



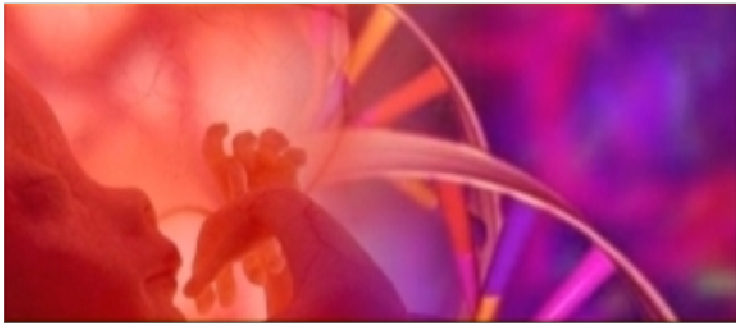
**UNIVERSIDAD CATÓLICA
SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO**
Chiclayo - Perú

I Seminario Internacional BIOÉTICA EN EL INICIO DE LA VIDA HUMANA

18 y 19 de marzo del 2010

**Aspectos científicos sobre
el Uso de la Píldora del Día
Siguiete**

**Dr. Patricio Ventura-Juncá
Profesor de Pediatría y Bioética
Centro de Bioética
Pontificia Universidad Católica de Chile**



Anticoncepción de emergencia (ACE)

- Las píldoras de ACE son fármacos que pretenden ser altamente eficaces en reducir la probabilidad de embarazo después de una relación sexual denominada “no protegida”. El mas usado es el LNG AE

MISLEADING LANGUAGE

The name of *emergency contraception* introduces language misleading to the public, who usually understand such a term to mean “*preventing conception or fertilization*”.

MISLEADING LANGUAGE BECAUSE:

Researchers themselves admit that for highly effective reduction of the likelihood of pregnancy, it is not enough for an EC pill to have a contraceptive effect by blocking either ovulation or fertilization, but that

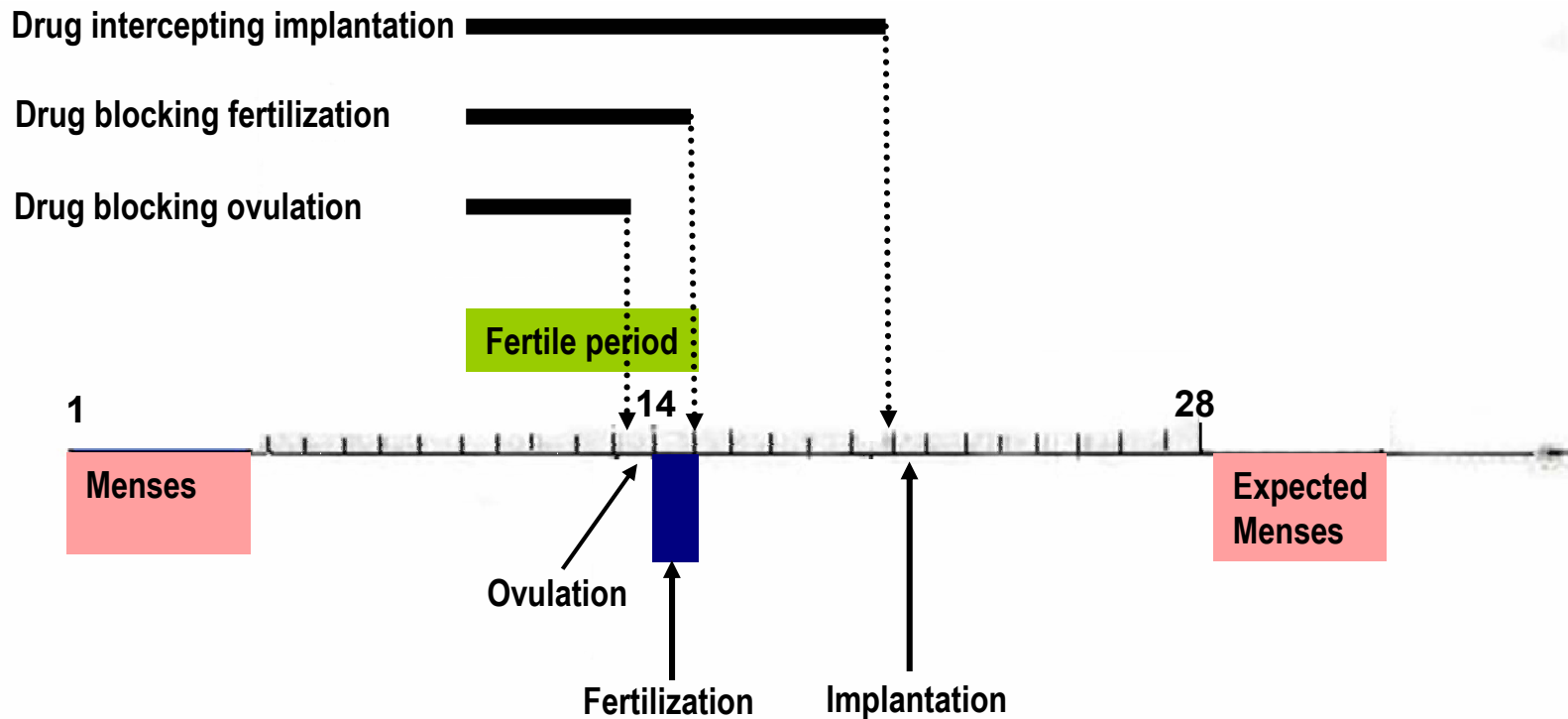
“it should be capable of interfering with a physiological event that occurs after fertilization, during the early embryonic development prior to implantation”

(Von Hertzen H. and van Look PFA, *Fam Plann Perspect.* 1996 28(2):52-7, 88)

The Morning-after Pill

- Is a synthetic progestin, Levonorgestrel (LNG) used for emergency contraception.
 - 2 doses of 0,75mg
 - 1 dose of 1,5mg

¿Como lograr su efecto?



The mechanism of action of emergency contraceptive drugs depends on the period of the menstrual cycle in which they are taken.

Adapted from H von Hertzen and PA van Look *Fam Plann Perspect.* 1996 Mar-Apr; 28(2): 52-7, 88.

Anticoncepción de Emergencia. Dos aspectos fundamentales

- **Justificación como intervención de salud pública**
- **Aspecto ético y científico: Efecto sobre la implantación (abortivo)**

Aspectos de Salud Pública

- Embarazo no esperado
- ↓
- Embarazo “no deseado”
- ↓
- Aborto

Salud Pública: Tres preguntas claves

- **Eficacia:** ¿Funciona? Estudios controlados
- **Efectividad:** ¿Se justifica? Efecto en la población
- **Eficiencia:** ¿Es razonable el gasto?

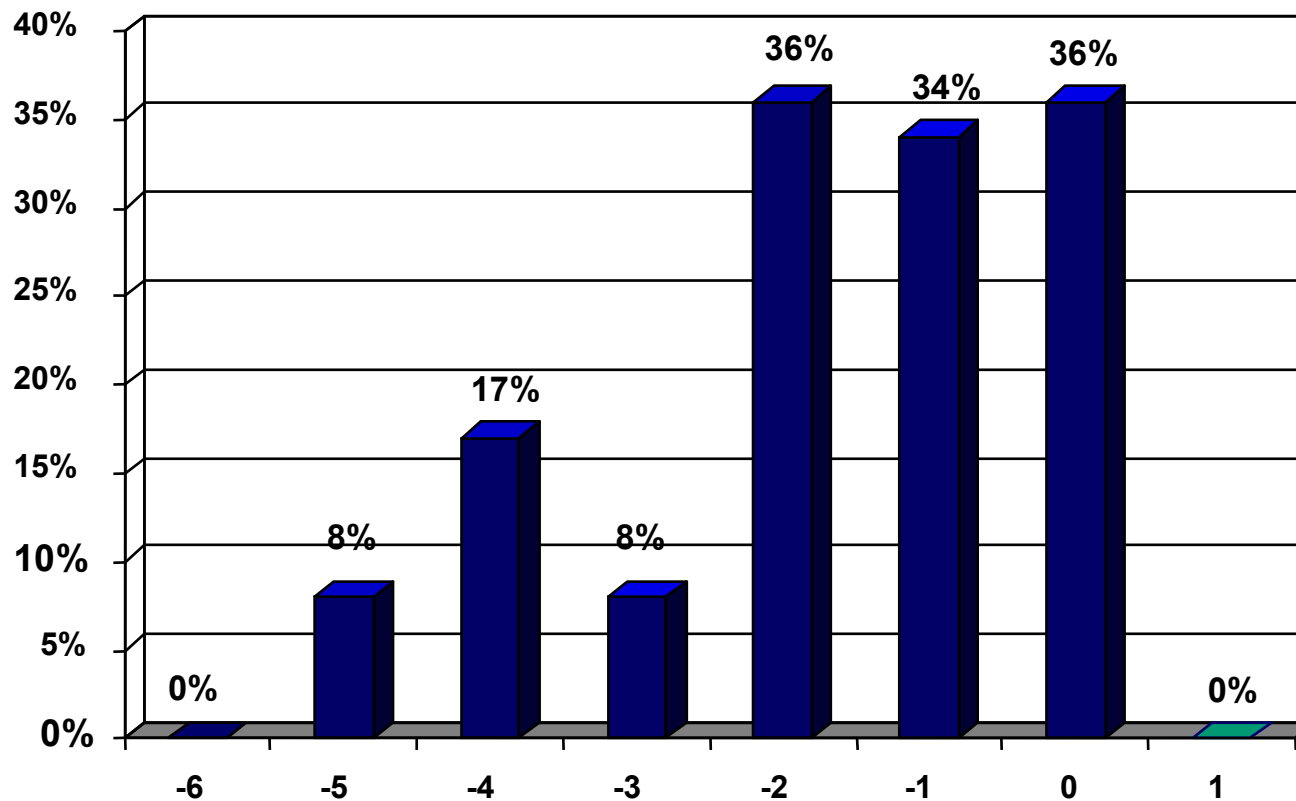
**¿Como ha sido estimada la
eficacia de la PDD?**

CALCULATION OF EXPECTED PREGANCIES

Fertile Period of the Menstrual Cycle

Probabilities of pregnancy by cycle day in which intercourse took place in relation to ovulation. Adapted from Wilcox AJ et al. *N Eng J Med* 1995; 333: 1517-21

Probability of pregnancy



Ovulation ↑

Calculation of efficacy with an historical control group

Comparing Expected pregnancies with Observed pregnancies

- **Expected pregnancies (E)** for a specific group of women is calculated by multiplying the number of women who had sexual intercourse on a certain fertile day in relation to ovulation, times the estimated probability of pregnancy for that day.
- **Observed pregnancies (O)** number of pregnancies observed in groups of women who took LNG
- **Effectiveness is equal to $1-O/E$**

Example

$$O = 11$$

$$E = 75.3$$

Effectiveness

$$= 1 - 11/75.3 = 85\%$$

1. Ho PC, Kwan MS. *Hum Reproduction* 1993;8:389-92.

Reported efficacy

60%*

2. WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998;352:428-33

Reported efficacy

85%

3. Von Hertzen H, et al 2002 *Lancet* 360, 1803-1810.

Reported efficacy:

80%

4. Hamoda H, et al *Obstet Gynecol* 2004;104:1307-13.

Reported efficacy

64%

5. Wai Ngai S, et al *Hum Reprod* 2005 Jan;20(1):307-3

Reported efficacy

72-75%

Expected pregnancy calculated with other historical control

The debate about efficacy

- “Although there is general agreement that emergency contraception protects against unwanted pregnancy, the magnitude of the protective effect continues to be a matter of debate. This debate may well never be concluded because, to settle the question, **a randomized trial would have to be conducted comparing pregnancy rates in treated and placebo groups, and this would be unethical.**”
(Van Look P y Von Hertzen H Emergency Contraception Brit Med Bull 1993;49:158-170)
- Here, *unethical* does not refer to the possibility of the drug being abortive, but to the fact that a placebo could not be given to women seeking to avoid unwanted pregnancy.

Efectividad

Expectativas
Resultados

Salud Pública: Distribución masiva y facilitada para:

1. Disminuir número de embarazos “no deseados”.
2. Reducir número de abortos provocados.

Se esperaba una reducción del 50%

(Trussell J, Stewart F, Guest F, Hatcher RA. Emergency contraceptive pills: a simple proposal to reduce unintended pregnancies. *Fam Plann Perspect* 1992;24:269–73.)

¿Cuales son los resultados?

Tasas de aborto provocado en países con fácil acceso a la ACE

- **Reino Unido, aumento de tasas de aborto de 11/1000 en 1984 a 17.8/1000 en 2004 en mujeres de 15-44 años.**
 - Glasier A Emergency contraception. ¿Is it worth all the fuss? *BMJ* editorial 2006;333:561
- **Suecia, no hay disminución en tasas de aborto provocado. Aumento en tasas de aborto en adolescentes. De 17/1000 en 1995 a 22.5/1000 en 2001. 5665 abortos provocados en jóvenes adolescentes (teenagers) en 2001.**
 - Tyden T, Anelblom G, von Essen L, et al. No reduced number of abortions despite easily available emergency contraceptive pills.. *Lakartidningen* 2002;99:4730-2
 - K Edgardh, Adolescent sexual health in Sweden. *Sex. Transm. Inf.* 2002;78:352-356

Revisión de los 23 estudios mejor diseñadas (se excluyeron 694).

10 países: USA (46859)-Suecia (37245)- Reino Unido- China-Canadá- Francia- Irlanda-India (2762)-Ghana-(1520)-Zambia (1399)

- *“Contamos ahora con un número importante de investigaciones sobre los efectos del acceso facilitado a la anticoncepción de emergencia. **Esta información demuestra de manera convincente que el mayor acceso aumenta su uso.**”*
- *“Sin embargo a la fecha **ningún estudio ha mostrado que el acceso facilitado a estos métodos reduzca las tasas de embarazo no deseado o aborto a nivel de la población**”*

Raymond EG and Trussell J **Population Effect of Increased Access to Emergency Contraceptive Pills**, Obstet Gynecol 2007;109:181–8.

Revisiones de investigaciones sobre el impacto en embarazos y abortos

- *Cochrane Database of Systematic Reviews*, instancia científica internacional del mayor prestigio en revisiones sistemáticas sobre un tema concluye:
- **“la información disponible muestra que la provisión anticipada de los anticonceptivos de emergencia no reduce las tasas globales de embarazos no deseados”**. Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, et al. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007

**La Dra. Anna Glasier
prestigiada investigadora a la
luz de estos datos se pregunta:**

Emergency contraception

Is it worth all the fuss?

Glasier A Emergency contraception. ¿Is it worth all the fuss? *BMJ* editorial 2006;333:561

How can the gap between efficacy and actual effectiveness be explained?

- Solely from the standpoint of public-health information, it seems clear that the use of MAP has not provided a solution for the problem of unwanted pregnancy and abortion.
- What is clear is that it cannot be addressed as an isolated public health problem. The problem of unwanted pregnancy involves a complex set of issues, psychological considerations, the truth about sexuality and love, and cultural and religious values. Other approaches should be considered.

Prevention of unintended pregnancies based on Teen star sexual education program

Cabezón C, Vigil P, Rojas I, et al. Adolescent pregnancy prevention: An abstinence-centered randomized controlled intervention in a Chilean public high school. *J Adolesc Health*. 2005 Jan;36(1):64-9 .

Pregnancy rate (1259 girls)

	Intervention group	Control group
1997	3,3%	18,9% (RR: 0.176, CI: 0.076-0.408)
1998	4,4%	22,6% (RR 0.195, CI: 0.099-0.384).

Conclusions

Cabezón C, Vigil P, Rojas I, et al J Adolesc Health. 2005 Jan;36(1):64

“Programs aimed at delaying the start of sexual activity have proved effective in terms of modifying adolescent sexual behaviour [14,15]. They promote a person’s own sense of worth, together with free and informed decision-making, and appear to produce an impact on adolescents.”

“The application of a program such as TeenSTAR, which embraces all aspects of human behaviour, leads to satisfactory outcomes, including the fivefold reduction in pregnancy rates observed in our study.”

En que se ha tratado de fundamentar la introducción la PDD en Latino América

1. Inicialmente se pretendía restringir su uso solo para mujeres violadas.
2. Luego se promovió su distribución masiva y facilitada como intervención de Salud Pública para disminuir abortos y embarazos “no deseados”, especialmente en sectores mas pobres
3. Finalmente se trata de justificar su uso en base a los llamados “Derecho sexuales y reproductivos” que introducen una concepción errada del ejercicio de la autonomía.

Aspectos científicos

Mecanismo de acción y efectos clínicos

El principal debate ético sobre el uso de la PDD implica abordar los aspectos científicos de su mecanismo de acción

- *Objeciones por su uso como anticonceptivo.*
- **OBJECIONES QUE SURGEN POR SU POSIBLE EFECTO ABORTIVO: PRINCIPIO DE RESPECTO POR LA VIDA.**
- Objeciones por uso como intervención masiva de Salud Pública al estar probado su fracaso en reducir abortos y embarazos no deseados **.PRINCIPIO DE JUSTICIA :** Justo y razonable distribución de recursos públicos
- Las personas tiene derecho a una información completa y veraz en orden a tomar decisiones en conciencia.y ejercer el derecho de objeción de conciencia.
RESPECTO POR LAS PERSONAS Y SU AUTONOMÍA

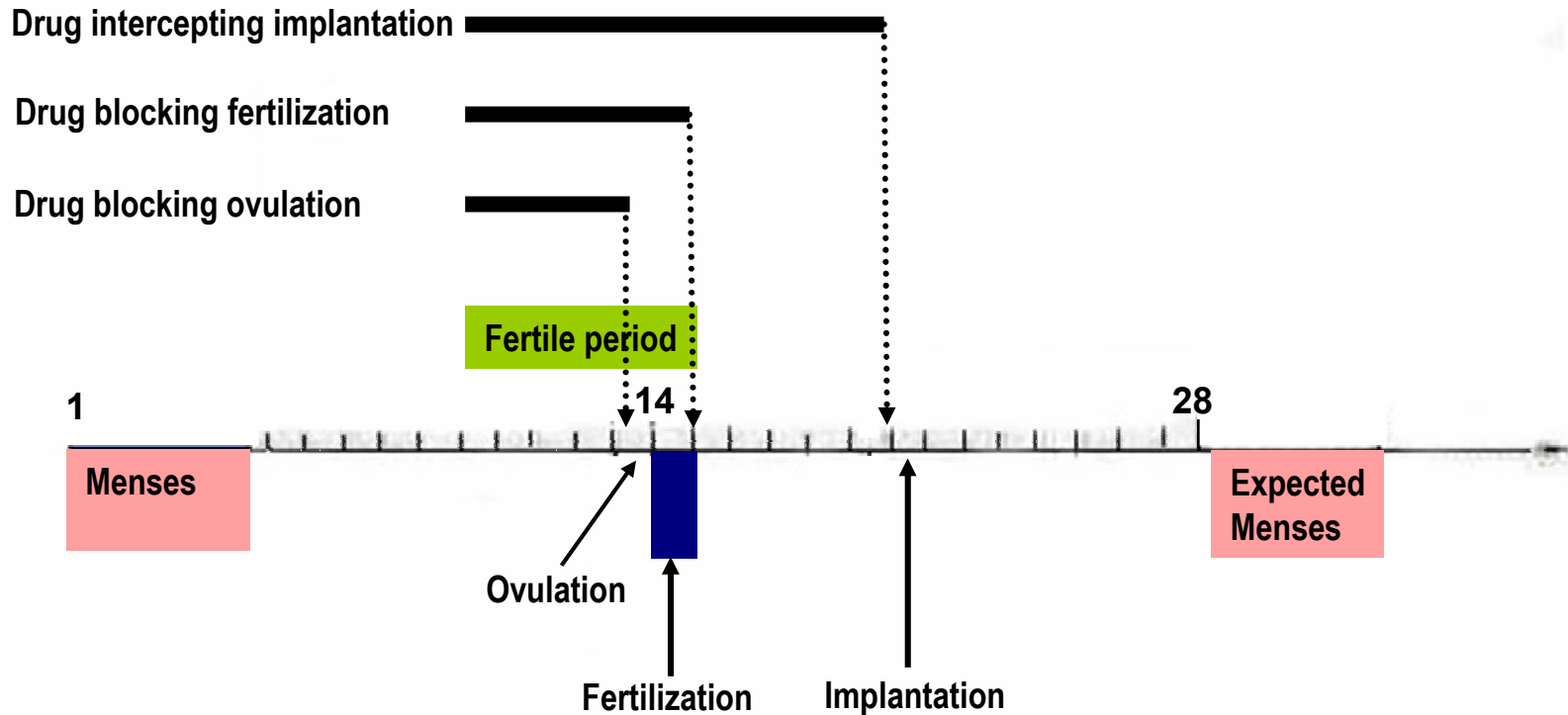
El posible efecto abortivo de la PDD

Para entender el debate ético es necesario comprender los mecanismos de acción de la PDD que pueden estar implicados en reducir la probabilidad de embarazo

Mecanismos de acción

- Todos los investigadores reconocen que hay 3 mecanismos de acción para explicar la eficacia de la PDD:
 - inhibición de la ovulación
 - interfiriendo con la fecundación
 - inhibiendo la implantación
- Hay también acuerdo que el mecanismo de acción involucrado depende en el caso particular del día del ciclo menstrual en que se ingiere la PDD

¿Como lograr su efecto?



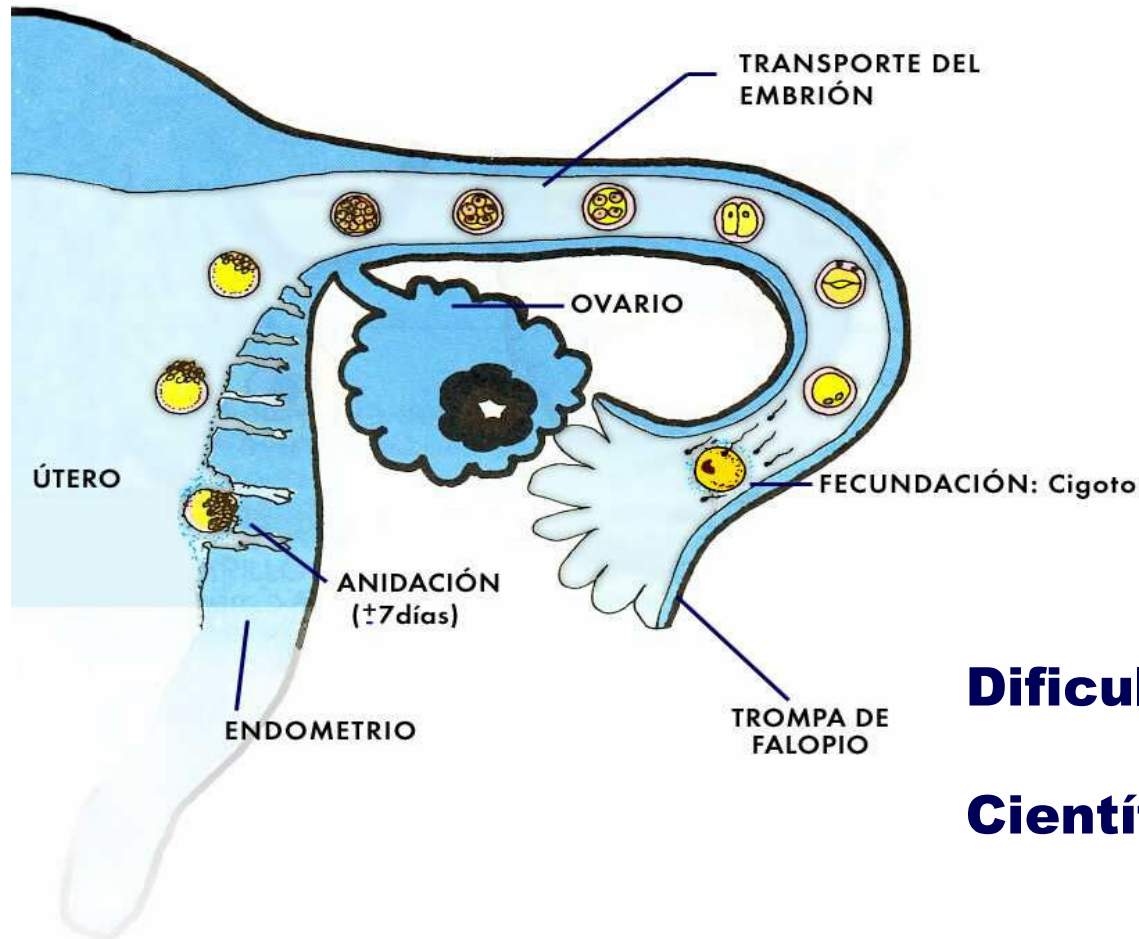
The mechanism of action of emergency contraceptive drugs depends on the period of the menstrual cycle in which they are taken.

Adapted from H von Hertzen and PA van Look *Fam Plann Perspect.* 1996 Mar-Apr; 28(2): 52-7, 88.

Efecto sobre la implantación

**Muy difícil de estudiar:
Dificultades científico-técnicas
Reparos éticos**

PRIMERAS ETAPAS DE DESARROLLO DEL SER HUMANO: DE LA FECUNDACIÓN A LA ANIDACIÓN DEL EMBRIÓN



Dificultades

Científico-técnicas

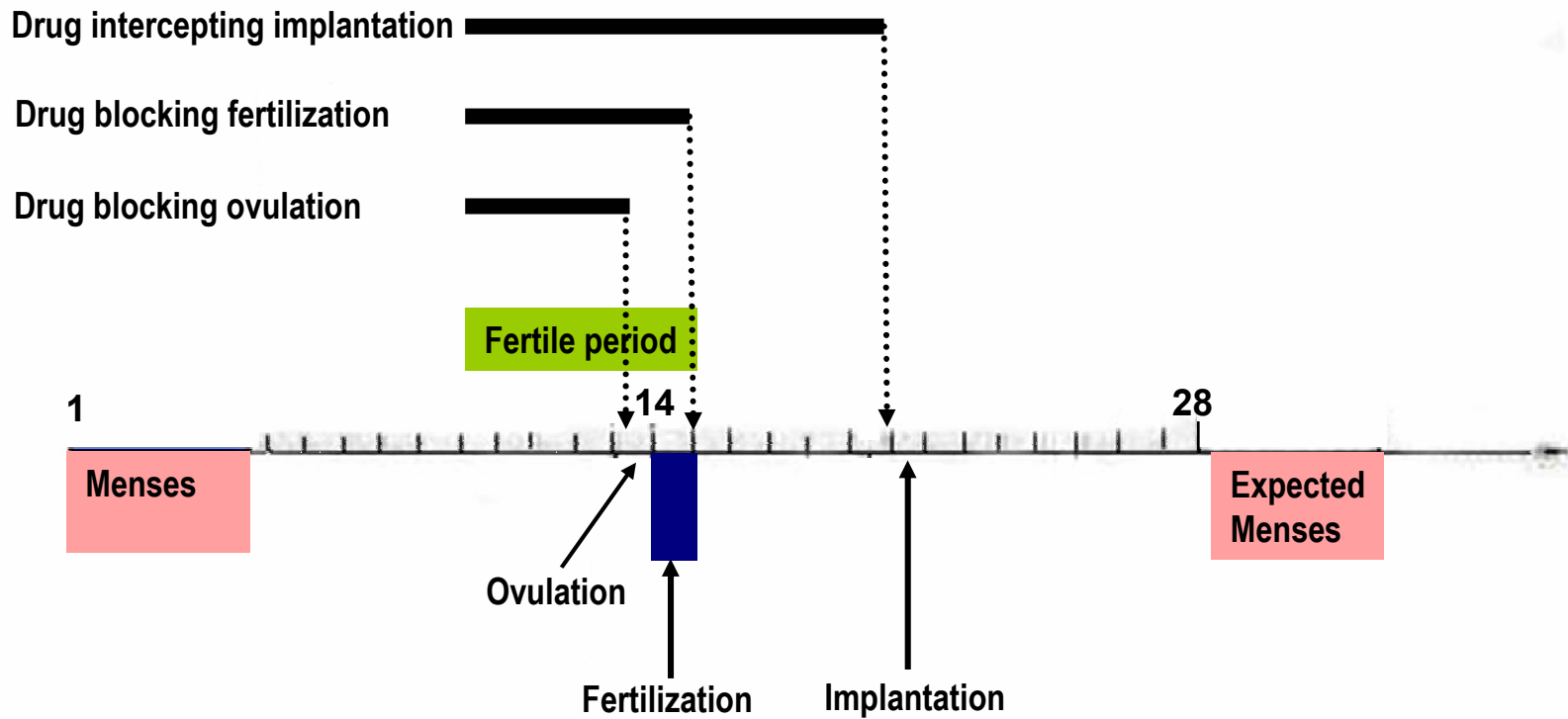
El óvulo fecundado (cigoto) es transportado activamente por las trompas hasta el útero donde se anida alrededor del 6to. a 7mo. día. En este período en el embrión hay división y diferenciación celular. Se estudia la compleja interacción que se establece entre el embrión y la madre en esta etapa, la cual resulta en una preparación del endometrio para la anidación.

Reparos éticos

Respeto por el derecho a la vida del ser humano en sus primeras etapas de desarrollo

**Por eso no podemos
investigar directamente**

**Investigamos los estudios
publicados en cuanto a su
nivel de evidencia**



The mechanism of action of emergency contraceptive drugs depends on the period of the menstrual cycle in which they are taken.

Adapted from H von Hertzen and PA van Look *Fam Plann Perspect.* 1996 Mar-Apr; 28(2): 52-7, 88.

¿Como se podría estudiar el efecto del LNG sobre la implantación?

- **Difficulties for obtaining direct evidence:** To date no reliable test exists for detecting the presence of a new human being before implantation.
- **Studies for assessing the effects of a drug in the survival of pre implantation embryos are ethically unacceptable for those who respect life from conception.**

Información científica sobre el efecto sobre la implantación

MUCHA INFORMACIÓN PERO POCO CONSISTENTE.

¿Como se ha estimado el efecto de la PDD sobre la implantación?

- Evidencia preliminar:
 - Estudios preclínicos
 - Evidencia indirecta
 - Estudios pilotos
- Evidencia epidemiological directa

Aspecto clave para entender el debate

**Medicina basada en
evidencias:
Hay distintos niveles de
evidencia**

JERARQUIA DE LA EVIDENCIA

Revisión sistemática y meta-análisis de ECRs



Ensayo clínico randomizado ECR



Estudios Observacionales



Ciencias Básicas



Experiencia Clínica:
reporte de casos o series

El riguroso proceso para evaluar los efectos de un fármaco



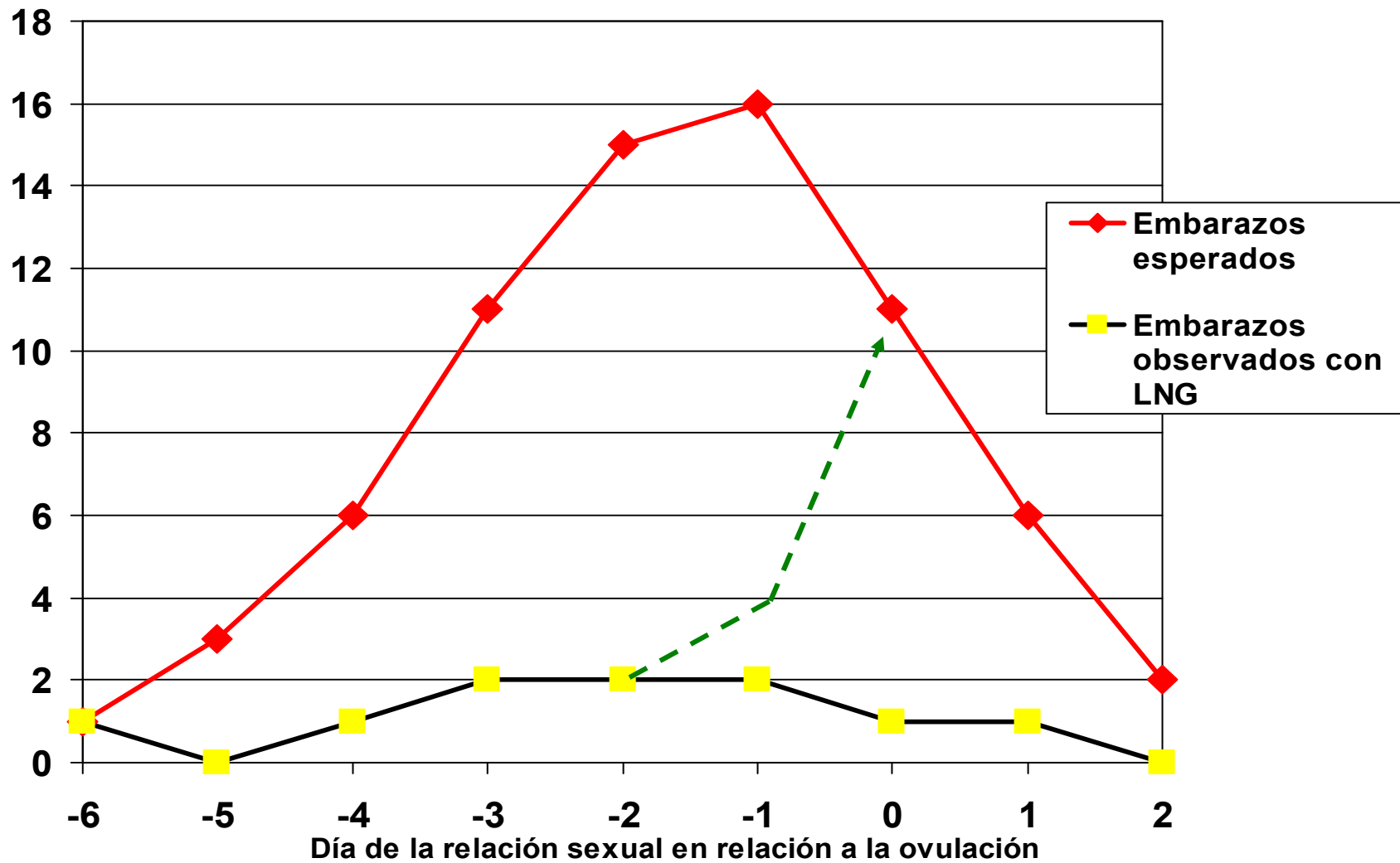
Secuencia de estudios para probar la eficacia y seguridad de un fármaco.

La flecha roja separa los estudios que aportan evidencia preliminar de aquellos que aportan una evidencia consistente

Adaptado de: U.S. Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research <http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.htm>

Información científica que avala el efecto abortivo

Nº de embarazos



El gráfico muestra los embarazos observados tomando LNG y los embarazos esperados calculados que habrían ocurrido sin LNG (Wilcox)

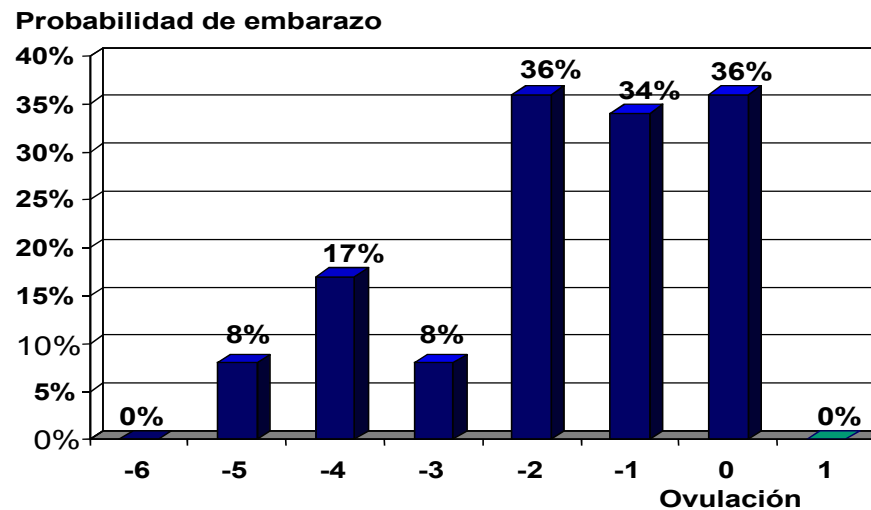
Eficacia del Levonorgestrel ingerido hasta el 5 día ¿Es explicable por la sola inhibición de la ovulación?

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

Demora entre relación sexual y fármaco	Embarazos esperados	Embarazos observados	% de disminución
1 a 3 días	195/2381	36	82%
4 a 5 días	21/314	8	62%

PERÍODO FERTIL DEL CICLO MENSTRUAL Probabilidad de embarazo según el día de la relación sexual y la ovulación.

Wilcox AJ et al. N Eng J Med 1995;333: 1517-21



El riguroso proceso para evaluar los efectos de un fármaco



Secuencia de estudios para probar la eficacia y seguridad de un fármaco.

La flecha roja separa los estudios que aportan evidencia preliminar de aquellos que aportan una evidencia consistente

Adaptado de: U.S. Food and Drug Administration • Center for Drug Evaluation and Research <http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.htm>

Me limitaré al Intercambio de cartas con los autores del último, principal y mas citado artículo:

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 Feb;75(2):112-8.

Ventura-Juncá P, Besio M, Santos M. Letter Effectiveness of levonorgestrel given after or before ovulation. *Contraception*. 2008 Jun;77(6):463-4):463-4; author reply 464-5

Destacamos que hay un avance

Por primera vez se evalúa la eficacia del LNG con ovulación mejor precisada y según el día en que se toma el fármaco.

Pero grandes limitaciones. Reconocidas en las conclusiones por los autores

- *“El pequeño número de participantes de nuestro estudio no nos permite hacer una afirmación definitiva sobre el hipotético efecto post fertilización de la píldora anticonceptiva”... “un estudio con mayor número de pacientes se requiere para probar nuestra hipótesis que el LNG tiene un gran efecto anticonceptivo cuando es tomado antes de la ovulación, pero después de ella no interfiere con eventos post fecundación”*

Respuesta de los autores: reconocen nuestras observaciones

“We cannot exclude a small postfertilization effect of ECP”

“No podemos excluir que haya un pequeño efecto post fecundación” (impidiendo la implantación)

“We agree that our findings do need to be confirmed in much larger studies where the involved clinics have good transvaginal ultrasound facilities immediately available.”

“Coincidimos que nuestros resultados deben ser confirmado por estudios con mayor número de sujetos y uso de ecografía transvaginal”

Ian S. Fraser, on behalf of all authors

Ventura-Juncá P, Besio M, Santos M. Letter Effectiveness of levonorgestrel given after or before ovulation. Contraception. 2008 Jun;77(6):463-4; author reply 464-5

El que los propios investigadores reconozcan que es necesario seguir estudiando para dilucidar el efecto sobre la implantación es la mejor prueba **hay una duda razonable** sobre que la PDD pueda ser abortiva

A confesión de partes relevo de pruebas

CONCLUSION

**mientras no se publiquen nuevos estudios
vale la existencia de una duda razonable**

1. Necesidad de nuevos estudios con:
 1. N° suficiente de participantes.
 2. Uso de ecografía transvaginal para certificar efecto sobre la ovulación.
2. Los nuevos estudios para validarse deben ser publicados en Revistas científicas
- 3. No es lícito usarlos como evidencia antes de su publicación**

CONCLUSIONES

1. Búsqueda de otras estrategias para prevenir el embarazo de las adolescentes:
 - Superación de la pobreza: educación, familia desarrollo humano autoestima. etc.
2. Llevar el debate científico sobre el efecto en la implantación a las Revistas científicas donde las afirmaciones requieren mayor seriedad científica.
3. Información completa a los ciudadanos sobre su como intervención de Salud Pública y que no hay evidencia científica consistente sobre el efecto en la implantación.

CONCLUSIONES

Transparentar el debate ético y antropológico:

1. Posición frente al derecho a la vida del ser humano en sus primeras etapas de desarrollo. Esto influye en el peso que se le da a la evidencia científica.
2. Respeto por la autonomía: Información completa a los ciudadano y especialmente a las mujeres que consideran usar el LNG como ACE. En esto debería haber consenso como lo reconocen alguno de los investigadores mas importantes en ACE:

“Para tomar una decisión informada, las mujeres deben saber que las píldoras de AE pueden prevenir el embarazo retardando o inhibiendo la ovulación, inhibiendo la fecundación o inhibiendo la implantación de un huevo fecundado en el endometrio” (Trussel J: Agosto del 2006 de la Revista Contraception) En ausencia de pruebas consistentes sobre la acción sobre la implantación para respetar el derecho de las mujeres a decidir si es moralmente aceptable el uso del Plan B (LNG ACE), se les debe informar que este puede tener efectos post fertilización.” Trussell J. Plan B and the Politics of Doubt. JAMA, October 11, 2006; 296 : 1775-1778)

Objections to MAP and religion

Many hold that objections to EC and insistence on respect for the life of the pre-implantation embryo mainly arise among Roman Catholic groups motivated by religious reasons. This is a misconception. The right to life of an innocent human being is one of the fundamental human rights. Respect for such right, however, acquires a new dimension in the perspective of the Holy Scriptures.

¡Muchas gracias!

¡And last but not least...
my mother did not took the pill!



Pregunta pendiente ética y científicamente

No hay estudios de seguimiento de las mujeres y adolescentes que ingieren repetidamente el LNG ACE