

DIÁLOGO

Los alcances técnicos y éticos del uso del levonorgestrel

VIERNES 15 DE MAYO DE 2004. SALÓN DE HONOR, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

DOCTOR CARLOS VIO,
DIRECTOR GENERAL DE POSTGRADO, INVESTIGACIÓN, CENTROS Y PROGRAMAS UC

El propósito de este encuentro promovido por la Dirección Superior de nuestra universidad, es aclarar en un contexto de diálogo universitario, es decir de búsqueda sincera de la verdad, el pensamiento de los participantes relativo al uso del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia.

Al respecto, lo que está en debate no es la licitud moral del uso del anticonceptivo, materia sobre la cual la posición del magisterio de la Iglesia es ampliamente conocida, sino los criterios por los cuales se aprueban fármacos en general y los anticonceptivos en particular, para asegurarse que éstos no dañen las primeras etapas del crecimiento de un nuevo ser.

Al propiciar este diálogo, nuestra universidad cumple con su función más propia y acoge el llamado de Monseñor Errázuriz y del Comité de la Conferencia Episcopal de Chile, de continuar un debate serio y con gran altura de miras para tratar un asunto tan delicado y de tanta trascendencia

como es el cumplimiento de la obligación moral y constitucional de proteger la vida humana desde sus inicios, y la responsabilidad que a todos nos cabe en un debate ético, jurídico y científico aún no terminado tampoco a un nivel internacional.

Me acompañan el doctor Horacio Croxatto, médico cirujano, Presidente del Instituto Chileno de Medicina Reproductiva e investigador asociado de la Facultad de Ciencias Biológicas en su calidad de investigador del Instituto Milenio de Biología Fundamental y Aplicada del cual nuestra universidad es institución albergante, y el Doctor Patricio Ventura-Juncá, profesor titular de la Escuela de Medicina y Director del Centro de Bioética de nuestra universidad, quienes expondrán sus puntos de vista sobre este tema.

Sobre el tema que nos convoca, y haciendo una breve síntesis, tanto el Dr. Croxatto como el Dr. Ventura han expresado estar de acuerdo en que la

vida humana se inicia en el momento de la fecundación. Sin embargo, mientras el doctor Croxatto opina que existiría evidencia concluyente acerca de que el levonorgestrel no daña al embrión humano ni tampoco interfiere el proceso de implantación embrionario, el doctor Ventura-Juncá considera que la evidencia disponible deja margen para la duda en cuanto a los mecanismos de acción de este compuesto y a partir de esa duda no debería haberse permitido aún la distribución del mismo.

El doctor Croxatto fundamenta su postura citando, entre otros, algunos de sus propios estudios, próximos a ser publicados en revistas internacionales, los que demostrarían —como vamos a ver durante la exposición— en dos especies de mamíferos, que el levonorgestrel no impide la implantación del embrión. Por lo tanto, el doctor Croxatto considera que la «píldora del día después» puede ser distribuida sin peligro para la vida humana naciente.

El doctor Ventura-Juncá, en cambio, fundamenta su posición en evidencias empíricas y estadísticas que hacen plausible afirmar que uno de los posibles mecanismos de acción de este fármaco es impedir la implantación. Esto es corroborado por la Food and Drugs Administration de los Estados Unidos, que advierte de la posibilidad de que uno de los efectos anticonceptivos del levonorgestrel sea interferir o pueda hacer interferir con la implantación del embrión. Además, el doctor Ventura considera que en el caso del uso del levonorgestrel, nuestro país ha sido poco riguroso en cuanto a ponderar adecuadamente los riesgos asociados al uso de un fármaco potencialmente dañino para el desarrollo del embrión.

El tema en debate es entonces acerca de ciencia y ética, sobre los grados de certidumbre o incertidumbre que nos otorgan los estudios experimentales en biología y medicina y por otra parte, sobre los requerimientos necesarios para decisiones terapéuticas con fundamento ético.

DOCTOR HORACIO CROXATTO,
MÉDICO CIRUJANO, PRESIDENTE DE ICMER E INVESTIGADOR ASOCIADO
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UC

Doctor Croxatto, ¿cuáles son los hechos que hoy, a diferencia de lo que se sostenía hace poco más de un año, permiten afirmar que el mecanismo de acción del levonorgestrel está definitivamente establecido o mejor establecido y cuán concluyentes son esos estudios? ¿Cuál es el grado de certidumbre que tienen y cuán extrapolables a humanos se les puede considerar?

Voy a empezar por explicar algunas nociones básicas sobre el ciclo menstrual, ya que en la sala hay personas de disciplinas muy diversas, algunas de las cuales no tienen formación biológica y para poder entender las explicaciones y las discusiones sobre mecanismos de acción, es necesario tener esas nociones mínimas.

El ciclo menstrual se llama así, en los primates, porque presentan este fenómeno de la menstruación que es una descamación del endometrio acompañada de sangrado que se escurre por la vagina y es el único signo externo que tienen de ciclicidad, a diferencia de otras especies. La menstruación es en realidad una rareza dentro del reino animal.

En el ovario hay primero una fase de crecimiento folicular. Cuando el folículo madura, recibe el estímulo ovulatorio, deja salir al ovocito para ser fecundado y luego se transforma en cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo crece y luego se reabsorbe cuando no hay embarazo. Cuando está creciendo, el folículo produce estradiol de modo que las concentraciones sanguíneas de estradiol van aumentando y luego cuando se forma el cuerpo lúteo aumenta la progesterona en la sangre, y estas oscilaciones de las hormonas del ovario, producen primero el crecimiento del endometrio en el útero, y luego, por acción de la progesterona, se monta una maquinaria para recibir al embrión

(continúa en pág. 2)

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCÁ,
PROFESOR TITULAR DE LA ESCUELA DE MEDICINA
Y DIRECTOR DEL CENTRO DE BIOÉTICA DE LA UC

Doctor Ventura-Juncá, me gustaría que nos indicara, desde el punto de vista ético, los requisitos para permitir el uso de un nuevo fármaco en humanos como pregunta general y concretamente por qué, según usted, el levonorgestrel no cumple con los requisitos exigidos a fármacos en cuanto a seguridad para el embrión humano.

Quiero empezar con una explicación, porque alguna gente ha dicho: ¿Qué hace un pediatra hablando de estos temas?

El problema es que los que trabajamos en el Centro de Bioética tenemos que abordar temas de muy distintas especialidades como son los problemas del inicio de la vida, de limitación de tratamiento, problemas al final de la vida y por lo tanto tenemos que interactuar con especialistas de los distintos ámbitos.

Esto es lo propio de la bioética, su carácter interdisciplinario, que exige tener una información científica consistente y por otro lado una evaluación de tipo ético también rigurosa.

El tema de la aprobación de un nuevo fármaco tiene una dimensión ética. Hay que comprobar que éste tiene un real beneficio y que es seguro para los seres humanos involucrados y más específicamente en este caso para el embrión humano antes de implantarse.

El doctor Croxatto ya explicó la diferencia de un anticonceptivo de emergencia con los anticonceptivos anovulatorios tradicionales.

No voy a repetir lo mismo que ya se ha explicado respecto a cómo medir la efectividad para disminuir los embarazos esperados.

Existen tres posibles mecanismos que pueden explicar el efecto que tiene el LNG

(continúa en pág. 3)

en caso de que éste llegue, o para producir la menstruación en caso de que no llegue.

Otro elemento importante son las hormonas gonadotróficas de la hipófisis que controlan el funcionamiento del ovario. Cuando el folículo está maduro, la hipófisis lo sabe porque las cantidades de estradiol alcanzan un nivel crítico y entonces esta glándula entrega a la sangre en forma brusca una gran cantidad de hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), que desencadena la ovulación actuando sobre el folículo maduro.

Poniendo en contexto temporal algunos de estos fenómenos, el ciclo comienza con el primer día de la menstruación; luego hay un período fértil en el cual las relaciones sexuales pueden generar embarazo, sigue la ovulación, que en un ciclo típico de 28 días ocurre en el día 14. La fecundación, si hay relación sexual en el período fértil, ocurre horas después de la ovulación, y una semana después ocurre la implantación en el útero.

Los espermatozoides se depositan en la vagina y tienen que emigrar hasta la trompa de Falopio donde se encuentra el ovocito después de la ovulación y ahí se produce la fecundación.

Cuando hay relación sexual en el período fértil, se encuentran el óvulo con los espermatozoides, se forma el cigoto que comienza a dividirse en dos células primero, después en cuatro y así sucesivamente, y esto ocurre a lo largo de tres días. Luego pasa al útero, donde su desarrollo progresivo lleva a la formación del blastocisto, el cual comienza a implantarse siete días después de ocurrida la ovulación.

En ese momento ocurre algo muy importante, y es que las células del trofoblasto del blastocisto secretan HCG, que es la hormona que pasa a la sangre materna y actúa sobre el cuerpo lúteo impidiendo su regresión, manteniendo la secreción de progesterona elevada para que no se produzca la menstruación, porque si se produce obviamente arrastrará al embrión afuera. Esta hormona HCG es la que se utiliza habitualmente para diagnosticar el embarazo en los test de orina y es la primera señal química evidente que da el embrión de su presencia a la madre.

Se ha establecido que una relación sexual única puede resultar en un embarazo solamente si tiene lugar en el día de la ovulación o en cualquiera de los cinco días que la preceden. Esto se ha establecido por distintos modos y autores, pero el trabajo de Wilcox es el más confiable. Sus datos muestran la probabilidad de embarazo después de un coito único. La relación sexual puede resultar en un embarazo solamente si tiene lugar en uno de los cinco días que preceden a la ovulación o en el mismo día de la ovulación.

Aquí hemos distinguido el embarazo químico del embarazo clínico. El embarazo químico es aquel que se detecta por la presencia de HCG en la sangre o en la orina y ese embarazo químico puede resultar en embarazo clínico. Es decir, que haya un retraso menstrual, que la mujer presente los síntomas típicos y el examen ginecológico muestre crecimiento del útero, etc. Pero hay una discrepancia en este estudio, en estos

129 embarazos. No todos los embarazos químicos resultaron en embarazos clínicos. En la mayoría de los días tabulados hay una pérdida importante. Esto significa que entre el momento en que el embrión comenzó a producir HCG, y la menstruación, no logró rescatar al cuerpo lúteo y se produjo la menstruación con pérdida del embrión y no hubo embarazo clínico.

Quiero que noten además que cuando el coito ocurre en el día de la ovulación, es más acentuado este fenómeno. Hay mucho más pérdida embrionaria en el período peri-implantacional cuando el coito ocurre en el día de la ovulación que en los días anteriores. La explicación que se ha dado es que en estas circunstancias es más frecuente que el óvulo tenga que esperar a los espermatozoides y en esta espera se deteriora. Por eso es importante que la fecundación ocurra en las primeras horas después de la ovulación. Ese deterioro del ovocito hace que no pueda generar un individuo viable más allá de la implantación.

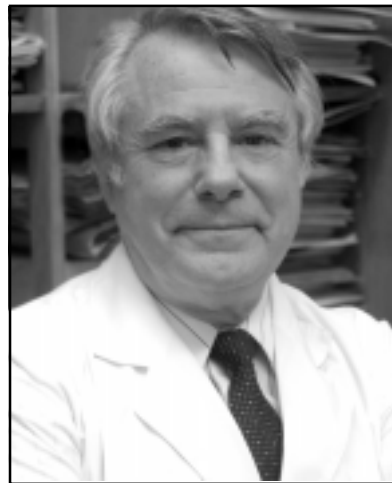
El estudio de la rata demuestra de un modo fehaciente que el levonorgestrel inhibe la ovulación en esta especie y cuando se da después de que el huevo ya está fecundado, no impide el establecimiento del embarazo, o sea, no tiene ningún efecto posterior a la fecundación.

Usé como ejemplo un ciclo menstrual tipo de 28 días. Aunque es la duración más frecuente, en realidad es escaso. La ovulación ocurre el día 14 en un ciclo de 28 días, pero ni siquiera en el 20% de todos los ciclos ocurre así. La ovulación puede ocurrir tan temprano como el día 10, o bien tan tarde como el día 22. Esta variabilidad en el día de la ovulación del ciclo hace muy difícil determinar cuándo una mujer va a ovular o cuándo ovuló. Más aún, cuando estudiamos ciclos consecutivos de la misma mujer, vemos que el día ovulatorio del ciclo siguiente difiere del ciclo anterior.

Lo menos frecuente es que no haya diferencia y lo más frecuente es que haya diferencia de uno, dos, tres o cuatro días de un ciclo al siguiente. Eso limita la asignación del día ovulatorio de un ciclo basándose en el historial de los ciclos precedentes.

Ahora voy a tratar de explicar cómo se estima la eficacia de este anticonceptivo.

Los estudios diseñados para evaluar la eficacia anticonceptiva se hacen en las clínicas que prestan este servicio, y para ello



los investigadores tienen que recoger información de las personas que vienen a solicitar la anticoncepción de emergencia.

Dos piezas fundamentales de información son: cuándo fue la fecha de su última menstruación, porque eso establece el día uno de este ciclo; y la fecha de la relación sexual; luego hay que establecer el día de la ovulación en

este ciclo recurriendo a un método indirecto que comienza por establecer la fecha probable de la próxima menstruación; luego, a eso se le resta la duración promedio de la fase lútea que es de 14 días, estableciéndose así el día presunto de ovulación y luego se cuentan los días entre la relación sexual y la ovulación. Utilizando la tabla de Wilcox, de probabilidad de embarazo en los distintos días previos a la ovulación, se le asigna a este caso un riesgo de embarazo. Pero, para establecer la fecha probable de la menstruación se usa la historia de los ciclos previos de la mujer y esto tiene un error variable porque la longitud de los ciclos varía de un ciclo a otro. Luego, presumir que la ovulación iba a ocurrir 14 días antes de este evento es otro error importante porque la variación de la fase lútea va de nueve a 16 días, pero para todas las mujeres se usa 14 días. O sea, esta estimación del día presunto de ovulación conlleva un error y por lo tanto, el riesgo de embarazo que se le asigna a este caso está dentro de un margen de error que no conocemos cuan grande es.

Así las cosas, la eficacia estimada en estos estudios varía entre 58% y 85%. Cuando se separa los casos que toman la píldora entre 96 y 120 horas después de la relación sexual, de los que la toman en las primeras 72 horas, se ve que al quinto día el porcentaje baja al 31%.

Comprobamos que en esta especie (mono), así como en la mujer y en la rata, el levonorgestrel interfiere con el proceso ovulatorio.

Estas estimaciones, aparte del error que ya expliqué, están sobreestimadas por dos razones: primero porque el estudio de Wilcox fue hecho en parejas con fertilidad probada, sanas y que estaban intentando embarazarse, por lo que representan el mayor riesgo de embarazo. ¿Qué diferencia tiene con la población que acude a solicitar la anticoncepción de emergencia? En un porcentaje alto, no se sabe si la pareja es fértil. En segundo lugar, en estudios hechos en Barcelona, se ha demostrado que un porcentaje no pequeño de estas mujeres tiene infecciones genitales, no son sanas desde el punto de vista ginecológico y además el

mayor porcentaje que llega es por falla de método, o sea, usaron condón u otro método de barrera y creen que les falló el método y cuando se examina la presencia de espermatozoides en la vagina en esos casos, hay muchos que no tienen ningún espermatozoide. Por lo tanto, el riesgo de embarazo en esta población es mucho menor que el del estudio de Wilcox. Al asignarle el riesgo establecido para la población de Wilcox, se sobreestima el número de embarazos esperados, y por lo tanto, la eficacia del método.

Mi interpretación de la literatura que conozco es que cuando se da levonorgestrel tempranamente después de la relación sexual el método interfiere con la ovulación evitando la fecundación en la mayoría de los casos. Cuando no la evita, la mujer se embaraza.

Ahora les voy a presentar «Los efectos del levonorgestrel sobre el proceso ovulatorio», estudio que hicimos en la mujer, en la rata y en el mono.

El estudio de la rata se publicó el año pasado, por lo que no voy a mostrar los datos, simplemente voy a decir que demuestran de un modo fehaciente que el levonorgestrel inhibe la ovulación en esta especie y cuando se da después de que el huevo ya está fecundado, no impide el establecimiento del embarazo, o sea, no tiene ningún efecto posterior a la fecundación.

El estudio hecho en la mujer, fase uno, quiere decir que la mujer no estaba en riesgo de embarazo, eran todas mujeres que se habían esterilizado años antes, fue un estudio controlado por placebo o sea que algunas recibieron placebo en un ciclo y droga en otro, doble ciego: ni los investigadores ni la mujer sabían cuándo recibía placebo o droga. Participaron 57 voluntarias aquí en Chile y en República Dominicana.

Cada mujer contribuyó con un ciclo placebo y un ciclo tratado con levonorgestrel, separados por un ciclo de descanso, siendo el orden aleatorio.

Las mujeres se separaron en tres grupos según el momento del ciclo menstrual en que recibieron el tratamiento.

Y eso se hizo de acuerdo con el tamaño del folículo que iba a ovular. Un grupo de mujeres recibió la droga o placebo cuando el folículo dominante tenía 12 a 14 milímetros, el otro grupo con un folículo de 15 a 17 milímetros, y el tercer grupo con 18 milímetros.

Los folículos en la mujer ovulan cuando alcanzan diámetros de 18 a 20 milímetros de modo que estos últimos representan ovulaciones inminentes. Al examinar la proporción de folículos en que no hubo ruptura folicular ecográfica en los cinco días después del tratamiento, observamos



que ésta es mayor mientras más pequeño es el folículo en el momento del tratamiento.

Entre los folículos que se rompen, hay una proporción elevada en que la ruptura folicular no está precedida del pico LH y FSH. Ésta es una disfunción ovulatoria que muy probablemente no produce un ovocito fertilizable.

Cuando examinamos la totalidad de los ciclos en que no hubo ruptura folicular o la hubo, pero el proceso ovulatorio fue disfuncional, alcanza a niveles de 90% en los grupos de 12-17 mm. y de casi 50% en el grupo de 18 mm tratados con levonorgestrel.

La inhibición de la ruptura folicular definitivamente previene la fecundación mientras que el proceso ovulatorio disfuncional tiene la potencialidad de hacerlo. Hay una diversidad de estudios en animales y también en la mujer que lo demuestran. La mayoría proviene del estudio de parejas infértiles o de reproducción asistida. La información relevante disponible aún no permite cuantificar el impacto de este factor en el efecto anticonceptivo del levonorgestrel.

Otra información extraída de la literatura, es que el levonorgestrel interfiere con la emigración de los espermatozoides desde el cuello uterino hacia la trompa de Falopio. Hay, por lo tanto, dos mecanismos que pueden prevenir la fecundación: la in-

Si la mujer tiene relación sexual en el período fértil, luego en las próximas 24 horas toma levonorgestrel, se suprime la ovulación, por lo que no puede haber fecundación ni embarazo y sobreviene la menstruación en ese ciclo.

Si la mujer tiene relación en el período fértil, ovula, se produce la fecundación y luego toma la píldora, hay implantación y embarazo, y el caso queda consignado como falla del método.

terferencia con la ovulación y la interferencia con la migración espermática.

Lo primero que hicimos en monos fue estudiar el efecto del levonorgestrel en la ovulación y el tratamiento se dio cuando el folí-

culo dominante tenía menos de 5 milímetros o bien cuando tenía más de 5 milímetros.

En los tratados con levonorgestrel se observa que, cuando el folículo tenía menos de cinco milímetros, no se produjo la ovulación en los cinco días siguientes, en cambio el tratamiento es inefectivo cuando el folículo tiene más de 5 milímetros.

En esta especie, la ovulación ocurre entre los 5 y 8 milímetros de diámetro.

Comprobamos que en esta especie, así como en la mujer y en la rata, el levonorgestrel interfiere con el proceso ovulatorio.

Nuestro próximo estudio fue ver si interfería con la implantación. Aquí hicimos seguimiento del crecimiento folicular con ecografía y cuando el folículo alcanzó el tamaño en que está próximo a ovular, se puso a la hembra en la misma jaula con el macho y luego se hizo frotis vaginal todos los días para verificar que había ocurrido la cópula. Cuando se encontraron espermatozoides, en ese mismo día los animales fueron tratados con levonorgestrel o placebo y algunos animales fueron tratados por inyección subcutánea y otros por vía oral. Se espera luego que se produzca la menstruación y cuando no se produce, se hace ecografía en el día 12 de la fase lútea. Si se encuentra saco gestacional, se repite en el día 15 y si el saco está más grande

estos animales reciben una antiprogesterina que interrumpe el embarazo. Luego el animal puede volver a entrar al estudio. Cada animal contribuyó con cuatro ciclos tratados, dos con levonorgestrel, dos con placebo en orden aleatorio. El número de hembras preñadas fue idéntico, el de hembras apareadas fue idéntico en los ciclos tratados con levonorgestrel que en los tratados con vehículo. El porcentaje de preñez fue el que tiene la colonia normalmente, por lo que este estudio, al igual que el de la rata, demuestra fehacientemente que el levonorgestrel no impide la implantación.

Mi interpretación de la literatura que conozco es que cuando se da levonorgestrel tempranamente después de la relación sexual el método interfiere con la ovulación evitando la fecundación en la mayoría de los casos. Cuando no la evita, la mujer se embaraza.

Si la mujer tiene relación sexual en el período fértil, luego en las próximas 24 horas toma levonorgestrel, se suprime la ovulación, por lo que no puede haber fecundación ni embarazo y sobreviene la menstruación en ese ciclo.

Si la mujer tiene relación en el período fértil, ovula, se produce la fecundación y luego toma la píldora, hay implantación y embarazo, y el caso queda consignado como falla del método. Con eso termino.

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCÁ,

PROFESOR TITULAR DE LA ESCUELA DE MEDICINA Y DIRECTOR DEL CENTRO DE BIOÉTICA DE LA UC

AE en disminuir los embarazos esperados después de una relación sexual potencialmente fecundante (diapositiva nº 1).

El primer mecanismo es la inhibición de la ovulación, que ya el doctor Croxatto explicó muy bien.

EL LEVONORGESTREL O «PÍLDORA DEL DÍA DESPUÉS» ¿QUÉ ES?

• **Es un anticonceptivo de emergencia utilizado para disminuir el nº de embarazos esperados después de una relación sexual «no protegida».**

• **Si se ingiere con < de 72 horas de esta relación sexual, el riesgo de embarazo disminuye en alrededor de un 85%.** (Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352:428-33)

• **Ingerido entre las 72 y 120 hrs. su efecto sería de alrededor de un 60%** (H. von Hertzen et al Post Ovulatory Methods of Fertility Regulation Lancet 2002)

DIAPOSITIVA Nº 1

El segundo mecanismo de acción del LNG AE, también lo mencionó el doctor Croxatto: se sabe que las progestinas pueden producir un espesamiento del moco cervical que impediría el ascenso de los espermatozoides. Este mecanismo es el menos estudiado. Hay dos estudios publicados, uno es el que mencionó el doctor Croxatto y otro es un estudio in vitro, el único que usó las mismas dosis de LNG AE. Los autores concluyen que este mecanismo tendría un rol marginal en el efecto anticonceptivo del levonorgestrel. Que las conclusiones de los autores sean ciertas o no, queda a discusión de los expertos, pero es lo que ellos concluyen. Los estudios in vitro no pueden tampoco ser extrapolados a in vivo.

Una vez producida la fecundación, el embrión se multiplica y desciende hasta el útero donde se implanta. Este proceso dura alrededor de siete días. El tercer mecanismo de acción del LNG AE sería la altera-

ción o impedimento de la anidación en el útero. Esto no ha sido estudiado en forma directa en humanos. Hay evidencias indirectas por estudios que han encontrado alteraciones en el endometrio después de ingerir LNG AE que serían compatibles con una alteración de la receptividad del endometrio a la anidación del embrión. Algunos investigadores las han

encontrado y otros no. Esto es una evidencia indirecta: si esta alteración del endometrio realmente es suficiente para impedir la anidación, no lo sabemos. Y eventualmente, aunque no hubiera alteraciones del endometrio, podría haber una alteración en la coordinación del proceso que ocurre desde la fecundación a la implantación. Para que se produzca la anidación tiene que haber una coordinación entre el embrión y la maduración del endometrio.

En estos siete días previos a la implantación hay un intercambio de señales entre el óvulo fecundado y el endometrio. Éstas hacen que el embrión tenga un proceso de crecimiento coordinado con la maduración del endometrio. El primer diálogo entre el



hijo y la madre es biológico y se produce en este período. Hay un momento en que el embrión está preparado para implantarse y el endometrio está preparado para recibirlo. Es lo que se llama «la ventana implantatoria». Este proceso podría descoordinarse por efectos del LNG AE.

Estos tres mecanismos de acción se encuentran mencionados

en toda la literatura y revisiones. Indudablemente, el problema de tipo ético mayor es despejar las dudas que puede haber sobre su acción anti implantatoria, que equivale a un efecto abortivo. Esta discusión ética tiene sólo relevancia para quienes reconocen que la vida comienza en la fecundación y le reconocen al ser humano pleno estatus moral y derecho a la vida desde su inicio. Creo que en esto coincidimos con el doctor Croxatto

Respondiendo a la pregunta que me fue hecha. La aprobación de este fármaco requiere que previamente se despeje toda duda sobre su efecto sobre la implantación. Si todos los investigadores han planteado el mecanismo anti implantatorio como una

hipótesis fundamentada, si se le quiere dar seguridad al embrión, se debe descartar este efecto.

Para la Food and Drugs Administration, el proceso requerido para aprobar una droga, su efectividad y seguridad, es un proceso riguroso y sistemático. Esto se fue perfeccionando después de los desastres que ocurrieron con medicamentos como la talidomida en que este proceso no se realizó adecuadamente.

En la diapositiva nº 2 ustedes pueden ver la secuencia de estudios requeridos para la aprobación de un fármaco.

Esta tabla muestra que la primera e indispensable etapa es la investigación preclínica en laboratorio o en animales. Después de que se han hecho los estudios en animales la FDA pide un informe de todos los estudios realizados en el laboratorio y en animales. Luego, con la participación de investigadores independientes, se evalúa cuál es la validez de estos estudios y si se puede pasar a los estudios en humanos que comienzan con los denominados estudio fase I, II y III. Ustedes se van a dar cuenta de que esto es extraordinariamente complejo: de 5.000 nuevos fármacos que se prueban en animales, sólo cinco pasan para ser evaluados en humanos. Y de éstos, sólo el 20% es aprobado.

Como lo explica la FDA, se trata de un proceso complicado, largo y que consume mucho tiempo.

Como lo muestra la diapositiva nº 3, esta secuencia de estudios se efectuó en lo que se refiere a la madre: se hicieron los estudios preclínicos y luego los estudios de fase I, II y III que tienen por objeto asegurar la eficacia y seguridad. En cuanto a la eficacia, está bien comprobada: disminuye los embarazos esperados en alrededor de 85%. Las observaciones que hizo el doctor Croxatto en cuanto que esta cifra puede estar sobreestimada me parecen interesantes. Pero esto es lo que dice la literatura hasta el momento.

Los efectos adversos en la madre están señalados en el diapositiva. Quiero desta-

ESTUDIOS REQUERIDOS PARA APROBACIÓN DE UN NUEVO FÁRMACO: EFICACIA Y SEGURIDAD (FDA)

	ESTUDIOS PRECLÍNICOS	FASE I	FASE II	FASE III	FDA
Años	3,5	1	2	3	2,5
Población estudiada	Laboratorio y animales	20 a 80 voluntarios sanos	100 a 300 pacientes voluntarios	1.000 a 3.000 pacientes voluntarios	Proceso de aprobación
Objetivo	Seguridad y actividad biológica	Seguridad y dosis	Efectividad y efectos secundarios	Efectividad reacciones adv. a largo plazo	
Índice de aprobación	5.000 fármacos sólo 5 pasan el test en animales	De estos 5 sólo 2 (20%) pasan los test en humanos			1 es aprobado como seguro y eficaz

DIAPOSITIVA Nº 2

car la frecuencia del sangramiento vaginal que en uno de los estudios con más pacientes fue de un 36%. Eliminando el sangramiento atribuible a la iniciación de la menstruación, esta cifra disminuye a un 16%. Este efecto adverso me hace pensar, sin ser especialista, que este fármaco produce algo en el endometrio que no es muy bueno. Los efectos a largo plazo en la madre no se conocen.

LEVONORGESTREL: EFICACIA Y SEGURIDAD PARA LA MUJER

HAY ESTUDIOS DE FASE I-II Y III

- **EFICACIA**
– Disminución de la posibilidad de embarazo en 85%
- **SEGURIDAD**
– Efectos adversos agudos bien conocidos
- Náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, vértigo, dolor abdominal, diarrea
- Sangramiento vaginal en < 7 días 36%(16%)

Efectos a largo plazo no se conocen

DIAPPOSITIVA Nº 3

Respecto al ser humano que inicia su vida, hay que partir preguntándose ¿qué nivel de seguridad exigimos para el embrión? Esto tiene mucha importancia porque si yo estoy estudiando un nuevo quimioterápico y se lo voy a dar a un paciente que está muy mal, en que han fallado todos los otros quimioterápicos, puedo saltarme algunas de las etapas anteriores y darlo en forma experimental porque el potencial beneficio está balanceado con la potencial muerte de la persona que está muy mal. A lo mejor se muere por el quimioterápico, pero el balance entre beneficio y entre daño es uno de los elementos que hay que juzgar.

La píldora no tiene ningún beneficio para el embrión. El riesgo para el embrión no es cualquier daño, es su posible eliminación. O sea estamos hablando de ningún beneficio versus un daño potencial que sería su muerte. Por eso el nivel de evidencia, de seguridad, debe ser mucho más estricto. Yo lo compararía con el nivel de seguridad que se exige cuando voluntarios sanos participan en una investigación clínica.

Es fácil comprobar en la literatura que no se cumplió la secuencia de estudios para asegurar la seguridad del embrión. No se descartó el mecanismo eventualmente anti implantatorio. La píldora fue aprobada (en 1999 en EE.UU. y en 2001 en Chile) antes de que se hicieran incluso los estudios mencionados por el doctor Croxatto en animales. En esto creo que no hay duda y me baso en parte en lo que dice el doctor Croxatto, el año 2001: «Hay pocos estudios diseñados para precisar el mecanismo de acción del levonorgestrel en la contracepción de emergencia y su modo preciso de acción permanece desconocido». Y esto es lo que dicen todas las demás revisiones.

Entonces, este fármaco se comenzó a distribuir en Chile y en otros países, sin que se hubiera garantizado y documentado la seguridad para el embrión. Y la razón es la que les dije anteriormente: en los países donde se aceptó esto, al embrión no se le reconoce un estatus moral y por lo tanto no se hacen los estudios que se habrían hecho si el embrión fuera un adulto.

O sea, si estos posibles mecanismos se hubieran planteado hipotéticamente para un fármaco en un adulto, en que uno dijera que sin tener ningún beneficio, hay una duda fundamentada de que puede producir la muerte, jamás habría sido aprobado.

¿Qué estudios publicados hay ahora? Y en esto quiero decir que tengo alguna experiencia en la aprobación de nuevos fármacos para el ámbito del recién nacido. En la unidad de recién nacidos que me tocó dirigir, participamos muy de cerca en la introducción de fármacos nuevos: surfactante, óxido nítrico, fueron introducidos a veces participando en estudios multicéntricos para probar su efectividad y seguridad en nuestra unidad. Y en ese sentido tengo cierta experiencia de la dificultad que hay para aprobar un fármaco que tiene un beneficio.

¿Qué estudios hay respecto a los mecanismos de acción de la píldora?

Hay estudios en humanos y estudios en animales, pero de ninguna manera se siguió una secuencia que estuviera orientada a garantizar con rigurosidad la seguridad para el embrión.

A los estudios en animales no me voy a referir, porque creo que el Doctor Croxatto lo hizo con mucha más propiedad, ya que es autor o coautor de ellos. Uno fue publicado el año 2003, en ratas y este otro que no se ha publicado todavía aunque está aceptado para serlo. Yo tengo una discrepancia en cuanto a dar a conocer estudios que no están publicados, no sé si es distinto lo que se hace en el ámbito de la pediatría y en el ámbito de la reproducción. En el caso nuestro, yo no puedo hablar de estudios que no están publicados porque los estudios se deben publicar para ser puestos a la discusión de los pares y para ser reflexionados. Indudablemente es complicado hablar de estudios que no están publicados, se puede hacer en un ámbito como el nuestro, pero no se pueden dar como fundamento para la aprobación de un fármaco ni para garantizar su seguridad frente a la población.

Los estudios en animales son extraordinariamente importantes. Nosotros en recién nacidos no habríamos podido avanzar nunca si no hubiéramos hecho estudios en ovejas. Pero tienen limitaciones. Y aquí me remito a citar lo que advierten los autores de los estudios del grupo del doctor Croxatto en la misma publicación: «Aunque la extrapolación de los resultados en humanos tiene considerables limitaciones, experimentos en animales a menudo dan una importante luz sobre los posibles mecanismos que operarían en humanos». Y esto es muy importante, pero lo que yo no puedo afirmar ni podría haberlo afirmado en el caso del surfactante por ejemplo es: Hay

estudios hechos en ovejas, en monos y en otros animales (como de hecho ocurrió) y como en éstos resultó efectivo y seguro, comencemos a distribuirlo, incluso gratis en todas las unidades de recién nacidos. Estoy seguro de que esto no habría sido aceptado por la Academia Americana de Pediatría y menos por la FDA. El consenso científico es que los estudios en animales no se pueden sin más ni menos extrapolar al humano, son el primer paso para empezar a hacer estudios en humanos. Y la experiencia de la Food and Drugs Administration, es que de 100 fármacos que son eficaces y seguros en animales, sólo 20 resultan ser así en humanos. Esto es importante tenerlo en cuenta para saber si están despejadas las dudas sobre el efecto anti implantatorio del levonorgestrel.

EFFECTOS DEL LNG SOBRE EL ENDOMETRIO:

- Estudios que han encontrado alteraciones:
 - Moggia en 1974
 - Landgren en 1989
 - Wang en 1998
- Estudios que no han encontrado alteraciones:
 - Durand en 2001
 - Marions en 2002

ESTUDIOS EN MUJERES

1. La ovulación podría ser inhibida hasta en alrededor de un 80%.

Los otros dos mecanismos no han sido estudiados en forma directa en humanos.

2. La acción sobre los espermatozoides sería marginal (Yeung WS y col: The effects of levonorgestrel on various sperm functions, Contraception 66 (2002) 453-457)

DIAPPOSITIVA Nº 4

Ahora, ¿qué es lo que hace normalmente el organismo que va a aprobar un fármaco? Una vez que se han completado los estudios preclínicos, se acumulan los datos y todos los experimentos y estudios que se han hecho in vitro y en animales, se escribe un report que es analizado por investigadores independientes de la especialidad, y se solicita el permiso para pasar a los trials de fase uno. Y se empieza a hacer el diseño del estudio clínico con humanos.

Ahora, ¿qué estudios hay en mujeres?

Yo creo que el doctor Croxatto dio mucha evidencia reciente, que antes no existía, respecto de que la ovulación podía ser inhibida por el LNG. Los estudios publicados dan cifras variables según los días previos a la ovulación en que se administra el fármaco.

Los otros dos mecanismos no han sido estudiados en forma directa en humanos. Ya les comenté de un trabajo sobre la acción del LNG sobre los espermatozoides,

que según su autor sería marginal. Yo estoy mirando el problema desde afuera. Yo tengo que escuchar a todos los investigadores en el tema, puede que haya uno que diga: «mire, lo que dice este señor que el efecto es marginal, no es válido», bueno, pero ésa es una cosa en la que se tienen que poner de acuerdo los investigadores y dar una opinión que no sea sólo de consenso sino fundamentada.

La diapositiva nº 4 muestra lo que citan las diversas revisiones de estudios publicados sobre el tema, en cuanto a los efectos del LNG sobre el endometrio. Es posible que haya más estudios aún no publicados. Hay tres estudios que encontraron alteraciones y hay otros estudios que no han encontrado alteraciones. Por declaraciones en la prensa entiendo que hay otros estudios aún no publicados que tampoco han encontrado alteraciones.

Las conclusiones preliminares están en la diapositiva nº 5: hay que evaluar los estudios en animales. Debería hacerse una evaluación de todo lo que hay en estudios en animales y de ahí tratar de sacar una conclusión. No extrapolar los resultados a humanos en forma simple. Evaluar la evidencia indirecta de un posible efecto anti implantatorio.

Lo que se ha estudiado en la literatura es que estadísticamente el efecto del levonorgestrel en disminuir el número de embarazos no puede ser explicable por el solo efecto antiovulatorio. Yo sé que esto también es discutido, pero es al menos lo que dicen dos autores y lo que resulta de la apreciación de cualquier persona que sabe estadística de los resultados de los estudios con varios cientos de mujeres.

CONCLUSIONES PRELIMINARES

- Evaluar los estudios en animales.
- No extrapolar los resultados a humanos.
- Evidencia indirecta de un posible efecto anti implantatorio:

– Estadísticamente el efecto del LNG no es explicable por el solo efecto anti ovulatorio (Trussel 1999 y Hapangama y Glasier 2001).

– Las alteraciones del endometrio no parecen dilucidadas.

Informar a la opinión pública que la seguridad para el embrión no está documentada con estudios concluyentes en humanos.

DIAPPOSITIVA Nº 5

Las alteraciones del endometrio, por lo que he leído y después lo puedo documentar más, no parecen dilucidadas. Y a mí me parece importante informar a la opinión pública que la seguridad para el embrión no está documentada con estudios concluyentes en humanos.



DEBATE

DOCTOR CARLOS VIO

Yo quiero sugerir a los panelistas como moción de orden para avanzar en el debate que en esta segunda ronda hagamos una intervención más precisa, y yo dejaría fuera por el momento la actitud de las autoridades de salud pública al tomar una decisión el año 2001 cuando vemos que los resultados más concluyentes sobre el mecanismo de acción están apareciendo posteriormente a eso. Yo prefiero que nos concentremos en el mecanismo de acción propiamente tal, que es en lo que podemos avanzar. Doctor Croxatto, le ofrezco la palabra si quiere hacer algún comentario adicional, en particular de la presentación del doctor Ventura.

DOCTOR HORACIO CROXATTO

Bueno, no escuché ningún dato nuevo en lo biológico. Sigo escuchando que se manejan las mismas hipótesis y teorías de hace años atrás, que se han ido repitiendo publicación tras publicación y que los fabricantes las han incluido en los informativos de los productos que venden.

A mí me parece que la información biológica que yo presenté es muy clara, muy definitiva, no tengo ninguna duda de la aplicabilidad de los estudios que presenté en animales, a la mujer. Es verdad que en biología todo es posible, todo tiene excepciones, pero conocemos bien, hasta donde hemos podido, la biología de este mono. Ayer se presentó una tesis en la Facultad de Ciencias Biológicas hecha en hembras preñadas y en los fetos de *Cebus Apella* y se hizo una comparación con la especie humana y se concluyó que son perfectamente comparables. Se puede predicar y sembrar dudas base a cosas que son posibles, teóricas, que a lo mejor podrían ocurrir. También se puede fundamentar una postura en publicaciones escogidas con un cierto sesgo. Por ejemplo, el estudio del efecto del levonorgestrel sobre los espermatozoides in vitro muestra que no tiene ningún efecto in vitro pero no dice qué es lo que pasa in vivo. In vivo el levonorgestrel no actúa directamente sobre el espermatozoide, pero sí modifica las funciones del tracto genital y sus secreciones. Y es eso lo que afecta a los espermatozoides. Ese mecanismo no se puede ver in vitro obviamente. Eso es predecible. Con respecto a las cuestiones de seguridad, como dijo el doctor Ventura, el levonorgestrel es seguro para la madre, pasó todas las pruebas incluyendo las de embriotoxicidad, genotoxicidad, mutagenicidad, de modo que pensar que le hace algo al embrión humano, que no se lo hace al embrión de los roedores, aunque todo es posible en biología, carece de fundamento.

Por último, me gustaría saber ¿qué droga ha cumplido con todos los requisitos propuestos por el doctor Ventura, de todas las que se usan habitualmente en obstetricia, ginecología o en cualquier especialidad de medicina? ¿Quién ha probado que la aspirina o cualquier otra droga no tiene efectos sobre el embrión humano?

Me parece que esa exigencia, si a lo mejor concuerda con los principios de la bioética, no concuerda con los principios del sentido común.

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCA

Yo quisiera decir que hay cosas en que no hay ninguna duda entre los investigadores. La posibilidad de que afecte a la implantación no es una invención de los bioéticos. Eso quiero dejarlo claro. Es lo que plantearon todos los investigadores cuando se empezó a estudiar este fármaco. Cuando se empezó a estudiar la aspirina nadie planteó que pudiera afectar la implantación del embrión. Nadie ha probado que no lo haga, pero es una duda sin fundamento. En el caso de este fármaco, la única manera de explicar su efectividad en disminuir los embarazos esperados es impidiendo la ovulación, la fertilización o la implantación. No puede ser una cosa mágica.

La otra cosa que le pediría también a los investigadores, es que ojalá se pusieran de acuerdo. Están las conclusiones del último trabajo publicado en relación a las alteraciones del endometrio y las conclusiones que saca el autor.

Los que no somos expertos en el tema, es cierto, leemos la literatura y hay algunos que dicen que este efecto sobre el endometrio estaría descartado, pero el investigador G. Ugocsai dice todo lo contrario. A lo mejor está equivocado, pero alguna base tendrá para concluir lo siguiente:

«Los resultados revelaron marcados cambios en el endometrio tanto en las fases proliferativas y secretorias del ciclo». Las alteraciones detectadas corresponden a resultados documentadas previamente en animales y en humanos.

Y después dice: «Es muy posible que estos cambios sean responsables de una parte importante del efecto anticonceptivo del LNG (él llama efecto anticonceptivo al efecto anti implantatorio, al efecto abortivo)». A lo mejor este investigador sacó conclusiones apresuradas pero lo publicó en una revista científica con comité editorial.

Entonces, yo me pregunto, afirmar que todos están de acuerdo, que el mecanismo implantatorio está descartado, yo por lo menos no puedo hacerlo, no por una duda general, por una duda vaga o por una duda

«bioética», sino por lo que leo publicado.

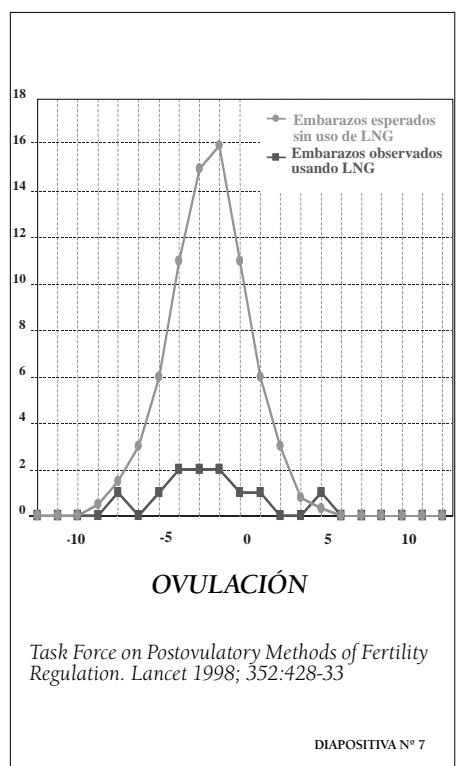
Ahora quiero profundizar las razones estadísticas que en los estudios en mujeres hacen difícil descartar el efecto sobre la implantación.

EMBARAZOS ESPERADOS Y OBSERVADOS SEGÚN EL INTERVALO ENTRE OVULACIÓN Y RELACIÓN SEXUAL EN 975 MUJERES ESTUDIADAS

	TOTAL 975 Mujeres	2-5 d antes ov. 452 M	Día ovul.± 1 d. 244 M	>1d. post ovulación 279 M
Embarazos esperados	75	38	33	4
Embarazos con LNG	11	6	4	1
% dismin	85%	84%	88%	75%

Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352:428-33
DIAPOSITIVA Nº 6

Dos de los investigadores más importantes que trabajan en este campo -Helena von Hertzen y Paul EA Van Look- afirman que «una droga que actúa solamente en la fase folicular, nada más que interfiriendo con la maduración del ovocito, bloqueando la ovulación, sería efectiva en prevenir los embarazos que resultan de una relación sexual en la fase preovulatoria, si el tratamiento ha sido iniciado también en la fase preovulatoria». Pero el levonorgestrel es efectivo incluso cuando es ingerido muy cerca de la ovulación, cuando ésta ya no puede ser inhibida. Es lo que muestran las diapositivas nº 6 y nº 7



En este importante estudio que se hizo con 975 mujeres, los embarazos esperados disminuyeron de 75 a 11 en total, con un 85% de efectividad. Cuando la relación sexual ocurrió entre 5 y 2 días antes de la ovulación, los embarazos disminuyeron de 38 a 6, con un 84% de efectividad. Cuando la relación sexual ocurrió el día de la ovulación o un día antes, en que la ovulación no puede ser inhibida, los embarazos esperados disminuyeron de 33 a 4; y cuando la relación sexual ocurrió un día después de la ovulación esperada, los embarazos disminuyeron de 4 a 1.

Si observamos la diapositiva nº 7, que muestra la curva de los embarazos esperados en relación a los observados en las mujeres que tomaron LNG, podemos apreciar que si este fármaco inhibiera sólo la ovulación, la curva debería acercarse a la de los embarazos esperados cuando la relación sexual ocurrió el día antes de la ovulación o después. Esto se lo escribí a quienes hicieron este estudio y me dijeron lo mismo que dijo el doctor Croxatto: la ovulación calculada por el dato anamnésico del ciclo menstrual es poco confiable y puede tener una variabilidad de 2 a 4 días. Los que saben estadística conocen que si tenemos 975 mujeres participando en el estudio no podemos pensar que la ovulación sola se atrasó o adelantó. La inseguridad de la ovulación esperada es menor cuando el número es grande. Hay un grado de inseguridad, pero sería arbitrario decir que todos los embarazos fueron prevenidos porque la relación sexual ocurrió siempre antes de la ovulación. Es arbitrario afirmar que ésta siempre varió en el sentido de atrasarse. Es necesario, por lo tanto, pensar que están presentes uno de los otros dos mecanismos de acción del LNG: la inhibición de los espermatozoides por espesamiento del moco cervical o una acción anti implantatoria.

Sería arbitrario atribuir el efecto del LNG sólo al mecanismo anti ovulatorio o anti fertilización (efecto sobre los espermatozoides).

No cabe duda de que mientras más demora haya en tomar el levonorgestrel después de una relación sexual potencialmente fecundante, más posibilidades hay de que se haya producido la ovulación y la fecundación. Y menos posibilidades de que los mecanismos de acción involucrados sean la inhibición de la ovulación y de la fertilización.

Como se ve en la diapositiva nº 8, cuando la demora en tomar el fármaco es de uno a tres días, los embarazos esperados descendieron de 195 a 36 con un porcentaje de efectividad de un 82%. Y cuando se tomó entre el cuarto y quinto día después de la relación sexual, los embarazos esperados bajaron de 21 y ocho y el porcentaje de disminución o efectividad fue de 62%. Creo que es razonable pensar que si el fármaco se tomó cuatro o cinco días después de la



relación sexual, haya ocurrido la ovulación y la fecundación y que el mecanismo involucrado es impedir la implantación.

**EFICACIA DEL
LEVONORGESTREL
INGERIDO HASTA EL 5º DÍA
¿ES EXPLICABLE POR LA
SOLA INHIBICIÓN DE
LA OVULACIÓN?**

H. von Hertzen et al: *Post Ovulatory Methods of Fertility Regulation Lancet* 360; 1803 Dec. 2002

Intervalo entre relación sexual e ingesta fármaco	1 a 3 días 2.381 m	4 a 5 días 314 m
Embarazos esperados	195	21
Embarazos observados	36	8
% de disminución	82 %	62 %

DIAPOSITIVA Nº 8

La información que se debe dar a quien piense tomar la píldora debe ser completa y considerar la duda razonable de que puede haber una acción anti implantatoria. No afirmo esto basado en lo que dicen los folletos de los fármacos que advierten sobre este efecto. Pero sí considero la de la FDA, que revisa acuciosamente la información antes de darla a conocer a la población. Recientemente, el 7 de mayo de 2004, la FDA rechazó que el fármaco se diera sin receta médica y en una parte que se llama preguntas y respuestas a la población, dice: «El plan B, (levonorgestrel) o el postinor, funciona como anticonceptivo y actúa primariamente evitando la ovulación, puede prevenir la unión del espermio con el óvulo y si la fertilización ocurre, el plan B (levonorgestrel) puede prevenir que el óvulo fecundado se implante en el útero». De tal manera que yo, como no experto en el tema, tengo que aplicar los criterios generales que tiene todo científico para evaluar la evidencia que aportan los estudios. Y, también en la información que da una institución que me parece altamente confiable como es la FDA y que es la que evalúa todos estos estudios.

PROFESOR ALEJANDRO SILVA,
FACULTAD DE DERECHO

A mí me tocó intervenir en la redacción del proyecto en la Comisión Ortúzar de la actual conducción política del Estado.

Allí aparece que el Estado se toma la obligación de proteger la vida del que está por nacer.

Esta obligación que se entrega al ordenamiento jurídico, a la sociedad toda, hoy día en derecho nos coloca a todos los gobernados, a todos los integrantes de la sociedad política en la necesidad de ser activos, dinámicos, no pasivos, en la defensa

de la vida del que está por nacer.

El debate que se desarrolla aquí, desde el punto de vista científico, tiene que estar basado en ese telón de fondo. Aquí hay una obligación activa de la Constitución impuesta por la Constitución a todos nosotros, de que protejamos la vida del que está por nacer. Para que la Constitución hubiera tomado esa decisión es justamente para impedir toda actuación dudosa o pasiva en relación a esa obligación.

Voy a poner el ejemplo de lo distintos que son frente a la Constitución problemas a su vez de naturaleza diversa. Por ejemplo, yo en el debate de la Constitución que se desarrolló en la Comisión Ortúzar fui un vigoroso contrario al divorcio, pero entendí perfectamente que no se impusiera como obligación constitucional la prohibición del divorcio, porque hay una diferencia esencial entre el debate sobre el divorcio y el debate que estamos aquí desarrollando. En este debate el telón de fondo es un asunto científico que se relaciona con el hombre como cuerpo físico, fisiológico en relación al movimiento de su personalidad, siento yo decirlo pero parece que es cierto, de su personalidad animal. Mientras tanto que en el divorcio hay argumentos contrarios o favorables desde el punto de vista de la racionalidad.

En las maravillosas explicaciones que hemos escuchado, en ningún momento, como no podía menos de suceder, se ha tratado por ejemplo de recordar la parte psicológica de los intervinientes, porque los resultados no van a depender desde el punto de vista científico de las características personales, porque desde el punto de vista de la naturaleza, cualquiera que sea el hombre o persona, son iguales sus características, mientras que si pasamos de lo físico fisiológico a lo puramente racional, entonces la personalidad está proyectándose en todo momento en un proceso de racionalidad, mientras que en un proceso de ovulación o fecundación, no está actuando la racionalidad. Muchas veces la persona, la mujer que quiere, puede sufrir las consecuencias y ella no tiene nada que hacer en cuanto a la forma que se produzca.

Eso es lo que yo quisiera que consideraran. Para que un elemento en este orden de asunto en que estamos sea totalmente concordante con la opinión de la comisión, tiene que ser manifiesto lo que se está recomendando tomar, corresponde a los efectos de un vaso de agua. Porque claro, si el vaso de agua no produce ningún efecto en el proceso de la fecundación ¿hay la seguridad de que sea un vaso de agua? Porque la obligación de la Constitución es proteger los derechos del que está por nacer. O tener una actitud activa, y se tiene que tener la certeza de que no va a producir ningún efecto. Este interesante debate está demostrando que el asunto no es tan así. Yo sin ser científico les digo: no puede dentro de la Constitución darse lugar a tomar un documento en que no hay la certeza abso-

luta de que es un vaso de agua para los efectos de cumplir con la obligación de la Constitución, de defender la vida del que está por nacer. Eso es lo que tenemos que hacer. Eso es lo que yo quiero, desde un punto de vista distinto al científico, tomar en cuenta para considerar este debate.

PROFESOR MANUEL SANTOS,
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

A mi juicio, el tema clave es la información. El cómo se entrega la información. Queda clara la posición del doctor Ventura y del doctor Croxatto, de que no está demostrado el efecto abortivo ni no abortivo en los seres humanos. Los resultados del doctor Croxatto, que son muy elegantes y precisos, muestran que el levonorgestrel no es abortivo en una especie de mono. Qué tengo que decir: estuve estudiando cuán distinto es el hombre del mono y resulta que éste es uno de los monos más distintos del hombre, porque es un mono que tiene cola y nosotros perdimos la cola en la evolución hace mucho tiempo, de modo que no se puede extrapolar ningún resultado hecho en una especie al hombre, y el mejor ejemplo es la talidomida. Hice una revisión completa y la talidomida se probó en todos los animales, incluso en especies de monos y en algunos no produjo absolutamente nada y por eso en la época de los 60 se empezó a dar a todas las mujeres en los embarazos en Europa, hasta que empezaron a nacer niños con defectos en los brazos. Y se probó que la droga era tóxica sólo en los seres humanos y ni siquiera en los monos que están tan cercanos.

Entonces yo encuentro peligroso afirmar que el levonorgestrel no es abortivo porque en monos se ha probado que no sea abortivo. Yo creo que el Cardenal, sin ser ningún científico, dio la clave en su homilía. En la Carta él plantea que hay dudas sobre el efecto abortivo. Él no dice que sea abortivo y en mi opinión personal, creo que también es un error de estos grupos que se abanderizan diciendo que está demostrado que el efecto de la droga en los seres humanos es abortivo. Eso no es así, como lo ha demostrado la presentación. Yo creo que hay una duda y como plantea muy bien el Cardenal en su carta, frente a la duda uno debe abstenerse.

DOCTOR HORACIO CROXATTO

Yo ya dije que en biología hay muchas excepciones, pero no podemos usar las excepciones para sacar reglas de ellas. La regla es que son extrapolables. Lo excepcional es que no lo sean.

DOCTOR CLAUDIO BARROS,
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Yo tengo una inquietud que la he tenido siempre, con respecto al trabajo de Kessler (sobre el efecto del levonorgestrel sobre los

espermatozoides). En general en ciencias nosotros publicamos nuestros trabajos y para nosotros la alegría de que el trabajo haya sido aceptado es cuando una persona de otra parte del mundo confirma nuestros trabajos. Estamos en un terreno sólido, firme y pueden seguir los trabajos adelante. Sin embargo, en el trabajo de Kessler no veo que haya otro. Es el que se cita en todas partes como el indicador de que la fecundación estaría siendo inhibida como una conclusión. Sin embargo, ellos mismos dicen que la droga, para ser efectiva, se demora siete horas antes de llegar a serlo. De manera que a mí me asalta una duda razonable y no falta de sentido común, de pensar que si esos espermatozoides están ya en el tracto de la señora y si esos espermatozoides se están moviendo, aunque me pueden decir que éstos no son la fecundación, estemos de acuerdo con eso pero puede haber espermatozoides que vienen de atrás y si la droga se demora siete horas en bloquear el paso a nivel del moco cervical, entonces a mí me asiste la duda razonable de que hubo siete horas en que pudieron pasar espermatozoides y que pudieron fecundar, de manera que también me asalta la duda razonable de que si el efecto importante no se deba a fallas en fecundación sino que se deba sencillamente, a lo mejor, y no estoy haciendo una afirmación, estoy planteando la posibilidad de que pudieran haberse fecundado y no implantado.

Quiero hacer también una aclaración aquí a la audiencia: la Organización Mundial de la Salud, acepta que aborto es una vez que se haya implantado el embrión en el útero. Cualquier daño que uno le haga al embrión antes de que se implante no se considera aborto. Ahora, a mí como biólogo y como católico, aunque no se haya implantado, si estamos actuando contra ese embrión, es un mecanismo abortivo aunque no vaya con la descripción de la Organización Mundial de la Salud.

DOCTORA SOFÍA SALAS,
FACULTAD DE MEDICINA

Una pregunta para el doctor Ventura: la duda razonable que usted menciona ¿no sería también compartida con otros métodos anticonceptivos? Por ejemplo, dispositivos intrauterinos, anovulatorios cuando se produce el escape anovulatorio, e incluso yendo más lejos, en mujeres que usan métodos naturales al usar los extremos de las vías fértiles ¿no habría también la posibilidad de pérdida embrionaria como en los datos que mostró el doctor Croxatto en que hay una diferencia importante con respecto a embarazos químicos y biológicos?

Y una pregunta para el doctor Croxatto: Si en el ciclo normal menstrual de 28 días hay un coito en el día diez, no protegido, la mujer ovula el día 14, se fecundaría el día 15, ¿no es acaso cierto que el levonorgestrel administrado el día 16 no tiene fertilidad aún cuando se estaría utilizando en el periodo implantacionario?



DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCA

El asunto de los métodos naturales yo creo que es una cosa totalmente distinta. Hay que distinguir lo que es el uso de una droga que induce directamente a un aborto, no digo que esté probado, pero que podría inducirlo, con un efecto colateral que tampoco está científicamente probado que sea así, según lo que aquí podría opinar otra gente de la sala, pero es distinto lo que es un aborto espontáneo de lo que es un aborto inducido.

Respecto a otros métodos anticonceptivos que están en uso actualmente, yo no he estudiado el tema. La información que tengo -yo aquí preferiría darle la palabra a otros ginecólogos, obstetras o al mismo doctor Croxatto- es que creo que en el caso de la «T» de cobre, han aparecido estudios recientes que indicarían que podría haber un efecto anti implantatorio. Pero de lo que no he estudiado no me gusta hablar.

DOCTOR HORACIO CROXATTO

Hay un estudio hecho con noretindrona, que es una progestina cuya estructura química es muy semejante a la del levonorgestrel y tiene un perfil farmacológico muy comparable siendo la noretindrona un poco menos potente para inhibir la ovulación que el levonorgestrel. En este estudio, se administró noretindrona en los días 19 a 22 del ciclo tipo de 28 días. Precisamente con la intención de usarlo como un anticonceptivo tardío en el ciclo, que se pudiera usar una vez al mes. Una vez al mes, la mujer tomaría en los días 19 a 22 esta droga para eliminar la implantación si es que había alguna. El índice de Pearl, de ese estudio es de ¿87,7%? ¿sí? Lo cual significa que no tiene ningún efecto este anticonceptivo usado de ese modo. O sea, en ese período, no hace nada. Ese estudio se extendió posteriormente anticipando la administración de la droga, hacia el período periovulatorio y en esas circunstancias el índice de Pearl cambió a 46,3%, lo cual significa que es efectivo en el período de la ovulación, pero no en el período de la implantación.

Respecto de la seguridad del levonorgestrel, es la hormona anticonceptiva que más se ha usado en la historia de la humanidad y sobre el cual hay mayor información respecto a su toxicidad, efectos colaterales en la mujer y ha sido declarado el más seguro de todos. O sea, que no hay ninguna duda respecto a eso.

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCA

Hay un aspecto que me preocupa de lo que hemos discutido. En el ámbito científico en que me muevo, en el ámbito de la neonatología, nunca se ha considerado una droga aprobada en base a estudios en animales. Son el prerrequisito indispensable para iniciar estudios en humanos. Respecto al le-

vonorgestrel, creo que el aporte que ha hecho el doctor Croxatto con sus dos estudios preclínicos en que analizó directamente el efecto de la implantación, es muy importantes, pero eso no se ha hecho en humanos, creo que no se va a poder hacer nunca por razones éticas, al menos desde el punto de vista nuestro. Pero eso no implica que los estudios que se hicieron en animales sean concluyentes para humanos.

DOCTOR HORACIO CROXATTO

Primero, sobre el trabajo de Kesseru. Éste demostró que levonorgestrel cambia el moco cervical de modo que le hace muy difícil a los espermatozoides nadar a través de este fluido que se hace tan espeso. Eso ha sido confirmado en numerosos estudios con levonorgestrel por nosotros mismos, por otro estudio de República Dominicana y varios estudios europeos. El mérito que tuvo el trabajo que hizo Kesseru es que pudo examinar la condición de los espermatozoides más allá del moco cervical, en la cavidad uterina. Nadie sostiene que ése es el mecanismo único de acción de esta droga. En ciertas circunstancias, cuando los espermatozoides tienen que esperar por días que se produzca la ovulación, no hay ninguna duda de que ese mecanismo es operativo. Si la ovulación y el coito son simultáneos, ese mecanismo no va a ser operativo.

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCA

Me parece que lo que plantea el doctor Croxatto es muy importante: se hicieron las pruebas de seguridad en relación a la madre, pero en relación a la seguridad del embrión, la FDA no lo consideró para aprobar el fármaco. Y creo haberlo probado. Lo pueden certificar ustedes. La FDA no se preocupó de la seguridad del embrión. Si hay algo en que no hay dudas es eso.

DOCTOR HORACIO CROXATTO

Contesto a eso que sí hizo las pruebas de seguridad sobre el embrión usando los métodos aprobados en animales. No lo ha hecho en la especie humana, ni para el levonorgestrel ni para ninguna droga. No sabemos si los antibióticos que usamos y todas las demás drogas afectan al embrión preimplantacional, ni lo vamos a saber. ¡Usen el sentido común también!

PROFESOR JAIME DONOSO, DECANO DE LA FACULTAD DE ARTES

Yo quiero recalcar esto de decano de la Facultad de Artes, no por el hecho de ser decano, sino por el hecho del arte, porque de alguna manera me voy a arrogar un derecho que nadie me ha concedido ya que en el tema de las humanidades y de las artes nadie ha dicho una sola palabra. Esto

es bastante entendible por la razón que de las exposiciones e intervenciones hemos asistido a un despliegue de conocimiento ante lo cual uno debe declarar la ignorancia más supina. Entonces, yo lo único que quisiera decir, que si bien el doctor Vio dijo que en lo posible no hubiera una opinión personal sino que haya preguntas a los panelistas o expositores, voy a usar un subterfugio y voy a hacer un comentario que entiéndase como pregunta a los dos panelistas.

Lo que más me llama la atención es que la verdad, de todo lo escuchado, de las exposiciones del doctor Ventura-Junca y del doctor Croxatto, jamás escuché la expresión «ciento por ciento». Escuchamos la palabra «probable» en todas las exposiciones, lo que probablemente en este ámbito es lo más atinado. Entonces si yo hubiera visto ciento por ciento, seguro me habría ido con una cosa para la casa, bastante tranquilo. Pero la verdad es que no. No es así y tal vez no pudiera ser así.

Yo voy a retrotraer, y con esto voy terminando, el ejemplo del vaso de agua, del profesor Silva Bascuñán, que me hizo mucha impresión. Es decir, frente a estas cosas, recordando las encíclicas Razón y Fe, es muy difícil llegar a una conciliación absoluta y, por lo tanto, si uno puede sacar alguna conclusión de esto, creo que a pesar del brillo de las exposiciones, no podemos decir en este caso: ni abortivo, ni no abortivo.

Frente a eso, prefiero retrotraer toda esta discusión, por lo menos en mi caso, retrotraerla al comienzo y ese comienzo significa en definitiva que todo esto se va a plantear en un asunto de ética y la ética, si bien hay normas colectivas de conducta, en gran medida depende de una posición personal al respecto.

No sé si esto se entenderá como una pregunta.

DOCTOR HORACIO CROXATTO

Contestando a la no pregunta, lo que yo quisiera pedirles es que no salgan de aquí repitiendo las mismas cosas que ya han sido superadas por la nueva información. Durante mucho tiempo la hipótesis favorita es que impedía la implantación y eso se repitió hasta el cansancio; pero nunca hubo evidencia de eso, siempre fue una hipótesis y en este momento la única evidencia que hay es que no lo hace. Y mi pedido es que no repitan cosas que no tienen sustento, por mucho que se haya escrito y la hayan escrito autoridades como la OMS, la FDA, la doctora Glasier, quien sea. Son hipótesis repetidas muchas veces. Pero eso es lo que son. No las repitan como verdades inequívocas.

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCA

Sí. Yo quiero decir dos cosas: yo creo que hay dudas fundamentadas y dudas no fundamentadas y hay hipótesis fundamentadas

e hipótesis no fundamentadas. Sería absurdo que la FDA dijera: La aspirina produce esto y posiblemente afecta a la implantación, o que este remedio para la hipertensión baja la presión, etc, etc, baja la implantación, eso nunca lo he visto hacer. De manera que no me parece lícito comparar otros medicamentos con un medicamento en que la hipótesis de que afecta la implantación es una hipótesis fundamentada. ¿Por qué? Porque hay que tener alguna explicación de la disminución del número de los embarazos cuando el levonorgestrel y el coito se producen en el momento de la ovulación. Y para eso, no hay una explicación. Alguien podrá decir: a lo mejor es el efecto sobre los espermatozoides, a lo mejor es impidiendo la implantación. Esa es la primera cosa.

Segundo: el aporte que ha hecho el doctor Croxatto me parece muy importante, pero creo que no es lícito extrapolar esos datos a humanos. Y por otro lado, la opinión de los expertos, aunque sean Premio Nobel, no es base para evidencias científicas ni para evidencias concluyentes. Eso está bien precisado en los niveles de evidencia que se exige en medicina y que le enseñamos a nuestros estudiantes de medicina.

Y la otra cosa que le diría al doctor Croxatto: no nos pida a nosotros, que no somos expertos, que no tengamos dudas, cuando hay investigadores que piensan que todavía no está descartado el mecanismo de la implantación, cuando hay investigadores que creen que puede ser muy importante, cuando la FDA dice que es uno de los posibles efectos mecanismos de acción del levonorgestrel, no nos pida que salgamos sin duda.

DOCTORA MARÍA ELENA ORTIZ, INVESTIGADORA ASOCIADA, FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

En relación a la posibilidad de extrapolar o no extrapolar los resultados de los estudios en mono a la mujer, quiero decir que si es desde el punto de vista evolutivo, la mona Cebus Apella es un mono del nuevo mundo que está más distante de los monos del viejo mundo. Sin embargo, si uno compara los procesos reproductivos como el ciclo menstrual y las primeras etapas de la gestación, esos procesos se dan en un curso temporal idéntico que en la mujer. Por otra parte, tenemos evidencia que drogas, que tienen un efecto conocido en la mujer, funcionan exactamente igual en la mona, incluso en las mismas dosis.

Por otra parte, debo decir que así sí deben ser extrapolables, pero no tengo ninguna evidencia que permita decir que los resultados no pueden ser extrapolables, y que si se hiciera este estudio en la mujer no daría los mismos resultados. La gracia mayor de este estudio es que en la misma especie en la que se mostró un efecto del levonorgestrel sobre la ovula-



ción –bloqueó o retardó– lo hizo del mismo modo como lo hace en la mujer. En la misma especie donde hizo eso, después se demostró que la misma dosis no afecta la implantación, ya que los resultados del grupo control no sólo fueron parecidos sino idénticos a los del grupo tratado con levonorgestrel.

PROFESOR FERNANDO LÓPEZ,
FACULTAD DE QUÍMICA

Soy el Jefe de Carrera de Química y Farmacia, y participo como asesor en representación de la universidad frente al ISP, en lo que se dice la «Autorización de medicamentos nuevos». Resulta que la leyenda que la FDA señala en su último punto respecto al eventual efecto de levonorgestrel, esa lectura aparece sin ser cambiada desde el año 1999 en que fue aprobado el producto en un plan del año 98, porque ellos tienen dos planes. Respecto de la condición de venta y el uso que se le está dando en nuestro país, por supuesto no lo comparto. El producto no puede ser utilizado después de las 72 horas y aquí también se señaló que tiene efecto, pero yo les recuerdo que como un derivado progestágeno esa sustancia puede también eventualmente preservar el emba-

razo, más que ser un abortivo si se administra después de las 72 horas.

DOCTORA MARÍA ELENA ORTIZ,
INVESTIGADORA ASOCIADA,
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Respecto al posible efecto sobre el endometrio, yo quisiera insistir –eso sí que es seguro el ciento por ciento– en que no hay ningún estudio publicado que muestre que el levonorgestrel, administrado como anticonceptivo de emergencia, afecta algún parámetro del endometrio. Los estudios que muestran algún efecto sobre el endometrio son estudios de anticonceptivos de emergencia que no son el levonorgestrel; son el Yuspe, que es la combinación de estradiol más levonorgestrel o de levonorgestrel administrado en dosis mucho mayores que la que se administra cuando se da como anticonceptivo de emergencia, y por muchos más días.

El trabajo que mostró el doctor Ventura es uno de los trabajos en que se da el levonorgestrel por 4 días seguidos y ahí se mostró un efecto sobre la estructura mirada con microscopio de barrido. De los otros no hay ni uno publicado que muestre algún efecto en el endometrio.

PROFESOR WALDO ROMO,
FACULTAD DE TEOLOGÍA

Quiero ser bien breve pero voy a hacer una comparación: cuando vino lo dramático de sacerdotes de la pedofilia recuerdo que nuestro Cardenal dijo en ese momento que nos ateníamos a lo que nos decían los expertos y por lo tanto, a un sacerdote lo mandamos a otro lado, pensando que había sanación de esto. Hoy día, con la información que nos dan los investigadores, tenemos que atenarnos al juicio de ellos y nos dicen que no hay cura para esa enfermedad. Evolucionó la información en un plazo de diez años.

Lo que estoy escuchando aquí es que el argumento del doctor Croxatto, dice: no salgan de aquí repitiendo cosas que se decían antes sino lo que está ocurriendo ahora. Las investigaciones últimas. Él es pionero en esto, y los investigadores que están con él. Pero lo que yo quiero es unir lo que el dice con lo que manifiesta el doctor Ventura-Juncá. ¿En qué sentido? Si es pionera esa investigación, me pregunto si ha pasado a la segunda o tercera fase como para poder recomendar una política a un estado que todavía no tiene la evidencia científica, aunque las investigaciones de 2003 y no las de 2001 vayan diciendo otra cosa. A lo mejor en diez años más, en virtud de los estudios que ha hecho el doctor Croxatto y los otros, la FDA podrá decir «y no tiene efecto implantatorio»,

pero hoy día me parece difícil poderlo decir si no ha pasado a la fase siguiente en humanos.

DOCTOR PATRICIO VENTURA-JUNCA

Hay dos cosas que tengo que decirles: lo que decía la doctora Ortiz, respecto a que no hay estudios en el endometrio, voy a leer textualmente lo que dice en una de las revisiones del doctor Croxatto: «Wang y colaboradores comparó los efectos de 0,75 miligramos de levonorgestrel dados dos veces y estudió los efectos en el endometrio y dice: «Y la conclusión fue que factores que se cree que son críticos para la implantación, como la integrinas, los receptores de esteroides, los inhibidores de leucemia y otros, cambiaron en forma sensible de manera que es muy posible que se cambiara la receptividad del endometrio».

Y la otra cosa que me parece indispensable como médico que he tenido la posibilidad de ser pionero en el ámbito de la neonatología, nunca he visto un fármaco aprobado que se fundamente en la sola extrapolación de estudios en animales. Ésa es una norma general entre el ámbito de los clínicos, por muy importante que sean, los estudios en animales no bastan y me parece que eso debería quedar absolutamente claro.

