaría de nuestro objetivo. De todos modos podemos situarla, en una valoración ética de su uso y prescripción—dispensación, en un punto intermedio entre el aborto y la anticoncepción. Aunque en su argumentación estrictamente jurídica puede haber quedado un poco desfasada, se puede encontrar una buena revisión de lo que se conoce por el momento acerca de su mecanismo de acción y las implicaciones profesionales y legales de su prescripción y dispensación en los siguientes artículos: Agulles, P. «El farmacéutico y la “píldora del día siguiente” (I y II)». *Cuadernos de Bioética* 18/2, (2007), 185-226 (también se pueden encontrar

críticas en torno a la doctrina del Tribunal Constitucional español, Instituto de Ciencias para la Familia, Pamplona, 1996.

10 López Guzmán, J., Aparisi Miralles, A., *op. cit.* 82. En este sentido se expresa también el art. 2 de la *Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina* del Consejo de Europa: “el interés y el bienestar del ser humano prevalecerán frente al exclusivo interés de la sociedad o de la ciencia”.

11 Spaemann, R. *Lo natural y lo racional: Ensayos de antropología*, Rialp, Madrid, 1989, 50.

12 Cfr. Ballesteros, J. *Sobre el sentido del Derecho*, Tecnos, Madrid, 1986, 128.

gunos de los anticonceptivos hormonales más usados. Cuáles y cómo es lo que nos disponemos a estudiar en este artículo.

2. Clasificación y mecanismo de acción de los principales anticonceptivos hormonales

2.1. Clasificación

La mayor parte de las veces estos fármacos se usan en forma de comprimido que se toma diariamente, de manera que el principio activo se mantiene en plasma a la concentración deseada y ejerciendo su efecto propio a lo largo del ciclo femenino. En los últimos años han surgido nuevas formas de administración, aunque la base es la misma: suministrar a la mujer una cierta cantidad de fármaco de forma regular en el tiempo.

Los anticonceptivos hormonales más usados en la actualidad (con algún ejemplo de los nombres comerciales más empleados) son:

1. Preparados combinados de un estrógeno y un progestágeno, en distintas formas:

- a) comprimido oral: es la comúnmente denominada *píldora*; hay más de 70 marcas comercializadas, entre las cuales: *Alesse*®, *Lutera*®, *Aviane*®, *Loestrin*®, *Seasonale*®, *Lo/Ovral*®, *Yasmin*®, *Desogen*®, *Ortho Cyclen*®, *Demulen*®, *Ortho Tri-Cyclen*®, *Ovral*®
- b) anillos vaginales: *NuvaRing*®
- c) parches transdérmicos: *Ortho Evra*®

2. Preparados de progestágeno solo:

- a) comprimido oral: la llamada *minipíldora*: *Ortho Micronor*®, *Ovrette*®, *Camilla*®, *Errin*®, *Nor-QD*® y otras muchas
- b) implantes subcutáneos: *Implanon*®, *Norplant*®
- c) preparados inyectables: *Depo-Provera*®

3. El DIU:

- a) con espiral de cobre: *ParaGard*® (*CuT 380A*). Estrictamente no es un anticonceptivo hormonal, pero también se usa como anticonceptivo, y tal como veremos vale la pena estudiarlo
- b) con depósitos de progestágeno: *Mirena*®

2.2. Preparados combinados estrógeno

– progestágeno

Los preparados anticonceptivos más usados actualmente constan de un estrógeno y un progestágeno, que ejercen una acción similar a la de los estrógenos y progestágenos producidos de forma natural por el ovario, de manera que interfieren con los complejos mecanismos hormonales que regulan la actividad reproductiva de la mujer. Mediante un antagonismo competitivo, a nivel de los órganos diana, de las hormonas naturales, se causa una alteración artificial de la secuencia temporal de éstas.

El estrógeno más usado actualmente es el *etinil-estradiol*, aunque también se usa el *mestranol*; entre los progestágenos presentes en los diversos preparados comercializados, los más usados son los derivados de la *19-nortestosterona* (*levonorgestrel*, *norestisterona*, *no-retindrona*, *díacetato de etinodiol*, *linestrenol*, *noretinodrel*, etc.), añadiéndose a ellos las moléculas con baja actividad androgénica —constitutivos de las llamadas píldoras de *tercera generación (GIII)*— (*desogestrel*, *gestodeno*, *norgestimato*); también se pueden usar algunos derivados de la progesterona, con actividad directamente antiandrogénica (*acetato de ciproterona*, *acetato de medroxiprogesterona* o *acetato de clormadinona*)¹⁶, o derivados de la espironolactona (*drospironona*).

Dentro de esta familia farmacológica, y en el caso de los *comprimidos*, existen en la actualidad tres tipos de formulaciones¹⁷:

1. Píldoras *monofásicas*: cada píldora activa contiene una dosis constante de estrógeno y progestágeno a lo largo de todo el ciclo, y se subdividen

en http://www.bioeticaweb.com/index.php?option=com_content&task=view&id=4575&Itemid=904; López Guzmán, J. «Sesgos en la publicación sobre el mecanismo de acción de la píldora del día siguiente». *Cuadernos de Bioética* 22, (2011), 169-184.

¹⁶ Cfr. Rebar, R.W., Zeserson, K. «Characteristics of the new progestogens in combination oral contraceptives». *Contraception* 44, (1991), 1-10.

¹⁷ Cfr. Marcuello, A.C. «Contracepción hormonal y tratamiento hormonal». *Cuadernos de Bioética* 23, (1997), 664; Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 869-870.

según su dosificación concreta de estrógeno, que es la hormona limitante: las hay que contienen desde 100 mcg de *etinil-estradiol* (que ya casi no se usan), pasando por 50 mcg del mismo compuesto, hasta de sólo 30, 20 ó 15 mcg. Esta disminución de la cantidad de estrógeno se debe a los serios efectos secundarios que tenían las primeras píldoras anovulatorias con altas dosis de esta hormona (visión borrosa, náuseas, espasmos, flujo menstrual irregular, jaquecas y hasta trombosis, hemorragias cerebrales o ataques cardíacos)¹⁸.

2. Píldoras *bifásicas*: la dosis de progestágeno aumenta en la segunda mitad del ciclo.
3. Píldoras *trifásicas*: la dosis de estrógeno se incrementa sólo a la mitad del ciclo, mientras que la de progestágeno, inicialmente baja, va aumentando a lo largo del ciclo.

Los *anillos vaginales*¹⁹, que se diferencian entre sí por la forma y dimensiones, normalmente tienen un diámetro de entre 50 y 55 mm, son flexibles y se insertan transversalmente en la parte alta de la vagina, donde liberan un estrógeno y un progestágeno, hormonas absorbidas localmente, pero que son capaces de ejercer también una acción sistémica. El más conocido se llama *NuvaRing*®, y libera 120 mcg de etonogestrel y 15 mcg de etinil-estradiol cada día. Una vez insertado, puede permanecer en el lugar durante 3 semanas, tras las que es necesaria una semana de *vacaciones* (sin el anticonceptivo), durante la cual se suele dar la menstruación —al igual que con los anticonceptivos combinados orales, se puede reducir este tiempo—, y luego se inserta un nuevo anillo.

Existe también un anillo que libera sólo un progestágeno (*nestorona*), aunque sólo está aprobado en Chile y Perú, y está indicado para mujeres que quieren usar un contraceptivo durante la lactancia. Éste entraría a formar parte del grupo de los preparados que contienen sólo un progestágeno, que veremos más adelante.

18 Cfr. Mishell, D.R. «Oral contraception: past, present, and future perspectives». *Int J Fertil* 37, (1992), 7-18.

19 Cfr. Hatcher, R.A., Trussell, J., Nelson, A.L., Cates, W., Stewart, F., Kowal, D. *Contraceptive Technology* (19 Ed.). Ardent Media, New York, 2008, 282-292 y tabla 3-2 p. 24; [Publicación en línea] <http://www.spfiles.com/pinuvaring.pdf> [Consulta: 25-3-2011].

Los *parches transdérmicos*²⁰ funcionan de modo análogo. El único aprobado y comercializado se llama *Ortho Evra*®, y libera diariamente 150 mcg de norelgestromin (progestágeno) y 20 mcg de etinil-estradiol (estrógeno). Cuando se aplica queda adherido durante una semana, tras la cual se sustituye, y así por tres semanas; la cuarta es de *vacaciones*.

2.2.1. Mecanismo de acción²¹

La mayoría de preparados llamados anticonceptivos hormonales pueden actuar a cuatro niveles, dependiendo de cada especialidad que incida con más eficacia en uno u otro. Estos cuatro niveles son: el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, el cérvix o cuello del útero, el endometrio uterino y las trompas de Falopio.

La eficacia contraceptiva de estas hormonas deriva principalmente de la acción del progestágeno, que suprime la ovulación y altera las características físico-químicas del moco cervical, impidiendo la penetración de los espermatozoides. El componente estrogénico tiene dos propósitos: por un lado potenciar o asegurar la acción anovulatoria por supresión pituitario-ovárica (puesto que, tal como veremos, el progestágeno solo no la garantiza), y por el otro estabilizar el endometrio para prevenir hemorragias e irregularidades²².

De entre estos preparados, la píldora *estro-progestágena* (comúnmente llamada simplemente *la píldora*) es el más representativo, por ser el que se usa más frecuentemente y porque su modo de acción en los distintos órganos del aparato reproductor femenino nos marcará la pauta para explicar más tarde los mecanismos de acción específicos del resto de compuestos²³.

20 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* 271-282 y tabla 3-2 p. 24; [Publicación en línea] http://www.orthoevra.com/sites/default/files/assets/OrthoEvraPI_0.pdf [Consulta: 3-3-2012].

21 Por ser las píldoras *estro-progestágenas* el paradigma de anticonceptivo hormonal, nos detendremos a explicar con detalle cómo actúan estos preparados, asumiendo que el resto actúan de modo análogo. Más adelante, cuando se traten los demás tipos, en concreto se especificarán las variaciones o especificidades de cada uno.

22 Cfr. Lobo, R.A., Stanczyk, F.Z. «New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* 170, (1994), 1499-1507.

23 Cfr. Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 866-871; Baird, D.T., Glasier, A. «Hormonal contraception». *The New England Journal of Medicine* 328, (1993), 1543-1549; Aznar, J. «La cara oculta del aborto». *Cuadernos de Bioética* 5, (1991), 28-29; Chang, M.C. «Development of the oral contraceptives». *American Journal of Ob-*

1. Eje hipotalámico-hipofisario-ovárico

Tal como veremos, se trata del principal mecanismo de acción de estos preparados anticonceptivos. Las hormonas administradas inhiben la actividad normal de este sistema²⁴, por lo que las gonadotropinas hipofisarias —la *follicle stimulating hormone (FSH)* y la *luteinizing hormone (LH)*— no experimentan el incremento que se verifica en los primeros días del ciclo menstrual normal, con el fin de promover el crecimiento de los folículos ováricos, permaneciendo a niveles bajos. La consecuencia es que el ovario, que no ha sido estimulado por las gonadotropinas, no libera el óvulo ni produce las hormonas propias de la fase post-ovulatoria del ciclo: los estrógenos y progestágenos, esta vez endógenos, a una concentración muy alta y en un balance muy determinado —cuya función es preparar el endometrio para un eventual embarazo—. A nivel de los ovarios, como efecto del fármaco también se verifica una reducción de los receptores para las gonadotropinas, con la consecuente menor sensibilidad a su acción.

La inhibición de la ovulación puede considerarse, por lo tanto, un efecto farmacológico mediado por la hipófisis y el hipotálamo; la inhibición del desarrollo endometrial y las modificaciones en el moco cervical son, en cambio, efectos directos de estos preparados.

stetrics and Gynaecology 182, (1978), 217-219; Marcuello, A.C., *op. cit.* 665-668; López Guzmán, J. «El farmacéutico en la elaboración, promoción y dispensación de abortivos». *Cuadernos de Bioética* 23, (1995), 294-295.

24 Cfr., entre otros, Frye, C.A. «An overview of oral contraceptives: mechanism of action and clinical use». *Neurology* 66, (2006), S29-S36; Van Heusden, A.M., Fauser, B.C. «Residual ovarian activity during oral steroid contraception». *Human Reproduction Update* 8, (2002), 345-358; Fleischman, D.S., Navarrete, C.D., Fessler, D.M. «Oral Contraceptives Suppress Ovarian Hormone Production». *Psychological Science* 21, (2010), 750-752; Rivera, R., Yacobson, I., Grimes, D. «The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices». *Am J Obstet Gynecol* 181, (1999), 1263-1264; Shulman, L.P. «The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* oct. 2011, S12; Duijkers, I.J., Klippig, C., Grob, P., Korver, T. «Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17-B-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirone and ethinylestradiol». *Eur J Contracept Reprod Health Care* 15, (2010), 314-325; Spona, J., et al. «Suppression of ovarian function by a combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate given in a 24/4-day intake regimen over three cycles». *Fertil Steril* 94/4, (Sept. 2010), 1195; Spona, J., et al. «Contraceptive efficacy and safety of a low-dose oral contraceptive (0.03 mg ethinyl oestradiol and 2 mg chlormadinone acetate) Belara®, over three medication cycles». *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13, (2008), 39-48.

La acción inhibitoria sobre el hipotálamo y la hipófisis, sobre todo en el caso del estrógeno, es dosis-dependiente: de hecho, la intensidad de esta inhibición está mayormente relacionada con la dosis de estrógeno que con el tipo y dosis de progestágeno²⁵. El diámetro máximo de los folículos detectados, así como el número de éstos era mayor en mujeres que tomaban 20 mcg de etinil-estradiol que en las que seguían regímenes de 30-35 mcg²⁶. Así, se ha visto que una dosis de 70-100 mcg de estradiol suprime el pico de *LH* y reduce la secreción de *FSH*, mientras que una dosis inferior a 50 mcg a veces permite un incremento de la producción de estas dos hormonas. Esto es así porque la primera acción que lleva a cabo el estradiol es la de bloquear el incremento de *FSH* al inicio del ciclo y hacer más lento el crecimiento folicular: en un tercio de los casos, a pesar de todo, los folículos ováricos llegan al estadio de *folículo dominante*, que es el que lleva a cabo la mayor producción de estrógenos, hormonas que a su vez, mediante un mecanismo de *retro feed-back* pueden estimular el incremento de la producción de *LH*.

Se ha observado también que si se suministra el estradiol durante más de dos semanas, la respuesta del hipotálamo y la hipófisis a su acción inhibitoria puede ir en progresivo decremento, así que incluso con dosis diarias superiores a 100 mcg se podrían verificar algunos crecimientos foliculares. Con la asociación de un progestágeno y un estrógeno, se asegura la acción inhibitoria —a nivel del eje— de la actividad estrogénica. Mientras, mediante una acción anti-estrogénica, se determina la consiguiente reducción o retraso de la secreción de *LH*.

25 Cfr. Spellacy, W.N., Kalra, P.S., Buih, W.C., Birk, S.A. «Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive». *Am J Obstet Gynecol* 137, (1980), 109-115; Fauser, B.C., Van Heusden, A.M. «Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences». *Endocr Rev* 18, (1997), 71-106.

26 Cfr. Teichmann, A.T., Brill, K., Albring, M., Schnitker, J., Wojtynek, P., Kustra, E. «The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth». *Gynecol Endocrinol* 9, (1995), 299-305; Baerwald, A., Olatunbosun, O., Pierson, R. «Ovarian follicular development during the use of oral contraception. Abstract: O11». En: *Proceedings of the 59th Annual Meeting of the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists*. Charlottetown: Prince Edward Island, 2003.

Es importante señalar que un cierto desarrollo folicular no siempre conlleva ovulación. Más adelante hablaremos de esto.

Cabe decir también que, en mujeres con el ciclo breve o un nivel estrogénico elevado o que han empezado a tomar la píldora con cierto retraso respecto al ciclo menstrual, el progestágeno puede no llegar al hipotálamo antes de que se dé el pico de *LH*, o hacerlo en una concentración insuficiente, por lo que cabría la posibilidad de una ovulación²⁷.

El progestágeno, tal como veremos, actúa también sobre el endometrio uterino²⁸.

2. Cuello uterino

La píldora estro-progestágena (sobre todo por efecto del progestágeno) altera la estructura del cérvix del útero, donde opera un decremento en el número, longitud y diámetro de las glándulas cervicales. Estas alteraciones están mediadas por la reducción de los receptores de los estrógenos y progestágenos, del mismo modo que, como veremos, ocurre en el endometrio. El moco producido por el cuello modificado de este modo es prevalentemente de tipo gestagénico (tal como se encuentra en un período gestacional: muy denso y viscoso), e impide el ascenso de los espermatozoides al menos en un 70-80% de los casos; a esto se añade un efecto aglutinante directo, con inhibición de su capacidad motora²⁹.

Un estudio demostró la ausencia casi total de esperma en la cavidad uterina del grupo de mujeres tratado con progestágeno, mientras que estaba presente en el útero de 18 de las 19 que componían el grupo-control (o

sea, cerca del 100% de efectividad)³⁰. Widholm y Alapiessa, en 1977, realizaron un estudio en 4 mujeres, que tomaban *Fysioquens*® (50 mcg de etinil-estradiol durante 7 días y 50 mcg de etinil-estradiol + 1 mg de lynestrenol durante 15 días), sometidas a controles del moco cervical (*Ferning test*), durante el 1º, 3º y 6º ciclo de administración: en 9 controles sobre 12 el moco cervical resultaba alterado en sentido gestagénico —impermeable a los espermatozoides—, lo cual sitúa la tasa de efectividad en un 75%³¹. Pero se trata de un efecto muy difícil de establecer empíricamente, por la elevada sensibilidad del cuello del útero a la acción de las hormonas: incluso en el curso de un ciclo no contraceptivo las cualidades fisiológicas del moco cervical pueden cambiar rápidamente en el curso de 48 horas en los dos sentidos, entre el tipo estrogénico y el gestagénico. Aun así, Di Pietro y Minacori, en un estudio bibliográfico, concluyeron que la posibilidad de que el mecanismo de barrera del moco cervical falle, en el caso de la administración “regular” de la píldora estro-progestágena, es tal que consiente el paso de espermatozoides 50 veces cada 200 ciclos anticonceptivos, esto es, 3 veces al año: dicho de otra manera, el mecanismo previene el paso de los espermatozoides en una proporción apreciablemente elevada de casos (que podríamos situar incluso entre el 90 y el 100%)³².

Este efecto también es dosis-dependiente: sólo un nivel hemático constante de progestágeno puede asegurar la presencia de esta barrera mecánica tras la administración de la hormona. Pero hay que decir asimismo que una inhibición crónica de la secreción mucosa del cérvix puede conducir también a su atrofia, con asociación de una reducción

27 Hay que tener en cuenta, además, la biodisponibilidad y farmacocinética-farmacodinámica de estos compuestos: muchos factores como la dieta, la toma concomitante de otros fármacos, el tabaco, etc., pueden interferir con estas dos hormonas, modificando la concentración en sangre y, por lo tanto, sus efectos (cfr. Fotherby, K. «Bioavailability of orally administered sex steroid used in oral contraception and hormone replacement therapy». *Contraception* 54, (1996), 59-69).

28 Cfr. Lobo, R.A., Stanczyk, F.Z., *op. cit.*

29 Cfr. Boettcher, B. «A possible mode of action of progestagen-only oral contraceptives». *Contraception* 8, (1973), 123-131; Rolan, M. «Prevention of sperm migration into the uterine cavity by a microdose progestagen». *Fertil Steril* 21, (1970), 211-216; Endrikat, J., et al. «Pituitarian, ovarian and additional contraceptive effects of an estradiol-based combined oral contraceptive: results of a randomized, open-label study». *Contraception* 87, (2013), 227-234.

30 Cfr. Kessler-Koos, E. «Influence of various hormonal contraceptives on sperm migration in vivo». *Fertil Steril* 22, (1971), 584-607.

31 Cfr. Widholm, O., Alapiessa, U. «The biological effects of a new modified sequential oral contraceptive». *Contraception* 15, (1977), 1-13.

32 Cfr. Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 863-900; se puede cfr. también Ulstein, M., Myklebust, R. «Ultrastructure of cervical mucus and sperm penetration during use of a triphasic oral contraceptive». *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 105, (1982), 45-49. El problema aquí es que estos autores se han movido con números absolutos, o relativos a los ciclos. Lo más útil para nosotros sería establecer una proporción entre el número de pasos de espermatozoides y el número total de las relaciones sexuales mantenidas en un período de tiempo, y el momento en que esto sucede (distinguiendo el período de toma del anticonceptivo de distintos puntos de la semana de vacaciones).

o ausencia de secreción de tipo gestagénica: la barrera que representaba este moco impermeable a los espermatozoides puede, pues, perder eficacia con el paso del tiempo.

3. Endometrio uterino

Este efecto se da en todos los anticonceptivos combinados³³, aunque se tiene en cuenta sobre todo en las píldoras más modernas, en las cuales se ha reducido al máximo la cuota estrogénica —o incluso se ha suprimido totalmente— para minimizar sus efectos secundarios. Pero siendo la acción de la píldora estro-progestágena en el endometrio causada por el progestágeno³⁴, ¿por qué depende de la dosis de estrógeno? Simplemente porque con una dosis deficiente del estrógeno administrado no se logra suprimir la ovulación. La neosíntesis de los receptores que median la respuesta al estrógeno y progestágeno en el eje hipotalámico-hipofisario depende en gran medida de los niveles de estrógeno en plasma. El progestágeno, por su parte, por un mecanismo típico de retro-inhibición, bloquea esta neosíntesis. De modo que, si bajamos la dosis del estrógeno manteniendo la del progestágeno, no se llega a restablecer la cantidad de esos receptores. La consecuencia inmediata es que se reduce también la respuesta a las hormonas en el eje, con lo que no se alcanza a bloquear la ovulación y automáticamente el efecto endometrial cobra mayor importancia. Este efecto se puede dar también en el período de suspensión del tratamiento, presente en cada ciclo³⁵.

33 Cfr., entre otros, Endrikat, J., et al., *op. cit.* 227 y 232; Klipping, C., Duijkers, I., Trummer, D., Marr, J. «Suppression of ovarian activity with a drospirone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen». *Contraception* 78, (2008), 16-25; Duijkers, I.J., Klipping, C., Grob, P., Korver, T., *op. cit.*; Grow, D.R., Iromloo, K. «Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy». *Fertil Steril* 85, (2006), 204-207; Ludicke, F., Johannisson, E., et al. «Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium». *Fertil Steril* 76, (2001), 102-107; Spona, J., et al., *op. cit.*; Spona, J., et al., *op. cit.* 1198; Rivera, R., Jacobson, I., Grimes, D., *op. cit.* 1264; generalizado a todos los anticonceptivos hormonales, se puede revisar The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. «Hormonal contraception: recent advances and controversies». *Fertil Steril* 86, (2006) (suppl. 4), S229.

34 Cfr. Johannisson, E., Landgren, B.M., Rohr, H.P. «Endometrial morphology and peripheral hormone levels in women with regular menstrual cycle». *Fertility and Sterility* 48, (1987), 401-408.

35 Cfr. Landgren, B.M., Dada, O., Aedo, A.R. «Pituitary, ovarian and endometrial effect of 300 mcg norethisterone and 30 mcg levonorgestrel administered on cycle days 7 to 10». *Contraception* 41, (1990), 569-581.

Otra consecuencia de la reducción del número de receptores, esta vez en el endometrio, es una serie de modificaciones morfológicas, entre las que destaca una hipoplasia o atrofia glandular (disminución del número o ausencia de glándulas, de su diámetro y/o de su longitud); reducción de la multiplicación celular; hipodesarrollo del tejido intersticial, frecuentemente edematoso; vascularización casi ausente, con presencia de arteriolas morfológicamente atípicas y aparición de estasis hemática; y decidualización o transformación secretoria transitoria e incompleta del endometrio, cuyo grosor queda notablemente disminuido, haciéndose potencialmente menos receptivo (*hostil*) a la anidación de un eventual óvulo fecundado. Aunque los efectos antiimplantatorios descritos son bastante aparentes, ya se tiene este efecto como consecuencia de complicaciones metabólicas naturales cuantitativa y cualitativamente mucho más sencillas, como por alteraciones enzimáticas menores³⁶.

Todas las publicaciones consultadas, desde las fichas técnicas de todos los anticonceptivos hormonales³⁷ (a menudo reservadas a los profesionales), pasando por el *Vademécum* más usado por los médicos en Estados

36 Cfr. Somkuti, S.G., Sun, J., Yowell, C.W. «The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity». *Fertility and Sterility* 65, (1996), 484-488. Para constatar la precisión y sincronización bioquímica que se requiere entre el embrión y el endometrio en el proceso de anidación, no hay más que observar el alto porcentaje de concepciones que fallan a este nivel, cursando en abortos precoces espontáneos: una pequeña modificación en la fisiología del endometrio ya puede provocar la pérdida embrionaria.

37 Se puede consultar, por ejemplo, Janssen. [Publicación en línea] http://www.orthoevra.com/sites/default/files/assets/OrthoEvraPI_0.pdf [Consulta: 14-5-2012], para el parche transdérmico combinado; Merck. [Publicación en línea] <http://www.spfiles.com/pinuvaring.pdf> [Consulta: 14-5-2012] para el anillo vaginal combinado; para el dispositivo intrauterino que libera progestágeno, Mirena. [Publicación en línea] http://www.mirena-us.com/what_is_mirena/how_mirena_works.jsp [Consulta: 14-5-2012] o http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf [Consulta: 14-5-2012]; Pfizer. [Publicación en línea] http://media.pfizer.com/files/products/uspi_depo_provera_contraceptive.pdf [Consulta: 14-5-2012] para la suspensión inyectable de progestágeno; o la información general que se da sobre la *minipíldora* (de solo progestágeno) en la página oficial de la FDA (FDA. [Publicación en línea] <http://www.drugs.com/pro/ortho-micronor.html> [Consulta: 14-5-2012]). Sobre la píldora combinada tradicional, se puede consultar, por ejemplo, la página de información oficial correspondiente a *Lutera*® (20 µg de etinil estradiol, Watson. [Publicación en línea] http://pi.watson.com/data_stream.asp?product_group=1261&p=pi&language=E [Consulta: 14-5-2012]), o *Ortho Cyclen*® (35 µg del mismo estrógeno, Ortho-McNeil. [Publicación en línea] <http://www.ortho-mcneilpharmaceutical.com/sites/default/files/shared/pi/cycltri.pdf#zoom=100> [Consulta: 14-5-2012]), o la información general sobre estos preparados que ofrecen HATCHER, R.A., et al., *op. cit.* p. 197.

Unidos (*Physicians' Desk Reference*³⁸), hasta los estudios técnicos o científicos, reconocen la posibilidad del efecto endometrial antiimplantatorio. Lo que habría que demostrar es la medida en que lo hacen, ya que para que este tercer mecanismo de acción sea el causante del efecto de estos fármacos, tienen que haber fallado el primero (que previene la ovulación) y el segundo (que impide el acceso de los espermatozoides), tiene que haberse verificado una concepción y asimismo tiene que demostrarse un cambio endometrial tan significativo que impida la implantación³⁹.

Acerca de este último factor la bibliografía no presenta un criterio unánime: algunos autores afirman que efectivamente el tipo de endometrio que causa la contracepción hormonal (con la pared sensiblemente más delgada y con los cambios que hemos descrito) es tal que podría impedir la implantación de un embrión⁴⁰. Otros, en cambio, evidencian el hecho de que algunas mujeres que usan estos anticonceptivos igualmente quedan embarazadas, con lo que en esos casos el embrión se implantó normalmente. Estos últimos explican que, cuando no hay ovulación por efecto de la medicación hormonal, en esos casos efectivamente el endometrio no recibe el estímulo del cuerpo lúteo porque es inhibido por las hormonas artificiales y resulta hostil a una eventual implantación. Ahora bien, siguen diciendo, si de hecho fa-

lla el mecanismo anticonceptivo anovulatorio, entonces el cuerpo lúteo (que proviene del folículo que liberó el óvulo que escapó al mecanismo anovulatorio) prolifera y secreta cantidades ingentes de estrógeno y progesterona. Después de esto, si no se produce una concepción, el cuerpo lúteo se degrada perdiendo su función secretoria unas dos semanas después de la ovulación, con el consiguiente descenso de estrógeno y progesterona, que desencadena la menstruación en un ciclo normal. Pues bien, estos autores aseguran que el aumento de estrógeno y progesterona por causa de la ovulación es tal (entre 10 y 20 veces mayor que en el ciclo no ovulatorio por causa de la anticoncepción) que se impone al efecto endometrial de la medicación anticonceptiva, con lo que, en el caso de que se dé la fecundación, el endometrio logra, en los días que median entre la ovulación-concepción y la implantación, prepararse para acoger al embrión. De hecho en un ciclo normal, en el día de la ovulación el endometrio tampoco es receptivo, sino que lo llegará a serlo por acción sobre todo del cuerpo lúteo, y más adelante de la *hCG* (*human Chorionic Gonadotropin* que secreta el embrión), que a su vez estimula el cuerpo lúteo para que continúe su función sin degradarse, hasta el momento del *shift luteo-placentario*, de modo que siga adelante así el embarazo normal⁴¹.

Efectivamente, los estudios encontrados al respecto se centran sólo en los ciclos anovulatorios por acción del anticonceptivo. Más adelante, contando con datos claros acerca del número de ovulaciones que de hecho se dan en presencia de los anticonceptivos y con el número de embarazos que tienen lugar en esa situación, estaremos en condiciones de dilucidar cuánto de cierto hay en esta hipótesis.

Otro mecanismo descrito que podría explicar el efecto antiimplantatorio de los anticonceptivos hormonales es el mediado por las *integrinas*. Éstas son una familia de moléculas de adhesión celular que están aceptadas como marcadores de la receptividad uterina

38 Se puede ver la versión *on-line* en PDR. [Publicación en línea] <http://www.pdr.net> [Consulta: 20-6-2012]. En este *Vademécum* se señalan más de 40 píldoras anticonceptivas, y en todas ellas se habla de este efecto endometrial.

39 Cfr., por ejemplo, Speroff, L., Darney, PH. *A Clinical Guide for Contraception*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992, 40, donde se asegura que el progestágeno de todas las píldoras combinadas produce un endometrio decidualizado y con atrofia glandular que puede no ser receptivo para la implantación del blastocisto. Se puede cfr. también Abdalla, H.I., Brooks, A.A., Johnson, M.R., Kirkland, A., Thomas, A., Studd, J.W. «Endometrial Thickness: A Predictor Of Implantation In Ovum Recipients?». *Human Reprod* 9, (1994), 363-365; Bartoli, J.M., Moulin, G., Delannoy, L., Chagnaud, C., Kasbarian, M. «The Normal Uterus On Magnetic Resonance Imaging And Variations Associated With The Hormonal State». *Surg Radiol Anat* 13, (1991), 213-220; McCarthy, S., Tauber, C., Gore, J. «Female Pelvic Anatomy: MR Assessment Of Variations During The Menstrual Cycle And With Use Of Oral Contraceptives». *Radiology* 160, (1986), 119-123.

40 Cfr., entre otros, Noyes N., Liu, H.C., Sultan, K., Schattman, G., Rosenwaks, Z. «Endometrial Thickness Appears To Be A Significant Factor In Embryo Implantation In In-Vitro Fertilization». *Hum Reprod* 10, (1995), 919-922; Dickey, R.P., Olar, T.T., Taylor, S.N., Curol, D.N., Matulich, E.M. «Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin». *Fertil Steril* 52, (1989), 446-450.

41 Cfr. Zanartu, J. «Long term contraceptive effect of injectable progestogens: Inhibition and reestablishment of fertility». *Int. J. of Fertility* 13/4, (1968), 415-426; Robertson, W.B. «Effects of steroids on the endometrium». En: Brosens, I. (Ed.). *New Considerations in Oral Contraception*. Biomedical Information Corporation Publications, New York, 1982, 153-171.

a la implantación⁴². Se expresan cíclicamente, según el momento del período menstrual y bajo influencia del patrón hormonal peri-ovulatorio. Se afirma que la expresión de estas integrinas endometriales está alterada por la acción de la anticoncepción hormonal, evidenciándose distintos fenómenos: por un lado, una ausencia de las que son vitales para la implantación; y por el otro, una cierta presencia de éstas en lugares atípicos, como las trompas de Falopio, lo cual viene a reforzar la mayor incidencia de embarazos ectópicos en usuarias de ciertos tipos de contraceptivos hormonales, sobre todo los de solo progestágeno⁴³. También es cierto que los estudios hechos sobre este particular, de nuevo, sólo tienen en cuenta los ciclos no ovulatorios por acción de las hormonas anticonceptivas, siendo asimismo evidente que el patrón hormonal cuando se verifica la ovulación, aunque sea durante el uso de anticonceptivos, cambia radicalmente. No hemos encontrado bibliografía acerca de las características de las integrinas en un ciclo *ovulatorio* durante el uso de anticonceptivos hormonales.

4. Trompas de Falopio

La componente progestágena de los preparados combinados altera la motilidad de las trompas de Falopio, obstaculizando el paso de los espermatozoides. A nivel histológico las causas de esta alteración son un aumento/disminución del número de células ciliadas y del ritmo del batido ciliar en las trompas. Hay también una acción sobre los espermatozoides, de modo parecido a como ocurre en el cuello del útero, alterando su capacitación cinética y dificultando su nutrición.

42 Cfr. Lessey, B.A. «Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity». *Hum Reprod* 13/suppl. 3, (1998), 247-258; Ilesanmi, A.O., Hawkins, D.A., Lessey, B.A. «Immunohistochemical markers of uterine receptivity in the human endometrium». *Microsc Res Tech* 25, (1993), 208-222.

43 Cfr. Mol, B.W., Ankum, W.M., Bossuyt, P.M., Van Der Veen, F. «Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis». *Contraception* 52, (1995), 337-341; Thorburn, J., Berntsson, C., Philipson, M., Lindblom, B. «Background factors of ectopic pregnancy, I: frequency distribution in a case-control study». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 23, (1986), 321-331; Liukko, P., Erkkola, R., Laakso, L. «Ectopic pregnancies during use of low-dose progestogens for oral contraception». *Contraception* 16, (1997), 575-580.

Tras una eventual concepción, se podría ver alterado el transporte del embrión hacia el útero⁴⁴. Un transporte retardado podría conllevar la implantación precoz del embrión en la mucosa tubárica (constituyendo un embarazo ectópico); también puede ocurrir que el embrión llegue demasiado pronto o demasiado tarde a la cavidad uterina, de manera que no logre implantarse por encontrar un endometrio demasiado inmaduro o maduro, respectivamente (*desincronización endometrial*).

Llegados a este punto, la pregunta que hay que formularse es: ¿en qué medida los distintos anticonceptivos combinados previenen la ovulación (mecanismo 1)? Si lo hicieran siempre y con total eficacia, los otros mecanismos de acción (2-4) no tendrían relevancia alguna. Si no la previenen *siempre*, ¿cuánto lo hacen?, ¿en qué medida es eficaz el segundo mecanismo?, ¿qué otros factores entran en juego? Porque la respuesta a estas preguntas es crucial para determinar el posible efecto abortivo de estos preparados.

Pero antes es importante tratar otra cuestión, de carácter más general. Es lícito preguntarse acerca de la posibilidad de realizar *estudios directos* sobre el número de mujeres que, usando cualquier tipo de anticonceptivo hormonal, han concebido y han perdido el hijo por efecto de los fármacos que ha tomado. Pues bien, esto no es tan sencillo. En primer lugar, porque el posible mecanismo abortivo tiene lugar antes de la implantación y este hecho presenta algunas dificultades. Estudios directos no se pueden realizar, porque supondría buscar y encontrar un embrión de camino al útero o en el contenido menstrual, lo cual no es posible. Se han realizados lavados tubáricos transcervicales que cuantifican con éxito el índice de fertilización en usuarias del *DIU*⁴⁵; pero no está probado que sean eficaces para estimar las pérdidas embrionarias previas a la implantación, aparte de los problemas éticos que conllevan por la eliminación de estos embriones.

44 Cfr. Edgren, R.A., Sturtevant, F.M. «Potencies of oral contraceptives». *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 125, (1976), 1029-1038.

45 Cfr. Alvarez, F., Brache, V., Fernandez, E., et al. «New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women». *Fertil Steril* 49, (1998), 768-773.

La comunidad científica está desarrollando estudios indirectos, basados en el aislamiento o revelación, mediante métodos bioquímicos, de hormonas que se expresan sólo después de la concepción, por parte del embrión o por parte de la madre. El marcador típico del embarazo es la *hCG*, hormona secretada por el embrión y que se encuentra en circulación en la madre, pero sólo es liberada una vez que la implantación ha tenido lugar, por lo que no sirve para detectar posibles embarazos interrumpidos antes de este momento (que es lo que nos interesa en este estudio). ¿No hay otros marcadores? Existe el *EPF* (*early pregnancy factor*), un polipéptido con acción inmunosupresora que se encuentra en circulación 6-24 horas después de la fecundación, e indica la presencia del embrión vital⁴⁶: este factor proteico testificaría el embarazo ya iniciado, aun en ausencia de la *hCG*, si la gestación se ha interrumpido antes de la implantación. El problema es que tiene en la actualidad pocas aplicaciones clínicas, puesto que la molécula es difícil de aislar. Su detección se basa en un complejo ensayo que se llama *Rosette inhibition test* que, a la postre, da algunos falsos positivos y negativos. Pero el *EPF* seguramente jugará un papel prominente en el diagnóstico de la concepción anterior a la anidación. En cualquier caso, todavía no hay estudios del *EPF* en mujeres que usan otros medios anticonceptivos fuera del *DIU*⁴⁷.

A pesar de todo es importante tener presente que un indicador de *concepción* expresado como valor absoluto *tampoco es definitivo* a la hora de establecer en qué medida un medio considerado anticonceptivo actúa con mecanismo abortivo. Esto es así porque también un porcentaje elevado de embriones procedentes de concepciones *naturales* (sin presencia de ningún medio anticonceptivo) se pierden espontáneamente. En un estudio clásico de Wilcox *et al.* en 1988, fueron seguidas 221 mujeres durante un total de 707 ciclos menstruales. Se alcanzó un total de 198 embarazos; de ellos, 43 (un 22%)

se perdieron antes de que se completara el ciclo de un mes; otros 20 (10%) resultaron en abortos espontáneos más tardíos, clínicamente reconocidos⁴⁸. Algunos autores sitúan el porcentaje de concepciones que se pierden sin posible conocimiento médico ni de la mujer en el 20% del total de fecundaciones. Otros como mínimo en el 30%⁴⁹; Zinaman y asociados, en un estudio, citan varias publicaciones que se mueven en rangos como 15-20%, 13-22%, 12-14% o hasta 20-62%, pero sin indicar el período estimado⁵⁰. Prueba de ello son las parejas que, sin ser estériles y sin una causa técnicamente tipificable en la actualidad, encuentran dificultades para tener hijos. Por lo tanto, habría que ver si *la relación* entre la expresión del *EPF* en el caso del uso de anticonceptivos y el número de embarazos que se dan durante su uso, es mayor que la misma relación en el caso de ausencia de éstos —y eventualmente en qué medida lo es—. Actualmente no hay estudios en este sentido, y esperamos que en un futuro se lleven a cabo investigaciones clínicas que nos puedan dar algún dato cierto.

Pero mientras tanto, habrá que guiarse sólo por evidencias estadísticas e indirectas.

2.2.2. Efecto anovulatorio de los preparados combinados

El primer punto que hay que esclarecer en la valoración del potencial abortivo de estos fármacos es *cuántas* veces falla el efecto anovulatorio, esto es: cuál es el porcentaje de ciclos en los que, usando anticonceptivos combinados, se experimenta lo que en el ámbito científico se ha llamado *escape ovulation*.

La anovulación es próxima al 100% en los preparados combinados que contienen dosis altas de estrógenos (cercasas a 1 mg de 17-*b*-estradiol)⁵¹. Pero estos actualmente no se usan, por los ya señalados efectos

48 Cfr. Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., O'Connor, J.F., et al. «Incidence of early loss of pregnancy» *N Engl J Med* 319/4, (1988), 189-194.

49 Cfr. Kline, J., Stein, Z., Susser, M. *Conception to Birth*, Oxford University Press, New York, 1989, 54-55.

50 Cfr. Zinaman, M.J. «Estimates of human fertility and pregnancy loss». *Fertil Steril* March, (1996), 503-554.

51 Cfr. Marcuello, A.C., *op. cit.* 666; López Guzmán, J., Aparisi Miralles, A., *op. cit.* 41-42; Monge, M.Á. (Ed.). *Medicina pastoral*, Eunsa, Barañáin, 2002, 289.

46 Cfr. Morton, H., Rolfe, B., Cavanagh, A. «Early pregnancy factor». *Semin Reprod Endocrinol* 10, (1992), 72-82; Smart, C.Y. «Early pregnancy factor as a monitor for fertilization in women wearing intrauterine device». *Fertility and Sterility* 37/2, (1982), 201-204.

47 Cfr. *ibidem* y Ortiz, M.E., Croxatto, H.B. «The mode of action of IUDs». *Contraception* 36/1, (1987), 37-53.

secundarios de los estrógenos en la mujer, y cada vez hay más evidencia de que reducir la dosis de estrógeno para minimizar los efectos adversos puede comprometer el grado de supresión hipotálamo-pituitario-ovárica, en particular durante el *hormone-free interval* (los días del ciclo en que no se usa para dar paso a la pérdida menstrual) o tras algún olvido en la toma. Y el hecho de que las píldoras con bajas dosis de esta hormona (< 50 mcg) pueden no bloquear completamente la actividad hipotalámico-hipofisaria, favoreciendo el desarrollo folicular, ha sido puesto en evidencia ya a inicios de los años 80, y se ha confirmado en estudios sucesivos, que demuestran que esta situación se da en el uso de píldoras compuestas por 35 mcg de etinil-estradiol + 0,75 mg de levonorgestrel, o por 35 mcg de etinil-estradiol + 0,4 mg de noretindrona⁵². La inhibición parcial del desarrollo folicular se ha observado también como consecuencia del uso de píldoras que contienen sólo 20 mcg de etinil-estradiol + 75 mcg de gestodeno, administradas durante 23 días, aunque no se han registrado luteinizaciones, con lo que no hay certeza de que se haya producido la ovulación⁵³. Otros autores, aun frente a niveles de *LH* y de *FSH* que justifican un bloqueo incompleto, aseguran que no suben los niveles de estradiol, con lo que no se ha dado una ovulación⁵⁴. Entre ellos se cuentan Widholm y Alapiessa, en su estudio que ya hemos comentado: las participantes fueron sometidas a controles hormonales durante el 1º, 3º y 6º ciclo de administración, y entre ellas no se dieron ovulaciones⁵⁵.

Di Pietro y Minacori⁵⁶, en el trabajo mencionado anteriormente, trataban también de esclarecer si, en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados, los folículos ováricos están en condiciones de liberar un óvulo. Observaron que en algunos casos de distintas combinaciones estro-progestágenas el crecimiento folicular sí

que ha ido acompañado de ovulación, aunque siempre en un porcentaje muy bajo respecto al grupo poblacional estudiado. En otros, en cambio, a un crecimiento folicular (incluso hasta llegar al estadio de dominancia) no ha seguido ovulación en ningún caso.

Es éste un capítulo no exento de dificultad y controversia. De modo habitual se solía ver el efecto de estos preparados con estudios de ultrasonografía, que ofrecen imágenes de los folículos de la mujer en distintos momentos de su desarrollo. Pero nunca se ha llegado a establecer una relación exacta entre el tipo y la dosis de hormona administrada y el nivel de desarrollo folicular, ni tampoco entre éste y la presencia o ausencia de ovulación. Sí que se ha visto, tal como ha sido dicho, que la reducción o supresión de la dosis de estrógeno ha ido acompañada de una menor eficacia en la inhibición hipotálamo-pituitario-ovárica, especialmente durante el *hormone free interval* o cuando se olvida alguna dosis⁵⁷. Y el grado de actividad folicular depende de muchos factores variables, tales como el tipo y dosis del esteroide usado, el régimen de administración, el cumplimiento de la pauta por parte de la mujer y factores fisiológicos de la misma, etc.

En cada ciclo normal ovula un solo folículo, que es seleccionado fisiológicamente entre todos los disponibles porque tiene un tamaño mayor que el resto —de a partir de 10 mm—, de modo que adquiere una *dominancia* morfológica y funcional sobre los demás folículos del grupo y tendrá el mayor potencial para ovular⁵⁸. Pues bien, en un estudio reciente, 8 de 17 mujeres que estaban usando varios contraceptivos orales durante un período de 3 meses desarrollaron folículos dominantes, que se atrofiaron y degradaron sin ovular, antes de alcanzar los 14 mm de diámetro; las 9 mujeres restantes desarrollaron folículos dominantes que crecieron hasta 14 mm o más, y también éstos se atrofiaron (11 de 12) o formaron un folículo hemorrágico anovulatorio (1 de 12)⁵⁹. En otros estudios los resultados fueron muy dis-

52 Cfr. Spellacy, W.N., Kalra, P.S., Bui, W.C., Birk, S.A., *op. cit.* 109-115.

53 Cfr. Spona, J., Elstein, M., Feichtinger, W. «Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development». *Contraception* 92, (1996), 71-77.

54 Cfr. Gaspard, U.J., Dubois, M., Gillain, D. «Ovarian function is effectively inhibited by a low-dose triphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel». *Contraception* 29, (1984), 305-318.

55 Cfr. Widholm, O., Alapiessa, U., *op. cit.* 1-13.

56 Cfr. Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 872-875.

57 Cfr. Van Heusden, A.M., Fauser, B., *op. cit.*, 343-358.

58 Cfr. Ginter, O.J., Beg, M.A., Bergfeit, D.R., Danadeu, F.X., Kot, K. «Follicle selection in monovular species». *Biol Reprod* 2001, 65.

59 Cfr. Baerwald, A., Olatunbosun, O., Pierson, R., *op. cit.* Abstract: O11.

tintos: en 20 de 29 estudios encontrados en los que se evaluaba la actividad pituitario-ovárica en mujeres que tomaban contraceptivos hormonales combinados con entre 20 y 40 mcg de etinil-estradiol y distintos progestágenos, se detectó —mediante ultrasonografía— un desarrollo folicular de 10 mm o mayor⁶⁰. De esos 29 ciclos examinados, 10 ovularon. Estos autores concluyen que actualmente no se puede saber con exactitud por qué algunos folículos ovulan durante el uso de contraceptivos hormonales y otros no, y se lamentan de que no se hayan hecho estudios concluyentes sobre este particular.

Se ha observado que si, a pesar del uso de contraceptivos hormonales, el estradiol endógeno llega a niveles preovulatorios, los folículos pueden llegar a diámetros pre-ovulatorios dominantes, a pesar de que, en tales condiciones, la mayoría de ellos no ovulan y se atrofian⁶¹. Asimismo, los folículos antrales (primitivos) que se desarrollaban aun bajo los efectos supresivos de la anticoncepción aparecían ultrasonográficamente indistinguibles de los pre-ovulatorios que se observaban por el mismo método en ciclos menstruales espontáneos⁶². Por otro lado, se han observado también quistes foliculares durante el uso de contraceptivos hormonales, que incluyen quistes ováricos funcionales, folículos luteinizados —que, alcanzado el diámetro pre-ovulatorio no han ovulado— y folículos maduros. A su vez los quistes ováricos funcionales han sido definidos de maneras muy distintas, desde folículos que no ovularon y crecieron por encima de 30 mm y persistieron durante más de dos ciclos, hasta cualquier quiste mayor de 20 mm. Sea

como fuere, hay un incremento en la incidencia de estos últimos en las mujeres que toman anticonceptivos con sólo progestágeno⁶³. También hay cierta evidencia de que las mujeres que toman contraceptivos orales multifásicos o monofásicos de baja dosis pueden tener mayor riesgo de desarrollar quistes foliculares que las que toman monofásicos de dosis moderada⁶⁴. Pero aquí sigue en pie el problema de que no hay conclusiones acerca de la significatividad de la presencia de quistes foliculares a efectos de una eventual ovulación, y los mecanismos que llevan a su desarrollo durante el uso de contracepción combinada no han sido elucidados satisfactoriamente⁶⁵. La literatura es unánime en afirmar que todavía no se sabe con exactitud por qué algunos folículos ovulan durante el uso de contraceptivos hormonales mientras que otros se atrofian o forman quistes foliculares anovulatorios.

El nivel de desarrollo folicular en usuarias de anticoncepción hormonal también depende del momento del ciclo en que iniciaron su uso⁶⁶: mujeres que iniciaron a tomar la píldora combinada en el quinto día del ciclo (desde el inicio de la pérdida menstrual) desarrollaron más folículos dominantes, en asociación con una mayor concentración en suero de estradiol y gonadotropina, que las que comenzaron en el primer día. Se observaron asimismo algunas ovulaciones, en aquéllas que iniciaron la pauta cuando los folículos habían alcanzado ya diámetros de 14-18 mm —lo cual se verifica más o menos en el 7º día de menstruación normal—, aunque desde el inicio de la toma se dio una notable supresión de los niveles de LH. Por tanto, las mujeres que siguen la pauta llamada *Sunday start regime* (que simplifica el uso porque uniformiza el inicio de la toma después

60 La descripción de estos estudios se puede encontrar en Baerwald, A., Pierson, R. «Ovarian Follicular Development During the Use of Oral Contraception: A Review». *J Obstet Gynaecol Can* 26/1, (2004), 19-24.

61 Cfr. Kwiecien, M., Edelman, A., Nichols, M.D., Jensen, J.T. «Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial». *Contraception* 67, (2003), 9-13; Broome, M., Clayton, J., Fotherby, K. «Enlarged follicles in women using oral contraceptives». *Contraception* 52, (1996), 13-16; Corsignani, P.G., Testa, G., Vegetti, W., Parazzini, F. «Ovarian activity during regular oral contraceptive use». *Contraception* 54, (1996), 271-273; Spona, J., Feichtinger, W., Kindermann, N. C., Wunsch, C., Brill, K. «Inhibition of ovulation by an oral contraceptive containing 100 mcg levonorgestrel in combination with 20 mcg ethinyl estradiol». *Contraception* 54, (1996), 299-304.

62 Cfr. Killick, S., Eyong, E., Elstein, M. «Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles». *Fertil Steril* 48, (1987), 409-413.

63 Cfr. Tayob, Y., Adams, J., Jaobs, H.S., Guillebaud, J. «Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception». *Br J Obstet Gynaecol* 92, (1985), 1003-1009; Vessey, M., Metcalfe, A., Wells, C., McPherson, K., Westhoff, C., Yeates, D. «Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives». *Br Med J (Clin Res Ed)* 294, (1987), 1518-1520.

64 Cfr. Broome, M., Clayton, J., Fotherby, K., *op. cit.* 13-16; Lanes, S.F., Birmann, B., Walker, A.M., Singer, S. «Oral contraceptive type and functional ovarian cysts». *Am J Obstet Gynecol* 166, (1992), 956-961.

65 Cfr. Baerwald, A., Olatunbosun, O., Pierson, R., *op. cit.* 19-24.

66 Cfr. Killick, S., Eyong, E., Elstein, M., *op. cit.* 409-413.

del *hormone-free interval*, también llamado período de vacaciones), lógicamente corren mayor riesgo de experimentar desarrollo folicular y eventualmente también una ovulación⁶⁷. Esto es así porque, como es de suponer, el mismo *hormone-free interval* produce un patrón hormonal tal que facilita en cierta medida el desarrollo folicular, especialmente en el caso de formulaciones con baja dosis de estrógeno⁶⁸. En estas pautas, los niveles de FSH y estradiol al final de este período pueden llegar a ser comparables a los presentes en la fase folicular temprana del ciclo menstrual natural, llegándose a verificar en este caso folículos de 10 mm de diámetro o mayores. A pesar de todo, si éstos no se han desarrollado hasta el estado dominante, no llegan a ovular, debido a la supresión folicular que sigue en un nuevo ciclo de 21 días de contracepción⁶⁹. Estos datos han conducido a algunos científicos a recomendar reducir al máximo el número de días del período de vacaciones —hasta incluso suprimirlo—, sobre todo cuando se trata de preparados con dosis muy baja de estrógeno, para lograr una efectividad total en la supresión ovárica⁷⁰.

67 Cfr. Schwartz, J.L., Creinin, MD.D., Pymarc, H.C., Reic, L. «Predicting risk of ovulation in new start oral contraceptive users». *Obstet Gynecol* 99, (2002), 177-182; Danforth, D.R., Hodgen, G.D. «“Sunday start” multiphasic oral contraception: ovulation prevention and delayed follicular atresia in primates». *Contraception* 39, (1989), 321-330.

68 Cfr. Rabe, T., Nitsche, D.C., Runnebaum, B. «The effects of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness». *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2, (1997), 39-51.

69 Cfr. Van Heusden, A.M., Coelingh Bennink, H.J., Fauser, B.C. «FSH and ovarian response: spontaneous recovery of pituitary-ovarian activity during the pill-free period vs. exogenous recombinant FSH during high-dose combined oral contraceptives». *Clin Endocrinol (Oxf)* 56, (2002), 509-517; Tayob, Y., Robinson, G., Adams, J., Nye, M., Whitelaw, N., Shaw, R., et al. «Ultrasound appearance of the ovaries during the pill-free interval». *Br J Fam Plann* 16, (1990), 94-96; Elomaa, K., Rolland, R., Brosens, I., Moorrees, M., Deprest, J., Tuominen, J., et al. «Omitting the first oral contraceptive pills of the cycle does not automatically lead to ovulation». *Am J Obstet Gynecol* 179, (1998), 41-46.

70 Cfr. Mishell, D.R. «Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations». *Contraception* 71/4, (2005), 304-305; Klipping, C., Duijkers, I., Trummer, D., Marr, J., op. cit.; Killick, S.R., et al. «Extending the duration of the pill-free interval during combined oral contraception». *Adv Contracept* 6, (1990), 33-40; Rowlands, S. «Contraception and abortion». *J R Soc Med* 100, (2007), 466. Actualmente en el mercado hay algunas formulaciones con 24 píldoras activas más 4 de placebo (para el *hormone-free interval*) y otras con 21 píldoras activas, 2 de placebo y 5 con sólo 10 mcg de etinil-estradiol.

Lo mismo que en el *hormone-free interval* ocurre, lógicamente, en el caso en que la píldora estro-progestágena no se administre siempre que está establecido, acaso por olvido⁷¹. Y también por otros motivos, como la respuesta individual de cada mujer: la biodisponibilidad de los medicamentos varía mucho de persona en persona, lo cual hace que la farmacocinética-farmacodinámica también se vea alterada según el individuo que los toma e incluso el día o momento del día en que lo hace. A pesar de todo, algunos autores aseguran que se puede llegar incluso a un *hormone-free interval* de 10 días sin que se siga una ovulación.

A la luz de la complejidad exhibida en los estudios examinados, no extrañará que las conclusiones a las que llegan los autores acerca de la tasa de ovulación durante el uso de contraceptivos combinados sean muy variadas, llegando unos a conclusiones muy precisas y otros a un rango muy amplio con poca precisión. Algunos de ellos afirman que estadísticamente se pueden verificar 6,48 ovulaciones cada 200 ciclos de administración de la píldora⁷², o sea, que una mujer ovula 3,24 veces cada 100 ciclos. Otros, más en general, sitúan la tasa de ovulación en un 4-10%⁷³; 4,7%⁷⁴; 8,3%⁷⁵ (con dosis bajas de estrógeno, pero otros con la misma dosis y con un progestágeno distinto se quedan en menos del 1%⁷⁶); 10%⁷⁷; 14%⁷⁸. Un estudio realizado por un grupo de ginecólogos-obstetras estadounidenses *pro-vida*⁷⁹ some-

71 Cfr. Landgren, B.M., Csemiczky, G. «The effect on follicular growth and luteal function of missing the pill. A comparison between a monophasic and a triphasic combined oral contraceptive». *Contraception* 43, (1991), 149-159.

72 Cfr. Di Pietro, M.L., Minacori, R., op. cit. 872-875.

73 Cfr. Hilgers, T. «The New Abortionists». *Life Advocate* March, 1994, 29.

74 Cfr. Van Der Vange, N. «Conference at the Society for the Advancement of Contraception». Jakarta, November 26-30 1984.

75 Cfr. Killick, S.R., Fitzgerald, C., Davis, A. «Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel: effects of low estrogen doses during the hormone-free interval». *Am J Obstet Gynecol* 179/1, (1998), S18-24. Este mismo dato se encuentra en el manual de referencia Hatcher, R.A., et al., op. cit. 198.

76 Cfr. Spona, J., et al. «Suppression...», op. cit. Estudiaron 114 ciclos y detectaron una sola ovulación.

77 Cfr. Chowdhury V., Joshi, U.M. «‘Escape’ ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills». *Contraception* 22/3, (1980), 241-247.

78 Cfr. Kuhl, H., et al. «A Randomized Cross-over Comparison of Two Low-Dose Oral Contraceptives». *Contraception* 31/6, (1985), 583-593.

79 Cfr. Crockett, S.A., Harrison, D., DeCook, J., Hersh, C. [Publicación en línea] «Hormone Contraceptives Controversies and

tió a revisión 25 publicaciones que calificaron como altamente representativas, buscando un dato claro acerca de la tasa de ovulación en usuarias de píldoras combinadas de distintos tipos —mono y trifásicas y con distintas dosis de estrógeno, incluyendo las que tienen 20, 30 ó 35 mcg—: 18 de las publicaciones, que incluían un total de 3799 ciclos, no mostraron ninguna ovulación; las 7 restantes, que comprendían un total de 2910 ciclos, dieron 8 ovulaciones —detectadas por ultrasonografía o marcadores séricos—: 8 ovulaciones en 6709 ciclos es un 0,12% como tasa de ovulación media para los anticonceptivos combinados (0,12 ovulaciones cada 100 ciclos). Algunos autores, ante la discordancia en la bibliografía, se limitan a señalar como *buena* la calidad de evidencia de la inhibición de la ovulación en los anticonceptivos orales combinados, sin querer especificar en qué medida esto sucede⁸⁰.

2.2.3. Estimación del efecto abortivo de estos preparados

Teniendo en cuenta todo lo dicho hasta ahora, podemos proceder a un cálculo aproximado de la abortividad de la píldora estro-progestágena. Más adelante, aprovechando la metodología adoptada para este caso y cambiando los datos pertinentes, haremos lo propio con el resto de los preparados hormonales que se usan como anticonceptivos. El único modo de realizar este cálculo, ante la falta de evidencias empíricas definitivas, es tomando en consideración los datos estadísticos disponibles. Así es como proceden todos los autores que hemos consultado y que tratan de este tema con cierto rigor, sin dejar de señalar, a pesar de todo, que en gran parte de las estimaciones estudiadas (más de 20) se ha hallado alguna imperfección metodológica: porque no se tenía en cuenta algún factor relevante, o bien porque por desgracia el estudio estaba influido por una cierta carga ideológica a favor o en contra del efecto abortivo de los anticonceptivos, que le mermaba objetividad. Por otro lado, escapa al objetivo de este trabajo el análisis acerca

de la representatividad de cada investigación consultada —por el número de ciclos examinados, las condiciones de las mujeres que formaban parte del grupo investigado, la duración del ensayo, etc.—. Nos hemos limitado a depositar nuestra confianza en las revistas científicas de mayor renombre.

¿Cómo se llega a una estimación del efecto abortivo de estos preparados? Será necesario proceder paso a paso. Lo primero que hay que determinar es el número estadístico de ovulaciones que ocurren a pesar del uso del anticonceptivo, ya que solamente en estas circunstancias se puede causar un aborto. Pero hay que aplicar a este dato varios factores de corrección, a saber: el índice de fecundabilidad natural de cada ciclo de la mujer independientemente del uso del contraceptivo, la tasa de eficacia del fármaco en la modificación del moco cervical y el factor de pérdidas preimplantatorias espontáneas independientes del recurso al fármaco. Así habremos llegado a una estimación del número de embarazos potenciales que pueden ocurrir durante el uso del anticonceptivo (en este caso el combinado). Finalmente, sólo nos faltará comparar ese dato con el número estadístico de embarazos que de hecho ocurren entre las mujeres que acuden a esta medicación. La diferencia nos ofrecerá una estimación de la abortividad de estos preparados.

1. *Tasa de ovulación durante el uso de estos preparados.* Si tomamos un dato representativo de entre los que hemos encontrado en cuanto a la tasa de *escape ovulation*, la podemos situar en un 10% de los ciclos: con esto tenemos que cada 100 ciclos de una mujer se liberan 10 óvulos. De éstos, ¿cuántos serán fecundados?

2. *Índice de fecundabilidad de los óvulos que se encuentran.* Los datos actualmente disponibles indican que entre el factor medio de esterilidad y el de eficacia fertilizante en condiciones ideales, sólo el 77% de las ovulaciones son potencialmente fecundantes⁸¹. En concreto, se ha demostrado que entre el 10 y el 16% de la población es estéril, habitualmente por causa de defectos en

Clarifications». <http://www.aaplog.org/position-and-papers/oral-contraceptive-controversy/hormone-contraceptives-controversies-and-clarifications/> [Consulta: 14-12-2010].

80 Cfr. López, G., *op. cit.* 115.

81 Este índice lo hemos tomado del análisis bibliográfico que realizan Stanford et al., que a lo largo de su estudio ofrecen las claves de comprensión: cfr. Stanford, J.B., Mikolajczyk, R.T. «Mechanism of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects». *Am J Obstet Gynecol* 187, (2002), sobre todo pp. 1700, 1704 y 1705.

los gametos del hombre o de la mujer —aun presentando ovulación en cada período—⁸² (podemos asumir un 13%). Por otro lado se ha observado que en condiciones ideales de no esterilidad ni ningún problema fisiológico de la pareja y manteniendo varias relaciones íntimas en la fase más fértil del ciclo de la mujer (esto es, pocos días antes o después de la liberación de un óvulo o cerca del pico de LH), hacia del 10% de los ciclos no son fecundantes. De modo que podemos deducir que, de esos 10 óvulos, un 77% será potencialmente fecundable, con lo que estamos en un porcentaje de 7,7 posibles concepciones cada 100 ciclos.

3. *Eficacia de la modificación del moco cervical.* Hemos visto que otro de los mecanismos de acción de los preparados combinados es la modificación del moco cervical. Situándonos en un valor representativo dentro del rango que hemos estimado en virtud de la bibliografía, podemos establecer que impide alrededor del 75% de las veces la subida de los espermatozoides al lugar de fecundación. Este último dato nos sitúa en poco menos de 2 las fecundaciones cada 100 ciclos de administración del fármaco. Si cada año tiene 13 ciclos menstruales, esto significa que pueden verificarse poco menos de 2 concepciones cada 8 años.

Pero sigamos adelante: ¿podemos afirmar que cada 8 años que una mujer toma la píldora combinada habrá *provocado* cerca de dos abortos, ó 1 cada 4 años? Ciertamente no:

4. *Índice de pérdidas espontáneas pre-implantación.* Tal como se decía cuando explicábamos los marcadores bioquímicos del embarazo, se pierden *espontáneamente* alrededor de un 20% de los embriones antes de la implantación, y esto se da tanto en el caso del uso de anticonceptivos como en el caso de no usarlos (porque los factores que lo provocan son independientes del anticonceptivo). Por tanto, podemos asumir que, de los cerca de 2 posibles abortos cada 100 ciclos (8 años), la cifra de los abortos *provocados* por los anticonceptivos combinados descendería a una cifra poco superior a 1,5.

5. *Índice de embarazos no deseados durante el uso de estos preparados.* Todavía no hemos demostrado que esa cifra estadística ligeramente mayor de 1,5 concepciones *no deseadas* en usuarias de estos anticonceptivos cada 100 ciclos termine en aborto. ¿Qué nos falta? Comparar esta cifra con el número real de embarazos comprobados durante el uso de contraceptivos combinados. Como es sabido, el porcentaje de mujeres que experimentan un embarazo no deseado durante el primer año de *uso típico* de la píldora estro-progestágena está en el 8%⁸³. El problema es que, a nuestro modo de ver, este índice tampoco está exento de confusión: la tasa de abortos precoces espontáneos en las primeras semanas después de la implantación está, tal como hemos dicho, entre el 20 y el 25%, y no sabemos si en el 8% de mujeres que quedan embarazadas al cabo de un año por fallo del mecanismo anticonceptivo se incluyen sólo las que llevaron adelante la gestación después de las primeras semanas de implantación —al margen de que después quisieran provocar un aborto—. Por lo que hemos visto en la bibliografía consultada, tenemos motivos para creer que sí⁸⁴, de modo que podemos situar en alrededor del 10% el número de embarazos por fallo del anticonceptivo combinado en 1 año (de los cuales el 20-25% se perderá precozmente después de la implantación). Es importante salir al paso de la legítima duda acerca de si hay que incluir o no ese 20-25% de pérdidas después de la anidación. La respuesta es afirmativa, porque el endometrio hostil por vía farmacológica causa la eventual pérdida embrionaria siempre *con anterioridad* a cualquier pérdida espontánea después de la anidación.

Traduciendo este índice al número total de ciclos nos lleva al dato de que en 1300 ciclos (los de 100 mujeres en un año) se dan alrededor de 10 embarazos (esto es, 10 embarazos cada 100 años de uso por parte de una mujer o 1 cada 10 años: sobre los 0,8 cada 8 años ó 1,6 cada 16 años).

82 Cfr. Speroff, L., Glass, R., Kase, N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (5ª Ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, p. 809.

83 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2 p. 24; Winner, B., et al. «Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception». *The New England Journal of Medicine* 366, (2012), 1998-2007.

84 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.*, cap. 3, y en concreto p. 32.

6. Estimación del número de abortos durante el uso de los preparados combinados

Si restamos las cifras estadísticamente halladas (1,5 concepciones – 0,8 embarazos, en 8 años), tenemos como resultado que, cada 8 años de administración, la mujer que usa el anticonceptivo combinado corre el riesgo de abortar unas 0,7 veces (poco menos de 1,5 veces cada 16 años de uso, o cerca de una vez cada 11 años).

Es cierto que pocas mujeres toman la píldora durante un tiempo tan prolongado sin interrupción: de hecho, sólo en el primer año ya entre el 33 y el 50% de las usuarias han dejado de tomarla⁸⁵.

A una conclusión parecida llegan algunos autores, aunque por otros medios⁸⁶; no sólo los citados sino muchos otros tienen en cuenta, a la hora de calcular la tasa de abortividad de los preparados anticonceptivos desde el índice de *escape ovulation*, que la frecuencia de la fecundación por ciclo equivale al 25% de las ovulaciones en condiciones normales y corregidas según la edad. Aunque este factor viene a reducir la cifra de embarazos ideales que se siguen a una ovulación de acuerdo con la que yo he calculado, creo que es metodológicamente más correcto no tomar en cuenta ese 25% *genérico* de tasa de fecundación por ciclo⁸⁷, porque lo que nos interesa es el período del ciclo en el que hay de hecho una ovulación, esto es, en el que la mujer es potencialmente o idealmente fértil: por tanto yo he asumido que esta cifra está cerca del 90% (tal como he indicado), y después la he ido corrigiendo con todos los factores que he estimado relevantes⁸⁸. A la unanimidad de resultados

85 Cfr. Potter, L.S. «Oral contraceptive compliance and its role in the effectiveness of the method». En: Cramer, J.A., Spilker, B. (Eds.). *Patient Compliance In Medical Practice And Clinical Trials*. Raven Press, New York. 1991, 195-207.

86 Cfr. Bayle, B. «L'activité antinidatoire des contraceptifs oraux». *Contraception Fertilité Sexualité* 22, (1994), 391-395; Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 879-880; Marcuello, A.C., *op. cit.* 668.

87 Cfr. Zinaman, M.J., *op. cit.* 503; Cunningham, F.G., McDonald, P.C., et al. «Abortion». En: *Williams Obstetrics* (20 Ed.). Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1997, capítulo 26, pp. 579-582.

88 Algunos bioestadistas hablan de un índice de fecundabilidad en la *fertile window* —la etapa fértil del ciclo, cerca de 10 días— muy bajo, y lo sitúan alrededor del 30%. Pero este índice corresponde a la probabilidad de que el óvulo sea fecundado día

quizá también ha contribuido el hecho de que estos autores asumen, para el cálculo de los embarazos no deseados durante el uso de la contracepción, el llamado *Índice de Pearl* —que es el número de embarazos sobre 100 mujeres, que durante 12 ciclos han tomado la píldora con intención *contraceptiva*, esto es, que utilizan el contraceptivo un año, con la posibilidad teórica de que cada una pudiera concebir doce veces en ese año—. Este factor es más bajo que el valor que se obtiene si se valora sólo el primer año de uso, por varios motivos⁸⁹. Uno de ellos es que el *Índice de Pearl* se obtiene dividiendo el número de embarazos entre el número de años de uso del contraceptivo, y la probabilidad de quedar embarazada disminuye con el tiempo; además, a las participantes en la investigación que son más favorables al embarazo, esto les ocurre en el primer período de estudio y, al experimentar el embarazo, se salen del proyecto. Así, cuanto más años dure el proyecto más bajo será el índice, acercándose a 0. Además de lo señalado, el índice de embarazos que presentan estos autores también es bajo quizá porque se toma el uso *perfecto* y no el *típico* o *real* para los anticonceptivos combinados, lo cual me parece metodológicamente menos acertado.

Lo que hemos dicho hasta aquí corresponde a los preparados combinados de un estrógeno y un progestágeno. Según hemos visto más arriba, actualmente éstos son las píldoras orales combinadas, los anillos vaginales y los parches transdérmicos. Estos tres tipos de preparados se diferencian sólo por el modo de administración del fármaco: la píldora libera el principio activo en dosis fija diaria por vía oral, mientras que tanto el anillo va-

por día en esa etapa, y no a la probabilidad acumulada. Por otro lado, en ese grupo se incluyen sólo los embarazos que cursaron favorablemente después de 60 días desde la última menstruación, así que no toman en cuenta el índice de pérdidas precoces *pre-* y parte de las *post-*implantación. Tampoco hay seguridad de que ninguna de las parejas sea estéril, aparte de que el estudio se lleva en centros de planificación natural familiar, a los que algunas veces acuden precisamente parejas que tienen problemas para concebir. De todos modos es muy interesante revisar esos estudios, que por otro lado arrojan luz sobre la complejidad del argumento. Se puede confrontar, además de las fuentes citadas en la nota a pie anterior, Colombo, B., Masarotto, G. «Daily Fecundability: First Results from a New Data Base». *Demographic Research* Vol. 3, art. 5, published 6 sep. 2005 (se puede encontrar en [Publicación en línea] <http://www.demographic-research.org/volumes/vol3/5/> [consultado el 20-1-2011]), y la bibliografía allí utilizada.

89 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* 32.

ginal como los parches transdérmicos lo hacen de modo continuo, también en dosis fija diaria. La combinación dosis-biodisponibilidad según las distintas vías de administración hacen que la cantidad de fármaco en circulación sean equivalentes en los tres tipos de preparados con lo que actúan del mismo modo y comparten los índices de ovulación, de embarazos no deseados, etc.⁹⁰ Como los dos últimos no dan pie a errores en la dosificación se dice que son más eficaces en el bloqueo de la ovulación⁹¹: en el caso de la píldora se puede olvidar alguna toma o tomarla cada día a una hora distinta, lo cual hace más errática su farmacocinética⁹².

2.2.4. Valoración ética respecto al respeto de la vida embrionaria del uso de los anticonceptivos combinados

¿Qué decir acerca de la moralidad en relación al embrión del uso de estos preparados? El lector seguramente habrá llegado ya por su cuenta a algunas respuestas:

- ¿Se puede afirmar con seguridad que la mujer que usa los anticonceptivos estudiados está provocando abortos? No.
- ¿Se puede afirmar con seguridad que no los está provocando? Tampoco. Y esto no es éticamente indiferente.

Hemos visto que los anticonceptivos combinados podían provocar aproximadamente un aborto cada poco más de 11 años de uso. Ésta es una cifra inevitablemente aproximada, por ser un dato estadístico al que hemos llegado por nuestros propios medios. En cualquier caso,

90 Cfr. Ziemann, M., Guillebaud, J., Weisberg, E., Shanglod, G.A., Fisher, A.C., Creasy, G.W. «Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data». *Fertil Steril* 77, (2002), 513-518; Oddsson, K., Leifels-Fischer, B., De Melo, N.R., et al. «Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial». *Contraception* 71, (2005), 176-182.

91 Cfr. Pierson, R.A., Archer, D.F., Moreau, M., Shangold, G.A., Fisher, A.C., Creasy, G.W. «Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error». *Fertil Steril* 80, (2003), 34-42; Duijkers, I.J., Klipping, C., Verhoeven, C.H., Dieben, T.O. «Ovarian function with the contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study». *Hum Reprod* 19, (2004), 2668-2673.

92 Cfr. Urdl, W., Apter, D., Alperstein, A., et al. «Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 121, (2005), 2347-2354.

otros autores con cierta autoridad llegan a conclusiones parecidas. A pesar de todo, no deja de ser un resultado que uniformiza muchos preparados y muchas mujeres: podría ser mayor y también menor. De todos modos creemos que nos podemos fiar de la estimación a la que hemos llegado.

¿Y qué decir de esta cifra? Que es una probabilidad *muy remota* de que se provoque un aborto. De todos modos, no podemos negar que se corre un riesgo y que, en el caso de que efectivamente se diera el aborto, la mujer sería responsable de él, puesto que, al contrario de lo que a veces ocurre con las consecuencias malas de nuestras buenas acciones, las consecuencias malas de las malas acciones siempre son imputables al agente⁹³. Pero ¿podemos imputar directamente un aborto a la mujer que usa estos preparados? No, puesto que *no es lo mismo provocar intencionadamente un aborto directo que la posibilidad de que éste ocurra*, como consecuencia de la toma de un anticonceptivo. Habitualmente la mujer no sabe todo lo que hemos estudiado precedentemente: ella sólo sabe que ha acudido a su médico para pedirle un anticonceptivo y él le ha prescrito éstos. Además se añade el hecho de que esta eventualidad, establecida de modo estadístico, no tenemos modo de verificar *si* y *cuándo* se da. Por otro lado, pocas mujeres continúan ininterrumpidamente el uso de anticonceptivos combinados durante el tiempo requerido para que se den las condiciones de probabilidad para dar lugar a un aborto; pero este argumento, siendo importante, no es definitivo, ya que precisamente hemos llegado a él de manera estadística, por lo que el evento abortivo siempre puede anticiparse y ocurrir en el primer ciclo de uso, o retrasarse y hasta no darse nunca.

Sea como fuere, en el caso de los anticonceptivos hormonales combinados, la posibilidad de que se provoque

93 Si roban el bolso a una señora y, a causa del tirón, ésta cae golpeando la cabeza contra el suelo y muere, los ladrones son moralmente responsables del robo y de la muerte de la mujer, aunque intencionalmente no quisieran causarla; más aún, esto será así aunque sea imposible calcular cuál es la probabilidad de que los ladrones de bolsos por tirón provoquen la caída y muerte de su víctima. Lo mismo es aplicable a nuestro caso: el eventual aborto no se verificaría si no se acudiera a la anticoncepción hormonal. Cfr., por ejemplo, Rhonheimer, M. *La perspectiva de la moral*, Rialp, Madrid, 2000, 387.

un aborto es tan remota que estamos en condiciones de afirmar que, desde el punto de vista de la intencionalidad, el evento abortivo se puede considerar fortuito. La voluntad anticonceptiva de la mujer que usa estos preparados y del médico que los prescribe no tiene por qué incluir necesariamente como consecuencia prevista o previsible la eventualidad del aborto. De modo que podemos situar la valoración moral en relación al embrión del uso de estos anticonceptivos combinados muy cercana a la del uso de cualquier anticonceptivo que es efectivamente *anticonceptivo*, prescindiendo de la eventualidad del aborto que, repetimos, es muy remota⁹⁴.

El mismo principio es aplicable, más aún pues no hay elección anticonceptiva, al uso de medios *terapéuticos* que, como efecto no deseado pero quizá inevitable, provocan esterilidad en la mujer que acude a ellos (por ejemplo, los tratamientos hormonales dirigidos a la regularización del ciclo), siempre que la probabilidad de que se dé un aborto como consecuencia del tratamiento sea igual de remota. Señalamos esto porque algunas mujeres acuden a estos preparados con un fin no anticonceptivo sino para combatir alguna patología no relacionada con la fertilidad. La ética clásica aplica en estos casos el tradicional principio del *doble efecto* o *voluntario indirecto*: la acción que se busca aquí es estrictamente la terapéutica y no la anticonceptiva (que sólo se sufre o tolera), y mucho menos la abortiva, que bien puede no estar incluida, *ni siquiera indirectamente, en el campo intencional de la mujer que acude a este medio terapéutico y del médico que lo prescribe*. Simplemente nos limitamos a recordar que harían de esta elección clínica una acción éticamente lícita varios factores: por un lado, que el acto médico y la intención miren a la terapia y no a la esterilidad, con lo que la acción en sí misma es buena; que el fin terapéutico sea el directamente querido y la consecuencia mala sólo tolerada o sufrida, aunque prevista; que el fin bueno no se alcance a través de la consecuencia éticamente reprobable⁹⁵; que

haya una cierta proporcionalidad entre los dos efectos: el deseado y el sólo previsto⁹⁶.

2.3. Los preparados hormonales a base de progestágeno solo

2.3.1. Mecanismo de acción

Vamos a estudiar ahora los preparados a base de progestágeno solo. Los más utilizados son la píldora oral (habitualmente llamada *minipíldora* o *progestin-only pill (POP)*), los implantes subcutáneos, algún tipo de *DIU* que libera progestágeno (que veremos más adelante) y los preparados inyectables.

Los *implantes subcutáneos* se componen de cápsulas de teflón o silicona, con microcristales de un progestágeno de liberación lenta, que se inserta subcutáneamente en los brazos. Los sistemas de liberación pueden ser no biodegradables (como el *Silastic* y el *Norplant 1* y *Norplant 2* —también llamado *Jadelle*—, de caucho siliconado) o biodegradables (por ejemplo el *Capronor*); se diferencian también por el modo con que se libera el esteroide —por difusión, erosión o ambos—. Las hormonas sintéticas actúan sistémicamente, pues se van incorporando a la circulación sanguínea a medida que las cápsulas que las contienen se reabsorben por los procesos normales del organismo, con una tasa de liberación constante. Los más difundidos son *Implanon*® (el único actualmente disponible en USA, que consta de una sola cápsula que libera en total 68 mg de etonogestrel durante un mínimo de 3 años) y *Norplant*® (6 cápsulas de silicona con un total de 216 mg de *levonorgestrel* que se va liberando durante al menos 7 años). Los usan más de 11 millones de mujeres en los más de 60 países que los han aprobado⁹⁷.

problemas clínicos (como en el caso de múltiples cesáreas): en este caso el fin bueno *evitar una patología* se alcanzaría a través del medio *causar la esterilidad de la mujer*, que juzgamos éticamente ilícito.

96 En este sentido, se puede afirmar que, en virtud de una constitutiva falta de proporcionalidad, éticamente nunca será justificable, por ejemplo, el recurso a la *RU 486* para evitar una complicación en las fases últimas del embarazo. Ningún fin bueno es proporcionado al aborto voluntario y directamente querido. Aplicado a nuestro caso, no sería lícito, por ejemplo, acudir a medios que causan indirectamente la esterilidad de la mujer para curar un simple dolor de cabeza.

97 Cfr. Meirik, O., Frasier, I.S., D'Arcangues, C. «Implantable contraceptives for women». *Hum Reprod Update* 9, (2003), 49-59.

94 Lógicamente, no es objeto de este artículo la valoración moral de la anticoncepción como tal —que juzgamos moralmente ilícita—, sino que nos hemos centrado sólo en la evaluación de las posibles consecuencias abortivas de tal comportamiento.

95 Lo cual sucedería, por ejemplo, cuando se usara un medio anticonceptivo para evitar un eventual embarazo que acarrearía

Los *preparados inyectables* son suspensiones a base de progestágenos que se administran actualmente cada tres meses, o incluso cada año —aunque estos últimos están en fase de experimentación clínica—, y liberan lentamente el progestágeno desde la sede de inyección, generalmente subcutánea o intramuscular. Los más usados son *Depo-Provera*® (que se inyecta intramuscularmente y libera un total de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 3 meses), y *Depo-subQ-Provera*® (que se inyecta subcutáneamente y libera un total de 104 mg de la misma hormona durante el mismo tiempo); los estudiaremos en último lugar por sus particularidades.

Para la descripción de sus mecanismos de acción nos sirve lo expuesto en los preparados combinados, puesto que tienen los mismos efectos en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, en el cuello del útero, en las trompas de Falopio y en el endometrio. Lo que hay que preguntarse es *en qué medida* actúan en un lugar o en otro, puesto que tal como veremos no es lo mismo administrar un progestágeno reforzado por la acción de un estrógeno que sin este último. Veamos los más representativos, comenzando, tal como hemos hecho con los preparados combinados, por el paradigmático: la llamada *minipíldora*.

A mediados de los años 60 ya se describieron los efectos secundarios cardiovasculares tromboembólicos que producían las altas dosis de estrógenos contenidos en la píldora anticonceptiva. Se minimizaron, por lo tanto, las dosis de esta hormona, hasta llegar a eliminarla por completo. La exclusión de esta hormona también favorecía a algún tipo de pacientes de riesgo para las fórmulas combinadas, como las fumadoras mayores de 35 años, o con historial de trombosis, o con hipertensión o que adolecían de frecuentes migrañas. Asimismo, se aconsejaba suprimir también el estrógeno para las mujeres en el período de lactancia, porque puede afectar a la producción de leche y al niño. Pero este intento ocasionó que, manteniéndose el *efecto final*, se obrara un cambio en el mecanismo de acción hormonal.

La *minipíldora* es, pues, un preparado hormonal que contiene únicamente progestágeno, en dosis baja —de ahí el nombre—. Los progestágenos que más se usan

actualmente son la noretindrona (*Ortho Micronor*®, *Errin*®, *Aygestin*® y otros) y el norgestrel (*Ovrette*®). Se experimentó por primera vez en Latinoamérica, en 1965. Se suele administrar con posología diaria, incluso durante el flujo menstrual⁹⁸.

Es de gran importancia el hecho de que en el tratamiento con estos contraceptivos se observa un *alto porcentaje de ovulaciones*, que a veces se corresponde con una concomitante disminución de la fase luteínica. Este hecho queda ampliamente reflejado en la bibliografía, y marca la principal y nada despreciable diferencia con los preparados combinados⁹⁹. La progesterona, como sabemos, actúa de forma natural principalmente inhibiendo el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, en la mujer gestante, para bloquear el ciclo menstrual y asegurar un curso regular del embarazo. Es conocido, por otro lado, que los progestágenos por sí solos —sin el refuerzo de un estrógeno— no logran bloquear totalmente la actividad de tal eje, con lo que la ovulación está presente en más del 50% de las mujeres a las que se administran estos preparados¹⁰⁰. Además, este efecto

98 Cfr. Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 881-883.

99 Entre muchas otras fuentes, se puede consultar [Publicación en línea] <http://contraception.about.com/od/prescriptionoptions/p/ProgesterinOnly.htm> [Consulta: 25-6-2012], donde se afirma que las POP's aumentan el espesor del moco cervical y pueden prevenir la expulsión del óvulo, aunque no lo hacen de modo consistente. La información oficial de la FDA (*Food and Drug Administration*) acerca de *Ortho Micronor*®, en la descripción de su mecanismo de acción, dice textualmente que “previene la concepción porque suprime la ovulación en aproximadamente la mitad de las usuarias” (cfr. [Publicación en línea] <http://www.drugs.com/pro/ortho-micronor.html> [Consulta: 25-6-2012]); por lo que se refiere a *Ovrette*®, se puede consultar [Publicación en línea] <http://www.webmd.com/drugs/drug-9389-ovrette+oral.aspx?drugid=9389&drugname=ovrette+oral> [Consulta: 25-6-2012], donde se dice que “cambia el moco cervical para dificultar que el esperma llegue al óvulo (fertilización) o que el óvulo fertilizado se adhiera a la pared del útero (implantación). El uso regular de la *minipíldora* previene la expulsión del óvulo en más o menos la mitad de las mujeres que la usan”. *Mirena*® es un dispositivo intrauterino comercializado por Bayer HealthCare Pharmaceuticals que libera el progestágeno levonorgestrel. Se podría pensar que, puesto que es hormonal, su acción principal podría ser la supresión de la ovulación; pues bien, la página web oficial de este dispositivo dice que “Mirena podría detener la liberación del óvulo por tu ovario, pero en la mayoría de los casos no actúa así” (cfr. [Publicación en línea] http://www.mirena-us.com/what_is_mirena/how_mirena_works.jsp [Consulta: 25-6-2012]). Para el implante subcutáneo se puede cfr. Burke, A.E. «The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* Oct. 2011 (suppl.), S15; Implanon [package insert]. Kenilworth, NJ, Schering-Plough Corp, 2009.

100 Cfr. Bilian, X.O., Xueling, Z., Deuden, F. «Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of vaginal rings releasing low dose levonorgestrel». *Contraception* 32, (1985), 445-471.

anovulatorio se reduce con el tiempo, tal como se ha demostrado tras el estudio conducido sobre mujeres a las que se había implantado *Norplant*®: se evidenció, efectivamente, que mientras que en el primer año hasta el 80% de los ciclos podía ser anovulatorio, en los sucesivos tal inhibición decrece hasta el quinto año, en el que más del 50% de los ciclos son ovulatorios¹⁰¹. Teniendo esto en cuenta se entiende la gran variabilidad en la tasa de *escape ovulations* que se encuentra en la bibliografía acerca de estos preparados, que responde no sólo a factores fisiológicos de la mujer o del cumplimiento de la posología, etc., sino más bien al tiempo de uso. Se puede decir que esta tasa es siempre notablemente mayor que en el caso de los preparados combinados, y que conforme pasa el tiempo alcanza niveles altísimos¹⁰². Por eso algunos autores hablan de un 14-84% de ovulaciones¹⁰³, otros de un 33%¹⁰⁴, del 40%¹⁰⁵ o del 50%¹⁰⁶, mientras que otros las sitúan en el 65%¹⁰⁷. En uno de los manuales de referencia para los médicos america-

nos (el conocido *Drug Facts & Comparisons*), sobre las POP simplemente se dice que "alteran el moco cervical, ejercen un efecto progestagénico en el endometrio, produciendo aparentes cambios celulares que lo hacen hostil a la implantación por un óvulo fecundado y, en algunas pacientes, suprime la ovulación"¹⁰⁸. Kistner, en su manual de ginecología, asegura que "ciertamente la mayoría de mujeres que toman la píldora de sólo progestágeno siguen ovulando"¹⁰⁹; si esto ocurre y por otro lado el índice de embarazos no deseados no es mayor que el de las formulaciones combinadas¹¹⁰, todo el peso de la eficacia *verdaderamente* anticonceptiva recae en la resistencia del moco cervical al paso de los espermatozoides, ya que por lo que se refiere al endometrio, es aceptado que "su resistencia a la implantación es un mecanismo importante de la *minipíldora*"¹¹¹.

Veamos el efecto cervical. En un estudio conducido durante cinco ciclos en 55 mujeres que tomaban acetato de clormadinona (50-500 mcg/día) se encontró, en un 20% de las mujeres, un moco adecuado para la ascensión de los espermatozoides¹¹². Gibor, en su estudio realizado durante 32 ciclos en 10 mujeres que tomaban 500 mcg de la misma hormona, evidenció la presencia de espermatozoides vitales en la cavidad uterina en 3 casos sobre 10 (30%)¹¹³. Croxatto y su equipo¹¹⁴ hallaron, sobre 36 mujeres portadoras de implantes de cronagestrel, dos casos de moco cervical permeable a los espermatozoi-

101 Cfr. Alvarez, F., Brache, V., Tejada, A.S., Faundes, A. «Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long term Norplant use». *Contraception* 33, (1986), 111. Parece que el efecto anovulatorio de *Implanon*® es más consistente que el de *Norplant*®.

102 Otra fuente de variabilidad es el tipo de progestágeno utilizado: se hipotiza que las *minipíldoras* que contienen 75 mcg de desogestrel probablemente inhiben la ovulación de un modo algo más consistente que las compuestas por 30 mcg de levonorgestrel: cfr. Rice, C.F., Killick, S.R., Dieben, T., Coelingh Bennink, H. «A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily». *Hum Reprod* 14, (1999), 982-985.

103 Cfr. Landgren, B.M., Diczfalusy, E. «Hormonal effects of the 300 mcg norethindrone (NET) minipill. I. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration». *Contraception* 21, (1980), 87-113.

104 Cfr. Van Der Vange, N. *Seven Low-dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity*, Master's Thesis, Rijksuniversiteit te Utrecht, Utrecht, 1986, 88.

105 Cfr. Rivera, R., Jacobson, I., Grimes, D., *op. cit.* 1264.

106 Cfr. McCann, M.F., Potter, L.S. «Progestin-only oral contraception: a comprehensive review». *Contraception* 50, (1994), supp. 1, S21-S53; Segal, S.J., et al. «Norplant implants: the mechanism of contraceptive action». *Fertil Steril* 2, (1991), 274-277; Moghissi, K.S., Marks, C. «Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology, and endometrium». *Fertil Steril* 22/7, (1971), 24-34; Aref, I., Hefnawi, F., Kandil, O., et al. «Effect of minipills on physiologic responses of human cervical mucus, endometrium, and ovary». *Fertil Steril* 24/8, (1973), 578-583; Shaaban, M.N., El-Nashar, I.M., Hganeimah, S.A., et al. «Hormonal changes during the first year of use of subdermal levonorgestrel implants». *Contraception* 32, (1985), 445-471.

107 Cfr. Aref, I., Hefnawi, F., Kandil, O., et al., *op. cit.* 578-583; Martinez-Manautou, J., Giner-Velasquez, J., Cortes-Gallegos, V., et al. «Daily progestogen for contraception: a clinical study». *BMJ* 2, (1967), 730-732; Chi I. «The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives: an epidemiologic perspective». *Contraception* 47, (1993), 1-21.

108 AAVV. *Drug Facts & Comparisons*, Lippincott Williams & Wilkins, 1996, 419. La cursiva es nuestra. Lo mismo acerca del efecto endometrial se afirma en AAVV. *The Physician's Desk Reference*, PDR Network, 1996, 1872. Generalizado para todos los dispositivos de solo progestágeno, cfr. Burke, A.E., *op. cit.* S14; Schindler, A.E., Campagnoli, C., Druckmann, R., et al. «Classification and pharmacology of progestins». *Maturitas* 46, (2003), Suppl. 1: S7-S16.

109 Kistner, R.W. *Gynecology: Principles & Practices* (3 Ed.), YearBook Medical Publishers, 1979, 735. La misma idea se encuentra en Sherif, K. «Benefits and risks of oral contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* 180, (1999), S343; Speroff, L., Darney, PH., *op. cit.*

110 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2, p. 24.

111 Goldzieher, J.W. *Hormonal Contraception: Pills, Injections & Implants*, EMIS, Canada, 1989, 35; Burke, A.E., *op. cit.* S14; McCann, M.F., Potter, L.S., *op. cit.*; The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, *op. cit.* S229.

112 Cfr. Martinez-Manautou, J., Giner-Velasquez, J., Rudel, H. «Continuous progestagen contraception: a dose relationship study with chlormadinone acetate». *Fertil Steril* 18, (1967), 57-62.

113 Cfr. Gibor, Y., Melvin, R., Scommegna, A. «Effect of continuous administration of small doses of chlormadinone acetate on the cervical mucus and postcoital test». *Fertil Steril* 20/4, (1969), 572-580.

114 Cfr. Croxatto, H.B., Diaz, S., Salvatierra, A.M. «Treatment with Norplant subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro». *Contraception* 36/2, (1987), 193-201.

des, en correspondencia con la fase estrogénica (6%); sobre mujeres que usaban el mismo método, Brache vio que el moco cervical era normalmente permeable a los espermatozoides en 4 ciclos sobre 20 (20%)¹¹⁵.

Di Pietro y Minacori¹¹⁶ ilustran la interrelación entre los distintos mecanismos de acción de los preparados de sólo progestágeno trayendo a colación un estudio de Beck y Pope¹¹⁷, llevado a cabo con primates —lo cual hace que no se puedan aplicar los resultados directa y acriticamente al hombre, aunque sí que hay una equivalencia fisiológica—. Un grupo de seis primates hembra, a las que se administró una dosis de 30 mcg/día de noretisterona hasta llegar a un total de 2,5 mg, seguida a los tres meses por una única dosis por vía parenteral, se hizo aparear 23 veces con machos. El grupo de control estaba constituido por 5 hembras sin tratar. En las tratadas se observó una actividad ovulatoria normal y una acción del progestágeno mayoritariamente abortiva, a juzgar por los niveles de hCG y de progesterona. Los 23 apareamientos daban lugar, por otro lado, a 9 embarazos clínicamente reconocidos, de los cuales 6 acababan en aborto entre los días 27 y 35 del ciclo.

Al inicio del estudio de los anticonceptivos de sólo progestágeno hemos adelantado que el caso de los *contraceptivos inyectables* (Depo-Provera®) era particular. Esto es así porque en la casi totalidad de los casos estudiados previene totalmente la ovulación¹¹⁸: la dosis de acetato de medroxiprogesterona que se libera es tal que suprime de modo continuado los niveles de FSH y LH, manteniendo su secreción en el estado folicular medio, y elimina el pico de LH, así que el ovario no desarrolla un folículo dominante, y no llega a madurar un óvulo¹¹⁹. Por otro lado se ha observado que la glándula pituitaria sigue

sensible a la GnRH, lo cual sugiere que el órgano diana del acetato de medroxiprogesterona es el hipotálamo, y que su principal mecanismo de acción es la inhibición de la fluctuación de los niveles de GnRH por supresión de la señal del hipotálamo a la pituitaria¹²⁰. Al igual que el resto de preparados de sólo progestágeno, éste también posee el efecto antiestrogénico de prevenir la penetración del esperma por espesamiento del moco cervical¹²¹. Finalmente, se ha descrito también el efecto sobre el endometrio, que hace que sea atrófico y no receptivo a una eventual implantación; pero parece que la gran eficacia en la inhibición de la ovulación, relativamente reforzada por la acción cervical, hacen dudar seriamente de que este mecanismo entre alguna vez en acción¹²².

De todos modos no nos resistimos a hacer honor a la bibliografía, y podemos observar que se llevaron a cabo cinco grandes estudios internacionales, que incluían 8000 mujeres, que concluyeron que el *Índice de Pearl* de estos preparados se situaba en el 0,3 por 100 mujeres por año (12 meses)¹²³. El mismo autor, en la última edición del famoso libro que edita con Hatcher et al., sitúa la tasa en

120 Cfr. Ismail, A.A., El-Faras, A., Rocca, M., El-Sibai, F.A., Topozada, M. «Pituitary response to LHRH in long term users of injectable contraceptives». *Contraception* 35, (1987), 487-495; Topozada, M., et al. «Effect of injectable contraceptives Depo-Provera and norethisterone oenonhate on pituitary gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone». *Fertil Steril* 30, (1978), 545-548.

121 Cfr. Petta, C.A., Faundes, A., Dunson, T.R., et al., *op. cit.* 252-257.

122 Cfr. Croxatto, H.B. «Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women». *Contraception* 65, (2002), 21-27; Mishell, D.R. «Long-acting contraceptive steroids. Postcoital contraceptives and antiprogestogens». En: Lobo, R.A., Mishell, D.R. Jr, Paulson, R.J., Shoupe, D. *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology, 4th edition*. Blackwell Science, Oxford, 1997, 827-850; Fotherby, K., et al. «Pharmacokinetic study of different doses of Depo-Provera». *Contraception* 22/5, (1980), 527-536; Fotherby, K., et al. «Return of fertility in women discontinuing injectable contraceptives». *J Obstet Gynecol* 6 (suppl. 2), (1986), 5110-5115; Jeppson, S., et al. «Endometrial histology and circulating levels of medroxyprogesterone acetate (MPA), estradiol, FSH, and LH in women with MPA induced amenorrhea compared with women with secondary amenorrhea». *Act Obstet Gynecol Scand* 56, (1977), 43-48; Trussell, J., et al. «Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature». *Stud Fam Plan* 18/5, (1997), 237-283; Topozada, M., et al., *op. cit.* 545-548; Lobo, R.A., Stanczyk, F.Z., *op. cit.*, 1499-1507; Heber, K.R. «Medroxyprogesterone acetate as an injectable contraceptive». *Australia Fam Phys* 17/3, (1998), 199-204; Kaunitz, A. «Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate». *Am J Obstet Gynecol* 170/5 Part 2, (1994), 1543-1549; Schwallie, P.C. «The effect of depomedroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review». *Contraception* 10/2, (1974), 181-202.

123 Cfr. Trussell, J., et al., *op. cit.* 237-283.

115 Cfr. Brache, V., Faundes, A., Johansson, E. «Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant implants». *Contraception* 31, (1985), 261-272.

116 Cfr. Di Pietro, M.L., Minacori, R., *op. cit.* 885.

117 Cfr. Beck, L.R., Pope, V.Z. «Demonstration of an early abortifacient effect of norethisterone (NET) in the primate (baboon)». *Contraception* 25/1, (1982), 97-105.

118 Cfr. Petta, C.A., Faundes, A., Dunson, T.R., et al. «Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users. II. Effects on ovarian function». *Fertil Steril* 70, (1998), 817-820.

119 Cfr. Ortiz, A., et al. «Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-MPA» *JCE&M* 44/1, (1977), 32-38.

0,05% —y hay que tener en cuenta que se aplica sólo al primer año—¹²⁴. Esto significa que al menos alguna ovulación ha tenido que haber, a pesar de que tantos estudios radiológicos, fisiológicos y farmacocinéticos (los hemos señalado), indiquen que se dan *cero* ovulaciones. Se sugiere que, especialmente en el tercer mundo, por varios motivos la ovulación podría no ser totalmente inexistente, por fallos humanos como mala agitación del vial, uso de medicación caducada o deteriorada por mal almacenamiento, administración subcutánea cuando tenía que ser intramuscular, dosis equivocada, etc. De todos modos, a tenor de los datos expuestos se puede afirmar que, de darse ovulación y concepción, ésta probablemente cursará en embarazo. La causa de su poco uso en la actualidad son sus frecuentes efectos secundarios de tipo hemorrágico.

2.3.2. Estimación del efecto abortivo de estos preparados

Una vez estudiados los productos hormonales más importantes a base de sólo progestágeno, estamos ya en condiciones de ver en qué medida son abortivos. Procederemos tal como hemos hecho para los preparados combinados, pero habrá que tener en cuenta dos momentos de discriminación: el primero y fundamental es el número estimado o estadístico de ovulaciones que se dan durante su uso, ya que es muy distinto para el caso de las *minipíldoras* y los implantes de progestágeno que para la inyección de progestágeno *depot*; la otra discriminación la situaremos en el porcentaje de embarazos no deseados que se dan durante el uso de estos fármacos, que esta vez es igual para los dos últimos, y distinto entre ellos y la *minipíldora*. Procedamos por pasos.

1. Tanto para las *minipíldoras* como para los implantes de progestágeno, podemos situar, sin mucho margen de error, la tasa de *escape ovulation* en alrededor del 50% de los ciclos. Asumimos, pues, que de cada 100 ciclos de una mujer se liberan de promedio 50 óvulos, de los cuales, para ver cuántos serán potencialmente fecundantes, tal como hemos hecho con los preparados combinados, hemos de aplicar algunos factores de corrección. El primero era el 23% que incluía el índice de esterilidad en la

población más el porcentaje de relaciones no fecundantes en condiciones ideales, que dejaba un 77% del total de ovulaciones como potencialmente fecundables, así que de los 50 pasamos a poco menos de 40 óvulos cada 100 ciclos.

Si aplicamos ahora el factor de permeabilidad del moco cervical, tenemos que para los preparados combinados lo situábamos en el 25% y, a juzgar por los datos encontrados y contando con que este mecanismo de acción es mayoritariamente dependiente del progestágeno —lo cual hace que efectivamente en este efecto no haya diferencia entre un fármaco con progestágeno sólo y otro que lo combina con un estrógeno—, podemos quedarnos con la misma tasa, dejando en cerca de 9,6 las fecundaciones posibles cada 100 ciclos.

Ahora hay que contar con el 20% de los embriones que se pierden espontáneamente entre el momento de la concepción y la implantación. Estamos en cerca de 7,7 fecundaciones cada 8 años de uso.

Y finalmente nos falta comparar este dato con el porcentaje de embarazos no deseados que se dan en el uso de estos preparados, aplicándole el factor de 20-25% de pérdidas espontáneas precoces post-implantatorias que asumíamos que no se tenía en cuenta en las tablas que presentan este dato. Pero aquí hay que diferenciar las *minipíldoras* de los implantes subcutáneos:

a) Para la *minipíldora* la tasa típica de embarazos no deseados está en el 8% de mujeres en el primer año (12 meses)¹²⁵, que corregido por el dato de pérdidas precoces post-implantación, se queda en poco más del 10% en 12 meses (en otras palabras, en 13000 ciclos). Esto significa que se da poco más de 1 embarazo cada 10 años de uso por parte de una mujer: 0,8 cada 8 años o 1,6 cada 16 años.

Si restamos a la cifra estadísticamente hallada del número de fecundaciones el número de embarazos reales que se verifican, tenemos como resultado que cada 8 años de administración, la mujer que usa la *minipíldora* corre el riesgo de abortar casi 7 veces, esto es, poco menos de una vez por año.

124 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2, p. 24.

125 Cfr. *Ibidem*; Winner, B., et al., *op. cit.*

b) Para el implante subcutáneo la tasa típica es bajísima y se sitúa en un 0,05%¹²⁶, que corregido por la tasa de pérdidas espontáneas nos da 0,06% en 12 meses. Así que se dan 0,06 embarazos no deseados en 1300 ciclos, esto es, 0,006 en 10 años, o 0,005 en 8 años, o lo que es lo mismo, *ninguno*.

Así que cada 8 años de uso se corre el riesgo estadístico de 7,7 abortos provocados por el implante subcutáneo de progestágenos, esto es, casi uno por año (0,96).

Hay que tener en cuenta que la estimación del posible número de abortos que pueden provocar estos dos preparados, tal como hemos dicho más arriba, crece con el tiempo. Por tanto, se puede asumir que en el primer año de uso este número sea más bajo. De todos modos, el cálculo realizado ayuda a hacerse una idea de que están siempre a un nivel distinto de los preparados combinados. Asimismo, tanto en el caso de las *minipíldoras* como en el de los implantes subcutáneos el porcentaje de las mujeres que continúan el uso después del primer año es elevado, en comparación con el resto de métodos anticonceptivos (situándose cerca del 70% para las primeras y del 85% para los segundos¹²⁷).

Otro factor que es bueno tener en cuenta, aunque la bibliografía no es clara al respecto, es que para estos dos medicamentos —sobre todo en el caso de las *minipíldoras*— el porcentaje de embarazos ectópicos —dentro del reducido número de ellos— es bastante más alto que en la población que no usa anticonceptivos¹²⁸: si en estos últimos los embarazos ectópicos constituyen el 2% del total de embarazos¹²⁹, en las usuarias de *POP* y de *Norplant®* éstos son entre el 6 y el 10% de los embarazos no deseados¹³⁰. Esto debe ser, tal como hemos dicho para el mecanismo de acción de los preparados combinados —aunque

en el caso de éstos era estadísticamente poco relevante—, causado por un efecto del progestágeno en la trompa de Falopio: reducción del número de cilios en el epitelio tubárico, y reducción de la intensidad y frecuencia de la acción motora de éstos¹³¹, así como el efecto también comentado en la expresión de integrinas. Algunos autores no confirman este efecto en las trompas¹³². Si ese efecto realmente se da, demostrará no sólo que en el uso de estos preparados hay ovulaciones, sino que alteran la dinámica del transporte e implantación del embrión ya fecundado.

2. Tal como hemos mencionado anteriormente, un caso particular es el de la preparación inyectable de acetato de medroxiprogesterona, para la que hay que situarse en una tasa de *escape ovulation* casi nula, que en cualquier caso no entraría en conflicto con la tasa de embarazos no deseados para el primer año. Además, los estudios demuestran que no se puede afirmar que esta formulación dé lugar a embarazos ectópicos¹³³.

Hemos de deducir pues, sin necesidad de cálculos, simplemente que estos preparados no se puede asumir que provoquen abortos. Nos encontramos probablemente ante el *contraceptivo* hormonal más estrictamente *anti-conceptivo* —valga la redundancia—.

2.4. La espiral o DIU

El *DIU* (*dispositivo intrauterino*) o *espiral* es un instrumento de plástico o de otro material que se inserta, a través del cuello del útero, en la cavidad uterina. Los distintos tipos que están comercializados se diferencian por la forma y por los materiales que los constituyen. Hoy en día se utilizan básicamente dos tipos de *DIU*:

1. Unos son de plástico con formas variadas (en "T", en "L", etc.), y alrededor del cuerpo de plástico

126 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2, p. 24; Winner, B., et al., *op. cit.*

127 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2, p. 24.

128 Cfr. Graham, S. «The progesteron-only minipill». *Contraception* 26, (1982), 373-398; para la *minipíldora*, cfr. Bergsjö, P., Langengen, H., Aas, J. «Tubal pregnancies in women using progestagen-only contraception». *Acta Obstet Gynecol Scand* 53, (1974), 377-378.

129 Cfr. AAVV. *Morbidity/Mortality Weekly Report from CDC*, vol. 44, n. 3, Jan 27 1995, 46.

130 Cfr. McCann, M.F., Potter, L.S., *op. cit.* supp. 1, S21-S53.

131 Cfr. Li, X.F., Newton, J. «Progestogen-only contraceptives and ectopic pregnancy». *Br J Fam Plann* 18, (1992), 79-84.

132 Cfr. Kim-Bjorklund, T., Landgren, B.M., Johannisson, E. «Morphometric studies of the endometrium, the fallopian tube, and the corpus luteum during contraception with the 300 mcg norethisterone (NET) minipill». *Contraception* 43, (1991), 459-474; para *Implanon®*, cfr. Sivin, I. «Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants». *Drug Saf* 26, (2003), 303-335.

133 Cfr. Borgatta, L., Murthy, A., Chuang, C., Bearsley, L., Burnhill, M.S. «Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use». *Contraception* 66, (2002), 169-172.

hay enroscada una espiral —de ahí el nombre— de cobre, plata u otro metal. Actualmente es el más utilizado, y en Estados Unidos el único de este tipo comercializado se llama *ParaGard®* (CuT 380A), y puede permanecer en el útero hasta 10 años¹³⁴.

2. Otros están dotados de microdepósitos que contienen un progestágeno (progesterona o levonorgestrel) que se va liberando lentamente de modo análogo a como lo hacen los anillos vaginales, en dosis fija diaria (de 20 a 14 mcg/día según el tiempo que se lleva), pero esta vez en la cavidad uterina. El progestágeno de liberación controlada, así como el metal, tienen la función de potenciar la acción del dispositivo de plástico sobre el útero¹³⁵. *Mirena®* es el más vendido, y es efectivo durante 5 años.

2.4.1. Mecanismo de acción y estimación del efecto abortivo del DIU

El *DIU* actúa a distintos niveles¹³⁶:

1. Alterando el transporte y la viabilidad de los gametos, y dañándolos o destruyéndolos (ambos mecanismos estrictamente *anticonceptivos*).
2. Alterando la motilidad de las trompas, que dificulta el transporte del cigoto al útero y acaba por destruirlo; y produciendo cambios endometriales (estructurales y bioquímicos) que dificultan la implantación del embrión (mecanismos *abortivos interceptivos*).

Para establecer los mecanismos de acción de los *DIU* con exactitud, se han llevado a cabo distintos estudios. En 1982, un grupo de investigadores australianos demostró que como mínimo en el 25% de las mujeres que llevaban el dispositivo se daba un incremento del *EPF* (*early pregnancy factor*), polipéptido del que ya hemos

hablado¹³⁷: este factor proteico testifica el embarazo ya iniciado, aun en ausencia del *hCG*, y en este estudio se expresaba en los días 6 a 8 después de la ovulación en mujeres que usaban el *DIU*, mientras que no se expresaba en absoluto en mujeres en las que se había prevenido totalmente una eventual fecundación, por ligadura de trompas o por abstinencia sexual, en el mismo período del ciclo¹³⁸. Es cierto que, como hemos señalado anteriormente, se trata de una técnica analítica que puede dar falsos resultados, pero de todos modos con la tasa presentada nos movemos en una cifra altamente representativa. Por lo tanto, podemos deducir que el efecto del *DIU* es al menos parcialmente *interceptivo* o *antiimplantatorio*, es decir, *abortivo*.

El efecto se verifica con la instauración en el útero de una típica reacción de cuerpo extraño consiguiente a la presencia del *DIU*¹³⁹. Esta reacción produce una inflamación tisular en la zona de contacto del endometrio con la espiral, que determina la liberación de productos tóxicos para el embrión por parte de los glóbulos blancos y de las células endometriales, de tal manera que imposibilitan su implantación. Entre estos productos se liberan las prostaglandinas, que aumentan la contractibilidad de las paredes musculares del útero (el miometrio), obstaculizando la implantación. El filamento metálico potencia la reacción inflamatoria, y por lo tanto incrementa la acción abortiva de la espiral, modificando al mismo tiempo

137 Cfr. Smart, C.Y. *op. cit.* 201-204. La cifra porcentual es altamente representativa, ya que proviene del total de las mujeres experimentadas, no sólo de aquéllas que se encontraban en una fase del ciclo supuestamente fecundante.

138 Algunos autores como Hatcher et al. (cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* 120), justifican su afirmación de que el *DIU* no sería abortivo trayendo a colación artículos que aducen una ausencia de *hCG* en las mujeres portadoras (cfr. Segal, S.J., Alvarez-Sanchez, F., Adejuwon, C.A., Brache De Mejía, V., Leon, P., Faundes, A. «Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices». *Fertil Steril* 44, (1985), 214-218; Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., Armstrong, E.G., Canfield, R.E. «Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay». *Fertil Steril* 47, (1987), 265-269). Ya hemos demostrado que se trata de un argumento poco concluyente; por otro lado, esa afirmación probablemente se debe también a que se considera *aborto* a la eliminación del embrión sólo después de la implantación.

139 Cfr. Moyer, D.L., Meschell, D.R. Jr. «Reactions of human endometrium to the intrauterine foreign body, II. Long Term effects on the endometrial histology and cytology». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 111, (1971), 66-80; Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., Lalitkumar, P. «Emergency contraception—mechanisms of action». *Contraception* 87, (2013), 300-308.

134 Cfr. WHO. «Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C». *Contraception* 56, (1997), 341-352.

135 Sobre el tema se puede consultar Lippes, J. «Contraception with intrauterine plastic loops». *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 93, (1965), 1024-1030.

136 Cfr. por ejemplo López, G., *op. cit.* 110-115.

la estructura del moco cervical, de tal manera que lo haría más impenetrable para los espermatozoides, a la vez que disminuye la capacidad motora de los espermatozoides y su capacitación. Si el *DIU* cuenta con depósitos de progestágenos, a la reacción inflamatoria se asocia una atrofia endometrial, que cursa con asincronía en su desarrollo, con aparición de marcada atrofia glandular y de una reacción decidual superficial, mientras que los estratos profundos del útero prosiguen con normalidad las fases del ciclo menstrual¹⁴⁰; la atrofia endometrial superficial tiene un efecto antiimplantatorio, pudiendo dificultar también el proceso de la fecundación.

En el caso del *DIU* farmacológicamente enriquecido, la dosis de progestágeno que pasa a circulación *no es suficiente para inhibir la ovulación*, con lo que ningún tipo de *DIU* actúa con efecto anovulatorio¹⁴¹. Aunque algún indicio se puede hallar en la literatura, no hay evidencias sobre el efecto en las trompas, haciéndose necesarios más estudios.

Como confirmación del mecanismo al menos parcialmente abortivo que hemos propuesto para el *DIU* podemos mencionar la mayor incidencia de embarazos ectópicos respecto a las mujeres que no lo usan: el embrión eventualmente concebido no logra alcanzar la cavidad uterina, por obstáculo mecánico o por alteración funcional de la trompa —en su epitelio o en su motilidad—, y se implanta en la misma trompa de Falopio¹⁴². En un

estudio bibliográfico sobre el mecanismo de acción de estos dispositivos, Stanford y Mikolajczyk sitúan en el 3-4% el porcentaje de embarazos ectópicos *reconocidos* (es importante enfatizar este dato) en usuarias del *DIU* de cobre, y en el 25% en el caso del *DIU* de levonorgestrel¹⁴³. Estos autores, a pesar de todo, sugieren también que el estado inflamatorio inducido por los *DIU* en el endometrio se extiende a las trompas de Falopio (especialmente en el caso del *DIU* con cobre), donde se debe prevenir de algún modo la anidación en la trompa y causar la destrucción de algunos óvulos fecundados que, de otro modo, habrían desencadenado un embarazo ectópico¹⁴⁴.

Por lo que se refiere al potencial mecanismo de acción del impedimento del ascenso de los espermatozoides, se postula que efectivamente tanto en la secreción cervical como en la anatomía endometrial pueden haber sido alteradas las características que necesitan los espermatozoides para su traslación —tanto en los *DIU* que contienen progestágeno como en los que no tienen—. Los iones de cobre del *DIU* que lo contiene disminuyen la motilidad y la capacidad fecundante de los espermatozoides. Los macrófagos y citoquinas que aparecen

140 Cfr. Oster, G.K. «Chemical reactions of the cooper intrauterine device». *Fertility and Sterility* 23, (1972), 18-23.

141 Cfr. Nygren, K., Johansson, E. «Premature onset of menstrual bleeding during ovulatory cycles in women with an intrauterine contraceptive device». *Am J Obstet Gynecol* 117, (1973), 957-971; Barbosa, I., Olsson, S.E., Odland, V., Goncalves, T., Coutinho, E. «Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD». *Adv Contracept* 11, (1995), 85-95; Faundes, A., Segal, S.J., Adejumo, C.A., Brache, V., Leon, P., Alvarez-Sanchez, F. «The menstrual cycle in women using an intrauterine device». *Fertil Steril* 34, (1980), 427-430; Kurunmaki, H., Toivonen, J., Lahtenmaki, P.L., Luukkainen, T. «Pituitary and ovarian function and clinical performance during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device». *Contraception* 29, (1984), 31-43.

142 Cfr. Senenayake, P., Kramer, D.G. «Contraception and the etiology of pelvic inflammatory diseases: New perspectives». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138, (1980), 852-860; Treiman, K., Liskin, A., Renhart, W. «IUDs – an update». *Population reports Series B/6*, (Dec. 1995). Hay que decir que algunos autores se oponen a este punto de vista: Ory, H.W. «Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. The Women's Health Study». *Obstet Gynecol* 57, (1981), 137-144. Hatcher et al. (en p. 121), para justificar esta postura, hablan de un estudio de la WHO con *Tcu 380A* en el que dicen que la discontinuación del

tratamiento con *DIU* por embarazo ectópico era sólo de 0,4 por 100 mujeres y, a partir de este dato, asumen que el número de embarazos ectópicos en usuarias del *DIU* es bajísimo. Pero este argumento se revela inmediatamente falaz, por dos motivos: 1. la mayoría de los embarazos ectópicos cursan con la absorción natural del embrión en sus estadios iniciales de desarrollo, con lo que la mujer no necesariamente deja el uso del *DIU* cuando se le diagnostica el embarazo ectópico; 2. esa cifra habría que compararla más bien con el número de posibles embarazos llevados a término en presencia del *DIU*, si no actuase como abortivo, cifra que no se conoce con exactitud, aunque una cierta idea sí que nos ha dado la elevada tasa de expresión del *EPF* en presencia del *DIU*. Otro dato que llama la atención es que, pocas páginas más adelante, al volver a abordar el tema, estos autores dicen que si el embarazo tiene lugar con el *DIU* todavía implantado, entonces aumenta el riesgo de embarazos ectópicos. Habría que preguntarles qué usuaria de *DIU* es capaz de saber que está embarazada y removerlo antes de la anidación del embrión (en el útero o en el lugar que sea).

143 Cfr. Stanford, J.B., Mikolajczyk, R.T., *op. cit.* 1702.

144 Cfr. *Ibidem*; Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., Lalitkumar, P., *op. cit.* 303; Ortiz, M.E., Croxatto, H.B. «Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action». *Contraception* 75, (2007), S16-S30. Gemzell-Danielsson et al. (p. 304) sugieren que, con el uso de estos dispositivos, hay un apreciable descenso en las integrinas del endometrio (cfr. también, en este sentido, Savaris, R., Zettler, C., Ferrari, A. «Expression of alpha4beta1 and alphavbeta3 integrins in the endometrium of women using the T200 copper intrauterine device». *Fertil Steril* 74/6, (2000), 1102-1107; Oruç, S., et al. «Changes in distribution patterns of integrins in endometrium in copper T380 intrauterine device users». *Acta histochemica* 107, (2005), 95-103).

ante la reacción de cuerpo extraño pueden disminuir la movilidad de los espermatozoides o destruirlos. No se puede negar que este mecanismo tenga lugar, y probablemente en un porcentaje alto de casos¹⁴⁵.

Pero de hecho cuando falla o es insuficiente el mecanismo anticonceptivo, el *DIU* imposibilita la implantación del embrión con una eficacia próxima al 100%¹⁴⁶. El mecanismo antianidatorio está universalmente reconocido¹⁴⁷, incluso a nivel de información a la usuaria¹⁴⁸. Algunos autores aseguran que, en el caso concreto del *DIU* que libera 20 mcg/día de levonorgestrel (*Mirena*®), el efecto mayoritario es el endometrial de prevención de la implantación¹⁴⁹: teniendo en cuenta la tasa de embarazos no deseados que hemos comentado anteriormente, subrayan que la ovulación es casi normal¹⁵⁰, y que el moco cervical se ha documentado favorable al transporte del espermatozoa, en la mayoría de los ciclos ovulatorios durante su uso¹⁵¹.

145 Cfr. *Ibid.*, pp. 1699-1701, 1704-1706; Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* 120 (aunque aquí dice que es el *único* mecanismo de acción, con lo que evidentemente no estamos de acuerdo); López, G., *op. cit.* 110-115; Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., Lalitkumar, P., *op. cit.* 302; Ortiz, M.E., Croxatto, H.B., Bardin, C.W. «Mechanisms of action of intrauterine devices». *Obstet Gynecol Surv* 51, (1996), 542-551; Roblero, L., et al. «Effect of of copper ion on the motility, viability, acrosome reaction and fertilizing capacity of human spermatozoa in vitro». *Reprod Fertil Dev* 8, (1996), 871-874.

146 Hatcher et al. sitúan el índice de embarazos no deseados por cien mujeres durante el primer año en 0,8 para *ParaGard*® y en 0,2 para *Mirena*® (cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2, p. 24).

147 Cfr. Ammala, M., Nyman, T., Strengell, L., Rutanen, E.M. «Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium». *Fertil Steril* 63, (1995), 773-778; Savaris, R., Zettler, C., Ferrari, A., *op. cit.*

148 Se puede consultar la información que ofrece la página oficial en la red de *Mirena*® (http://www.mirena-us.com/what_is_mirena/how_mirena_works), en el que se dice que este dispositivo podría inhibir la liberación del óvulo por acción del progestágeno, pero no es éste el modo con que funciona la mayoría de las veces, siendo en cambio la combinación de un espesamiento del moco cervical, la inhibición directa del espermatozoa y la inadecuación del útero para la implantación. La información en la red de *ParaGard*® (<http://contraception.about.com/od/prescriptionoptions/tp/glossary.htm>) dice directamente que este *DIU* irrita el endometrio, por lo que dificulta la implantación; sólo después habla de la acción espermicida mediada por los glóbulos blancos. Esta página dice lo mismo de *Mirena*®.

149 Cfr. Stanford, J.B., Mikolajczyk, R.T., *op. cit.* 1702; Mishell D.R. «Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy». *Contraception* 58, (1998), 455-535; IDEM. «Intrauterine devices». *Curr Ther Endocrinol Metab* 6, (1997), 285-292.

150 Lahteenmaki et al. sitúan la tasa de ovulación en el 85%, y Xiao et al. aseguran que crece con el tiempo de uso: Cfr. Lahteenmaki, P., Rauramo, I., Backman, T. «The levonorgestrel intrauterine system in contraception». *Steroids* 65, (2000), 693-697; Xiao, B., Zeng, T., Wu, S., Sun, H., Xiao, N. «Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use». *Contraception* 51, (1995), 359-365.

151 Cfr. Barbosa, I., Olsson, S.E., Odland, V., Goncalves, T., Coutinho, E., *op. cit.* 85-95.

Otros autores hablan, para todos los *DIU* en general, de este efecto como secundario, dando mayor realce al efecto tóxico sobre los espermatozoides y asegurando contundentemente que los *DIU* no son abortivos¹⁵². Pero titubean en la demostración de este hecho, afirmando finalmente que estos dispositivos actuarían *primariamente* previniendo la fecundación del óvulo por parte de los espermatozoides, según los mecanismos anteriormente explicados¹⁵³. Más aún: estos mismos autores acaban reconociendo que en el uso del *DIU* se dan de hecho fecundaciones que después no logran implantarse. Los resultados de los estudios en este sentido son muy variados. Por un lado algunos autores han demostrado que en el 100% de las mujeres portadoras de espiral había presencia de espermatozoides tanto en la cavidad uterina como en el lavado tubárico¹⁵⁴, con lo cual no encuentran obstáculos reales en su ascenso hasta el lugar de la fecundación. Otros, en cambio, mientras que sí encontraron óvulos fecundados en un lavado tubárico (previo a cirugía ginecológica) en la mitad de mujeres que habían mantenido, en los días inmediatamente previos a la intervención, relaciones sexuales no contraceptivas durante el período fértil del ciclo, no encontraron ninguno en mujeres portadoras del *DIU* en el mismo período¹⁵⁵, aunque concluyen el artículo observando que los óvulos fecundados hallan mayor dificultad en alcanzar el endometrio durante el uso del *DIU*: con lo que implícitamente están reconociendo que de hecho se dan concepciones, y que el fruto de éstas no llega a implantarse por causa del dispositivo intrauterino.

Stanford y Mikolajczyk concluyen su análisis señalando que, al margen de la magnitud exacta del efecto post-fertilización de los *DIU*, es demostrable que su efectividad en la prevención del embarazo no se explica si no presentan este efecto con una eficacia muy ele-

152 Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* 117-143; WHO. *Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices: technical report series 753*, World Health Organization, Geneva, 1987.

153 Cfr. Rivera, R., Yacobson, I., Grimes, D., *op. cit.* 1263 y 1267; Ortiz, M.E., Croxatto, H.B. (1987), *op. cit.* 37-53; Ortiz, M.E., Croxatto, H.B. (2007), *op. cit.*

154 Cfr. Malkani, P.K., Suján, S. «Sperm migration in the female reproductive tract in the presence of intrauterine device». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 88, (1964), 963-964.

155 Cfr. Alvarez, F., Brache, V., Fernandez, E., et al., *op. cit.* 768-773.

vada, aunque sea cierto que el efecto predominante sea impedir la fecundación (en contra de lo que a veces constituye el parecer popular, poco entendido en cuestiones médicas). En otras palabras: aun cuando la fecundación se dé relativamente con poca frecuencia en el uso del *DIU*, se requiere un efecto post-fertilización muy potente para alcanzar una tasa de embarazos no deseados tan pequeña. Otras conclusiones menores que sacan de su estudio bibliográfico son tales como que la mayor parte del efecto post-fecundación se da antes de que el embrión llegue al útero (destruyéndolo a nivel de las trompas).

En cualquier caso, tomando los datos que presentan estos autores podemos situar el número estimado de pérdidas embrionarias por año imputables exclusivamente al *DIU* (de abortos provocados) en 0,5-0,7 para el *DIU* con cobre y en 0,8-1,2 para el *DIU* con depósito de levonorgestrel.

A ello hay que añadir que entre el 78 y el 80% de las usuarias continúan su uso después del primer año¹⁵⁶.

2.5. Valoración ética en relación al embrión del uso de los preparados hormonales de progestágeno solo y del *DIU*

Salvo el preparado inyectable de acetato de medroxi-progesterona, que hemos demostrado que es estrictamente anticonceptivo, los datos evidencian que, tanto en el caso del resto de preparados de sólo progestágeno, como en el de los dos tipos de *DIU*, estamos hablando de una tasa de abortividad muy superior a la de los preparados combinados. Éticamente no es en absoluto lo mismo la posibilidad de provocar un aborto cada 11 años, que la posibilidad de que esto ocurra cada año (como es el caso del uso de la *minipíldora*, los implantes subcutáneos y el *DIU* con microdepósitos de progestágeno), o cada dos años (*CuT DIU*). Tal como hemos señalado, algunos sectores atribuían, por ejemplo, al *DIU*

un efecto estricta y únicamente antiimplantatorio. Pues bien, siendo importante reconocer que el efecto abortivo de todos estos preparados *sigue siendo muy bajo respecto al efecto estrictamente anticonceptivo*, en cualquier caso es evidente que este efecto siempre es *significativamente elevado*. Tampoco es indiferente la realidad de que las mujeres que acuden a estos preparados habitualmente continúan su uso durante varios años.

De nuevo cabe preguntarse: ¿podemos afirmar con total certeza que la persona que usa estos anticonceptivos está cometiendo un aborto? *No*: el recurso a estos anticonceptivos sigue sin constituir moralmente una acción igual que el aborto directo. Pero en este caso concreto, ¿podemos sostener con bastante certeza *moral*, que la mujer que está usándolos de modo continuado a lo largo de varios años ha provocado algún aborto? Probablemente sí. Y esta circunstancia tiene gran peso ético: es mucho más grave respecto a la vida naciente su uso que el de los anticonceptivos combinados, aunque es cierto que la mujer que los utiliza —al igual que ocurría con los otros— probablemente no sabe ni llegará a saber si efectivamente ocasionó un aborto, del mismo modo que no sabrá qué pasó en su seno una mujer que tomó la *píldora del día siguiente* tras una relación posiblemente fecundante. Es más, probablemente crea que son sólo anticonceptivos, porque el médico así se lo ha dicho, *con todas las de la ley* (nos remitimos en esto a la introducción a este artículo).

Pero en este caso es urgente plantearse también si el uso de estos medios con fines exclusivamente terapéuticos es moralmente lícito, por el potencial efecto abortivo que tienen. Para dar respuesta a esta cuestión hay que proceder paso a paso.

El *DIU* de cobre no se usa en terapia. Uno podría plantearse usarlo ante embarazos de riesgo, esto es, como método *preventivo*. Pues bien, hay que reconocer que el número de casos clínicos en los que la situación de embarazo puede poner en peligro la vida de la madre son muy aislados y remotos y, confiados en manos de buenos profesionales, habitualmente se monitorizan con éxito sin tener que llegar a una solución de tipo *esterilización o aborto*. En cualquier caso, el recurso al *DIU*

¹⁵⁶ Cfr. Hatcher, R.A., et al., *op. cit.* tabla 3-2, p. 24. Los mismos autores, en la p. 119 aseguran que ese índice se sitúa entre el 85 y el 90%.

como preventivo de un eventual embarazo de riesgo no es éticamente lícito, porque sería usar un medio probablemente abortivo a medio-largo término para evitar un embarazo. Lo que nos propondríamos es un medio éticamente reprobable (el recurso a un medio anticonceptivo y también abortivo¹⁵⁷) con vistas a un fin bueno, evitar un riesgo (un embarazo complicado): para que una acción sea éticamente loable lógicamente lo tienen que ser contemporáneamente el fin del sujeto que actúa y el objeto de la acción concreta que elige para alcanzar ese fin (los medios). Concluimos que el principio del *doble efecto* no es aplicable aquí¹⁵⁸.

¿Qué podemos decir acerca del *DIU* con microdepósitos de progestágeno, que hemos visto que puede tener un efecto abortivo nada indiferente, u otros medios hormonales que, *usados con fines terapéuticos*, podrían tener efectos antiimplantatorios de estas magnitudes, como los preparados de sólo progestágeno? La introducción de esta eventualidad no es banal: es conocido que últimamente se está usando bastante el *DIU* + levonorgestrel en ginecología, como tratamiento de trastornos uterinos, como la menorragia idiopática. Para una recta valoración ética hay que tener en cuenta varios factores.

1. Por un lado, hay que afirmar que el *DIU* con progestágeno *no es la única alternativa terapéutica en las enfermedades para las que habitualmente se usa*. Los ginecólogos lo suelen implantar para el tratamiento de la hipermenorrea o menorragia, que cuenta con alternativas farmacológicas mejores y que no comprometen la fertilidad de la mujer (como por ejemplo el acetato de noretisterona); de hecho el recurso al *DIU Mirena-like*, por diversos motivos, no siempre es efectivo frente a esa patología. Algunos especialistas lo implantan por comodidad (buscando acaso estabilidad en la posología: allí está, y actúa, y la paciente no tiene que preocuparse de tomar un fármaco periódicamente).

157 De nuevo, me detengo para recordar que no pretendo evaluar el recurso a la anticoncepción como tal —vale lo dicho en la nota a pie 90—, sino sólo a este tipo de anticonceptivos con efectos abortivos.

158 Cfr. el último párrafo del punto 2.2.4.

2. Es cierto que una posible indicación para el uso del *DIU* con progestágeno sería el cáncer de endometrio en mujeres jóvenes con ovario poliquístico y anovulación (con indicaciones muy acotadas) donde el efecto local de la progesterona, en tumores bien diferenciados, puede curar el tumor. El tratamiento de esta patología no presentaría problemas éticos, ya que la mujer que la padece no ovula, con lo que tampoco se da el riesgo de aborto. Su colocación para el tratamiento de la hipermenorrea sólo se justificaría —desde el punto de vista médico— en mujeres con adenomiosis (endometrosis uterina interna) sin miomas o con éstos pequeños, con varios hijos, muy jóvenes para extirpar el útero o que deseen nuevos embarazos.
3. El problema que hay que afrontar a fin de cuentas es que el *DIU* con progestágeno tiene una alta tasa de abortividad. La probabilidad de abortar es suficientemente elevada como para que subsista el deber de no poner las condiciones para que se dé un aborto. No puedo disparar contra la puerta de mi despacho, pongamos, una vez por semana, sabiendo que no suele pasar nadie por el otro lado, pero a la vez con la certeza moral de que todos los años pasa una persona, y que lo hace precisamente en el momento en el que yo disparo: no hay duda en que al año de comenzar esta práctica me procesarían por homicidio.
4. El médico a veces se encontrará en ante un dilema: ¿prescribir este tratamiento, con todas sus consecuencias (abortivas), u otro que sea más respetuoso con la vida humana incipiente, aunque aquí y ahora, *clínicamente* y mirando sólo a la mujer-paciente, posiblemente la solución más favorable sea la primera? Pues bien: en la práctica clínica es frecuente renunciar a tratamientos *clínicamente favorables* por las consecuencias que tienen, aunque éstas estén al margen del caso *médicamente contemplado*, y esto para nada juega en detrimento del criterio clínico¹⁵⁹. Al contra-

159 Por ejemplo cuando se retrasa, con cierto riesgo, una intervención quirúrgica porque el paciente quiere cumplir antes con unas obligaciones que juzga irrenunciables; o cuando se acude

rio, la actuación sin tener en cuenta todas esas consecuencias podría constituirse, de hecho, en un acto de *mala práctica clínica*.

Es una cuestión delicada la del recurso a estos preparados como *única alternativa válida* de tratamiento. Podríamos pensar que su valoración moral es equiparable a la del tratamiento, mediante quimioterapia, de un cáncer en una mujer embarazada, lógicamente buscando como efecto inmediato curar a la madre, aunque esto conlleve la pérdida del hijo, pérdida prevista e incluso probable: este supuesto ha sido ampliamente estudiado en sede ética, y se suele concluir que puede ser lícito el recurso a estos medios, aplicando el tradicional principio del *voluntario indirecto* o *doble efecto* (con todos sus elementos y requisitos de licitud). Pues bien, no son casos equivalentes, porque en el caso que nos ocupa ahora no está en cuestión la eliminación de un embrión que ya está implantado, sino que de hecho se puede evitar que muera el niño, no poniendo las condiciones para que venga al mundo, para que sea concebido. El problema se sitúa en que, manteniendo relaciones sexuales con normalidad, la pareja que acude a estos medios corre el riesgo de provocar abortos, por poner los medios para que se suscite una nueva vida, que se vería truncada en las primeras fases de su desarrollo.

Ante la necesidad de recurrir a estos medios, pues, y ante la obligación de dar a la mujer o a la pareja una posible solución, yo examinaría bien todos los elementos:

– ¿Cómo es la fertilidad de la mujer? Quizá está en una edad en la que la probabilidad de concebir es remotísima. O acaso por motivo de la patología de base su fertilidad está ya de por sí comprometida. O, encontrándose en edad fértil y sin impedimentos conocidos en este sentido, a pesar de todo su historia es de muy pocos embarazos. Podría haber casos, por tanto, en los que el recurso como única alternativa terapéutica a estos preparados viera reducida casi en su totalidad la posibilidad

de provocar un aborto, y que por tanto esto hiciera lícito el recurso a ellos sin mayores preocupaciones.

– Si se puede presumir que la fertilidad de la mujer es buena, por la edad o por el historial de embarazos, etc., entonces, buscando una actuación éticamente lícita, habría que ver si la patología o el tratamiento permiten que tenga relaciones conyugales en los períodos infecundos, para evitar una concepción que podría cursar en aborto. A veces esto no es posible, como en el caso del *DIU* con levonorgestrel, puesto que durante su uso es imposible evaluar los indicadores naturales de fertilidad: las menstruaciones de las mujeres portadoras de este dispositivo son escasas e irregulares, debido a la atrofia endometrial que se produce. Por otro lado, los signos funcionales de fertilidad (moco cervical, temperatura basal...) están alterados en mayor o menor medida, por efecto del progestágeno. Con lo cual los signos de la ovulación no siguen un patrón normal que pueda ser fiable para que las mujeres que llevan este dispositivo puedan identificar los períodos infértiles de su ciclo y restringir por tanto el uso del matrimonio a esos períodos. Sólo este caso expuesto plantea, pues, problemas éticos reales respecto a la vida embrionaria.

3. Conclusión

La respuesta a la cuestión acerca del efecto abortivo de los anticonceptivos más usados no es ni sencilla ni acreedora de la univocidad que a menudo se busca en estos casos.

El estudio bibliográfico de cada uno de estos preparados se ha revelado cargado de complejidades, como demuestra la variabilidad en los resultados obtenidos en la literatura consultada, que adolecía a veces de una metodología no adecuada y/o de cierta polarización ideológica. Por otro lado, cualquier tema relacionado con la fisiología y el metabolismo de la reproducción humana pone en juego grandes heterogeneidades de una mujer a otra, como por ejemplo: días en un ciclo, ciclos en una mujer, mujeres en un estudio, varios estudios que comparar entre sí, etc. Y esta heterogeneidad se multiplica si a ello añadimos la variabilidad en la farmacodinámica y farmacocinética de distintos preparados hormonales,

a una quimioterapia menos *efectiva* para la mujer embarazada porque la más eficaz pondría en peligro, aquí y ahora, la vida o desarrollo del feto.

entre una mujer y otra y aun en la misma mujer, a lo largo del tiempo o en diversas circunstancias.

De modo que, en la búsqueda de claridad acerca del mecanismo de acción de los fármacos usados como anti-conceptivos, nos hemos visto obligados a fiarnos de las tendencias estadísticas más que del dato fijo, y esto en temas que van desde la tasa de ovulaciones que pueden escapar a la acción estrictamente anticonceptiva de los distintos preparados, pasando por el factor cervical de impedimento del ascenso de los espermatozoides hacia el lugar de fecundación, hasta la probabilidad de que un eventual embarazo no deseado —en presencia del método anticonceptivo— curse en aborto espontáneo por motivos distintos del fármaco. Consecuencia lógica de esto es que el consenso pacífico se encuentra sólo en los resultados más básicos y en las líneas más generales.

Llegados a este punto, pasamos a resumir nuestras conclusiones:

1. El anticonceptivo hormonal con menor tasa de abortividad es el preparado inyectable de acetato de medroxiprogesterona, que ofrece garantías casi totales de ser estricta y únicamente anovulatorio, esto es, *anticonceptivo*.
2. Las mujeres que toman la *píldora anticonceptiva combinada*, o que usan los *anillos vaginales* o los *parches transdérmicos* corren el riesgo de provocar aproximadamente 1,5 abortos en 16 años de uso (o un aborto cada poco más de 11 años).
3. El efecto abortivo para las *minipíldoras*, los *implantes subcutáneos* y el *DIU con depósitos de progestágeno* lo hemos situado en alrededor de una vez al año, y en un mínimo de una vez cada dos años en el caso del *CuT DIU*.

Estos datos no dejan de plantear grandes dilemas éticos. ¿Con qué autoridad se llama *anti-conceptivo* al fármaco que elimina *aquello que ya está concebido*, impidiendo de su implantación? En relación al respeto del embrión, ¿cuál es la diferencia entre el uso de *anticonceptivos estrictos* —como el preservativo o el diafragma— y los que hemos estudiado?; ¿o cuál es la diferencia entre los que son mínimamente abortivos —como la

píldora combinada— y los que lo son de modo relativamente habitual —como la *minipíldora* o el *DIU*—? Son cuestiones abiertas que hemos intentado iluminar, y que esperamos que en algún momento, a la luz del avance de la técnica, puedan recibir una respuesta más adecuada a la dignidad del ser humano no nacido.

Referencias

- AAVV. *Drug Facts & Comparisons*, Lippincott Williams & Wilkins, 1996.
- AAVV. *Morbidity/Mortality Weekly Report from CDC*, vol. 44, n. 3, Jan 27 1995.
- AAVV. *The Physician's Desk Reference*, PDR Network, 1996.
- Abdalla, H.I., Brooks, A.A., Johnson, M.R., Kirkland, A., Thomas, A., Studd, J.W. «Endometrial Thickness: A Predictor Of Implantation In Ovum Recipients?». *Human Reprod* 9, (1994), 363-365.
- Agulles, P. «El farmacéutico y la "píldora del día siguiente" (I y II)». *Cuadernos de Bioética* 18/2, (2007), 185-226.
- Alvarez, F., Brache, V., Fernandez, E., et al. «New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women». *Fertil Steril* 49, (1998), 768-773.
- Alvarez, F., Brache, V., Tejada, A.S., Faundes, A. «Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long term Norplant use». *Contraception* 33, (e).
- Ammala, M., Nyman, T., Strengell, L., Rutanen, E.M. «Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium». *Fertil Steril* 63, (1995), 773-778.
- Aref, I., Hefnawi, F., Kandil, O., et al. «Effect of minipills on physiologic responses of human cervical mucus, endometrium, and ovary». *Fertil Steril* 24/8, (1973), 578-583.
- Arrébola, P., Vacas, J.S. «Aspectos legales y éticos de anticonceptivos y abortivos». *Cuadernos de Bioética* 23, (1995), 302-309.
- Aznar, J. «La cara oculta del aborto». *Cuadernos de Bioética* 5, (1991), 27-33.

- Baerwald, A., Olatunbosun, O., Pierson, R. «Ovarian follicular development during the use of oral contraception. Abstract: O11». En: *Proceedings of the 59th Annual Meeting of the Canadian Society of Obstetricians and Gynecologists*. Charlottetown: Prince Edward Island, 2003.
- Baerwald, A., Pierson, R. «Ovarian Follicular Development During the Use of Oral Contraception: A Review». *J Obstet Gynaecol Can* 26/1, (2004), 19-24.
- Baird, D.T., Glasier, A. «Hormonal contraception». *The New England Journal of Medicine* 328, (1993), 1543-1549.
- Ballesteros, J. *Sobre el sentido del Derecho*, Tecnos, Madrid, 1986.
- Barbosa, I., Olsson, S.E., Odland, V., Goncalves, T., Coutinho, E. «Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD». *Adv Contracept* 11, (1995), 85-95.
- Bartoli, J.M., Moulin, G., Delannoy, L., Chagnaud, C., Kasbarian, M. «The Normal Uterus On Magnetic Resonance Imaging And Variations Associated With The Hormonal State». *Surg Radiol Anat* 13, (1991), 213-220.
- Bayle, B. «L'activité antinidatoire des contraceptifs oraux». *Contraception Fertilité Sexualité* 22, (1994), 391-395.
- Beck, L.R., Pope, V.Z. «Demonstration of an early abortifacient effect of norethisterone (NET) in the primate (baboon)». *Contraception* 25/1, (1982), 97-105.
- Bergsjö, P., Langengen, H., Aas, J. «Tubal pregnancies in women using progestagen-only contraception». *Acta Obstet Gynecol Scand* 53, (1974), 377-378.
- Bilian, X.O., Xueling, Z., Deuden, F. «Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of vaginal rings releasing low dose levonorgestrel». *Contraception* 32, (1985), 445-471.
- Boettcher, B. «A possible mode of action of progestagen-only oral contraceptives». *Contraception* 8, (1973), 123-131.
- Borgatta, L., Murthy, A., Chuang, C., Bearsley, L., Burnhill, M.S. «Pregnancies diagnosed during Depo-Provera use». *Contraception* 66, (2002), 169-172.
- Brache, V., Faundes, A., Johansson, E. «Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant implants». *Contraception* 31, (1985), 261-272.
- Briones Martínez, I. «La objeción de conciencia a la fecundación in vitro». En Guitarte, V., Escrivá, J. (Eds.). «*La objeción de conciencia*», *Actas del IV Congreso Internacional de Derecho Eclesiástico del Estado (Valencia 18-30.5.1992)*. Generalitat Valenciana, Valencia, 1993, 375-388.
- Broome, M., Clayton, J., Fotherby, K. «Enlarged follicles in women using oral contraceptives». *Contraception* 52, (1996), 13-16.
- Brosens, I. (Ed.). *New Considerations in Oral Contraception*, Biomedical Information Corporation Publications, New York, 1982.
- Burke, A.E. «The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: progestin-only contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* Oct. 2011 (suppl.), S14-S17.
- Calvo Álvarez, J. *Aborto y Derecho. Consideraciones críticas en torno a la doctrina del Tribunal Constitucional español*, Instituto de Ciencias para la Familia, Pamplona, 1996.
- Chang, M.C. «Development of the oral contraceptives». *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 182, (1978), 217-219.
- Chi I. «The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives: an epidemiologic perspective». *Contraception* 47, (1993), 1-21.
- Chowdhury V., Joshi, U.M. «'Escape' ovulation in women due to the missing of low dose combination oral contraceptive pills». *Contraception* 22/3, (1980), 241-247.
- Colombo, B., Masarotto, G. «Daily Fecundability: First Results from a New Data Base». *Demographic Research* Vol. 3, art. 5, published 6 sep. 2005 (se puede encontrar en [Publicación en línea] <http://www.demographic-research.org/volumes/vol3/5/> [consultado el 20-1-2011]).
- Consejo de Europa. *Recomendación 874 (1989) sobre una Carta europea de los derechos del niño*.

- Consejo de Europa. *Convención sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina. Constitución Española*.
- Corsignani, P.G., Testa, G., Vegetti, W., Parazzini, F. «Ovarian activity during regular oral contraceptive use». *Contraception* 54, (1996), 271-273.
- Cramer, J.A., Spilker, B. (Eds.). *Patient Compliance In Medical Practice And Clinical Trials*, Raven Press, New York, 1991.
- Crockett, S.A., Harrison, D., DeCook, J., Hersh, C. [Publicación en línea] «Hormone Contraceptives Controversies and Clarifications». <http://www.aaplog.org/position-and-papers/oral-contraceptive-controversy/hormone-contraceptives-controversies-and-clarifications/> [Consulta: 14-12-2010].
- Croxatto, H.B. «Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women». *Contraception* 65, (2002), 21-27.
- Croxatto, H.B., Diaz, S., Salvatierra, A.M. «Treatment with Norplant subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro». *Contraception* 36/2, (1987), 193-201.
- Cunningham, F.G., McDonald, P.C., et al. «Abortion». En: *Williams Obstetrics* (20 Ed.). Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1997, capítulo 26, pp. 579-582.
- Danforth, D.R., Hodgen, G.D. «"Sunday start" multiphasic oral contraception: ovulation prevention and delayed follicular atresia in primates». *Contraception* 39, (1989), 321-330.
- Di Pietro, M.L., Minacori, R. «Sull'abortività della pillola estrogenica e di altri "contraccettivi"». *Medicina e Morale* 5, (1996), 863-900.
- Di Pietro, M.L., Sgreccia, E. «La contragestazione ovvero l'aborto nascosto». *Medicina e Morale* 1, (1988), 19-23.
- Dickey, R.P., Olar, T.T., Taylor, S.N., Curol, D.N., Matulich, E.M. «Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin». *Fertil Steril* 52, (1989), 446-450.
- Drugs.com. [Publicación en línea] <http://www.drugs.com/pro/ortho-micronor.html> [Consulta: 25-6-2012].
- Duijkers, I.J., Klipping, C., Grob, P., Korver, T. «Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17-B-oestradiol on ovarian function in comparison to a monophasic combined oral contraceptive containing drospirenone and ethinylestradiol». *Eur J Contracept Reprod Health Care* 15, (2010), 314-325.
- Duijkers, I.J., Klipping, C., Verhoeven, C.H., Dieben, T.O. «Ovarian function with the contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study». *Hum Reprod* 19, (2004), 2668-2673.
- Edgren, R.A., Sturtevant, F.M. «Potencies of oral contraceptives». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 125, (1976), 1029-1038.
- Elomaa, K., Rolland, R., Brosens, I., Moorrees, M., Deprest, J., Tuominen, J., et al. «Omitting the first oral contraceptive pills of the cycle does not automatically lead to ovulation». *Am J Obstet Gynecol* 179, (1998), 41-46.
- Endrikat, J., et al. «Pituitarian, ovarian and additional contraceptive effects of an estradiol-based combined oral contraceptive: results of a randomized, open-label study». *Contraception* 87, (2013), 227-234.
- Estados Americanos. *Convención americana sobre los derechos del hombre*, San José de Costa Rica, 22.11.1969, art. 4.
- Faundes, A., Segal, S.J., Adejuwon, C.A., Brache, V., Leon, P., Alvarez-Sanchez, F. «The menstrual cycle in women using an intrauterine device». *Fertil Steril* 34, (1980), 427-430.
- Fausser, B.C., Van Heusden, A.M. «Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences». *Endocr Rev* 18, (1997), 71-106.
- FDA. [Publicación en línea] <http://www.drugs.com/pro/ortho-micronor.html> [Consulta: 14-5-2012].
- Fleischman, D.S., Navarrete, C.D., Fessler, D.M., «Oral Contraceptives Suppress Ovarian Hormone Production». *Psychological Science* 21, (2010), 750-752.
- Fotherby, K. «Bioavailability of orally administered sex steroid used in oral contraception and hormone replacement therapy». *Contraception* 54, (1996), 59-69.

- Fotherby, K., et al. «Pharmacokinetic study of different doses of Depo-Provera». *Contraception* 22/5, (1980), 527-536.
- Fotherby, K., et al. «Return of fertility in women discontinuing injectable contraceptives». *J Obstet Gynecol* 6 (suppl. 2), (1986), 5110-5115.
- Frye, C.A. «An overview of oral contraceptives: mechanism of action and clinical use». *Neurology* 66, (2006), S29-S36.
- Gaspard, U.J., Dubois, M., Gillain, D. «Ovarian function is effectively inhibited by a low-dose triphasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and levonorgestrel». *Contraception* 29, (1984), 305-318.
- Gemzell-Danielsson, K., Berger, C., Lalitkumar, P. «Emergency contraception—mechanisms of action». *Contraception* 87, (2013), 300-308.
- Gibor, Y., Melvin, R., Scommegna, A. «Effect of continuous administration of small doses of chlormadinone acetate on the cervical mucus and postcoital test». *Fertil Steril* 20/4, (1969), 572-580.
- Ginter, O.J., Beg, M.A., Bergfeit, D.R., Danadeu, F.X., Kot, K. «Follicle selection in monovular species». *Biol Reprod* 2001, v. 65, 638-647.
- Goldzieher, J.W. *Hormonal Contraception: Pills, Injections & Implants*, EMIS, Canada, 1989.
- Graham, S. «The progesteron-only minipill». *Contraception* 26, (1982), 373-398.
- Grow, D.R., Iromloo, K. «Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy». *Fertil Steril* 85, (2006), 204-207.
- Guitarte, V., Escrivá, J. (Eds.). «La objeción de conciencia», *Actas del IV Congreso Internacional de Derecho Eclesiástico del Estado (Valencia 18-30.5.1992)*, Generalitat Valenciana, Valencia, 1993.
- Hatcher, R.A., Trussell, J., Nelson, A.L., Cates, W., Stewart, F., Kowal, D. *Contraceptive Technology* (19 Ed.). Ardent Media, New York, 2008.
- Heber, K.R. «Medroxyprogesterone acetate as an injectable contraceptive». *Australia Fam Phys* 17/3, (1998), 199-204.
- Hilgers, T. «The New Abortionists». *Life Advocate* March, 1994.
- Hughes, E.C. (Ed.). *Committee of terminology, American college of Obstetricians and Gynecologists, Obstetric-Gynecologic Terminology*, FA Davis Company, Philadelphia, 1972.
- Hugon-Rodin, J., et al. «The future of women's contraception: stakes and modalities». *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1205, (2010), 230-239.
- Ilesanmi, A.O., Hawkins, D.A., Lessey, B.A. «Immunohistochemical markers of uterine receptivity in the human endometrium». *Microsc Res Tech* 25, (1993), 208-222.
- Implanon [package insert]. Kenilworth, NJ, Schering-Plough Corp, 2009.
- Ismail, A.A., El-Faras, A., Rocca, M., El-Sibai, F.A., Toppozada, M. «Pituitary response to LHRH in long term users of injectable contraceptives». *Contraception* 35, (1987), 487-495.
- Janssen. [Publicación en línea] http://www.orthoevra.com/sites/default/files/assets/OrthoEvraPI_0.pdf [Consulta: 14-5-2012].
- Jeppson, S., et al. «Endometrial histology and circulating levels of medroxyprogesterone acetate (MPA), estradiol, FSH, and LH in women with MPA induced amenorrhea compared with women with secondary amenorrhea». *Act Obstet Gynecol Scand* 56, (1977), 43-48.
- Johannisson, E., Landgren, B.M., Rohr, H.P. «Endometrial morphology and peripheral hormone levels in women with regular menstrual cycle». *Fertility and Sterility* 48, (1987), 401-408.
- Kaunitz, A. «Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate». *Am J Obstet Gynecol* 170/5 Part 2, (1994), 1543-1549.
- Kesseru-Koos, E. «Influence of various hormonal contraceptives on sperm migration in vivo». *Fertil Steril* 22, (1971), 584-607.
- Killick, S., Eyong, E., Elstein, M. «Ovarian follicular development in oral contraceptive cycles». *Fertil Steril* 48, (1987), 409-413.
- Killick, S.R., Fitzgerald, C., Davis, A. «Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel:

- effects of low estrogen doses during the hormone-free interval». *Am J Obstet Gynecol* 179/1, (1998), 518-524.
- Killick, S.R., et al. «Extending the duration of the pill-free interval during combined oral contraception». *Adv Contracept* 6, (1990), 33-40.
- Kim-Bjorklund, T., Landgren, B.M., Johannisson, E. «Morphometric studies of the endometrium, the fallopian tube, and the corpus luteum during contraception with the 300 mcg norethisterone (NET) minipill». *Contraception* 43, (1991), 459-474.
- Kistner, R.W. *Gynecology: Principles & Practices* (3 Ed.), YearBook Medical Publishers, 1979.
- Kline, J., Stein, Z., Susser, M. *Conception to Birth*, Oxford University Press, New York, 1989.
- Klipping, C., Duijkers, I., Trummer, D., Marr, J. «Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen». *Contraception* 78, (2008), 16-25.
- Kuhl, H., et al. «A Randomized Cross-over Comparison of Two Low-Dose Oral Contraceptives». *Contraception* 31/6, (1985), 583-593.
- Kurunmaki, H., Toivonen, J., Lahteenmaki, P.L., Luukkainen, T. «Pituitary and ovarian function and clinical performance during the use of a levonorgestrel-releasing intracervical contraceptive device». *Contraception* 29, (1984), 31-43.
- Kwicien, M., Edelman, A., Nichols, M.D., Jensen, J.T. «Bleeding patterns and patient acceptability of standard or continuous dosing regimens of a low-dose oral contraceptive: a randomized trial». *Contraception* 67, (2003), 9-13.
- Lahteenmaki, P., Rauramo, I., Backman, T. «The levonorgestrel intrauterine system in contraception». *Steroids* 65, (2000), 693-697.
- Landgren, B.M., Csemiczky, G. «The effect on follicular growth and luteal function of missing the pill. A comparison between a monophasic and a triphasic combined oral contraceptive». *Contraception* 43, (1991), 149-159.
- Landgren, B.M., Dada, O., Aedo, A.R. «Pituitary, ovarian and endometrial effect of 300 mcg norethisterone and 30 mcg levonorgestrel administered on cycle days 7 to 10». *Contraception* 41, (1990), 569-581.
- Landgren, B.M., Diczfalusy, E. «Hormonal effects of the 300 mcg norethindrone (NET) minipill. I. Daily steroid levels in 43 subjects during a pretreatment cycle and during the second month of NET administration». *Contraception* 21, (1980), 87-113.
- Lanes, S.F., Birmann, B., Walker, A.M., Singer, S. «Oral contraceptive type and functional ovarian cysts». *Am J Obstet Gynecol* 166, (1992), 956-961.
- Lemons, A.R., Naz, R.K. «Contraceptive Vaccines Targeting Factors Involved in Establishment of Pregnancy». *American Journal of Reproductive Immunology* 66, (2011), 13-25.
- Lessey, B.A. «Endometrial integrins and the establishment of uterine receptivity». *Hum Reprod* 13/suppl. 3, (1998), 247-258.
- Li, X.F., Newton, J. «Progestogen-only contraceptives and ectopic pregnancy». *Br J Fam Plann* 18, (1992), 79-84.
- Lippes, J. «Contraception with intrauterine plastic loops». *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 93, (1965), 1024-1030.
- Liukko, P., Erkkola, R., Laakso, L. «Ectopic pregnancies during use of low-dose progestogens for oral contraception». *Contraception* 16, (1997), 575-580.
- Lobo, R.A., Mishell, D.R. Jr, Paulson, R.J., Shoupe, D. *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology, 4th edition*, Blackwell Science, Oxford, 1997.
- Lobo, R.A., Stanczyk, F.Z. «New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* 170, (1994), 1499-1507.
- López, G. *Aborto y contracepción*, Eunsa, Barañáin, 2009
- López Guzmán, J. «El farmacéutico en la elaboración, promoción y dispensación de abortivos». *Cuadernos de Bioética* 23, (1995), 292-301.
- López Guzmán, J. «Sesgos en la publicación sobre el mecanismo de acción de la píldora del día siguiente». *Cuadernos de Bioética* 22, (2011), 169-184.
- López Guzmán, J., Aparisi Miralles, A. *La píldora del día siguiente*, Sekotia, Madrid, 2002.

- Ludicke, F., Johannisson, E., et al. «Effect of a combined oral contraceptive containing 3 mg of drospirinone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium». *Fertil Steril* 76, (2001), 102-107.
- Martinez-Manautou, J., Giner-Velasquez, J., Cortes-Gallegos, V., et al. «Daily progestogen for contraception: a clinical study». *BMJ* 2, (1967), 730-732.
- Martinez-Manautou, J., Giner-Velasquez, J., Rudel, H. «Continuous progestagen contraception: a dose relationship study with chlormadinone acetate». *Fertil Steril* 18, (1967), 57-62.
- McCann, M.F., Potter, L.S. «Progestin-only oral contraception: a comprehensive review». *Contraception* 50, (1994), supp. 1, S21-S53.
- McCarthy, S., Tauber, C., Gore, J. «Female Pelvic Anatomy: MR Assessment Of Variations During The Menstrual Cycle And With Use Of Oral Contraceptives». *Radiology* 160, (1986), 119-123.
- Malkani, P.K., Suján, S. «Sperm migration in the female reproductive tract in the presence of intrauterine device». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 88, (1964), 963-964.
- Marcuello, A.C. «Contracepción hormonal y tratamiento hormonal». *Cuadernos de Bioética* 23, (1997), 662-673.
- Meirik, O., Frasier, I.S., D'Arcangues, C. «Implantable contraceptives for women». *Hum Reprod Update* 9, (2003), 49-59.
- Merck. [Publicación en línea] <http://www.spfiles.com/pinuvaring.pdf> [Consulta: 14-5-2012].
- Mirena. [Publicación en línea] http://www.mirena-us.com/what_is_mirena/how_mirena_works.jsp [Consulta: 14-5-2012].
- Mishell D.R. «Intrauterine devices». *Curr Ther Endocrinol Metab* 6, (1997), 285-292.
- Mishell D.R. «Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy». *Contraception* 58, (1998), 45S-53S.
- Mishell, D.R. «Long-acting contraceptive steroids. Post-coital contraceptives and antiprogestogens». En: Lobo, R.A., Mishell, D.R. Jr, Paulson, R.J., Shoupe, D. *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology, 4th edition*. Blackwell Science, Oxford, 1997, 827-850.
- Mishell, D.R. «Oral contraception: past, present, and future perspectives». *Int J Fertil* 37, (1992), 7-18.
- Mishell, D.R. «Rationale for decreasing the number of days of the hormone-free interval with use of low-dose oral contraceptive formulations». *Contraception* 71/4, (2005), 304-305.
- Moghissi, K.S., Marks, C. «Effects of microdose norgestrel on endogenous gonadotropic and steroid hormones, cervical mucus properties, vaginal cytology, and endometrium». *Fertil Steril* 22/7, (1971), 24-34.
- Mol, B.W., Ankum, W.M., Bossuyt, P.M., Van Der Veen, F. «Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis». *Contraception* 52, (1995), 337-341.
- Monge, M.Á. (Ed.). *Medicina pastoral*, Eunsa, Barañáin, 2002.
- Morton, H., Rolfe, B., Cavanagh, A. «Early pregnancy factor». *Semin Reprod Endocrinol* 10, (1992), 72-82.
- Moyer, D.L., Meschell, D.R. Jr. «Reactions of human endometrium to the intrauterine foreign body, II. Long Term effects on the endometrial histology and cytology». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 111, (1971), 66-80.
- Noyes N., Liu, H.C., Sultan, K., Schattman, G., Rosenwaks, Z. «Endometrial Thickness Appears To Be A Significant Factor In Embryo Implantation In In-Vitro Fertilization». *Hum Reprod* 10, (1995), 919-922.
- Nygren, K., Johansson, E. «Premature onset of menstrual bleeding during ovulatory cycles in women with an intrauterine contraceptive device». *Am J Obstet Gynecol* 117, (1973), 957-971.
- Oddsson, K., Leifels-Fischer, B., De Melo, N.R., et al. «Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial». *Contraception* 71, (2005), 176-182.
- Oruç, S., et al. «Changes in distribution patterns of integrins in endometrium in copper T380 intrauterine device users». *Acta histochemica* 107, (2005), 95-103.

- Ory, H.W. «Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. The Women's Health Study». *Obstet Gynecol* 57, (1981), 137-144.
- Ortho-McNeil. [Publicación en línea] <http://www.orthomcneilpharmaceutical.com/sites/default/files/shared/pi/cycltri.pdf#zoom=100> [Consulta: 14-5-2012].
- Ortiz, A., et al. «Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-MPA» *JCE&M* 44/1, (1977), 32-38.
- Ortiz, M.E., Croxatto, H.B. «The mode of action of IUDs». *Contraception* 36/1, (1987), 37-53.
- Ortiz, M.E., Croxatto, H.B. «Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action». *Contraception* 75, (2007), S16-S30.
- Ortiz, M.E., Croxatto, H.B., Bardin, C.W. «Mechanisms of action of intrauterine devices». *Obstet Gynecol Surv* 51, (1996), S42-S51.
- Oster, G.K. «Chemical reactions of the cooper intrauterine device». *Fertility and Sterility* 23, (1972), 18-23.
- PDR. [Publicación en línea] <http://www.pdr.net> [Consulta: 20-6-2012].
- Petta, C.A., Faundes, A., Dunson, T.R., et al. «Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users. II. Effects on ovarian function». *Fertil Steril* 70, (1998), 817-820.
- Pfizer. [Publicación en línea] http://media.pfizer.com/files/products/uspi_depo_provera_contraceptive.pdf [Consulta: 14-5-2012].
- Pierson, R.A., Archer, D.F., Moreau, M., Shangold, G.A., Fisher, A.C., Creasy, G.W. «Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error». *Fertil Steril* 80, (2003), 34-42.
- Potter, L.S. «Oral contraceptive compliance and its role in the effectiveness of the method». En: Cramer, J.A., Spilker, B. (Eds.). *Patient Compliance In Medical Practice And Clinical Trials*. Raven Press, New York, 1991, 195-207.
- Rabe, T., Nitsche, D.C., Runnebaum, B. «The effects of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness». *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2, (1997), 39-51.
- Rebar, R.W., Zeserson, K. «Characteristics of the new progestogens in combination oral contraceptives». *Contraception* 44, (1991), 1-10.
- Requena, P. «On the status of human embryos and cellular entities produced through ANT. Are they persons?». En: Suárez, A., Huarte, J. (Eds.). *Is this Cell a Human Being? Exploring the Status of Embryos, Stem Cells and Human-Animal Hybrids*. Springer, Dordrecht, 2011, 97-116.
- Rhonheimer, M. *La perspectiva de la moral*, Rialp, Madrid, 2000.
- Rice, C.F., Killick, S.R., Dieben, T., Coelingh Bennink, H. «A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily». *Hum Reprod* 14, (1999), 982-985.
- Rivera, R., Yacobson, I., Grimes, D., «The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices». *Am J Obstet Gynecol* 181, (1999), 1263-1269.
- Robertson, W.B. «Effects of steroids on the endometrium». En: Brosens, I. (Ed.). *New Considerations in Oral Contraception*. Biomedical Information Corporation Publications, New York, 1982, 153-171.
- Rolan, M. «Prevention of sperm migration into the uterine cavity by a microdose progestagen». *Fertil Steril* 21, (1970), 211-216.
- Rothley, W. *Documento de trabajo sobre los problemas éticos y jurídicos de la manipulación genética (Parlamento Europeo. Comisión jurídica y para los derechos del ciudadano)*, 24.7.987.
- Rowlands, S. «Contraception and abortion». *J R Soc Med* 100, (2007), 465-468.
- Santossuosso, F. «Proposta di disciplina della nuova genetica umana. Relazione sul secondo dei due progetti della Commissione di esperti». *Giurisprudenza Italiana* 1982, 2/IV.
- Savaris, R., Zettler, C., Ferrari, A. «Expression of alpha-4beta1 and alphavbeta3 integrins in the endometrium of women using the T200 copper intrauterine device». *Fertil Steril* 74/6, (2000), 1102-1107.

- Schindler, A.E., Campagnoli, C., Druckmann, R., et al. «Classification and pharmacology of progestins». *Maturitas* 46, (2003), Suppl. 1: S7-S16.
- Schwallie, P.C. «The effect of depomedroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review». *Contraception* 10/2, (1974), 181-202.
- Schwartz, J.L., Creinin, MD.D., Pymarc, H.C., Reic, L. «Predicting risk of ovulation in new start oral contraceptive users». *Obstet Gynecol* 99, (2002), 177-182.
- Segal, S.J., et al. «Norplant implants: the mechanism of contraceptive action». *Fertil Steril* 2, (1991), 274-277.
- Segal, S.J., Alvarez-Sanchez, F., Adejuwon, C.A., Brache De Mejia, V., Leon, P., Faundes, A. «Absence of chorionic gonadotropin in sera of women who use intrauterine devices». *Fertil Steril* 44, (1985), 214-218.
- Senenayake, P., Kramer, D.G. «Contraception and the etiology of pelvic inflammatory diseases: New perspectives». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 138, (1980), 852-860.
- Sgreccia, E. «A proposito del preembrione umano (editoriale)». *Medicina* 1, (1986), 5-17.
- Shaaban, M.N., El-Nashar, I.M., Hganeimah, S.A., et al. «Hormonal changes during the first year of use of subdermal levonorgestrel implants». *Contraception* 32, (1985), 445-471.
- Sherif, K. «Benefits and risks of oral contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* 180, (1999), S343-S348.
- Shulman, L.P. «The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives». *Am J Obstet Gynecol* oct. 2011, S9-S13.
- Sivin, I. «Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants». *Drug Saf* 26, (2003), 303-335.
- Smart, C.Y. «Early pregnancy factor as a monitor for fertilization in women wearing intrauterine device». *Fertility and Sterility* 37/2, (1982), 201-204.
- Somkuti, S.G., Sun, J., Yowell, C.W. «The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity». *Fertility and Sterility* 65, (1996), 484-488.
- Spaemann, R. *Lo natural y lo racional: Ensayos de antropología*, Rialp, Madrid, 1989.
- Spellacy, W.N., Kalra, P.S., Buhi, W.C., Birk, S.A. «Pituitary and ovarian responsiveness to a graded gonadotropin releasing factor stimulation test in women using a low-estrogen or a regular type of oral contraceptive». *Am J Obstet Gynecol* 137, (1980), 109-115.
- Speroff, L., Darney, PH. *A Clinical Guide for Contraception*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1992.
- Speroff, L., Glass, R., Kase, N. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (5ª Ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
- Spona, J., et al. «Suppression of ovarian function by a combined oral contraceptive containing 0.02 mg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate given in a 24/4-day intake regimen over three cycles». *Fertil Steril* 94/4, (Sept. 2010), 1195-1201.
- Spona, J., et al. «Contraceptive efficacy and safety of a low-dose oral contraceptive (0.03 mg ethinyl oestradiol and 2 mg chlormadinone acetate) Belara®, over three medication cycles». *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13, (2008), 39-48.
- Spona, J., Elstein, M., Feichtinger, W. «Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development». *Contraception* 92, (1996), 71-77.
- Spona, J., Feichtinger, W., Kindermann, N, C., Wunsch, C., Brill, K. «Inhibition of ovulation by an oral contraceptive containing 100 mcg levonorgestrel in combination with 20 mcg ethinyl estradiol». *Contraception* 54, (1996), 299-304.
- Stacey, D., [Publicación en línea] «Progestin-Only Pills». <http://contraception.about.com/od/prescriptionoptions/p/ProgestinOnly.htm> [Consulta: 25-6-2012].
- Stanford, J.B., Mikolajczyk, R.T. «Mechanism of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects». *Am J Obstet Gynecol* 187, (2002), 1699-1708.
- STC 53/1985, de 11.4.1985 (B.O.E. de 18.5.1985).

- Suárez, A., Huarte, J. (Eds.). *Is this Cell a Human Being? Exploring the Status of Embryos, Stem Cells and Human-Animal Hybrids*, Springer, Dordrecht, 2011.
- Talavera Fernández, P.A., Bellver Capella, V., «La objeción de conciencia farmacéutica a la píldora postcoital». *Medicina e Morale* 1, (2003), 111-133.
- Tayob, Y., Adams, J., Jaobs, H.S., Guillebaud, J. «Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception». *Br J Obstet Gynaecol* 92, (1985), 1003-1009.
- Tayob, Y., Robinson, G., Adams, J., Nye, M., Whitelaw, N., Shaw, R., et al. «Ultrasound appearance of the ovaries during the pill-free interval». *Br J Fam Plann* 16, (1990), 94-96.
- Teichmann, A.T., Brill, K., Albring, M., Schnitker, J., Wojtynek, P., Kustra, E. «The influence of the dose of ethinylestradiol in oral contraceptives on follicle growth». *Gynecol Endocrinol* 9, (1995), 299-305.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. «Hormonal contraception: recent advances and controversies». *Fertil Steril* 86, (2006) (suppl. 4), S229-S235.
- Thorburn, J., Berntsson, C., Philipson, M., Lindblom, B. «Background factors of ectopic pregnancy, I: frequency distribution in a case-control study». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 23, (1986), 321-331.
- Topozada, M., et al. «Effect of injectable contraceptives Depo-Provera and norethisterone oenonhate on pituitary gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone». *Fertil Steril* 30, (1978), 545-548.
- Treiman, K., Liskin, A., Renhart, W. «IUDs – an update». *Population reports Series B/6*, (Dec. 1995).
- Trussell, J., et al. «Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature». *Stud Fam Plan* 18/5, (1997), 237-283.
- Ulstein, M., Myklebust, R. «Ultrastructure of cervical mucus and sperm penetration during use of a triphasic oral contraceptive». *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 105, (1982), 45-49.
- Urdl, W., Apter, D., Alperstein, A., et al. «Contraceptive efficacy, compliance and beyond: factors related to satisfaction with once-weekly transdermal compared with oral contraception». *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 121, (2005), 2347-2354.
- Van Der Vange, N. «Conference at the Society for the Advancement of Contraception». Jakarta, November 26-30 1984.
- Van Der Vange, N. *Seven Low-dose Oral Contraceptives and Their Influence on Metabolic Pathways and Ovarian Activity*, Master's Thesis, Rijksuniversiteit te Utrecht, Utrecht, 1986.
- Van Heusden, A.M., Coelingh Bennink, H.J., Fauser, B.C. «FSH and ovarian response: spontaneous recovery of pituitary-ovarian activity during the pill-free period vs. exogenous recombinant FSH during high-dose combined oral contraceptives». *Clin Endocrinol (Oxf)* 56, (2002), 509-517.
- Van Heusden, A.M., Fauser, B.C. «Residual ovarian activity during oral steroid contraception». *Human Reproduction Update* 8, (2002), 345-358.
- Vega Gutiérrez, M., Vega Gutiérrez, J. «Estatuto del embrión humano». *Bioética y Ciencias de la Salud* 1, (1994), 83-86.
- Vessey, M., Metcalfe, A., Wells, C., McPherson, K., Westhoff, C., Yeates, D. «Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts, and oral contraceptives». *Br Med J (Clin Res Ed)* 294, (1987), 1518-1520.
- Watson. [Publicación en línea] http://pi.watson.com/data_stream.asp?product_group=1261&p=pi&language=E [Consulta: 14-5-2012].
- WebMD. [Publicación en línea] <http://www.webmd.com/drugs/drug-9389-ovrette+oral.aspx?drugid=9389&drugname=ovrette+oral> [Consulta: 25-6-2012].
- WHO. «Long-term reversible contraception. Twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C». *Contraception* 56, (1997), 341-352.
- WHO. *Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices: technical report series 753*, World Health Organization, Geneva, 1987.
- Widholm, O., Alapiessa, U. «The biological effects of a new modified sequential oral contraceptive». *Contraception* 15, (1977), 1-13.

- Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., Armstrong, E.G., Canfield, R.E. «Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay». *Fertil Steril* 47, (1987), 265-269.
- Wilcox, A.J., Weinberg, C.R., O'Connor, J.F., et al. «Incidence of early loss of pregnancy» *N Engl J Med* 319/4, (1988), 189-194.
- Williams Obstetrics* (20 Ed.). Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1997
- Winner, B., et al. «Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception». *The New England Journal of Medicine* 366, (2012), 1998-2007.
- Xiao, B., Zeng, T., Wu, S., Sun, H., Xiao, N. «Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use». *Contraception* 51, (1995), 359-365.
- Zanartu, J. «Long term contraceptive effect of injectable progestogens: Inhibition and reestablishment of fertility». *Int. J. of Fertility* 13/4, (1968), 415-426.
- Zieman, M., Guillebaud, J., Weisberg, E., Shanglod, G.A., Fisher, A.C., Creasy, G.W. «Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data». *Fertil Steril* 77, (2002), S13-S18.
- Zinaman, M.J. «Estimates of human fertility and pregnancy loss». *Fertil Steril* March, (1996), 503-554.

