

Informe sobre la píldora del día siguiente

(levonorgestrel postcoital a altas dosis)

Autor: Emilio Jesús Alegre del Rey
Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria

Centro de Información de Medicamentos
Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz)

Fecha: Julio de 2012

1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. MOTIVO DEL INFORME	2
1.2. CUESTIONES PLANTEADAS.....	2
2. EFECTO POST-FECUNDACIÓN DE LA PDS	2
2.1. MAGNITUD DEL EFECTO INTERCEPTIVO DE LA PDS	2
2.2. POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA INTERCEPCIÓN POSTCOITAL	4
2.2.1. <i>Inhibición de la ovulación</i>	5
2.2.2. <i>Inhibición de la migración o fecundidad de los espermatozoides</i>	9
2.2.3. <i>Efectos (directos o indirectos) sobre la implantación del embrión</i>	10
2.2.4. <i>Efectos sobre el embrión tras la implantación</i>	14
2.3. CONCLUSIÓN.....	14
2.4. NECESIDAD DE COMUNICAR EL EFECTO POST-FECUNDACIÓN A LAS USUARIAS POTENCIALES.....	15
3. EFECTOS POBLACIONALES SOBRE LA TASA DE EMBARAZO Y LA INCIDENCIA DE ABORTO PROVOCADO	16
3.1. EVIDENCIAS SOBRE EL EFECTO	16
3.2. MOTIVOS PARA LA AUSENCIA DE EFECTO	18
4. SEGURIDAD DE LA PDS	20
4.1. FUENTES DE DATOS DISPONIBLES.....	20
4.2. SEGURIDAD PARA LA MUJER	20
4.3. SEGURIDAD PARA EL EMBRIÓN	23
5. CONCLUSIONES.....	24
EFECTOS ANTICONCEPTIVOS Y ABORTIVOS DE LA PDS.....	24
EFECTO NULO EN LA DISMINUCIÓN DE LA TASA DE EMBARAZO IMPREVISTO Y LA INCIDENCIA DE ABORTO PROVOCADO.....	24
BALANCE BENEFICIO/RIESGO NEGATIVO PARA LA SALUD PÚBLICA.....	25
ANEXOS.....	26
TERMINOLOGÍA PROPUESTA.....	26
PROBLEMÁTICA Y CONFLICTO DE INTERESES. POSICIÓN DEL AUTOR DEL INFORME.....	27

1. INTRODUCCIÓN

1.1. *Motivo del informe*

Desde hace siete años, venimos respondiendo a consultas sobre este producto que se centran en dos aspectos: por un lado, sobre el mecanismo de acción y la seguridad para el embrión, posible efecto post-fecundación y su información a las usuarias; por otro lado, sobre su seguridad para la mujer que lo toma. Estas consultas nos han llegado desde diversos ámbitos: ginecólogos, farmacéuticos comunitarios, abogados, periodistas y asociaciones profesionales. Recientemente, con la discusión pública sobre la procedencia o no de mantener su uso facilitado sin receta, y con la proliferación de informaciones al respecto, nos han llegado nuevas demandas de información desde diversos ámbitos, privados y públicos. En la imposibilidad de contestar a todas ellas, realizadas cada una desde su óptica, hemos querido elaborar el presente informe para intentar dar satisfacción, en la medida de nuestras posibilidades, a las cuestiones planteadas. Nosotros mismos hemos detectado también la necesidad de aclarar algunas cuestiones sobre este producto, al comprobar la circulación de informaciones al respecto, procedentes de diferentes ámbitos y sujetas a diversos conflictos de intereses, que no siempre contemplan toda la evidencia disponible y lo hacen de forma sesgada, dada la problemática que acompaña a estos productos.

1.2. *Cuestiones planteadas*

En este informe trataremos de dar respuesta a tres cuestiones sobre levonorgestrel postcoital que nos han sido planteadas desde diversos ámbitos:

1. ¿Tiene efecto post-fecundación? Caso de que existiera, ¿sería una buena praxis omitir este dato a las usuarias por considerarlo irrelevante?
2. Su disponibilidad, bien bajo control médico con receta, o bien “expandida” (sin receta), ¿disminuye la incidencia de embarazo imprevisto y aborto?
3. Las características adicionales para que un producto se dispense sin receta, como son un bajo potencial de uso inadecuado y escaso riesgo para la salud, ¿son suficientemente satisfactorias en este producto?

2. EFECTO POST-FECUNDACIÓN DE LA PDS

2.1. *Magnitud del efecto interceptivo de la PDS*

No disponemos de una determinación directa de la magnitud del efecto interceptivo de la PDS, ya que no se dispone de ensayos clínicos frente a placebo o tratamiento expectante. Los estudios pivotaes presentados para la aprobación de la PDS la comparaban con un método de cuyo efecto directo tampoco es conocido (el Yuzpe) y con un número teórico de embarazos esperados, obtenido a partir de grupos históricos de mujeres que no usaron ningún anticonceptivo. Fue en esta comparación frente a un control teórico, en la que se estimó para la PDS un efecto interceptivo del 85% (IC95 74-93%)¹, dato ampliamente difundido. En el mismo estudio, levonorgestrel disminuyó un 64% (IC95% 30-82%) la tasa de embarazos observados cuando se usa el método Yuzpe, dato estadísticamente impreciso por la escasez de la muestra

¹ Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Lancet 1998;352:428-33.

(RR 0,36; IC95% 0,18-0,70). Una revisión sistemática (Colaboración Cochrane, 2008), muestra una reducción del 49% (IC95% 17-69%; RR 0,51; IC95% 0,31-0,83) frente al método Yuzpe, datos que, como se observa en el amplio intervalo de confianza, no muestran una precisión mucho mayor².

Siete estudios distintos sobre el método Yuzpe, usando cinco formas alternativas de estimación del efecto basadas en cálculo de la probabilidad de embarazo a partir de cohortes históricas, aportan un rango muy amplio: entre el 44,2 y el 88,7% de reducción de embarazos confirmados. Una revisión combinada de dichos estudios estima un valor del 75,4% (IC95% 65,6-82,4%), y los autores opinan que este sería un valor mínimo³. Si esto fuera cierto, el efecto interceptivo de la PDS con levonorgestrel sería del 88%, aplicando los datos comparativos obtenidos de la revisión Cochrane.

Sin embargo, los análisis antes referidos usando estimaciones de la probabilidad de embarazo resultan bastante criticables^{4,5,6,7}. De hecho, están comparando la tasa de embarazo de mujeres que querían evitarlo y tomaron la PDS, con la de parejas que estaban procurando un embarazo. Parece claro que la probabilidad de embarazo cuando éste se está buscando, será distinta que cuando se pretende evitar, por varias razones posibles:

- Las parejas que procuran tener hijos tenderán más seleccionar el periodo fértil para practicar el coito que las mujeres que procuran evitarlo.
- Las mujeres que demandan la PDS pueden haber aplicado además algún método anticonceptivo que disminuya en cierta medida la probabilidad de embarazo (preservativo, aunque descolocado o roto -causa del 44% de las demandas de PDS en el estudio pivotal-, lavados vaginales, uso de espermicidas, *coitus interruptus*, etc.).
- Las mujeres que solicitan la PDS pueden encontrarse en un estado de estrés, a veces incluso motivado por alguna forma de violación a su autonomía sexual, que disminuya la probabilidad de embarazo⁸. Gran parte de las mujeres demandantes de PDS incluidas en el estudio pivotal procedían de regiones como Nigeria (17,5% de las pacientes), India (5%) o China (25%), en las que un embarazo imprevisto causa un problema añadido a la mujer o a la pareja⁹, agravado por normas sociales o políticas -caso de la República Popular China con su política antinatalista, según la cual se persigue policialmente y se obliga a abortar a las mujeres que no tienen la licencia estatal para dar a luz un hijo-.

² Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA. Intervenciones para la anticoncepción de urgencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

³ Trussell J, Rodríguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1998 Jun;57(6):363-9.

⁴ Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:465-70. Appendix I: Critique of OC efficacy.

⁵ Croxatto H. Postovulatory effects of levonorgestrel in emergency contraception. *Contraception* 2007(75):402-3.

⁶ Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;75(5):372-7.

⁷ Raymond E, Taylor D, Trussell J, Steiner MJ. Minimum effectiveness of the levonorgestrel regimen of emergency contraception. *Contraception*. 2004 Jan;69(1):79-81.

⁸ Teerapong S, Lumbiganon P, Limpongsanurak S, Udomprasertgul V. Physical health consequences of sexual assault victims. *J Med Assoc Thai*. 2009 Jul;92(7):885-90.

⁹ Chan KL, Brownridge DA, Tiwari A, Fong DY, Leung WC, Ho PC. Associating pregnancy with partner violence against Chinese women. *J Interpers Violence*. 2011 May;26(7):1478-500.

- Por el contrario, hay que decir que algunos de los embarazos contabilizados en los estudios clínicos pueden deberse a una relación sexual distinta a la que motivó la administración, y esto llevaría a infraestimar el efecto interceptivo de la PDS.

Por otra parte, el estudio pivotal incluye sólo a mujeres con ciclos regulares.

En conjunto, es posible que el efecto interceptivo de la PDS sea inferior al 85% estimado. Un reciente ensayo clínico frente a acetato de ulipristal encuentra que el efecto de éste es mayor, con diferencias estadísticamente significativas que suponen una reducción relativa de la incidencia de embarazo del 31% (acetato de ulipristal vs. levonorgestrel). Para la PDS a base de levonorgestrel, comparándola con los embarazos esperados, calcula una reducción del 52% en los embarazos confirmados ($p=0,001$)¹⁰. No se aporta el intervalo de confianza, pero se puede calcular a partir de los datos del estudio: 34-78%. Se trata, por tanto, de un dato poco preciso, que es compatible con el efecto bastante superior estimado en el estudio pivotal.

Una reciente investigación aporta datos combinados de 4 grandes ensayos clínicos con 6.794 mujeres, de los que puede obtenerse una estimación más precisa del efecto interceptivo mínimo asociado a levonorgestrel postcoital¹¹. Dicho estudio obtiene una tasa de embarazo del 1,0% si la PDS se toma en los cuatro primeros días tras la relación sexual (66 embarazos confirmados en 6.564 mujeres) y del 5,2% si se toma en el 5º día (12 embarazos confirmados en 230 mujeres). El número de embarazos registrados cuando la PDS se toma el 5º día resulta sólo ligeramente inferior al calculado usando un método de estimación (6-8%). No hay diferencias significativas en la tasa de embarazos cuando la PDS se toma el día 2, 3 o 4 con respecto al primer día, y sí cuando se toma el 5º día (OR 5,81; IC95% 2,87-11,76). Asumiendo que el efecto el 5º día fuese nulo, esto supondría un efecto interceptivo de la PDS del 81% (IC95% 65-89%).

Por consiguiente, creemos que la mejor evidencia disponible nos muestra que **el efecto interceptivo de la PDS es del 81% (IC95% 65-89%)**.

Teniendo en cuenta –como veremos más en detalle con posterioridad– el nulo efecto de la PDS sobre la tasa de embarazo en mujeres que disponen de ella¹², nuestra opinión es que su efecto interceptivo podría estar quizá más próximo al límite bajo del intervalo de confianza (65%).

2.2. Posibles mecanismos de acción de la intercepción postcoital

A priori, los posibles mecanismos de acción por los que un producto como la PDS podría actuar son:

- Inhibición de la ovulación; obviamente, si se toma antes de que ésta se produzca, es decir, antes del “día 0”.
- Inhibición de la función espermática, directa (inhibiendo la funcionalidad o activación de los espermatozoides) o indirecta (inhibiendo los cambios en las mucosas y en el cérvix que favorecen su acceso al óvulo). Esta posibilidad podría darse hasta el día 0, inclusive.
- Inhibición de la implantación, directa (alteración del endometrio) o indirecta (alteración del transporte por la trompa de Falopio; alteración de la comunicación bioquímica entre

¹⁰ Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555-62.

¹¹ Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception* 2011;84: 35-9.

¹² Polis CB, Raymond EG, Trussell J. Facing the facts on advance provision of emergency contraception. *Contraception*. 2010 Dec;82(6):579-80.

el embrión y el organismo materno durante su transporte por la trompa). Esta alteración podría producirse teóricamente con la toma en cualquier momento, entre el día -5 (primer día fértil) y el día +6 (día de la implantación).

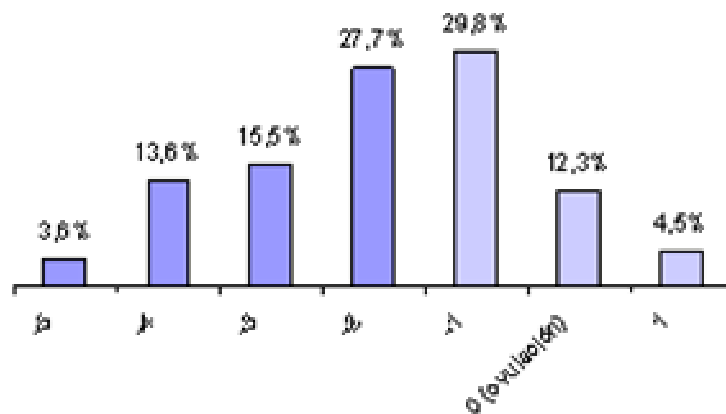
- Eliminación de un embrión ya implantado.

2.2.1. Inhibición de la ovulación

Este es un mecanismo relativamente fácil de probar, puesto que basta administrar la PDS y observar *in vivo* si se produce ovulación o no, lo cual puede detectarse básicamente mediante los parámetros bioquímicos y una simple ecografía. El efecto de la PDS en este proceso, como en el resto del ciclo femenino, depende de la compleja regulación hormonal y varía considerablemente según el momento del ciclo en el que se toma. En los estudios en mujeres a las que se ha administrado la PDS, se ha comprobado que la ovulación se retrasa varios días si se toma el día -3, se suprime totalmente cuando la PDS se toma el día -2, y no se ve afectada cuando se toma en los días -1 y 0 del ciclo, determinando el día 0 como el día del aumento de LH que señala la ovulación (tabla1). Un ensayo clínico muestra que la administración preovulatoria de la PDS inhibe la ovulación o la altera en un 66%, probabilidad que aumenta a un 88% con la administración conjunta de meloxicam¹³.

Los datos anteriores aportan evidencia para la cuantificación del efecto anovulatorio: puesto que el día -1 es precisamente el de mayor probabilidad de embarazo¹⁴, un producto que sólo tiene efecto si la relación ha tenido lugar el día -2 o antes, -aun suponiendo que se tomase siempre inmediatamente tras el acto sexual y su efecto anovulatorio en esos días fuese del 100%-, se puede calcular con facilidad que tendría un efecto anticonceptivo no mayor del 57%. Considerando que en los estudios clínicos, además, existe un retraso en tomar la PDS, si se tomara 24h tras el acto sexual, el efecto anticonceptivo máximo que podría producir sería del 31% (aplicando los datos de la Fig. 1).

Fig. 1. Probabilidad de embarazo según el día del ciclo en que se realiza el acto sexual (Trussell y col. 1998)



Si repetimos el mismo cálculo teniendo en cuenta los datos del ensayo clínico de PDS y meloxicam, obtenemos que, de los potenciales embarazos que se producirían cuando el coito se realiza antes del día 0 (el 84%), se evitaría la ovulación en el 66% de los casos. Eso aporta una

¹³ Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faúndes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. Hum Reprod. 2007 Feb;22(2):434-9.

¹⁴ Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. N Engl J Med. 1995 Dec 7;333(23):1517-21.

reducción neta de la probabilidad de embarazo del 56%. Si se tiene en cuenta un retraso de 24h en la toma de la píldora, el efecto podría ser menor. Estos datos se ofrecen simplemente como planteamiento del problema. En la sección que trata sobre el posible mecanismo post-fecundación se ofrece una cuantificación mucho más detallada y ajustada de los posibles mecanismos de acción. Baste por ahora, comprender que la inhibición de la ovulación no parece suficiente para explicar la totalidad del efecto de la PDS en la reducción del número de embarazos.

Tabla 1. Estudios clínicos que investigan los efectos de la píldora del día siguiente (levonorgestrel) sobre el ciclo femenino ¹⁵ .					
Pacientes, diseño	Tiempo de la administración de la PDS	Tiempo de la medida de las variables	Hallazgos	Implicaciones sobre efectos postconceptivos	Referencia
14 mujeres (vs. 11 sin tratamiento). Ensayo clínico aleatorizado, simple-ciego	Día inicial de aumento en LH	Biopsia endometrial días +2 y +7	Ovulación normal en todas, sin cambios en progesterona, ni presencia endometrial de glicodelina-A, integrina $\alpha\beta 3$, ligando de L-selectina, ni receptores de progesterona. 25% de endometrios con alteraciones morfológicas (atrofia glandular e intensa decidualización del estroma)	Sin alteraciones bioquímicas que impidan la implantación. La influencia de los cambios morfológicos es dudosa.	Palomino et al., 2009 ¹⁶
Estudio descriptivo en 2 partes: A: 8 mujeres B: 67 mujeres	2 días antes de la ovulación (n=7; una mujer la recibió el día -1) 3 grupos: inicio del ciclo a día -2; día -1 a +1, y día +1 a fin del ciclo.	Ecografía c/3 días hasta final del ciclo Todo el ciclo (sólo se recoge el sangrado)	No hay ovulación en PDS día -2, y el ciclo se acortó 15 días. La que la recibió el día -1 ovuló normalmente y su ciclo fue normal. El ciclo se acorta 11 días si la PDS se toma en fase preovulatoria (hasta día -2). No se modifica en el resto.	Con PDS el día -2 no hay opción a efectos postconceptivos.	Tirelli et al. 2008 ¹⁷
14 mujeres ensayo clínico no ciego, cruzado vs. no tratamiento	Antes de la ovulación en 2 grupos: días -3 y -1	Todos los días hasta final del ciclo.	- PDS en día -3: retraso 13 días en menstruación, retraso en pico LH y FSH 4-5 días. -PDS en día -1: acortamiento del ciclo. Retraso insignificante (24 h) en pico LH y FSH.	Efecto difícilmente predecible sobre la implantación	Okewole et al. 2007 ¹⁸
7 mujeres ensayo clínico no ciego, cruzado vs. no tratamiento	2 días antes de ovulación	Todos los días hasta final del ciclo.	Aumento de LH en 57%, con 2 días de retraso, pero no hubo ovulación. Se acorta fase lútea.	Al no ovular, no habría opción a efectos post-fecundación.	Marions et al. 2004 ¹⁹
30 mujeres ensayo clínico no ciego, cruzado vs. no tratamiento	Antes de la ovulación en 3 grupos (inicio LH-3,4; LH-2 y LH-0)	Todos los días hasta final del ciclo. Una biopsia endometrial en día LH+9 para determinación de	- PDS en LH-3,4: se adelanta el pico de glicodelina-A en suero, ↓progesterona; en el endometrio, la glicodelina-A está disminuida. - PDS en LH-2 a 0: sin cambios en glicodelina ni progesterona.	Glicodelina-A es inmunomoduladora; su deficiencia y la ↓progesterona dificultarían la	Durand et al. 2005 ²⁰

¹⁵ Alegre del Rey EJ, Ramos Calle EP. Revisión sistemática sobre efectos post-conceptivos de levonorgestrel post-coital. Congreso SEFAC (Valencia), Noviembre 2010.

¹⁶ Palomino WA, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2010 Oct;94(5):1589-94.

¹⁷ Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. *Contraception.* 2008 May;77(5):328-32.

¹⁸ Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception.* 2007 May;75(5):372-7.

¹⁹ Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception.* 2004 May;69(5):373-7.

		glicodelina-A	Todos los endometrios están en su fase.	implantación (sólo con PDS en LH-4).	
5 mujeres ensayo clínico no ciego, cruzado vs. no tratamiento	antes (pico LH-2)/después (pico LH+2) de la ovulación (en distintos ciclos)	Todos los días hasta final del ciclo. Una biopsia endometrial en día LH+6 a +8.	- PDS preovulación (-2): 40% (2/5) ovulan, pero con retraso 2-5 días. Sin diferencias en LH media. - PDS postovulación (+2): sin reducción de fase lútea. 1/4 mujeres endometrio desfasado. Todas: estrona y pregnanediona normales. 1/4 mujeres endometrio sangrante. Reducción de COX-2 en células glandulares (1 mujer) y luminales (otra mujer). Sin alteración en morfología endometrial, pinopodios, COX-1, integrinas $\alpha 4$ y $\beta 3$, receptores de progesterona y componentes secretorios.	En algunas mujeres, el endometrio puede no estar preparado para acoger el embrión. En el resto (la mayoría) no hay cambios endometriales, ni morfológicos ni bioquímicos, salvo algunas alteraciones de la COX-2.	Marions et al. 2002 ²¹
12 mujeres ensayo clínico doble ciego vs. placebo (cross-over)	inmediatamente antes de la ovulación (0-1 días)	todos los días hasta final del ciclo	- 58% ovulan normalmente - ↓LH en fase lútea - ↓ acortamiento de la fase lútea	La reducción de LH y fase lútea podría alterar o retardar el desarrollo endometrial y dificultar la implantación (hipótesis)	Hapangama et al. 2001 ²²
45 mujeres ensayo clínico no ciego, cruzado vs. no administración, 4 grupos.	4 grupos. A: día 10 del ciclo (N=15), B: inmediatamente tras inicio de LH (N=11), C: 48h tras inicio de LH (N=11). D: 3 días tras inicio de LH (N=8)	Determinación hormonal todos los días hasta final del ciclo del ciclo. Biopsia endometrial día LH+9	- PDS día 10: 20% ovulan (con retraso de 4 días). ↓ fase lútea. - PDS 0-48-72h post LH: todas ovulan normalmente. PDS 0-48h post LH: no acortamiento de fase lútea. PDS 72h post LH: ↓ fase lútea; ↓progesterona. Todas: Morfología endometrial (día LH+9) normal en los ciclos ovulatorios.	La morfología endometrial no alterada permitiría la implantación (aunque existen otros factores para la implantación)	Durand et al. 2001 ²³

²⁰ Durand M, Seppala M, Cravioto Mdel C, Koistinen H, Koistinen R, González-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception*. 2005 Jun;71(6):451-7.

²¹ Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):65-71.

²² Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2001 Mar;63(3):123-9.

²³ Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001 Oct;64(4):227-34.

Tabla 2. Resumen de los hallazgos sobre alteraciones relacionadas con la función reproductiva producidas por la PDS (tabla 1), teniendo en cuenta el día del ciclo en que se administra.
Si se administra 4-5 días antes de la ovulación: Se adelanta el aumento de glicodelina-A plasmática, disminuye la progesterona en sangre, y la glicodelina-A en endometrio está disminuida el día +8.
Si se administra 3 días antes de la ovulación: retraso de la menstruación (13 días); retraso del pico LH y FSH (+ 4-5 días).
Si se administra 2 días antes de la ovulación: Generalmente no se produce la ovulación, o bien se retrasa en algunos casos (+ 2 días). Igualmente se retrasa el aumento de progesterona y se suprime el pico estrogénico, de FSH y de LH. Se provoca la menstruación en 3 días o se acorta la fase lútea. En algunos casos puede existir disminución de COX-2 en células del endometrio; estrona y pregnanediona normales; endometrio sin alteraciones en pinopodios, COX-1, integrinas $\alpha 4$ y $\beta 3$, receptores de progesterona y componentes secretorios.
Si se administra los días -1-0 con respecto a la ovulación (es la situación que implica mayor probabilidad basal de embarazo; si el acto sexual ha tenido lugar 0-72h antes, se produjo en el marco de mayor probabilidad de fecundación): la mayoría ovulan normalmente o con 1 día de retraso, disminuye la LH en fase lútea, posible acortamiento de la fase lútea. No se ven alterados estradiol, progesterona ni glicodelina-A en plasma. Algunos cambios morfológicos endometriales, pero sin alteración de glicodelina-A, integrina $\alpha v\beta 3$, ligando de L-selectina ni receptores de progesterona.
Si se administra en fase lútea, 1-2 días tras la ovulación: No acortamiento de fase lútea. No desciende la progesterona. Generalmente no se altera morfología endometrial, aunque en casos puede existir desfase endometrial.
Si se administra en fase lútea, 3 días tras la ovulación: acortamiento de la fase lútea, disminución de la progesterona. No se altera la morfología endometrial.

Un estudio con 3 mujeres tras toma (por miedo al embarazo) de 5 o más píldoras de 0,75 mg de levonorgestrel, reveló, mediante microscopio electrónico de una muestra tomada 4 días después y utilizando dos mujeres sin toma de PDS como control, cambios en la superficie endometrial, con reducción de células ciliadas, desaparición de pinopodios y alteraciones en la integridad del endometrio que alterarían su receptividad²⁴.

2.2.2. Inhibición de la migración o fecundidad de los espermatozoides

Numerosos procesos tienen lugar para que los espermatozoides alcancen y fecunden el oocito maduro. Éstos pueden pasar directamente al útero, o ser primero conservados en las criptas espermáticas, alimentados por el líquido seminal y los fluidos vaginales hasta que migran en sucesivas oleadas; tienen que avanzar en una mucosidad cuya fluidificación es dependiente de la proximidad de la ovulación, ingresar al útero cuando la fluidificación del moco lo permite, avanzar sobre su pared hasta alcanzar la trompa de Falopio y atravesarla hasta encontrarse con el oocito, momento en el cual la unión a la zona pelúcida del oocito y la reacción acrosómica permitirá la fecundación. Estos procesos son dependientes de la regulación hormonal, y tal vez podrían verse alterados por la toma de un progestágeno a altas dosis. La determinación de un efecto a este nivel es más compleja, porque exigiría una recuperación *in vivo* de los espermatozoides en mujeres que hayan tomado la PDS y la determinación de su funcionalidad y activación acrosómica.

Un estudio con 0,4-1,2 mg de DL-norgestrel, equivalente a 0,2-0,6 mg de levonorgestrel (Kessuru et al., 1974), encontró un efecto sobre el moco cervical, la cantidad de espermatozoides *in utero* y la alcalinización del medio uterino, inhibiéndose la penetración de espermatozoides a partir de las 7 h tras la toma²⁵. Sin embargo, estos procesos dependen mucho del momento del ciclo en que se midan. Algunos autores señalan la dificultad de que este mecanismo tenga relevancia anticonceptiva^{26,27}, ya que existe evidencia experimental de migración de

²⁴ Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002;66:433-7.

²⁵ Kessuru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of DL-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10(4):411-424.

²⁶ Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007;75(5):372-7.

²⁷ Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Danielsson KG. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):65-71.

espermatozoides hasta las trompas de Falopio en muy poco tiempo (un minuto), especialmente en el período medio y tardío de la fase folicular²⁸, que es el de mayor probabilidad de embarazo.

Un estudio *in vitro* mostró que la motilidad, la reacción acrosómica, la capacidad de unión a la zona pelúcida y la capacidad de unión con el oocito de los espermatozoides humanos no se ven afectadas por las concentraciones de levonorgestrel alcanzadas en el tracto genital femenino con el uso de la PDS²⁹. Los autores concluyeron que la acción de levonorgestrel afectaba a la función de los espermatozoides sólo a dosis muy altas, y que su influencia sobre el efecto de levonorgestrel postcoital difícilmente sería significativa. Pero los estudios *in vitro* no pueden dar cuenta de los efectos de la PDS sobre la compleja regulación hormonal del ciclo femenino, que influye tanto en la migración como en la activación de los espermatozoides, y por tanto resultan claramente insuficientes.

El grupo de Do Nascimento y col. (2007), tras comprobar a su vez *in vitro* que los espermatozoides no se ven afectados por levonorgestrel a las dosis presentes en el tracto genital tras la toma de la PDS, realizó un estudio *in vivo* en 15 mujeres (48 pruebas). Encontraron que la concentración de levonorgestrel en el mucus 24h después de la toma de la PDS era 1,38% de la concentración plasmática. La toma de 1,5 mg de levonorgestrel no parece afectar al mucus, permitiendo la penetración normal de espermatozoides al útero, de donde se recuperaron en buena cantidad 24-60h tras la toma. Además, la reacción acrosómica de estos espermatozoides resultó ser normal³⁰.

Algunos autores, sin embargo, consideran que el efecto sobre los espermatozoides existe³¹, basándose en datos de estudios *in vitro* o que medían la fluidez del moco cervical, con el uso continuado de implantes de norgestrel^{32,33}. Con el implante, el moco perdía su fluidez de forma continuada. Obviamente, el efecto sobre el moco de un implante crónico puede ser distinto al de una toma puntual. Por tanto, dichos estudios resultan muy endeble para sustentar un efecto de la PDS sobre la migración o fecundidad de los espermatozoides, cuando existe evidencia directa *in vivo* de lo contrario.

Por tanto, consideramos que la evidencia disponible muestra que la toma de la PDS no afecta a la posibilidad de que los espermatozoides alcancen el útero y sean activados. Queda la duda de si tal vez podría afectar a su transporte por la trompa de Falopio para alcanzar el oocito, cuestión que no hemos visto aclarada en los estudios que hemos encontrado.

2.2.3. Efectos (directos o indirectos) sobre la implantación del embrión

Los procesos fisiológicos que acaban dando lugar a la implantación del embrión son extremadamente complejos y, en gran medida, específicos del ser humano. Abarcan todos los

²⁸ Kuntz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: Evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996;11:627-32.

²⁹ Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002;66(6):453-7.

³⁰ Do Nascimento JA, Seppala M, Perdigo A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, et al. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodefin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod* 2007;22(8):2190-5.

³¹ Croxatto H. Postovulatory effects of levonorgestrel in emergency contraception. *Contraception* 2007(75):402-3.

³² Brache V, Faúndes A, Johansson E, Alvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of NorplantR implants. *Contraception* 1985;31:261-73.

³³ Croxatto HB, Diaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebensperger C, Brandeis A. Treatment with NorplantR subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus *in vitro*. *Contraception* 1987;36:120-93.

aspectos relacionados con la decidualización, regulados hormonalmente, los relacionados con la parcial tolerancia inmunitaria del organismo materno hacia el embrión, y los relacionados con el transporte tubárico del mismo, que depende de la actividad muscular de la trompa de Falopio, el transporte ciliar y la “comunicación” bioquímica materno-embionaria previa a la implantación³⁴. Estos procesos, además, coinciden en una sincronización mediada hormonalmente entre la llegada del embrión y el desarrollo endometrial. Algunos de ellos, aún en investigación, contribuirían a explicar la escasa eficiencia de la implantación de embriones procedentes de la fecundación *in vitro* (aproximadamente 1/27) en comparación con el proceso natural, en el que la mayoría de los embriones se implantan normalmente. La permeabilidad de la trompa para el embrión, por ejemplo, depende de una señal de progesterona, que se alcanza cuando ésta va aumentando su concentración al principio de la fase lútea. Si se produjera demasiado pronto, el embrión podría llegar al endometrio cuando éste aún no está bien preparado para acogerle. El transporte ciliar también está regulado hormonalmente.

Determinar la alteración o no de estos mecanismos es realmente difícil hoy día, ya que los estudios *in vitro* no son suficientes, los modelos animales no son satisfactorios, e incluso, en la mujer, los efectos pueden variar mucho según el momento de la toma de la PDS. Estudiar *in vivo* lo que ocurre con un embrión en una mujer que ha tomado la PDS es, como podemos comprender, virtualmente imposible. Es más, muchos de los mecanismos antes citados, especialmente los relacionados con la comunicación bioquímica e inmunológica materno-embionaria y la propia decidualización, se encuentran hoy día en plena investigación. Como mucho, se han llegado a estudiar algunos de los efectos de la PDS sobre biopsias endometriales en mujeres que habían tomado el producto. Y es más, pasar de los resultados histológicos o bioquímicos a predecir sus consecuencias en cuanto a la probabilidad de que se alcance una implantación fisiológica, resulta excesivamente aventurado.

Los hallazgos a nivel endometrial en los estudios realizados en mujeres que habían tomado la PDS se resumen en las tablas 1 y 2. Administrada los días -1/0, se han encontrado en algunos casos cambios morfológicos endometriales, mientras que muchos factores bioquímicos de la implantación parecen normales (no se han estudiado pinopodios, COX, receptores de progesterona, etc.). Administrada los días +1/+2 no aparecen algunas alteraciones de fase endometrial, no morfológicas, y apenas se han estudiado los factores bioquímicos. En conjunto, la evidencia disponible sobre los efectos endometriales de la PDS es escasa, y la significación clínica de los escasos hallazgos encontrados, más que dudosa. No hemos encontrado estudios sobre los efectos a nivel del transporte tubárico, la sincronización de los procesos, la comunicación bioquímica materno-embionaria o la tolerancia inmunitaria.

Algunos autores han negado la existencia de efectos post-fecundación. Novikova y col. Estudian la reducción de embarazos confirmados en usuarias de la PDS, según el momento del ciclo en que tomaron dicho producto. Encuentran 3 embarazos en 17 mujeres que lo tomaron en los días +1 o +2 con respecto a la ovulación, y ninguno si lo tomaron antes. Comparando estos datos con la incidencia esperada (3 embarazos) mediante cálculo estimativo, concluyen que, puesto que la eficacia de la PDS parece escasa si se toma cuando la ovulación ya se ha producido o está muy próxima, probablemente la PDS tiene poco o ningún efecto sobre procesos post-ovulatorios³⁵. Sin embargo, los datos que sustentan esta conclusión carecen del más elemental análisis estadístico. 3 embarazo en 17 mujeres es un 17,6% con intervalo de confianza entre el 6,1% y el 41,0%. Es decir, estos resultados son compatibles con una reducción relativa de la probabilidad de embarazo del 62% (6,1 vs. 17,6%). Por tanto, sobre estos datos, es incorrecto afirmar con un mínimo rigor estadístico y científico que el efecto de la PDS sea prácticamente nulo si se toma los días +1 y +2. Aún más atrevido resulta decir que, en

³⁴ López Moratalla N, Iraburu Elizalde M. Los quince primeros días de una vida humana. Pamplona: EUNSA, 2007 (2ª Edición).

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

consecuencia, su mecanismo de acción excluiría efectos postconceptivos, pues sabemos que los días +1 y 0 la acción anovulatoria de la PDS es muy baja (nula el día 0), y en estos días los autores no encuentran embarazo alguno. Es más, los tres embarazos se producen en mujeres que habían tomado la PDS el día +2, por tanto este estudio tampoco aporta nada sobre el efecto cuando la PDS se toma el día +1. Un estudio similar publicado por el mismo equipo algunos años más tarde³⁶, encuentra 6 embarazos en 35 mujeres que tomaron la PDS en el día 0 o posterior, cuando se esperaban 7, e insiste en conclusiones similares. Inexplicablemente, falta de nuevo el análisis estadístico. Utilizando sus datos hemos podido calcular la proporción de embarazos encontrada y su intervalo de confianza: 6 embarazos en 35 mujeres supone una proporción del 17,1%, y el intervalo de confianza al 95% comprende desde 8,1% a 32,7%. 7 embarazos esperados en 35 pacientes supondrían un 20%. El resultado es compatible, por tanto, con una reducción relativa de embarazos confirmados del 59,5% (8,1% vs. 20,0%). Además de la inconsistencia estadística, este estudio tampoco tiene en cuenta que la potencia anovulatoria de la PDS ya es muy baja si se toma el día -1.

Un posicionamiento de la FIGO (Marzo 2011) se basó en los dos estudios citados, así como en la ausencia de evidencias de efectos endometriales antes comentada y en varios estudios aún más cuestionables, in vitro³⁷ y en animales -ratas³⁸ y monos capuchinos³⁹, para negar la existencia de un posible efecto post-fecundación asociado a la PDS. Hay que decir que los modelos de la rata y del mono capuchino presentan diferencias sustanciales con los humanos. Estos se hacen patentes, p. ej., en el propio estudio realizado en monas: la tasa de embarazo en los 12 animales estudiados es muy elevada (del 70% por cada cópula, con levonorgestrel postcoital o sin él). Cuando se administró el día -2, la mitad de las monas quedaron preñadas, y sabemos que el día -2, la administración de la PDS evita casi completamente la ovulación en la mujer. Por tanto, el posicionamiento de la FIGO se basa en evidencias inconcluyentes (los estudios de efectos endometriales directos), y de nula validez interna (estudios de muestra reducida sin análisis estadístico) o externa (estudios en animales). En cambio, dicho posicionamiento no considera la los resultados de las investigaciones que analizamos a continuación.

La evidencia cuantitativa sobre la contribución del efecto anovulatorio de la PDS a su efecto interceptivo total, y la ausencia de efectos sobre la función de los espermatozoides a las dosis administradas, permiten comprobar si una parte de su efecto sobre la disminución de embarazos confirmados no es atribuible a mecanismos pre-fecundación y, lógicamente, ha de asignarse a mecanismos post-fecundación aún no determinados en la investigación básica, aunque posibles. Mikolajczyk y Stanford construyeron un modelo basado en datos fisiológicos y clínicos para cuantificar la acción anticonceptiva de la PDS⁴⁰. Para ello, tuvieron en cuenta que la contribución del mecanismo anovulatorio de la PDS a su efecto interceptivo total, depende de varios factores:

- El momento del ciclo en el que se administra la PDS. Si se toma cuando la ovulación se está produciendo o se ha producido ya, la inhibición de la ovulación no es ya posible. Si el momento de la toma es previo a la ovulación, la probabilidad de prevenir la ovulación será más elevada, distinta según el tiempo restante hasta la liberación del oocito.

³⁶ Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Munoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010; 81(5): 414-20.

³⁷ Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction* 2007; 22(11): 3031-7.

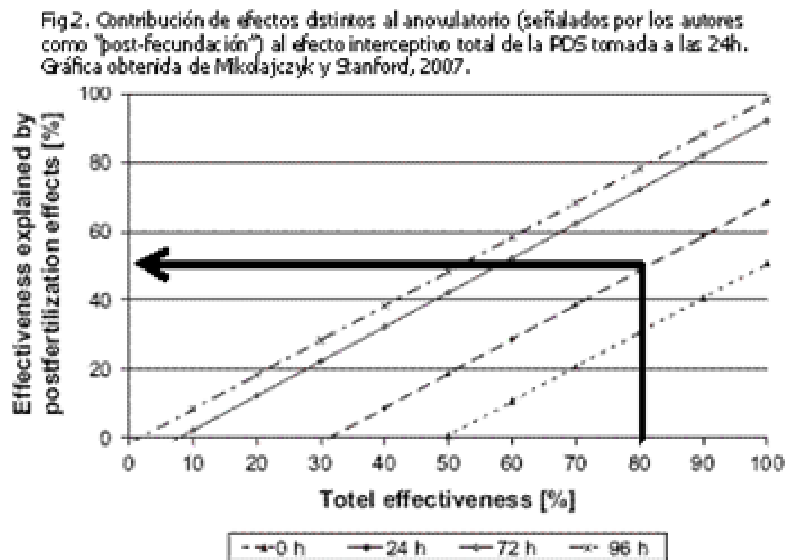
³⁸ Müller AL, Lladós CM, Croxatto HB. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt postfertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67(5): 415-9.

³⁹ Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes A, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new world monkey *Cebus apella*. *Human Reproduction* 2004; 19(6): 1352-6.

⁴⁰ Mikolajczyk RT, Stanford JB. Levonorgestrel emergency contraception: a joint analysis of effectiveness and mechanism of action. *Fertil Steril* 2007; 88(3): 565-71.

- El retraso con el que se toma la PDS. A mayor retraso, menor probabilidad de que se tome en el período preovulatorio.
- La probabilidad de embarazo, que varía según el día del ciclo en que se realiza el acto sexual.

Combinando estas variables, los autores diseñan un modelo que permite estimar, en función del número de días transcurridos entre el coito y la toma y la magnitud defecto interceptivo total, la proporción de dicho efecto que se puede deber a un mecanismo post-fecundación (Fig.2).

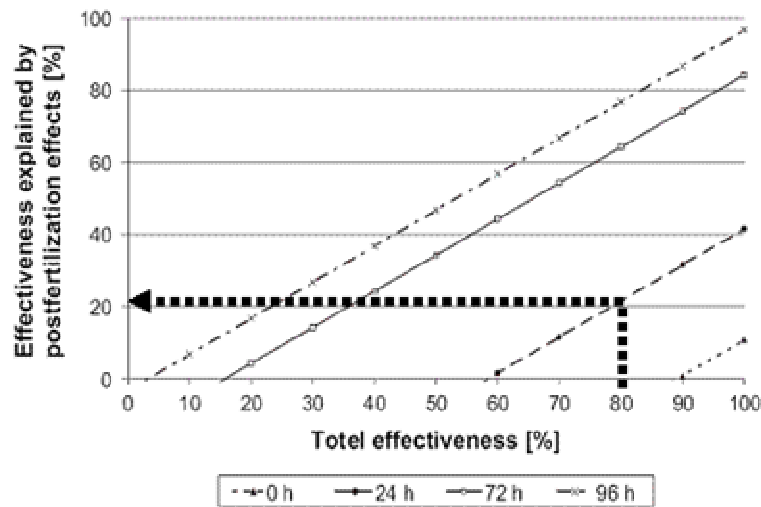


En esta gráfica observamos, en primer lugar, que si el efecto post-fecundación no existiera, y la PDS actuase sólo por efecto anovulatorio, el efecto interceptivo total no superaría el 32%. Esto es completamente incompatible con los datos clínicos. Aplicando a ese modelo el dato obtenido del 81% como efecto interceptivo total si se toma la PDS 24h tras la relación, obtenemos una contribución del mecanismo anovulatorio de aproximadamente un 50%. Si el efecto de levonorgestrel postcoital estuviera en el extremo inferior del intervalo de confianza obtenido (65%), la contribución proporcional de los distintos mecanismos sería menor (65% efecto anovulatorio, 35% para otros efectos).

Nótese que hemos elegido una opción favorable al mecanismo anovulatorio: hemos hecho la extrapolación considerando sólo 24 h de retraso entre la toma y la relación. Si el efecto se mantuviera hasta 72h después (como sugiere la revisión sistemática de Piaggio et al.), la contribución del mecanismo post-fecundación sería mayor.

La potencia anovulatoria de la PDS en relación al día del ciclo podría plantear discusión. Por eso, los autores han estimado qué ocurriría si la potencia anovulatoria de la PDS fuese del 100% en cualquier momento preovulatorio, y han construido otra gráfica que se muestra en la fig. 3. Considerando tal extremo, la contribución del mecanismo anovulatorio daría cuenta del 78% del efecto, que podría llegar al 93% considerando además la mínima magnitud posible del efecto global de la PDS (65%). Pero esta sería una clara sobreestimación; como hemos visto anteriormente (p.ej., en el ensayo clínico de Massai y cols.), la potencia anovulatoria de la PDS considerando todo el período fértil prefecundación ronda el 66%, principalmente por su efecto muy reducido en el día -1.

Fig.3. Análisis de sensibilidad (extremo inferior) de la contribución de efectos distintos al anovulatorio (señalados por los autores como "post-fecundación") al efecto interceptivo total de la PDS tomada a las 24h. Para este cálculo se considera que la potencia anovulatoria de la PDS fuera del 100% en todo el periodo preovulatorio, lo cual sabemos que está muy sobreestimado. Gráfica obtenida de Mikolajczyk y Stanford, 2007.



2.2.4. Efectos sobre el embrión tras la implantación

El momento en que se toma la PDS (hasta 72 h tras la relación), es anterior a la posibilidad de que el embrión se haya implantado, hecho que sucede 6 días después de la fecundación y, por tanto, 6-11 días después de la relación sexual. Podría teorizarse la posibilidad de que el efecto de levonorgestrel, usado como intercepción postcoital de emergencia, causara una posible alteración en la regulación hormonal que no llegase a impedir la implantación pero sí acabase afectando posteriormente al embrión, una vez que éste ya se ha implantado, y disminuyendo sus posibilidades de desarrollarse normalmente. Para estudiarlo, habría que comprobar el desarrollo de embarazos que han sido fruto de la relación que ha motivado la toma de la PDS. En este caso, tendríamos un embarazo confirmado, pero no llegaría a buen término. Generalmente, cuando se consideran los efectos de la PDS sobre un embrión ya implantado, se hace referencia a un embarazo fruto de una relación anterior. Tanto en un caso como en otro, se trata de un tema que no tiene que ver con el efecto interceptivo de la PDS en la reducción de embarazos confirmados, sino que hace referencia exclusivamente a una cuestión de seguridad embrio-fetal. Lo trataremos en el apartado correspondiente sobre seguridad.

2.3. Conclusión

En definitiva, el mecanismo anticonceptivo no puede, por sí mismo, dar cuenta de la totalidad del efecto interceptivo total de la PDS. Éste parece ser responsable del 50%-65% del mismo, y el otro 35-50% se debería a efectos post-fecundación. El efecto post-fecundación no se ha demostrado en los estudios *in vitro* o *in vivo*, ya sea en animales o en humanos⁴¹, aunque quedan varias opciones por investigar. En cualquier caso, para que no existiera tal mecanismo, tendría necesariamente que darse la condición de que el efecto interceptivo de la PDS fuese mucho menor del estimado (inferior al 50%), y eso es contrario a la mejor evidencia clínica disponible.

⁴¹ Vargas MF, Tapia-Pizarro AA, Henríquez SP, Quezada M, Salvatierra AM, Noe G, Munroe DJ, Velasquez LA, Croxatto HB. Effect of single post-ovulatory administration of levonorgestrel on gene expression profile during the receptive period of the human endometrium. J Mol Endocrinol. 2012 Jan 25;48(1):25-36.

Se podría calcular, de forma análoga, la contribución máxima del efecto anticonceptivo a la reducción de embarazos confirmados que provoca el acetato de ulipristal, cuyos efectos postfecundación son descartados en algunas informaciones sobre este producto. Para ello podemos considerar la reducción relativa del 31% en la tasa de embarazo frente a levonorgestrel, asumiendo un efecto global de éste del 81%, y considerando que la potencia anticonceptiva del producto fuese del 100% hasta el día -1 inclusive, por cualquiera de los mecanismos posibles (anovulatorio u otros). Interpolando en la gráfica referida (fig. 3) obtendríamos que un efecto global del 87% si se toma a las 24h de la relación, supondría una contribución de efectos postfecundación de un 26%.

2.4. Necesidad de comunicar el efecto post-fecundación a las usuarias potenciales

Es obvio que las mujeres o parejas que potencialmente vayan a someterse al uso de la PDS, tienen derecho a conocer sus efectos; entre ellos, la posibilidad de un efecto post-fecundación. Si no se ofrece información precisa antes de la prescripción, las pacientes podrían verse emocionalmente afectadas por un acontecimiento inesperado, un efecto indeseable o el descubrimiento posterior de un mecanismo de acción que esté en conflicto con su sistema de valores⁴².

En primer lugar, asumir que a ninguna paciente le importa el efecto postfecundación es inconsistente con la bibliografía⁴³. Para las pacientes que asumen que la vida humana comienza en la fecundación o concepción, un método de control de natalidad que tiene el potencial de suprimir el desarrollo después de la fecundación (efecto post-fecundación) podría no ser aceptable^{44,45}. López del Burgo y cols. (2010) estudiaron, mediante una encuesta de 30 ítems sobre planificación familiar, una muestra representativa de 848 mujeres españolas en edad fértil. El 45% de ellas no usarían un método que pudiera ejercer su efecto después de la fecundación. El 48% dejaría de usarlo si se enterase de que a veces actúa tras la fecundación. Los autores concluyeron que la posibilidad de efectos post-fecundación podría influir en las mujeres a la hora de elegir un método de planificación familiar, y que debería mostrárseles la información sobre sus mecanismos de acción para que pudieran tomar decisiones informadas⁴⁶.

Es más, la información al profesional sanitario también debería ser precisa y cuidadosa, pues además de ser responsable de transmitir la información a la usuaria, resulta éticamente relevante para su práctica profesional y justificaría la objeción de conciencia, así como las decisiones al respecto relacionadas con los principios rectores de organizaciones sanitarias.

Llegados a este punto, cabe preguntarse por qué esto no se hace, o no se hace siempre, incluso por qué no se refleja en la ficha técnica. Posiblemente, haya muchos factores de disensión en materia ética, ideológicos, de promoción, etc. que tienen que ver con esto, pero su análisis excede nuestra capacidad y competencia. En cualquier caso, desde nuestro punto de vista, un elemento clave hasta ahora ha sido la escasez de evidencia científica sobre este mecanismo. Esto lo convirtió en materia muy discutida y ha

⁴² McGaughran AL. Informed consent and emergency contraception (editorial). *Am Fam Physician* 2000;62(10):2219.

⁴³ Kahlenborn C, Stanford JB, Larimore WL. Postfertilization effect of hormonal emergency contraception. *Annals of Pharmacotherapy* 2002;36:465-70.

⁴⁴ Larimore WL, Stanford JB. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Archives of Family Medicine* 2000;9:126-33.

⁴⁵ de Irala J, Lopez del Burgo C, Lopez de Fez CM, Arredondo J, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain. *BMC Womens Health*. 2007 Jun 27;7:10.

⁴⁶ Lopez-del Burgo C, Lopez-de Fez CM, Osorio A, Guzmán JL, de Irala J. Spanish women's attitudes towards post-fertilization effects of birth control methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Jul;151(1):56-61.

facilitado el silencio en la información a las usuarias sobre esta materia, cuando no la abierta negación del efecto abortivo. En otras ocasiones, dicha negación ha venido acompañada de una ambigüedad calculada en los términos: se decía que la PDS no era abortiva simplemente porque no actúa tras la implantación, cuando todos somos conscientes de que el embrión existe desde la fecundación y que ésta, no la implantación, es el fenómeno clave para las diatribas éticas de profesionales y usuarios.

Era patente desde hace años que una disminución de más del 80% de los embarazos esperados era difícilmente achacable al efecto anticonceptivo solamente. Sin embargo, dada la ausencia de una confirmación directa de otros efectos, cabía la duda de si realmente la reducción de embarazos no podría ser, en realidad, mucho menor, incluso del 50%, lo que sería explicable recurriendo solamente al mecanismo anovulatorio, el único específicamente confirmado por la investigación básica. Recordemos que la cifra de un efecto superior al 80% provenía de estimaciones, o de comparaciones clínicas con un alto grado de imprecisión. No se ha dispuesto de evidencia clínica precisa de que el efecto de la PDS no puede resultar tan reducido, hasta que hemos podido analizar los resultados de la publicación de la revisión combinada de Piaggio y cols., en 2011.

3. Efectos poblacionales sobre la tasa de embarazo y la incidencia de aborto provocado

3.1. Evidencias sobre el efecto

En farmacoepidemiología, es conocido que los efectos de un medicamento en condiciones teóricas de utilización, como los ensayos clínicos en fase III –lo que llamamos “eficacia”- no siempre se traducen con igual medida en efectos beneficiosos en las condiciones reales de utilización –lo que conocemos por “efectividad”-. Es más, un medicamento efectivo a nivel individual, puede no serlo a nivel poblacional, por muchas razones.

En el campo preventivo, esto es común, y también es aplicable al campo del control reproductivo⁴⁷. Es muy conocido el caso del preservativo que, en condiciones “ideales” de uso, si no se empleara de forma incorrecta ni se descolocara por prácticas que forman parte de la normalidad del acto sexual (como el retraso en la desfloración, etc.), sería un método anticonceptivo eficaz. Pero en las condiciones normales de uso, la tasa de embarazo se multiplica por 6-7⁴⁸.

Con la PDS, además, al tratarse de un método “post-coital”, cabría la posibilidad de que su disponibilidad provocara cambios en la conducta sexual de la población que es usuaria potencial de este producto. Es decir, que disponer de un “plan B” indujera una relajación de otras medidas en cuanto al comportamiento sexual, o al uso de otros medios para evitar el embarazo. Esto, unido a que el efecto interceptivo de la PDS en los ensayos clínicos es relativamente bajo (81%, quizá algo inferior), podría hacer que los embarazos que se evitan por su uso, se incrementaran por otra parte, al proporcionar una falsa sensación de seguridad que facilitara relaciones sexuales en condiciones que antes se habrían evitado. También sería posible que precisamente las personas que no desean un embarazo y a pesar de ello mantienen conductas propensas al mismo sin usar anticonceptivos, no lleguen a utilizar tampoco la PDS. Por eso tiene mucho interés conocer el efecto poblacional de la PDS.

La investigación de los efectos de la PDS a nivel poblacional es compleja y necesita ser científicamente rigurosa. En ocasiones, se difunden informaciones que se limitan a cuantificar las tasas de embarazo imprevisto o aborto antes y después de la introducción de la PDS,

⁴⁷ Steiner M, Dominik R, Trussell J, Hertz-Picciotti I. Measuring contraceptive effectiveness: a conceptual framework. *Obstet Gynecol* 1996;88:24S-30S.

⁴⁸ Walsh TL, Frezieres RG, Peacock K, Nelson AL, Clark VA, Bernstein L, Wraxall BG. Effectiveness of the male latex condom: combined results for three popular condom brands used as controls in randomized clinical trials. *Contraception* 2004 ;70(5):407-13.

mostrando que no hay mejoría. Esto puede servir simplemente para contrastar las afirmaciones infundadas sobre que, con la extensión de la PDS, estas tasas se reducirían a la mitad⁴⁹. Pero en realidad, tales análisis carecen de validez, porque el embarazo imprevisto y el aborto provocado son fenómenos multicausales. Podría suceder que la PDS contribuyera realmente a reducir el embarazo imprevisto o el aborto provocado y, sin embargo, que la incidencia de éstos se mantuviera igual o aumentara por la concurrencia de otras causas con efectos opuestos, coincidentes en el tiempo.

En consecuencia, es necesario recurrir a estudios experimentales bien diseñados con un grupo control. Estos miden diferencias en las tasas de embarazo imprevisto y aborto, entre poblaciones que coinciden en la exposición al resto de factores, excepto en la disponibilidad de la PDS. De esta forma, podemos asegurar que las posibles diferencias encontradas o la ausencia de ellas, están relacionadas con la disponibilidad de la PDS.

En 2004, un estudio ecológico comparativo llevado a cabo en Escocia mostró que una amplia disponibilidad de la PDS (entregada por adelantado) no reducía la incidencia de aborto provocado⁵⁰. Un año más tarde, un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en 2.117 adolescentes y jóvenes de California mostró que ni la dispensación sin prescripción en farmacias, ni la provisión por adelantado de la PDS conseguía disminuir el número de embarazos imprevistos con respecto a la disponibilidad en consultas médicas. La tasa de embarazo se mantuvo elevada en los tres grupos⁴⁹. Las dudas se pusieron de nuevo de manifiesto con un estudio canadiense sobre embarazos en 11.795 mujeres que recibieron la PDS directamente -sin prescripción- en la farmacia: un 4,1% tuvieron embarazos confirmados⁵¹.

En 2007, una revisión sistemática identificó 23 ensayos clínicos, estudios de cohortes y evaluaciones de intervenciones en la comunidad que analizaban el efecto de aumentar la disponibilidad de la intercepción postcoital. En todos los estudios menos en uno, el acceso facilitado al producto se asoció con un mayor uso del mismo. Sin embargo, ninguno de los 23 estudios mostró efecto alguno sobre la tasa de embarazos o la incidencia de aborto provocado. Meses después, en 2007, una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane comparó los efectos de facilitar el acceso a la intercepción postcoital (levonorgestrel en la mayoría de los casos), frente a un grupo control (que podría acceder a la misma acudiendo a un centro de salud)^{52,53}. Ocho ensayos aleatorizados y controlados cumplieron con los criterios de calidad para ser incluidos en el meta-análisis (6.389 usuarias). La provisión por adelantado no redujo las tasas de embarazo (OR 1,0; IC95% 0,78-1,29), a pesar de un gran aumento de su uso (uso único: OR 2,52; IC del 95%: 1,72 a 3,70; uso múltiple: OR 4,13; IC del 95%: 1,77 a 9,63). Se ha realizado también una revisión sistemática en población adolescente y joven, con los mismos resultados⁵⁴. No hemos encontrado estudios que comparen la disponibilidad bajo prescripción en acceso expandido con la no disponibilidad en absoluto de la PDS.

⁴⁹ Raine TR, Harper CC, Rocca CH, Fischer R, Padian N, Klausner JD, Darney PD. Direct access to emergency contraception through pharmacies and effect on unintended pregnancy and STIs: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Jan 5;293(1):54-62.

⁵⁰ Glasier A, Fairhurst K, Wyke S, et al. Advanced provision of emergency contraception does not reduce abortion rates. *Contraception*. 2004;69:361-6.

⁵¹ Levine M, Soon JA. Risk of pregnancy among women seeking emergency contraceptives from pharmacists in British Columbia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Oct;28(10):879-83.

⁵² Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Provisión por adelantado de anticoncepción de urgencia para la prevención de embarazos (revisión completa) (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁵³ Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2007 Dec;110(6):1379-88.

⁵⁴ Meyer JL, Gold MA, Haggerty CL. Advance provision of emergency contraception among adolescent and young adult women: a systematic review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011 Feb;24(1):2-9.

Por tanto, la evidencia científica de máximo nivel (meta-análisis de ensayos clínicos) muestra que el aumento de la disponibilidad y el uso de la PDS en modalidades de acceso expandido, sin prescripción o por adelantado, no disminuye la tasa de embarazo imprevisto ni la de aborto provocado, ni siquiera en mujeres que han recibido información específica al respecto.

3.2. *Motivos para la ausencia de efecto*

En esta situación, muchos autores se preguntan por qué este producto, que muestra un efecto de reducción de los embarazos en condiciones ideales, no consigue ningún efecto en la disminución de las tasas de embarazo imprevisto y la incidencia de aborto provocado en la población a la que se dirige. Una hipótesis es que su disponibilidad origine la asunción de mayores riesgos, cambiando comportamientos sexuales o uso de anticonceptivos –incluido el preservativo–, lo que además podría conllevar un riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Este mecanismo se conoce como “compensación de riesgos”, y se ha asociado a otras intervenciones, como el uso de vacunas o difusión de preservativos para evitar enfermedades de transmisión sexual⁵⁵. Numerosos estudios, recopilados en las revisiones sistemáticas que hemos citado, evalúan también esto, y concluyen que no se observan tales cambios⁵⁶. Sin embargo, los autores de la revisión Cochrane reconocen que “*se desconoce la validez de la información mostrada sobre el uso de la anticoncepción de urgencia, la frecuencia de coito sin protección y los cambios en los patrones anticonceptivos. Como estos autoinformes carecen de una comprobación objetiva, esta información se debe observar con precaución. Las pruebas objetivas indican que los autoinformes sobre el uso de los anticonceptivos (Galvao 2005; Macaluso 2003; Lawson 1998; Walsh 2003) y otros fármacos (Landry 2006) son inexactos y que el autoinforme sobre el coito sin protección es inferior a otros métodos de comprobación (Rogers 2005)*”. Por otra parte, se ha argumentado que algunos estudios diseñados para observar la repercusión de la PDS en la tasa de embarazo contaban con períodos de seguimiento reducidos (6 meses), insuficientes para detectar la transmisión de enfermedades tales como la infección por papilomavirus y otras⁵⁷.

Otra hipótesis que se ha propuesto es que muchas mujeres, en situaciones de elevada probabilidad de embarazo, no usan la PDS aunque dispongan de ella y hayan recibido información dirigida a su utilización. Una encuesta mostró que el 67% de las jóvenes que reportaban haber tenido relaciones sexuales con probabilidades de un embarazo imprevisto, bien por no usar métodos para evitarlos o por haber tenido problemas con un preservativo, habían tratado de compensar esto con el uso de PDS, pero eran menos (el 37%) quienes habían usado este método en todos los casos⁵⁸. Esta puede ser una razón para un efecto sobre la tasa menor del esperado. Pero no contradice el hecho de que muchas mujeres sí toman la PDS, y muchas de ellas sí tienen realmente probabilidades de quedarse embarazadas. El uso de la PDS debería, en ausencia de otros factores asociados a su uso, reducir la tasa de embarazo, pero en la práctica no es así.

Una investigación cualitativa en 32 usuarias de la PDS diferenció cuatro tipos básicos de actitudes: las que se denominó “controladoras” estaban preocupadas por haberse visto abocadas a usar la PDS y pensaban cambiar su estrategia para evitar embarazos en el futuro. Lo mismo les ocurría a las “controladoras frustradas”, aunque éstas no se planteaban un cambio de estrategia. Las “arriesgadas” habían incluido la PDS en su estrategia para evitar el embarazo, y

⁵⁵ Martínez-González MA, Carlos D y de Irala J. Vacuna contra el virus del papiloma humano: razones para el optimismo y razones para la prudencia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(7):256-63.

⁵⁶ Gold MA, Wolford JE, Smith KA, Parker AM. The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2004 Apr;17(2):87-96.

⁵⁷ Martínez-González MA, de Irala J, Uroz V. Direct access to emergency contraception. *JAMA*. 2005 Apr 20;293(15):1856.

⁵⁸ Free C, Ogdén J. Contraceptive risk and compensatory behaviour in young people in education post-16 years: a cross-sectional study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004 Apr;30(2):91-4.

finalmente, otras se habían encontrado simplemente “desprevenidas” por una relación sexual imprevista y no habían usado ninguna estrategia para evitar el embarazo⁵⁹.

Raymond y col. llevaron a cabo un ensayo clínico en 1.490 adolescentes y jóvenes estudió el efecto de proporcionar 2 o 3 unidades de PDS por adelantado, con respecto a un uso bajo demanda en el centro. Como en los otros casos, aumentó considerablemente el uso de la PDS, pero las tasas de embarazo no se modificaron⁶⁰. Sin embargo, observaron algo que les pareció contradictorio con la evidencia previa de que el acceso facilitado de la PDS no modificaba el comportamiento sexual: los casos en que las mujeres se habían quedado embarazadas tras usar la PDS eran muchos más en el grupo de acceso facilitado. Ajustando estos datos teniendo en cuenta los períodos fértiles de los ciclos en los que se había producido un embarazo, comprobaron de nuevo que una proporción mayor de embarazos en el grupo de acceso facilitado se habían producido por “probable” o “posible” fallo de la PDS: 12 fallos/74 embarazos confirmados vs. 1/74 (diferencia del 15% IC95% 6-24%; p=0,012). Y si la PDS tiene realmente efecto y había más “fallos” en el grupo de acceso expandido, debería haber también más casos en que la PDS hubiera impedido el embarazo⁶¹.

Podemos tratar de explicarlo con un ejemplo orientativo, partiendo de los datos observados: 12 embarazos confirmados, si al menos la mitad fueran efectivamente por “fallo” de la PDS, y el efecto interceptivo fuera del 65%, corresponderían a 34 situaciones adicionales de embarazo, que no habrían aparecido porque habrían sido impedidos por la PDS. Análogamente, 1 embarazo confirmado en el grupo control con un 50% de probabilidades de achacable a “fallo” de la PDS) correspondería a 1 embarazo adicional impedido por la PDS. Sumando esto a los 74 embarazos confirmados en cada grupo, tendríamos que las mujeres con alta disponibilidad de la PDS se habrían involucrado en 108 situaciones de embarazo, vs. 75 en el grupo control. Eso significaría que las jóvenes con acceso facilitado a la PDS se habrían expuesto más veces a quedarse embarazadas (aproximadamente, en una relación de 10 a 7). Por tanto, la reducción que la PDS realmente causa sobre los embarazos confirmado, se habría contrarrestado con un fenómeno de “compensación de riesgo”, porque las mujeres con acceso facilitado a la PDS se involucraron, con frecuencia algo mayor, en relaciones con alta probabilidad de embarazo (relaciones sexuales en día fértil sin usar anticonceptivo de forma efectiva). Esto es un mero ejemplo numérico para explicar la hipótesis.

Pero en el ensayo clínico de Raymond y col. se había realizado también un estudio sobre la influencia del uso facilitado a la PDS sobre el comportamiento sexual y el uso de anticonceptivos de las usuarias, publicado 3 años más tarde. El cuestionario se pasó a los 6 y 12 meses del inicio. Se encontraron diferencias significativas en las dos preguntas sobre sustitución del preservativo y otros métodos anticonceptivos por el producto postcoital. En cada momento de la encuesta, las jóvenes con acceso facilitado eran 3 veces más propensas a declarar que habían sustituido el uso del preservativo o de otros anticonceptivos por el producto postcoital. Esto puede ir en consonancia con otro hecho observado de forma secundaria en el mismo estudio: entre las mujeres con gran aversión a quedarse embarazadas, el acceso facilitado a la PDS aumentó significativamente la tasa de embarazo, algo que no se observó entre las mujeres con baja aversión al embarazo (menos propensas al uso basal de anticonceptivos eficaces)⁶².

En definitiva, confirmado el efecto interceptivo de la PDS, la respuesta a por qué el acceso expandido y mayor uso no disminuye la tasa de embarazo imprevisto ni la incidencia de aborto provocado deben buscarse en el uso que se hace del propio producto, o bien en posibles cambios en el comportamiento sexual o el uso de anticonceptivos. La investigación del comportamiento sexual es muy compleja y los resultados son controvertidos. No parece que dispongamos, a día de hoy, de una respuesta satisfactoria.

⁵⁹ Keogh LA. A qualitative study of women's use of emergency contraception. J Fam Plann Reprod Health Care. 2005 Oct;31(4):288-93.

⁶⁰ Raymond EG, Stewart F, Weaver M, Monteith C, Van Der Pol B. Impact of increased access to emergency contraceptive pills: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006 Nov;108(5):1098-106.

⁶¹ Raymond EG, Weaver MA. Effect of an emergency contraceptive pill intervention on pregnancy risk behavior. Contraception. 2008 May;77(5):333-6.

⁶² Weaver MA, Raymond EG, Baecher L. Attitude and behavior effects in a randomized trial of increased access to emergency contraception. Obstet Gynecol 2009 January ; 113(1): 107-16.

4. Seguridad de la PDS

4.1. Fuentes de datos disponibles

Levonorgestrel tiene una potencia como progestágeno 10 veces mayor que la progesterona⁶³. La concentración de levonorgestrel en suero 24 h tras la toma de la PDS es de 3.463pg/mL⁽³⁰⁾ (0,011µM), equivalente a una concentración 0,11µM de progesterona. La concentración máxima, alcanzada a las 3h, es 0,04µM, equivalente a progesterona 0,4µM⁶⁴. Los niveles fisiológicos de progesterona que se alcanzan en la mujer en fase lútea son 6-21µg/L (0,02-0,07µM). Es decir, la concentración máxima de levonorgestrel, alcanzada a las 3h equivale, en actividad como progestágeno, a 5-20 veces la concentración fisiológica de progesterona en fase lútea. A las 24h, el nivel es de 1,6-5 veces el equivalente a la concentración de progesterona. Es decir, la PDS constituye una dosis muy elevada de progestágeno (Fig.4).

Los datos clínicos de seguridad de la PDS proceden de varias fuentes:

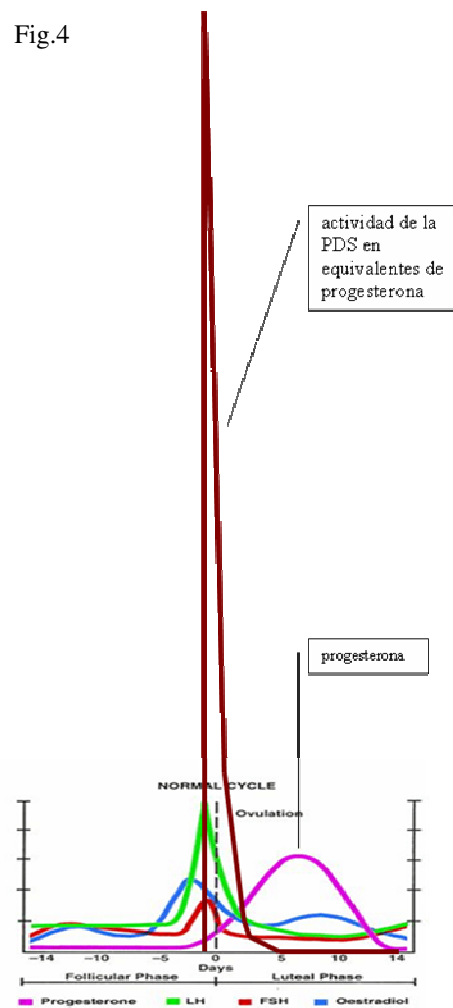
- Ensayos clínicos en los que se ha llevado a cabo una sola administración, en los cuales se han recogido de forma sistematizada las reacciones adversas a corto plazo (días).
- Datos de la farmacovigilancia postcomercialización mediante notificación espontánea.

Los datos de seguridad en población adolescente son muy escasos, así como en las mujeres con ciclos irregulares, excluidas de los ensayos clínicos más relevantes. Faltan datos de reacciones adversas asociadas con un uso reiterado y de seguridad a largo plazo.

4.2. Seguridad para la mujer

Según la revisión de la Colaboración Cochrane⁶⁵, las reacciones adversas más frecuentes tras la toma de la PDS en una sola dosis (Fig. 5) son similares a las de la administración en dos dosis en los ensayos clínicos comparativos: náuseas 17%, vómitos 3%, diarrea 4%, fatiga 14%, mareo 10%, cefalea 14%, dolor mamario 10%, dolor abdominal 14%, manchado o sangrado menstrual tras la toma 31%, adelanto menstrual 20%, retraso menstrual 4%, menorragia (menstruación anormalmente abundante y/o duradera) 15%. Las reacciones con la administración dividida en dos tomas no presentan diferencias estadísticamente significativas, excepto una menor incidencia de menorragia (se produce en un 5% menos de las usuarias) y cefalea (un 3% menos).

Fig.4



⁶³ Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. Hum Reprod Update. 2006 Mar-Apr;12(2):169-78.

⁶⁴ Ficha técnica de Norlevo. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible: <http://www.aemps.gob.es> [consultado: 24.7.2012].

⁶⁵ Cheng L, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PFA Intervenciones para la anticoncepción de urgencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Estos datos proceden de una combinación de dos ensayos clínicos comparativos con administración única de la PDS en 2.720 y 562 mujeres, respectivamente. El 55% de las mujeres presentaron alguna de estas reacciones adversas (Fig. 6; datos del estudio pivotal de levonorgestrel vs. Yuzpe; OMS 1998).

Fig.5 Seguridad de la PDS para las usuarias: incidencia de reacciones adversas a corto plazo tras administración única

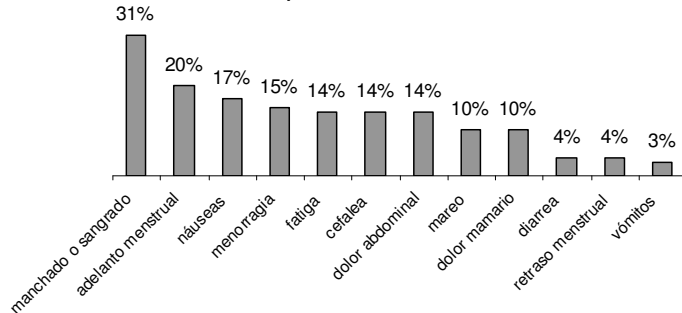
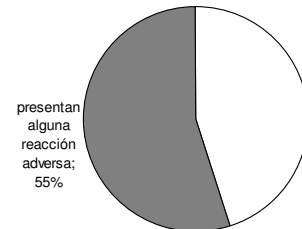


Fig.6



Para comprobar la seguridad a corto plazo en administraciones repetidas con frecuencia, contamos con un estudio en 295 mujeres (con un seguimiento medio de 5,4 meses) que usaron la PDS en sustitución de su estrategia anticonceptiva habitual. Durante el seguimiento, presentaron: náuseas 19%, vómitos 2,5%, dolor o tensión mamaria 17%, fatiga o debilidad 15%, mareo 15%, dolor de cabeza 12%, hinchazón abdominal 8%, dolor abdominal 6%, pérdida del deseo sexual 5%, depresión 2,5%. La mayoría de las mujeres se quejaron de desórdenes menstruales: sangrado o manchado intermenstrual 40%, sangrado premenstrual 25%, menstruaciones leves 25%, menstruaciones severas 14%, menstruaciones cortas 14%, menstruaciones prolongadas 14%, menstruaciones adelantadas 12%, menstruaciones retrasadas 11%. Un tercio de las mujeres abandonaron el estudio; la causa más frecuente fueron los desórdenes menstruales. El 15% abandonó por problemas de sangrado. No aparecieron reacciones más graves. Por tanto, se ha seguido desaconsejando el uso de la PDS como sustitución de la estrategia anticonceptiva.

Los ensayos clínicos incluyen mujeres con una media de edad que ronda los 27 años (estudio pivotal vs. Yuzpe, WHO) , y no aportan resultados de seguridad en adolescentes, que podrían verse más afectadas por efectos adversos. Hemos encontrado un ensayo clínico en adolescentes, que incluye a algunas chicas menores de 16 años (no sabemos en qué proporción). Estudia el uso de la PDS en una sola administración de dos tomas, dada a 49 chicas de 15 a 19 años. En su resumen (no hemos podido acceder al texto completo, publicado en Búlgaro), se especifica la incidencia de algunas reacciones adversas: náuseas 27%, tensión mamaria 22%, fatiga 20%, retraso menstrual de 7 días o menos 14%, retraso de más de 7 días 8%. No se mostraron cambios en la duración de la menstruación⁶⁶. Estas incidencias parecen algo mayores que las reportadas anteriormente en las no adolescentes.

La mayoría de reacciones adversas identificadas en la vigilancia post-comercialización mediante notificación voluntaria estaban ya descritas en los ensayos clínicos: dolor abdominal, náuseas, vómitos, fatiga, mareo, dolor de cabeza, dismenorrea, menstruación irregular, oligomenorrea y dolor pélvico⁶⁷. Un informe de la FDA reporta, además 4 casos de hipersensibilidad, 7 de pérdida de conciencia, 6 de síncope, 27 de disnea y un *erythema nodosum*⁶⁸. En España se ha comunicado uno de ictus con resultado mortal. No sea ha

⁶⁶ Kolarov G, Dimitrov A, Chernev T, Kamenov Z, Sirakov M, Nikolov A. [Emergency contraception with levonorgestrel for teenagers--efficacy, tolerability, and level of information awareness] (resumen Medline). Akush Ginekol (Sofia). 2004;43(1):26-31.

⁶⁷ Ficha técnica - FDA. Plan B (levonorgestrel) tablets, 0.75mg, for oral use. Revised July 2009. Disponible: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021045s0151bl.pdf [consultado 25.7.2012].

⁶⁸ Plan B One-Step - levonorgestrel oral tablet 1,5mg. NDA 21-998. Center for Drug Evaluation and Research, 10.7.2009. Disponible:

confirmado la relación causa-efecto. La posible aparición de embarazos ectópicos sí ha supuesto una modificación en la ficha técnica. El embarazo ectópico ya había aparecido en la investigación clínica precomercialización, pero es un acontecimiento poco frecuente y son necesarias gran número de usuarias para determinar si su frecuencia está aumentada, es decir, si la proporción de embarazos ectópicos respecto al total de embarazos que se producen a pesar de haber tomado la PDS es superior o no a la proporción que se da habitualmente (1,6%⁶⁹). Los progestágenos usados en productos anticonceptivos se habían asociado ya a embarazo ectópico. Posibles mecanismos para esta inhibición son el efecto anti-implantatorio y la alteración de la función ciliar de la mucosa tubárica, regulada por la progesterona y responsable de la migración del óvulo a través de la trompa de Falopio⁷⁰.

En alguna ocasión, la incidencia aumentada de embarazo ectópico que producen los anticonceptivos hormonales se ha justificado argumentando que no es un aumento real de los embarazos ectópicos, sino un aumento en la proporción al impedir los embarazos que se implantarían de forma correcta. Obviamente, esto, aparte de otros motivos de inconsistencia, no considera un elemental análisis comparativo con opciones alternativas para la mujer que no ocasionan incremento alguno de la proporción de embarazos ectópicos (preservativo, métodos actuales de reconocimiento de la fertilidad, etc.). En el caso de la PDS, puesto que además la evidencia muestra que su disponibilidad no disminuye la tasa de embarazo, un aumento en la proporción de implantación ectópica se traduciría en un incremento neto del riesgo a nivel poblacional. En todo caso, el hecho de que un anticonceptivo diario a base de progestágeno aumente la incidencia de embarazo ectópico no implica que la PDS también lo haga: la influencia de la progesterona sobre los procesos del aparato reproductor femenino varía en cada momento del ciclo, y es dependiente de las fluctuaciones y concentraciones hormonales, así que requiere una investigación específica.

Un estudio de uso post-comercialización en Francia encontró 73 embarazos tras uso de la PDS, de los cuales 3 fueron ectópicos (4,11%)⁷¹. Una revisión incluyó el análisis anterior y añadió otros estudios en los que se había reportado el embarazo ectópico con el uso de diversos métodos postcoitales. Encontró una prevalencia de 5 embarazos ectópicos en un total de 114 (4,39%). La probabilidad de que el aumento con respecto a lo esperado se deba al azar es de 0,044. Considerando sólo los estudios con levonorgestrel (de los cuales la mayor parte de los datos proceden del estudio francés antes comentado, la prevalencia es 4,12% (4 ectópicos de 97 embarazos), con una probabilidad de que el aumento sobre lo esperado se deba al azar de 0,072⁷². Una revisión sistemática no encontró aumento en la prevalencia de embarazo ectópico en las usuarias de levonorgestrel postcoital (3/307; 0,98%)⁷³. Este análisis no incluyó el estudio francés antes comentado. La revisión tampoco exponía los datos originales, por lo que contactamos con el autor y nos aportó información de embarazos ectópicos de los 49 estudios incluidos (36 de ellos publicados en Chino y el resto en Inglés), muchos de los cuales no habían explicitado información sobre aparición o no de embarazo ectópico. Los datos fueron recabados entonces contactando con los autores y preguntándoles si habían detectado alguno. El intervalo medio entre la publicación de los estudios originales y la revisión había sido de siete años. La recopilación de datos no publicados -tal vez ni siquiera registrados-, no parece propiamente sistemática, y tiene elevada probabilidad de infraestimar la prevalencia. Por tanto, sería

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/021998s000_SumR.pdf [consultado 26.7.2012].

⁶⁹ Tayal VS, Cohen H, Norton HJ. Outcome of patients with an indeterminate emergency department first trimester pelvic ultrasound to rule out ectopic pregnancy. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 912-7.

⁷⁰ McCann M, Potter L. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50(6): S44-S49.

⁷¹ Gainer E, Méry C, Ulmann A. Levonorgestrel-only emergency contraception: real-world tolerance and efficacy. *Contraception* 64 (2001) 17-21.

⁷² Valenzuela CY. Anticoncepción de emergencia, levonorgestrel y embarazo ectópico. *Rev Med Chile* 2005; 133: 612-3.

⁷³ Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills. A systematic review. *Obstet Gynecol* 2010;115:1263-6.

interesante analizar también los datos sólo de los estudios con registro publicado de datos de seguridad que incluyeran el embarazo ectópico.

La posibilidad de embarazo ectópico que apuntan algunos datos post-comercialización ha condicionado una modificación en la ficha técnica, no recomendando el uso de la PDS en mujeres con riesgo aumentado de presentarlo: aquellas con historial de salpingitis o embarazo ectópico. También se refleja que si aparece embarazo tras la PDS se considere el riesgo de embarazo ectópico.

Los anticonceptivos hormonales se han asociado a trombosis y a sus consecuencias isquémicas a distintos niveles (trombosis venosa profunda de las extremidades, embolismo pulmonar, ictus, infarto de miocardio, etc.). Se trata de un efecto relativamente poco frecuente, pero como son usados por millones de mujeres durante muchos años –a veces, décadas de su vida-, su impacto en términos de salud pública ha sido muy relevante. Esta reacción adversa no ha sido apenas estudiada en el caso de la PDS. Sólo existen comunicaciones aisladas. La ficha técnica establece que “no puede descartarse el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que hicieran un uso no recomendado (repetido y frecuente)”. La investigación de este problema precisaría un registro muy amplio de usuarias. Será difícil llevarla a cabo en el futuro si el empleo de la PDS y su frecuencia de uso no quedan registrados.

4.3. Seguridad para el embrión

Como hemos comentado en el apartado “2.2.3. Efectos (directos o indirectos) sobre la implantación del embrión, la afirmación sobre que la PDS carece de efecto abortivo porque es segura para el embrión aún no implantado es contraria a la evidencia científica disponible sobre el efecto interceptivo total de la PDS. Es imposible que un efecto interceptivo del 65-81% o superior en un producto que se toma 0-72h tras la relación sexual se deba sólo a mecanismos que evitan la fecundación.

Hemos calculado que uno de cada 2-3 embarazos impedidos por la PDS sería debido a un mecanismo post-fecundación. Asumiendo que la probabilidad de embarazo de una mujer que toma la PDS fuera del 5,2% si no la tomara (ver apartado 2.2.1) y que se impidieran 2/3 de los embarazos, obtendríamos 17,3 embriones eliminados antes de la implantación por cada 1.000 PDS utilizadas. En 2008, se ha comunicado la venta de 540.000 unidades en España, que si se hubieran usado todas supondrían 9.342 embriones eliminados.

A dosis altas de levonorgestrel, muy superiores a las empleadas en humanos, se observó la virilización de fetos femeninos en animales. Pero, tras su utilización en seres humanos, no se han comunicado efectos negativos de la PDS en los embarazos que se han confirmado a pesar del uso de la PDS. Esto ha condicionado una modificación favorable de su clasificación según la escala de riesgo en el embarazo de la FDA, y se considera, con la evidencia disponible, que la PDS no afecta al embrión ya implantado⁷⁴.

⁷⁴ Levonorgestrel. Drugdex, Micromedex, Inc., 2012.

5. CONCLUSIONES

Efectos anticonceptivos y abortivos de la PDS

1. La toma de la PDS, según la mejor evidencia disponible, reduce un 81% (IC95% 65-89%) la probabilidad de embarazo.
2. Dicho efecto no puede explicarse solamente por un mecanismo anovulatorio. La contribución del efecto anovulatorio al efecto total de la PDS es aproximadamente del 50% (podría ser del 65% si el efecto total de la PDS estuviese en el extremo inferior del intervalo de confianza antes mencionado).
3. La evidencia disponible muestra que la PDS no afecta a la capacidad de los espermatozoides para alcanzar útero y activarse para la fecundación. No disponemos de estudios que exploren su influencia en el transporte de los mismos a través de la trompa de Falopio.
4. La evidencia directa sobre efectos endometriales de la PDS es inconcluyente. Se han detectado algunas alteraciones, pero sus implicaciones sobre la implantación del embrión son dudosas. Otros efectos, como la alteración del transporte tubárico o de la comunicación hormonal materno-embionaria, no han sido investigados.
5. Teniendo en cuenta los puntos anteriores, parece muy probable que la PDS actúe parcialmente mediante mecanismos post-fecundación que darían cuenta, al menos, de un 30% -y posiblemente, de un 50%- de su efecto en la disminución de embarazos confirmados. La negación del efecto post-fecundación (abortivo) carece actualmente de base científica relevante y no es consistente con la mejor evidencia clínica disponible sobre magnitud del efecto interceptivo de la PDS; lo mismo, por razones análogas, es aplicable al acetato de ulipristal.
6. El hecho de que la PDS pueda actuar parcialmente mediante mecanismos que causan la eliminación del embrión, supone un dato de partida para la discusión ética y para las cláusulas de conciencia, y debe ser comunicado a los profesionales. La eliminación del embrión aún no implantado tiene relevancia ética y psicológica para las potenciales usuarias, muchas de las cuales manifiestan que no tomarían un producto de ese tipo. Por tanto, resulta imprescindible que sean informadas, sin ambigüedades ni omisiones, de que la PDS puede tener un efecto abortivo antes de la implantación.

Efecto nulo en la disminución de la tasa de embarazo imprevisto y la incidencia de aborto provocado

7. Existe evidencia experimental de máximo nivel que muestra que facilitar la disponibilidad de la PDS no disminuye la tasa de embarazo imprevisto ni la de aborto provocado a nivel poblacional. Las afirmaciones según las cuales la disponibilidad de la PDS -con o sin control médico- contribuiría a disminuir los embarazos imprevistos o los abortos provocados, son contrarias a la mejor evidencia científica disponible y suponen una grave desinformación en materia sanitaria.
8. No son bien conocidas las causas de la ausencia de efecto sobre dicha tasa de embarazo imprevisto o incidencia de aborto provocado. Varios ensayos clínicos no encuentran cambios en el comportamiento sexual o uso de anticonceptivos, frente a uno que sí encuentra una sustitución parcial del empleo de métodos anticonceptivos habituales -incluido el preservativo-, por la PDS. La fiabilidad de todos estos estudios, que evalúan el comportamiento sexual autodeclarado, es reducida.

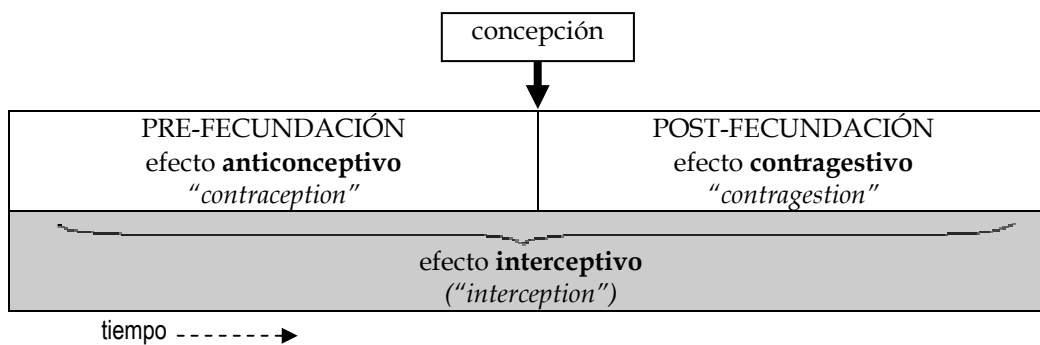
Balance beneficio/riesgo negativo para la salud pública

9. Como cualquier otro producto hormonal, o incluso farmacológico, la PDS supone riesgos para la salud, y aún más cuando se usa en poblaciones escasamente representadas en los ensayos clínicos (p. ej., en adolescentes, mujeres con ciclos irregulares), en condiciones no probadas en los mismos (administraciones repetidas, más o menos frecuentes), y/o en personas con riesgos específicos (alteraciones de coagulación, historial de embarazo ectópico, salpingitis, interacciones, etc.).
10. En consecuencia, la disponibilidad de la PDS atenta contra la vida de los embriones aún no implantados, supone riesgos para las usuarias, carece de beneficios en términos de reducción de la tasa de embarazo imprevisto y aborto provocado, y ocasiona un gasto superfluo. La expansión actual de la disponibilidad de este producto hormonal, sabiendo que ésta aumenta su utilización pero no aporta beneficios y sí riesgos, parece una decisión contradictoria desde el punto de vista de la salud pública, además de las consideraciones éticas.

Anexos

Terminología propuesta

La intervención a que se dedica este informe se ha denominado "*anticoncepción* de emergencia", dándose la incongruencia de haber sido desarrollada por un equipo denominado "Grupo de trabajo de la OMS en métodos *postovulatorios* de regulación de la fertilidad". Como precisamente ese es uno de los puntos que se discuten -su mecanismo de acción-, en este informe hemos intentado ser más cuidadosos con la terminología, evitando dar a entender con ella, *a priori*, que el mecanismo de acción sea anticonceptivo (pre-fecundación) o contragestivo^{75,76,77} (post-fecundación). Por eso, hemos preferido el término "**interceptivo**", ya usado anteriormente en la literatura⁷⁸ y que se refiere a acciones que pueden tener lugar a ambos niveles.



Efecto interceptivo: capacidad de un producto para impedir la concepción y/o la gestación de un nuevo ser humano, bien sea por mecanismos *anticonceptivos* (previos a la concepción) o *contragestivos* (post-conceptivos, abortivos; es decir, posteriores a la concepción).

En cuanto a la seguridad, incluimos en ella tanto la seguridad para la mujer, como la seguridad para el embrión, en el caso de que se diera la fecundación. Esta es, lógicamente, la práctica común al hablar de seguridad de cualquier fármaco, y la aplicamos por analogía a este caso. En este sentido, es curioso cómo algunas revisiones sobre levonorgestrel postcoital, al hablar de seguridad, se refieren sólo a la seguridad para la mujer y para un hipotético embrión ya implantado fruto de una relación anterior a la que ha motivado la toma, pero omiten cualquier valoración sobre la seguridad para el embrión aún no implantado: es un caso en el que se pone en evidencia que los presupuestos ideológicos o de otro tipo, en ocasiones afectan a la presentación u omisión de datos científicos que deberían ser objetivos.

Finalmente, es necesario realizar alguna aclaración a los términos "embarazo" y "abortivo". Por desgracia, cuando existen tantos intereses que rodean a una cuestión como esta, el primero

⁷⁵ The American Heritage® Medical Dictionary Copyright © 2007, 2004 by Houghton Mifflin Company. Disponible: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/contragestive> [consultado: 25.7.2010].

⁷⁶ McGraw-Hill Concise Dictionary of Modern Medicine. © 2002 by The McGraw-Hill Companies, Inc. Disponible: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/contragestion> [consultado: 25.7.2010].

⁷⁷ Keenan JA. Ulipristal acetate: contraceptive or contragestive? *Ann Pharmacother*. 2011 Jun;45(6):813-5.

⁷⁸ Adashi EY. The morning after: novel hormonal approaches to postcoital interception. *Fertil Steril* 1983;39(3):267-9.

que sufre es el lenguaje. Es conocido que la definición actual, clínica, de la OMS para “embarazo” se refiere al embrión ya implantado: ése es el momento a partir del cual puede confirmarse el mismo mediante un test de HCG en sangre u orina. Sin embargo, para la discusión ética, que tiene que ver con el inicio de la vida, resulta evidente que el evento significativo no es la implantación, sino la concepción. Nadie con un conocimiento científico básico defiende que la vida empiece en la implantación del embrión; es un hecho desvelado por la ciencia, desde hace muchos años, que la vida de un nuevo ser humano comienza en la concepción. Por eso, hemos preferido especificar en este informe que nos referimos a “embarazos confirmados” cuando analizamos su reducción o no mediante levonorgestrel postcoital. En cuanto al término “abortivo”, su empleo en este entorno es señalar el hecho, relevante para una posterior discusión ética, de si se provoca la eliminación de un embrión ya existente, implantado o no, y así lo hemos empleado. En ocasiones se ha abusado de este término -incluso en la promoción institucional- para evitar la discusión ética, afirmando que “la píldora del día siguiente no es abortiva” porque no tendría efecto sobre un embrión ya implantado, cuando la realidad es que el término “abortivo”, empleado en la discusión ética, se refiere a la eliminación prenatal de un embrión o feto, implantado o no.

Efecto abortivo (definición relevante para la discusión ética): aquél que ocasiona, de forma directa o indirecta, la muerte de un ser humano (embrión o feto) en el período comprendido entre el inicio de su vida (concepción) y el nacimiento.

Finalmente, para facilitar la lectura del documento, nos hemos referido a la intercepción postcoital mediante levonorgestrel a altas dosis, usando el término común “píldora del día siguiente” (PDS).

Problemática y conflicto de intereses. Posición del autor.

Como todos pueden comprender, este informe y toda la información relativa a este producto presentan una dificultad específica, mayor de lo habitual, especialmente en lo que se refiere a si el mecanismo de acción es abortivo o no. Se debe a diversos factores. Algunos son comunes a los que plantean los medicamentos que habitualmente analizamos, como son los objetivos comerciales de la industria farmacéutica -en este caso la que se dedica a la anticoncepción/contragestación de emergencia (Bayer, Chiesi)- así como de profesionales y sociedades que mantienen vínculos con ella y pueden presentar conflictos de intereses a distintos niveles (p. ej. la Sociedad Española de Contracepción). La aprobación del producto o no, sus condiciones de uso y su aceptación por una parte relevante de los profesionales y las clientes potenciales⁽⁴⁵⁾ puede verse perjudicada o facilitada si se considera que posee o no un efecto abortivo.

Superpuesto a este conflicto comercial y no ajeno a él, se encuentra el conflicto ético, dividido en posturas encontradas, entre los que respetan como tal la vida humana desde la concepción y los que no la respetan. Este conflicto se produce tanto a nivel individual como asociativo. En este último sentido, es conocida la posición de la Iglesia Católica en defensa del derecho a la vida y la dignidad del ser humano aún no nacido, frente a la *International Planned Parenthood Federation* (IPPF) y su filial española, la Federación de Planificación Familiar Estatal (FPFE), o la propia Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷⁹ y el Fondo de Población de la ONU (UNFPA), como principales promotores de la extensión del aborto a nivel mundial. Grandes patrocinadores como la Fundación Rockefeller, la Fundación Ford, la Fundación Bill & Mellinda Gates, etc., vienen emprendiendo y apoyando iniciativas para hacer legal y fácilmente accesible el aborto en todo el mundo, implicando a algunas sociedades como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Entre los programas de la FIGO dedicados a este objetivo,

⁷⁹ Berer M. Making abortions safe: a matter of good public health and practice. Bull WHO 2000;78(5):580-92.

se encuentra la "Adolescent Sexual and Reproductive Health Initiative". Patrocinado por la UNFPA, promueve, como derechos de los adolescentes, el acceso a la contracepción y el aborto sin consentimiento paterno ni de la pareja masculina⁸⁰.

A la cuestión ética sobre el respeto a la vida humana prenatal, se suman además las posturas encontradas sobre control de las poblaciones. Este conflicto tiene implicaciones a nivel macroeconómico e ideológico (*neo-malthusianismo*), las cuales se ponen de manifiesto en las Conferencias Mundiales sobre Población, auspiciadas por la ONU. La propia OMS ha sido promotora y financiadora de la investigación de levonorgestrel postcoital, cuyo ensayo clínico pivotal fue llevado a cabo por la "WHO Task Force on *Postovulatory* Methods of Fertility Regulation", grupo que ha operado también en la investigación clínica de otros productos, como la píldora abortiva a base de mifepristona (RU-486)⁸¹.

Por ultimo, toda esta cuestión comercial-ética-ideológica se relaciona con importantes implicaciones a nivel de política internacional (ver el *National Security Study Memorandum 200*, de EEUU), nacional, regional y local, e influye de forma variable en las propuestas de los diversos partidos y candidatos.

En esta situación tan compleja, la evidencia científica debería presentar una base objetiva sobre la que todos puedan elaborar sus propios argumentos. Sin embargo, es obvio que la comunidad científica tampoco es ajena a esta problemática⁸², y la división es patente, sobre todo en las cuestiones sobre las que existe menor grado de certeza científica. En este informe intentaremos sustraernos en lo posible a influencias de cualquier tipo, presentando la evidencia científica disponible que se necesita para la toma de decisiones.

En este marco, creemos necesario enunciar la postura personal del autor del informe. El autor se declara respetuoso con la vida humana prenatal, desde la concepción, por motivos éticos. Consideramos que esto no constituye, propiamente hablando, un conflicto de intereses, sino el presupuesto normal de partida de los profesionales sanitarios, que se preocupan por cuidar la vida de todo ser humano que les es encomendado. Lo contrario –no considerar que se debe respetar toda vida humana, prenatal o post-natal- sí sería un conflicto de intereses en la práctica médica, aunque raramente se declare. El respeto y cuidado por la vida humana, desde su inicio en la concepción, es un principio propio de la ética inherente a la práctica de la Medicina, de su *ethos*, como expone el Código de Ética y Deontología Médica (art. 51.1). El Código de Ética Farmacéutica también establece el principio de abstenerse de participar en procesos que atenten contra la vida (art. 10).

Asimismo, el autor de este informe es contrario a la anticoncepción por motivos éticos, postura no recogida en los códigos de ética médica o farmacéutica. Hemos intentado sustraernos a la influencia de estos condicionantes para redactar el presente informe. Tenemos una postura ética, pero creemos que la ética debe sustentarse en los hechos que la ciencia nos muestra previamente, y no al revés, alterando el resultado de las investigaciones. El lector valorará en qué medida lo hemos conseguido.

Como hemos manifestado, la presentación de la evidencia es anterior a la discusión ética y no debe estar condicionada por ella. Salvando esto, como científicos y como profesionales sanitarios no queremos ni debemos permanecer neutros ante cuestiones éticas que lesionan la dignidad del ser humano. Como afirmó Einstein: "*La preocupación por el hombre y su destino debe constituir siempre el interés principal de todos los esfuerzos técnicos. No lo olvidéis jamás, en medio de*

⁸⁰ Rushwan H. "Adolescent Sexual and Reproductive Health Initiative. FIGO. Member Society Survey and Interviews" [presentación]. Disponible: http://www.figo.org/files/figo-corp/ASRH_-_Member_Society_Survey_and_Interviews.pdf [acceso 20.7.2012].

⁸¹ Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. *BMJ*.1993 Aug 28;307(6903):532-7.

⁸² López Guzmán J. Sesgos en la publicación sobre el mecanismo de acción de la píldora del día siguiente. *Cuad. Bioét.* XXII, 2011/2^a:169-84.

vuestros diagramas y de vuestras ecuaciones". Por tanto, declaramos en el momento de empezar este informe que, si levonorgestrel postcoital presentase efectos postfecundación que provocasen la eliminación del embrión, entonces su aprobación, comercialización, prescripción, dispensación y utilización serán, por añadidura, gravemente contrarias a la ética y totalmente desaconsejables. El motivo es que resulta éticamente injustificable -lo permita o no la ley en cada momento y estado- la eliminación de una vida humana. Ante esto no caben discriminaciones por causa de edad (como sería el caso) o de ningún otro tipo.

Este informe es independiente y carece de financiación. El autor no ha recibido remuneración alguna de empresas o asociaciones con intereses a favor o en contra de la extensión de la anticoncepción/contragestación.