

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en **Ars Medica, revista de estudios médicos humanísticos**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Análisis de la evidencia científica tenida a la vista en el fallo del Tribunal Constitucional chileno con respecto a las Normas Ministeriales sobre Anticoncepción de Emergencia*

Dra. Sofía P. Salas Ibarra
Profesora Asociada
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile

Resumen

En el presente artículo efectuamos un análisis crítico de los aspectos científicos contenidos en el fallo del Tribunal Constitucional chileno que impugna la Norma Ministerial relacionada con la entrega de Anticoncepción de Emergencia (AE) en el sistema público de salud. El eje de la discusión está centrado en los argumentos expuestos por el fallo, que plantea la existencia de una duda razonable sobre el posible efecto antiimplantatorio de levonorgestrel (LNG) o del método de Yuzpe, y también por la revisión crítica a los argumentos esgrimidos por el voto disidente de los ministros Correa y Fernández, quienes fundamentan que no han podido concluir que exista dicha duda razonable a partir de la evidencia científica disponible en la causa. Como conclusión de nuestro análisis, nos llama la atención que de la lectura de la misma evidencia científica los expertos lleguen a opiniones contrapuestas. En segundo término, queremos destacar que los juristas no están eximidos del deber de hacer un análisis científico exhaustivo, especialmente en una materia tan compleja como esta. Finalmente, habiendo tenido acceso a la gran mayoría de los trabajos científicos tenidos a la vista o referidos tanto en el fallo como en el voto disidente de Correa y Fernández, concordamos con la disidencia, en el sentido de que no encontramos evidencia directa alguna que indique que LNG, administrado como AE, pueda tener un efecto antiimplantatorio, mientras que consideramos que existe una duda razonable sobre el mecanismo de acción del método combinado de Yuzpe.

palabras clave: anticoncepción de emergencia; levonorgestrel; método de Yuzpe; Tribunal Constitucional chileno.

* Este artículo se basó en un documento de trabajo preparado por la autora y el estudiante de Medicina de la UC, Sr. Cristóbal Pertuzé S., referido a un análisis crítico de la evidencia científica contenida en el documento de prueba presentado por la Universidad Católica ante el Tribunal Constitucional y que se publica íntegramente en este número de Ars Medica.

ANALYSIS OF THE SCIENTIFIC EVIDENCE PRESENTED TO THE CHILEAN CONSTITUTIONAL COURT REGARDING THE MINISTRY OF HEALTH'S NORMS ON EMERGENCY CONTRACEPTION

In the present article, we perform a critical analysis of the scientific aspects contained in the Judgment of the Chilean Constitutional Court related to the Ministry of Health's Norm that regulates the delivery of Emergency Contraception (EC) in the public system of health. The axis of the discussion is centered on the arguments exposed by the Judgment of majority –that raises the existence of a reasonable doubt on the possible anti implantatory effects of levonorgestrel (LNG) or of the Yuzpe's method–, and also we perform a critical review to the arguments used by the dissident vote of the Ministers Correa and Fernandez, who concluded that according to the scientific available evidence exposed in Court, the above mentioned reasonable doubt does not exist. As conclusion of our analysis, it is interesting to point out that after reading the same scientific evidence, the experts conclude in opposite ways. In second term, we want to emphasize that the jurists are not exempted from the duty to do an exhaustive scientific analysis, especially in a matter so complex as this one. Finally, having had access to almost every scientific study contained or refereed in the Judgment, we agree with the dissident vote, in the sense that we do not find any direct evidence that indicates that LNG administered as EC, could alter the implantation processes, whereas we think that there is a reasonable doubt on the mechanism of action of the combined Yuzpe method.

Key words: emergency contraception; levonorgestrel; Yuzpe method; Chilean Constitutional Court.

Antecedentes generales

En abril del año 2008, el Tribunal Constitucional chileno (TCCh)¹ se pronunció sobre la constitucionalidad del Decreto Supremo Reglamentario N° 48 del Ministerio de Salud², publicado en el Diario Oficial el 3 de febrero del 2007, el cual establece las “Normas nacionales sobre regulación de la Fertilidad” –compuestas por las Normas Técnicas y Guías Clínicas sobre Fertilidad–, específicamente sobre lo contenido en la Sección C, acápite 3.3, relacionado con la “Anticoncepción hormonal de emergencia”³. La impugnación de este Decreto Supremo se centró en la inconstitucionalidad que tendrían ciertos métodos de anticoncepción hormonal “ya sea a través de la entrega de una sola pastilla de progestina pura, generalmente levonorgestrel de 0,75 mg, o a través de la combinación de píldoras, método denominado “Yuzpe”, por adolecer ambos de un efecto abortivo que resultaría contrario a los preceptos constitucionales”.

Dicho Tribunal resolvió, en un fallo dividido de cinco votos contra cuatro, invalidar la parte de la Norma Ministerial que establecía como política de salud pública la distribución gratuita en el sistema público de salud de anticonceptivos de emergencia (AE). Si bien los requirentes objetaron otros aspectos de estas Normas –relacionados con el derecho de los padres a educar a sus hijos menores y al uso de dispositivos intrauterinos– el Tribunal solo invalidó la parte relacionada con la AE. Los fundamentos jurídicos de esta decisión serán expuestos en otro artículo de esta monografía.

Antes de analizar la evidencia científica discutida en el fallo del TCCh, es necesario hacer algunas precisiones de carácter general, que consideramos relevantes para mejor comprender los aspectos científicos relacionados con el mecanismo de acción de

levonorgestrel (LNG) como AE. En primer término, debemos aclarar algunas dudas referidas a la definición que actualmente se usa para hablar de embarazo. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁴ define al embarazo como el proceso de reproducción humana que comienza con la implantación y termina con el parto; esta definición es compartida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁵ y da cuenta, por ejemplo, del hecho de que una mujer que se ha sometido a un proceso de fecundación *in vitro* no está “embarazada” mientras sus embriones son incubados fuera del útero. Asimismo, reconoce la imposibilidad práctica de poder detectar la presencia de un embrión preimplantacional con los métodos diagnósticos de embarazo actualmente disponibles. Estos están basados en la determinación de la hormona gonadotrofina coriónica humana (βHCG), la que es sintetizada por el tejido trofoblástico luego de ocurrida la implantación y que es detectada con métodos cualitativos en orina en forma rápida y efectiva alrededor de 8-12 días luego de ocurrida la concepción⁶ y algo antes en el plasma con métodos cuantitativos más sensibles^{7, 8}. Esta es una definición operativa, que reconoce la posibilidad de detectar un embarazo solo a partir de la implantación, pero que produce confusión al no considerar como “embarazo” los eventos previos a la implantación. Así, si un fármaco o procedimiento demuestra tener un efecto que altera la implantación, sin actuar en etapas posteriores del desarrollo embrionario, será considerado como un método “anticonceptivo” más para aquellos que se guían por estas definiciones operativas de la OMS. Los aspectos relacionados con la protección del embrión humano serán discutidos en otro artículo de esta monografía; en nuestro análisis, hemos considerado que la alteración de los procesos fisiológicos que llevan finalmente a la implantación de un embrión son tan abortivos como aquellos que alteran su desarrollo posterior. En consecuencia, de demostrarse que el LNG (u otro método de AE) tiene un efecto que impide la implantación del embrión, su uso atentaría contra una vida humana.

En segundo término, es necesario dejar en claro que al analizar los mecanismos de acción de los distintos AE disponibles en la actualidad, es fundamental precisar de qué método se está hablando. La principal confusión se relaciona con la así llamada “píldora abortiva”, que es el antiprogestágeno RU-486 o Mifepristona, del cual existe suficiente evidencia científica que muestra que es capaz de alterar la implantación y también producir abortos luego de implantado el embrión^{9,10}. El método de Yuzpe (etinil estradiol y levonorgestrel) fue bastante utilizado como AE, pero se ha visto que es algo menos eficaz y presenta mayores efectos adversos que el LNG solo¹¹. Puesto que son preparados distintos, los resultados de los estudios relacionados con el mecanismo de acción del método de Yuzpe no son extrapolables al LNG. El LNG es uno de los compuestos más frecuentemente usados como anticonceptivo regular, ya sea solo o combinado con estrógenos¹², y pertenece a la familia de los progestágenos, hormona femenina que aumenta en forma natural durante el embarazo, y que se suele usar en tratamiento de infertilidad, suplementándola en la fase lútea del ciclo.

Tal como lo menciona el fallo¹³, los peticionarios argumentaron según el denominado principio pro vida, que señala que “ante la posible duda sobre la amenaza de muerte por utilización de una droga, el Estado debe actuar a favor de la vida”. Conforme a este principio –argumentaron los diputados requirentes– el peso del deber de la prueba

recaería en aquellos que señalan que no tiene un efecto antiimplantatorio (en este caso el órgano administrativo encargado de aprobar un producto farmacéutico), quienes deben probar científicamente que este fármaco no afecta al embrión. Los diputados argumentan que en materia de Derechos Humanos “rige el denominado principio *pro homine*,... según el cual debe estarse siempre a la interpretación más favorable al derecho o libertad del afectado y que debe estarse siempre a la interpretación más favorable para el más débil”. En lo que respecta al embrión, señalan los requirentes “que lo determinante para ser titular del derecho es el ser un humano y no cabe duda de que el no nacido lo es, independientemente de que sea un embrión o un feto”.

I. Análisis de los méritos científicos del fallo

En este análisis, nos centraremos en discutir solamente aquellos aspectos científicos relacionados con el mecanismo de acción del LNG, usado como AE, referidos en el fallo. Omitiremos los análisis contenidos en el fallo con respecto a los mecanismos de acción de otros métodos anticonceptivos (como los dispositivos intrauterinos con o sin medicamentos), o sobre aquellos aspectos relacionados con la consejería en temas de anticoncepción a menores de edad o aquellos relacionados con el estatuto antropológico del embrión.

El fallo fundamentó su análisis para llegar a concluir que existía una duda razonable con respecto a un posible efecto antiimplantatorio del LNG, lo cual sería atentatorio con nuestro ordenamiento jurídico, en numerosos documentos e informes, entre los que destacan los siguientes¹⁴:

" JJ Ugarte Godoy: “Informe en Derecho sobre la inconstitucionalidad de la Resolución Exenta N° 584 del Ministerio de Salud, de 1-IX-2006...”

- F. Orrego Vicuña: “Informe Médico-Biológico sobre la “Píldora del Día Después”, 2006.
- P. Mena González: “Análisis y Comentarios a las Normas Nacionales de Regulación de la Fertilidad para ser presentadas (sic) al Tribunal Constitucional de la República de Chile”, 2007.
- C. Williamson y cols.: Pontificia Universidad Católica de Chile “Informe para el Tribunal Constitucional sobre los aspectos científicos y éticos del uso del Levonorgestrel como Anticonceptivo de Emergencia”, 2007.
- Centro de Estudios para el Derecho y la Ética Aplicada de la UC: “La duda razonable en la prohibición del Levonorgestrel 0.75 mg. Análisis lógico y jurídico”.
- Croxatto y cols: “Revisión sobre el mecanismo de acción de la anticoncepción de emergencia”
- Dra. Cecilia Sepúlveda: “Posición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile frente a las Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad, ante la presentación al Tribunal Constitucional de un requerimiento de inconstitucionalidad contra el Decreto Supremo que las aprueba”.

Además de estos documentos y otros relacionados con los aspectos jurídicos del uso de un fármaco que eventualmente puede tener efectos antiimplantatorios, recibieron numerosos documentos de diputados y organizaciones representativas en apoyo o en contra del requerimiento. En consecuencia, hubo abundante evidencia científica aportada por todas las partes interesadas, incluyendo la sociedad civil, la cual pudo ser examinada en profundidad por los integrantes del Tribunal. Desgraciadamente, solo contamos para nuestro análisis con el Informe de la UC y con las citas a trabajos científicos tenidos a la vista o referidos en esta causa, por lo que nuestra interpretación científica de los argumentos esgrimidos por aquellos que estuvieron por aprobar el requerimiento o los que presentaron voto disidente tiene la limitante que se basa en cómo estos juristas interpretaron las distintas ponencias, a menos que hayan citado las fuentes originales. El informe de la UC se publica *inextenso* en esta Monografía, lo que permite hacer un análisis exhaustivo de cada uno de los artículos científicos analizados en dicho documento¹⁵.

Tal como lo señalaran los redactores del fallo, aparece como razonable que para decidir sobre la constitucionalidad del Decreto Supremo impugnado sea necesario primero establecer en qué consiste la “anticoncepción hormonal de emergencia”¹⁶. Para esto, revisaron los antecedentes aportados por diversos expertos, los que coinciden entre sí en considerar que la AE “supone la utilización de métodos que tienden a prevenir el embarazo, después de producida una relación sexual, y cuando no se han utilizado métodos anticonceptivos previos o el utilizado ha presentado alguna falla”.

En el considerando vigesimooctavo¹⁷ hacen una distinción semántica entre el uso del término “anticoncepción de emergencia”(empleado en el considerando 26) y el término “contracepción de emergencia” usado en los artículos citados en el considerando 27, planteando la duda con respecto a si existe diferencia entre ambos. Esta duda la fundamentan en los artículos del Dr. Orrego y en el de la UC. Citando al Profesor Orrego, el fallo señala que “un “anticonceptivo” supone “un procedimiento que impida la concepción: la unión del ovocito con el espermio”, en tanto que un “contraceptivo” “comprende lo anterior como los procedimientos que tiendan a impedir el desarrollo del embrión”. La literatura especializada no reconoce esta distinción y considera como sinónimos los términos “anticoncepción de emergencia” o “contracepción de emergencia”, los que se usan indistintamente en español¹⁸, mientras que en la literatura anglosajona solo se utiliza el término de “contraception” o “contraceptive methods” y no existe el término “anticonceptive”. Esto puede haber inducido a los redactores del fallo a considerar que los artículos en inglés, al usar el término “contraception”, estarían implícitamente reconociendo el carácter antiimplantatorio de estos preparados, lo que no se sustenta por evidencia científica alguna.

Luego el fallo señala que todos los investigadores coinciden en que “los mecanismos de acción de los aludidos regímenes de anticoncepción de emergencia dicen relación con tres efectos: a) Impedir la ovulación; b) Impedir la migración de los espermatozoides para fecundar el óvulo; y c) Impedir la implantación”¹⁹. Para afirmar esto, citan los trabajos de Croxatto y Ortiz y el informe de la UC, el cual a su vez hace referencia a los trabajos de Trussell (2003), Glasier (1997) y el Boletín de la OMS. El trabajo de

Trussell²⁰ se refiere a la eficacia del método Yuzpe para AE. En su conclusión, argumentan que “uno de los mecanismos hipotéticos de acción del método Yuzpe, el inhibir la implantación de un huevo fertilizado, es improbable que sea el mecanismo primario de acción” (traducción nuestra). Por otra parte, los mismos autores señalan problemas metodológicos en su análisis, puesto que recogieron datos de distintos estudios, sin tener control preciso del tiempo de uso de AE después del sexo no protegido. Aún así, la comparación entre los resultados de eficacia si la relación sexual ocurrió después del día -2 o -1 apoya la hipótesis de que el principal mecanismo de acción es interferir con los mecanismos moleculares que llevan a ovulación normal o con los procesos de fecundación. Es necesario agregar que el mecanismo de acción no solo depende del período del ciclo, sino que también del método usado de AE. El trabajo de revisión de Glasier²¹ fue realizado en un período en el cual no existían estudios para determinar el mecanismo de acción del LNG, y tampoco fue diseñado con este fin; lo mismo se puede decir para el artículo publicado por la OMS²² en 1999. Ninguno de estos trabajos fue diseñado para contestar la pregunta referente al mecanismo de acción del LNG y la frase empleada en la introducción de varios de los estudios sobre eficacia del LNG, en el sentido de describir los potenciales mecanismos de acción, no puede ni debe ser considerada como evidencia cierta de que existe consenso en la comunidad científica internacional a este respecto. Creemos que este es un error de interpretación importante contenido en el fallo.

En el considerando 33 de la parte expositiva se señala que en relación con el mecanismo de acción del LNG, “la evidencia que provee la ciencia médica es contradictoria y no aparece rodeada de elementos que convenzan definitivamente en orden a que ella no afectará la vida de un ser humano concebido aunque no nacido que merece plena protección constitucional según se verá más adelante. Lo anterior es particularmente destacable si, como ha quedado en evidencia en este proceso, los estudios realizados para demostrar –o descartar– tal efecto se han reducido a animales, resultando cuestionable –a juicio de los mismos especialistas– su práctica en seres humanos”. Desgraciadamente, esta primera parte del fallo no realiza un análisis exhaustivo de la evidencia presentada por las partes y que los llevó a esta conclusión. En el considerando trigésimo tercero analizan un escrito del Dr. Sebastián Illanes, en el cual se afirma que “Una dosis diaria elevada de dietilestilbestrol durante cinco o seis días también puede acelerar el paso del cigoto en división por la trompa uterina... La elevada cantidad de estrógenos altera el equilibrio normal entre estrógenos y progesterona necesario para la preparación del endometrio para la implantación”. En este caso, es necesario nuevamente recalcar que los mecanismos de acción de un progestágeno (como el LNG) no tienen por qué ser semejantes a los de dietilestilbestrol, por lo que no son argumentos de peso ni a favor ni en contra de un posible efecto antiimplantatorio del LNG.

Un aspecto interesante, y que sin duda ha ocasionado bastante confusión en el debate sobre el mecanismo de acción del LNG, se refiere a la información que aparece en la mayoría de los folletos asociados al fármaco (informe de los laboratorios, páginas en Internet, etc.) que señalan que un mecanismo de acción **posible** del fármaco es el de inhibir “la implantación del óvulo en el endometrio”²³. Según el Diccionario de la RAE²⁴, el término “**posible**” significa “que puede ser o suceder”, pero no lo da por

cierto. En este punto, es necesario tener presente que las investigaciones diseñadas específicamente para abordar los posibles mecanismos de acción del LNG son bastante recientes, y surgen varios años después de que el fármaco en cuestión estuvo disponible para su uso masivo.

Habiendo analizado estos documentos, el fallo señala “que la evidencia científica allegada al presente proceso no permite excluir, en términos categóricos y concluyentes, la posibilidad de que la ingesta de la denominada “píldora del día después”, ya sea en su versión de progestina pura o en la del método combinado o de Yuzpe, no sea capaz de afectar la implantación de un óvulo fecundado o de un embrión o, en definitiva, de un ser humano, en los términos que se han definido por la propia ciencia médica” (considerando 39). Más adelante señalan que “la protección constitucional de la persona se inicia desde el momento mismo de la concepción” (considerando 49), porque es desde ese momento en que “cuenta con toda la información genética necesaria para su desarrollo” y es un “ser único e irrepetible” que se hace merecedor de la protección del derecho a la vida, por lo que el fallo resolvió aceptar el requerimiento. Los redactores del fallo señalan que las posiciones de los expertos que aportaron antecedentes a favor o en contra de la “píldora del día después” son equivalentes “en cuanto ambas sustentan con idéntico vigor y convicción” su punto de vista²⁵, pero que tal neutralidad se anula al considerar las consecuencias de acoger una u otra tesis. Plantean en el considerando 65 que existe una duda razonable puesto que “las alegaciones y probanzas efectuadas durante el proceso se muestran equivalentes en los hechos, aunque diferentes en cuanto a su impacto constitucional”, por lo que finalmente resuelven que frente a la duda razonable planteada en cuanto a que el LNG pueda impedir la implantación del embrión, “debe prevalecer la norma más favorable a la persona humana”, resguardando así la dignidad sustancial de toda persona. Por estos motivos, acogen el requerimiento y declaran “que la Sección C., acápite 3.3, “Anticoncepción Hormonal de Emergencia”, así como la Sección D., “Anticoncepción en Poblaciones Específicas”, acápite 1, solo en la parte que se refiere a la “anticoncepción de emergencia”, de las Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad, que forman parte del Decreto Supremo N° 48, de 2007, del Ministerio de Salud, son inconstitucionales”.

Llama la atención que al hacer referencia a los méritos científicos presentados por todos los involucrados los redactores del fallo planteen que son equivalentes “en cuanto ambas sustentan con idéntico vigor y convicción” sus respectivas posiciones. A nuestro juicio, esto no es una razón de peso para considerar –desde el punto de vista de la evidencia científica– que existen o no dudas razonables o que los argumentos tengan el mismo peso científico; lo que importa es determinar el peso específico de los argumentos, la rigurosidad metodológica de los estudios en los que se basan para afirmar una u otra cosa, el número de sujetos sometidos a estudio, entre otros aspectos, pero no el vigor con que alguien opine al respecto. En este mismo sentido, no queda del todo claro si para llegar a esta situación de “**equivalencia**” en el peso de los argumentos los redactores del fallo de mayoría hayan leído todos y cada uno de los trabajos citados por las partes o si solamente se basaron en las conclusiones extraídas de los trabajos de revisión aportados a la causa. Esto puede explicar ciertos errores de interpretación de la evidencia, como cuando señalan que todos los científicos coinciden en que el LNG tiene un efecto

antiimplantatorio –aspecto que fue ampliamente debatido en la prensa luego de conocido el fallo– cuando el trabajo original citado dice algo distinto. En este sentido, y concordando con la presentación efectuada por el abogado Sr. Patricio Zapata²⁶, creemos que la mayoría debió haber fundamentado de mejor manera cómo ponderó la evidencia científica presentada por las partes.

El fallo (suscrito por los ministros Raúl Bertelsen, José Luis Cea, Mario Fernández, Marisol Peña y Marcelo Venegas) contiene algunas precisiones adicionales. El Ministro **Sr. Raúl Bertelsen R.**²⁷ hace una precisión con respecto al considerando setenta del fallo, recalcando que lo que está en discusión es la constitucionalidad de las normas contenidas en el Decreto Supremo ya mencionado, por lo que solo puede producir efectos jurídicos vinculantes respecto de ese Decreto. El Ministro **Sr. Mario Fernández B.**, en su voto concurrente, señala expresamente que “el derecho a la vida es inherente a la dignidad humana”, la que considera como “rasgo esencial e indiscutible de un estadio de civilización al cual la humanidad ha llegado a aspirar”²⁸, planteando la enorme gravedad que sea el mismo Estado quien vulnere esta dignidad humana. El voto concurrente a la sentencia que declara inconstitucional la AE del Ministro **Sr. Marcelo venegas p.** plantea reflexiones adicionales, que critican expresamente las observaciones al requerimiento efectuadas por S.E. la Presidenta de la República, especialmente en lo que se refiere a la definición de embarazo²⁹, ya que en dicho documento S. E. adhiere a la tesis de que solo existe embarazo a partir del momento de la implantación, por lo que el “interceptar y abatir un embrión humano en el lapso que media entre la concepción y su implantación en el útero materno, es jurídicamente irrelevante”, y que “no es jurídicamente acertado atribuir efectos abortivos a un fármaco que reconocidamente no tiene efectos después de la implantación”. Compartimos plenamente los alcances de esta precisión puesto que, tal como mencionamos al comienzo, el que se pueda detectar el embarazo solo cuando ya existe implantación no es argumento de peso para concluir que el embrión preimplantacional no es un nuevo individuo de la especie humana. El Sr. Venegas funda además su duda razonable con respecto al mecanismo de acción del LNG como AE a partir de los folletos entregados por los propios laboratorios que fabrican o comercializan estos fármacos, puesto que todos coinciden en señalar que si bien el mecanismo de acción exacto es desconocido, este fármaco “...puede producir cambios en el endometrio que dificultan la anidación...”. A nuestro juicio, sería conveniente que los laboratorios que comercializan este compuesto para ser usado como AE precisen los fundamentos científicos de esta afirmación o, si éstos no existen o han cambiado en el tiempo, debieran modificar el contenido de los folletos. El Sr. Venegas además hace un interesante análisis sobre los aspectos constitucionales relacionados con el aborto según el ordenamiento jurídico chileno, con especial mención a la discusión que se originó durante la redacción de la actual Constitución de 1980. Según Venegas, la tesis que postula que “la vida del que está por nacer adquiere relevancia jurídica... una vez que se ha implantado en el útero materno ... no tiene hoy la capacidad de interpretar la Constitución”.

II. Análisis de los méritos científicos tenidos a la vista en los votos disidentes

El voto disidente del Ministro señor Juan Colombo C³⁰ rechaza todas las partes del requerimiento. Entre los argumentos esgrimidos, el señor Colombo señala que no se ha establecido el inicio de la protección jurídica de la vida del que está por nacer; sus argumentos son del ámbito jurídico, no científico, biológico o antropológico, por lo que no serán analizados por nosotros.

El voto disidente del Ministro señor **hernán vodanovic S.** también rechaza todas las partes del requerimiento³¹, pero con otros fundamentos. Vodanovic argumenta que el “nasciturus no es titular de los derechos fundamentales reconocidos por la Constitución, que la Carta Fundamental no prohíbe el aborto” y que frente a un conflicto de valores, el interés preponderante “recae en los derechos fundamentales de la mujer”. Puesto que su análisis es desde el punto de vista constitucional, no lo revisaremos en forma crítica. Sin embargo, expresamos nuestra crítica a cómo fundamenta su disidencia, al decir que el fallo no debiera tener “como sustento o referencia concepciones religiosas o morales singulares y que son profesadas por los solicitantes” y que “no pueden ser usadas por imponerse a los otros miembros de la comunidad”. Si se examinan con detención los argumentos usados por los redactores del fallo, estos se basan en interpretaciones científicas o legales, con las que uno puede o no concordar, pero no en fundamentos religiosos. Un aspecto central de la tesis del Sr. Vodanovic se funda en el concepto básico de libertad; esta libertad se traduciría en la no interferencia del Estado en materias fuera de la órbita de la gestión de asuntos públicos y considera que puesto que el inicio de la vida y su protección están influidos por concepciones religiosas y morales de las personas, “los órganos del Estado no pueden imponer opciones sin lesionar dichas libertades, privando a las personas del derecho a optar por los métodos anticonceptivos que deseen”. Señala además que la vida “del que está por nacer” no está reconocida como persona y que “puede llegar a tener un cierto estatuto jurídico de protección y de titularidad de derechos eventuales, condicionados al nacimiento”. Luego afirma que “la protección de la vida por nacer no parece ser una garantía del derecho a la vida” y expone el extraño concepto que el que está “por nacer” se va a “transformar en un ser humano al momento de concluir el parto”, certeza que no se tendría “ni aun en los primeros meses de gestación”. A nuestro juicio, la tesis del Sr. Vodanovic falla en demostrar qué cambio sustancial ha ocurrido en el gestante luego de concluido el parto para que le confiera características de un ser humano solo a partir de dicho momento. Nuevamente los argumentos son de orden filosófico-antropológico, además de jurídico, por lo que no los rebatiremos en este artículo.

Análisis de los aspectos científicos contenidos en el voto disidente de los Ministros señores **Jorge Correa** y Francisco Fernández³².

En el fundamento del rechazo al requerimiento, estos ministros señalan concordar solo con los considerandos 1º al 17º, los que se refieren a los fundamentos jurídicos de por qué el Tribunal tiene atribuciones para decidir en esta materia. Votan por validar el

Decreto Supremo 48 por haber “llegado a la convicción de que los métodos de anticoncepción hormonal de emergencia... no atentan en contra de la vida del que está por nacer ni contra la dignidad humana” y señalan que la evidencia acumulada o referida en el proceso “no permite sostener siquiera una duda razonable acerca de que los dos métodos de anticoncepción hormonal de emergencia ... sean capaces de impedir el desarrollo de un embrión humano”. Para ellos, la existencia de una polémica científica en relación con el mecanismo de acción del fármaco no es motivo suficiente para sostener la tesis de la duda razonable, como tampoco consideran argumento relevante los contenidos en los rotulados de los productos en cuestión en los que se señalan que es “posible” un determinado mecanismo de acción, pero sin entregar evidencia científica sólida que lo respalde. Para estos disidentes, el peso de la prueba de demostrar que un determinado producto es capaz de atentar en contra de la vida recae en quienes impugnan la distribución de tales productos, para lo cual debieran convencer, con argumentos científicos, que efectivamente son capaces de producir determinado efecto. Este aspecto central, según dicho voto de minoría, no fue logrado por los requirentes. Correa y Fernández argumentan que para un producto válidamente autorizado para su uso –como sería el caso de los fármacos disponibles en el país para AE– “las dudas razonables respecto de los efectos nocivos de un producto farmacológico... no pueden fundarse en la mera formulación de una duda, en la constatación de la existencia de un debate o en una leyenda que declara como no descartable un efecto en un rótulo; sino en la existencia de evidencia científica que así lo justifique”. Tal como exponen latamente en su voto disidente, luego de haber revisado la evidencia disponible o referida en la causa, no llegaron a plantear la existencia de esta “duda razonable”.

A nuestro juicio, es de mucho interés la forma en que estos dos juristas abordan el tema científico motivo del debate: no se limitan a citar lo contenido en los documentos recibidos, sino que ellos hacen un análisis crítico y riguroso de los textos científicos citados por las partes, centrado en los aspectos más fundamentales de la discrepancia: si “los sistemas cuestionados tienen la capacidad de impedir que se anide el huevo fecundado o de impedir por cualquier otra vía su normal desarrollo o, a lo menos, sostener que existe evidencia científica que genere una duda razonable acerca de ello”. Plantean ellos también el debate jurídico relacionado con el estatuto del embrión humano aún no implantado; sin embargo, al considerar que no está bien acreditado desde el punto de vista científico que la AE atente contra el desarrollo del embrión, para ellos esta discusión no tiene razón de ser, puesto que si no se prueba el efecto en contra del embrión, “mal podría vulnerarse el derecho a la vida de una persona”. La cuestión de fondo planteada con respecto al efecto del fármaco en el embrión “gestado y no anidado” –consideran los juristas– es una “cuestión de hecho, biológica” a la cual solo puede responder la ciencia y no “el derecho ni la moral”. No obstante, esto sí sería materia de competencia del Tribunal, puesto que una de sus atribuciones es “resolver sobre la constitucionalidad de los Decretos Supremos” y para hacerlo requieren necesariamente de poder formarse una determinada convicción acerca de los hechos, lo que es distinto a decir que es el Tribunal quien está llamado a establecer cuál es el efecto que sobre el embrión no anidado tiene un determinado fármaco ni van a resolver una controversia científica. La necesidad de convencerse de hechos en los cuales no hay consenso, argumentan en este voto de minoría, sería algo común a la mayoría de las

resoluciones judiciales y la dificultad aparente en poder llegar a este convencimiento puede ser más difícil en esta materia, pero esto no es motivo para que los ministros no intenten llegar a una convicción sobre si este efecto ocurre o no, luego de analizar la “prueba reunida”. A juicio de estos disidentes, para poder acoger o no el requerimiento, es necesario poder determinar primero que la AE (LNG o el método de Yuzpe) es capaz de producir la muerte de un embrión no anidado o al menos poder demostrar que existe una duda razonable al respecto; de demostrarse este hecho, sería necesario establecer que el embrión preimplantacional es una persona a la cual la Constitución chilena le asegura el derecho a la vida y que disponer de él viola una norma constitucional y, finalmente, tendría que demostrarse que estas formas de atentar contra una vida humana son injustificables. En su análisis, ellos consideran que el primer punto es condición “necesaria y primera”, puesto que si no llegan al convencimiento de que la AE ya señalada impide la implantación del embrión, no tendría sentido efectuar los siguientes análisis.

Argumentan que el efecto que el fármaco tendría sobre un embrión no anidado es una “cuestión fáctica” que “no puede responderse con razones éticas, morales, jurídicas o filosóficas”, siendo los criterios empíricos o científicos los únicos válidos para resolver esta controversia, y que para adquirir esta convicción, la mera opinión de los científicos, por respetables que éstos sean, no son “pruebas de un hecho”. En todo caso, estos ministros señalan que bastaría que exista una duda razonable sobre el potencial efecto antiimplantatorio del fármaco para que el Tribunal invalide el Decreto. Definen como duda razonable “aquella que supera una mera conjetura y se apoya en evidencia que la sustenta, aunque no alcance el nivel de certeza absoluta”. Esta evidencia deberá ser acreditada mediante trabajos científicos y sopesada en forma independiente del prestigio de quienes sustentan una u otra postura. Para efectuar este análisis, Correa y Fernández no se contentaron con leer los análisis presentados por las distintas autoridades universitarias o personas naturales, sino que consultaron directamente los 44 artículos publicados que sirvieron de base para los distintos argumentos. Cabe señalar que varios de estos artículos son usados tanto por aquellos que están a favor como por quienes están en contra del requerimiento, lo que refuerza la idea de que para mejor interpretar hechos científicos parece esencial poder ir a la fuente original. En su aproximación inicial, estos ministros señalan que algunos de los artículos entregados como prueba corresponden a trabajos nunca publicados en revista científica, por lo que “no pueden ser considerados como elementos de convicción” y distinguen correctamente entre aquellos trabajos que entregan nueva evidencia científica de otros que son de revisión. Dan un paso más adelante, al argumentar que alguno de estos trabajos fueron diseñados para medir la eficacia del LNG como AE, pero no para determinar su mecanismo de acción, como ocurre con la gran mayoría de los trabajos epidemiológicos.

La Tabla 1 resume la forma en que estos ministros analizaron la evidencia disponible en la causa y que se relaciona con los potenciales mecanismos de acción de los fármacos usados como AE: o estos alteran la ovulación o la capacidad fecundante de los espermatozoides (todos efectos preconceptionales) o estos interfieren con el desarrollo del embrión previo a la implantación (efecto posconcepcional).

A. Análisis de la evidencia disponible relacionada con los efectos anovulatorios del LNG y del método Yuzpe

Correa y Fernández citan abundante evidencia presentada por ambas partes que concuerdan en que el LNG, ya sea administrado solo o en combinación con etinil

Tabla 1

Categorías de las evidencias científicas disponibles en la causa, relacionadas con el mecanismo de acción del LNG solo o del método de Yuzpe

Efectos anovulatorios
Efectos sobre la migración espermática
Estudios de eficacia, con inferencia estadística sobre el mecanismo de acción
Efectos en animales
Efectos sobre el transporte tubario
Efectos sobre proteínas relevantes para el desarrollo embrionario
Efectos sobre el endometrio y su capacidad de anidar al embrión

estradiol (método Yuzpe), en las dosis recomendadas para AE, tiene la capacidad de inhibir la ovulación. De los trabajos citados, el de Croxatto et al.³³ corresponde a un estudio en mujeres que recibieron dos dosis de LNG o placebo, en tres ciclos distintos, y cuyos resultados confirman que cuando se administra LNG a mujeres con diámetro folicular entre 12-17 mm se alteran los procesos ovulatorios en el 93% de los ciclos. El estudio de Durand et al.³⁴ fue realizado en mujeres esterilizadas y, por lo tanto, no expuestas al riesgo de embarazo, que recibieron LNG en las dosis recomendadas para AE, en distintas etapas bien documentadas del ciclo menstrual. Los principales hallazgos muestran que LNG altera en forma significativa la ovulación cuando se administraba en el día 10 del ciclo, disminuyendo su efecto en otras etapas del ciclo. La administración peri y postovulatoria de LNG no alteró la función del cuerpo lúteo ni tampoco la morfología endometrial. Específicamente señalan que la presencia de arterias espirales prominentes, las que se consideran cruciales para la implantación, no se alteran por LNG. El trabajo de Hapangama et al.³⁵ es un estudio controlado, en mujeres no expuestas a coito potencialmente fecundante, en quienes se evaluó si LNG era capaz de interferir con el aumento LH preovulatorio y si retardaba o no la ovulación, cuando era administrado inmediatamente antes de la ovulación. En 4/12 mujeres se previno o retrasó la ovulación, en las otras ocho mujeres, LNG disminuyó la longitud de la fase lútea y las concentraciones de LH. A la luz de estos resultados, los autores sugieren la existencia de mecanismos adicionales, como retardo en la sincronía endometrial, interferencia con la motilidad espermática y/o alteración en el mucus cervical, pero ninguno de éstos fue explorado en dicho estudio. El estudio de Landgren et al.³⁶ es más difícil de interpretar, puesto que LNG fue administrado durante cuatro días, en la fase folicular, periovulatoria o en la fase lútea, lo que difiere de la forma habitual de administración del fármaco. Marions³⁷ comparó el efecto de LNG y mifepristona en la

función ovárica y endometrial en 12 mujeres fértiles, concluyendo que el efecto principal sería la inhibición de la ovulación y no la alteración en la implantación, puesto que no encontraron evidencias de cambios en los marcadores de receptividad endometrial. Este mismo autor, en otro estudio³⁸, observó que LNG o mifepristona, al ser administrados dos días antes de la ovulación, detienen el desarrollo del folículo dominante o este no presenta signos de ruptura. Massai³⁹ demostró que el agregar la administración de un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (Cox-2) al LNG, tendía a aumentar la eficacia anticonceptiva de este fármaco, por un mecanismo prefecundación. Finalmente, Okewole⁴⁰ también evaluó el efecto de LNG administrado perioovulatoriamente, demostrando que alteraba el aumento

B. Evidencias de que LNG puede tener efecto sobre los espermatozoides

Un estudio *in vitro*, de Brito et al.⁴¹, fue incapaz de demostrar efecto de LNG, adicionado en las dosis que supuestamente se encuentran en el suero luego de la ingestión de LNG como AE, en la reacción del acrosoma. Tal como lo señaló Brito, su estudio tiene la limitante de ser *in vitro* y desconocemos si las dosis que se usaron (semejantes a las circulantes) corresponden a aquellas que se alcanzan en el fluido tubario, lugar donde se produce la fecundación. El trabajo de Dunson et al.⁴²—que según estos ministros fue citado por Mena y Orrego— evaluó los cambios en el mucus cervical luego de la inserción de Norplant (dispositivo intrauterino que contiene LNG), demostrando que ya a las 24 h postinserción se observan cambios en la calidad del mucus cervical y en la penetración espermática. Sin embargo, a nuestro juicio los resultados de este estudio no serían extrapolables a lo que puede ocurrir luego de la administración oral del LNG. El antiguo trabajo de Kesserü (1974)⁴³ evaluó a voluntarias sanas que recibieron LNG entre los días 6 y 18 del ciclo y también luego de administrarlo poscoital. Muestran que 3 h después de administrado existen cambios en el mucus cervical, y a las 4 h la recuperación de espermatozoides intrauterinos es de solo un 20%. Describen cambios importantes en el pH, los que relacionan con alteraciones en la motilidad espermática; sin embargo, la técnica usada en dicha determinación (con papel pH) no parece ser la más adecuada. Varios de los artículos que han sugerido un efecto antianidatorio del LNG citan al cambio de pH observado por Kesserü como el mecanismo responsable de alterar la implantación; sin embargo, no mencionan que de existir esta modificación en el pH es muy probable que también se afecte la función espermática. Lo concreto, en todo caso, es que estos hallazgos de 1974 no han sido ratificados con metodología más moderna. Por último, Yeung⁴⁴ también evaluó la función espermática *in vitro*, demostrando efectos solo en concentraciones superiores a las encontradas luego de la ingestión de LNG como AE. En conclusión, tal como lo señalan estos ministros en su voto de minoría, el efecto de LNG sobre la función espermática parece discutible y no sería un mecanismo de acción relevante.

C. Análisis sobre la evidencia disponible o referida en la causa en relación con la eficacia de la AE para prevenir embarazos no deseados y la posibilidad de que actúe después de la ovulación

Los trabajos considerados en este punto evaluaron directa o indirectamente la existencia de posibles efectos postconcepcionales del LNG. Como lo señalan los redactores de esta disidencia, si se logra comprobar que un grupo de mujeres expuestas al riesgo de embarazo ingirió LNG luego de ocurrida la ovulación y aún así presentó tasas de embarazo inferiores a lo esperado, es razonable postular la existencia de un efecto postconcepcional. Sin embargo, existen dos importantes aspectos que la mayoría de los autores que han basado su análisis sobre el mecanismo de acción a partir de estudios de eficacia, parecen olvidar. Estos se refieren a la comparación de embarazos clínicos (lo relevante en estudios de eficacia) versus datos de embarazos bioquímicos, obtenidos en el estudio paradigmático sobre fecundidad de Wilcox⁴⁵. La interpretación correcta del estudio de Wilcox obliga a tomar en cuenta que la tasa de embarazos demostrados bioquímicamente (por determinación hormonal de β HCG) es siempre **superior** a la clínica. A modo de ejemplo, y citando datos de Wilcox, si la relación sexual ocurre en el día de la ovulación, la posibilidad de embarazo bioquímico es de un 36%, pero sólo se detectan embarazos clínicos en un 8% de las mujeres. En consecuencia, sin mediar fármaco alguno, por este solo hecho ya habrían diferencias si se confunden datos de embarazos bioquímicos con embarazos clínicos. Asimismo, el estudio de Wilcox se efectuó en mujeres en las mejores condiciones de fertilidad (sanas, con deseo de embarazo, con registro preciso del ciclo y del día del coito, con fertilidad probada, y sin uso de anticonceptivos), perfil que es distinto de las usuarias de AE, en las cuales el registro de día probable de ovulación se basa en la historia menstrual. Los principales trabajos citados en este punto son los de Novikova⁴⁶, de Trussell⁴⁷ y el de la Organización Mundial de la Salud (Task Force de la WHO)⁴⁸, además del de Landgren⁴⁹, el cual dejaremos fuera de este análisis por argumentos semejantes a los expuestos en el fallo, ya que no era un estudio dirigido a evaluar la eficacia del LNG luego de la ovulación. El Task Force de la WHO fue un ensayo clínico controlado en 1.998 mujeres con menstruaciones regulares y sin uso de anticonceptivos, que requirieron AE luego de un coito no protegido, y que fueron randomizadas a LNG o método de Yuzpe. Sus autores señalaron que en base a los estimados probabilísticos de Wilcox, LNG previno el 95% de los embarazos si se tomaba dentro de las primeras 24 h después del coito no protegido, 85% si era entre 25-48 h y 58% para intervalos entre 49-72 h y que en general el LNG era mejor tolerado y más eficaz que el método de Yuzpe. El problema en el análisis de estos datos, como señalan los autores, es que la asignación correcta del día del ciclo fue hecha solo por anamnesis, por lo que se carece de un dato preciso que permita extrapolar el mecanismo de acción; aún más, este trabajo ni siquiera especula sobre los posibles mecanismos involucrados. El trabajo de Trussell es un trabajo de revisión de la evidencia publicada hasta 1999, que da cuenta de estudios que utilizaron el método de Yuzpe como AE; ellos efectuaron análisis de la eficacia máxima del método que podría obtenerse si el método sólo actuara previniendo o retrasando la ovulación, concluyendo que el método no sería tan efectivo como parece ser si solo actuara alternando la ovulación: “The Yuzpe regimen could not be as effective as it appears to be if it worked only by preventing or delaying ovulation”. Hay que tener presente que ellos evaluaron solo al método de Yuzpe como AE, que difiere del LNG y que, al igual que la gran mayoría de los estudios epidemiológicos, no cuenta con control estricto del ciclo ni del día del coito en relación con la ingesta de la AE. En ese sentido, parecen más importantes los datos de aquellos estudios que han controlado mejor estas

variables (ie, Novikov)⁵⁰, por lo que estos datos no son concluyentes, sobre todo que en la submuestra no se menciona cuántas de estas mujeres tuvieron coito en día de la ovulación (se espera 8% embarazos clínicos) y postovulación (se espera 0%, según Wilcox). Sin embargo, debemos convenir que a la luz de estos datos es posible plantear como poco factible que el método de Yuzpe actúe exclusivamente impidiendo la ovulación, puesto que de ser así habría más embarazos en los días tardíos del ciclo que los encontrados en dicho estudio. Antes de considerar que este podría ser argumento de peso para esgrimir un potencial mecanismo de acción posfecundación, es necesario despejar otras posibles variables confundentes, lo que haremos considerando otros trabajos no mencionados en el fallo. Al respecto, Stirlin⁵¹ evaluó la confiabilidad de la fecha de la última regla para estimar fecha probable de ovulación. De casi 100 mujeres que solicitaron AE, solo un 20% llevaba registro de los días de última regla, mientras que un 30% tenía marcadores hormonales no compatibles con el registro personal. Señalan que independiente de los motivos de la falta de concordancia entre anamnesis del ciclo y los datos hormonales, esto puede dar cuenta de alrededor de un 30% de discrepancias en el cálculo del riesgo de embarazo: “Calculations of the efficacy of EC assume that every user (and her partner) is fertile; that each cycle is ovulatory; that the calculated day of ovulation is accurate; that intercourse occurred only once in that cycle; and that pregnancy, if it occurs, is the result of the act of intercourse for which EC was provided”. Asimismo, Wilcox⁵², en un reanálisis de los datos iniciales tan citados en los artículos que evalúan la eficacia de AE, expone dudas similares con respecto a la validez del registro por anamnesis. Otra evidencia indirecta que sugiere que los estudios de eficacia de LNG como AE no son los mejores para evaluar su mecanismo de acción, está dada por un trabajo reciente que demostró que alrededor de un 36% de las mujeres que solicitaron AE no tenía presencia de espermatozoides en la vagina pocas horas después del coito, lo que sugiere fuertemente que muchas de las mujeres que acuden a AE (principalmente por error en el método usado) en realidad nunca estuvieron expuestas a un coito fecundante⁵³. Por lo tanto, concluyen que el riesgo de embarazo en mujeres que solicitan

AE sería en realidad menor que el de aquellas que buscan activamente embarazarse, como son las que participaron en el estudio de fertilidad de Wilcox. Tal como lo señalan estos ministros disidentes, “para dar valor de convicción a estos estudios, como puede apreciarse, resulta decisiva la confiabilidad del criterio empleado para discriminar el momento de la ovulación”, lo que no ocurre en la mayoría de los trabajos de eficacia ya citados. Cabe señalar que los pocos trabajos que han evaluado dirigidamente la posibilidad que LNG actúe luego de ocurrida la ovulación⁵ sugieren de que LNG no tiene efectos posconcepcionales, puesto que los embarazos observados solo ocurrieron cuando el fármaco fue administrado postovulación. La principal diferencia de este estudio con los previos es que si bien la muestra es pequeña utilizaron indicadores hormonales precisos de ovulación y confirman las discrepancias importantes que existen entre las fechas del ciclo estimadas por las mujeres y lo que ocurre en realidad. Un argumento interesante, que discuten Correa y Fernández, se refiere a las objeciones que algunos han hecho al estudio de Novikova, por utilizar mujeres australianas, las que supuestamente tendrían tasas de fertilidad distintas a las de las mujeres estudiadas por Wilcox, pero sin aportar datos que avalen esta afirmación. No analizaremos el estudio de

Croxatto et al. (2007) puesto que, al estar aún en curso, sus resultados no pueden considerarse como definitivos. En resumen, de la evidencia aportada o referida al Tribunal, concordamos con estos ministros disidentes en el sentido de que no hay datos directos que sugieran que LNG, en las dosis de AE, tenga un efecto posconcepcional.

En el considerando N° 58, estos ministros hacen referencia al trabajo de von Hertzen⁵⁵, citado a su vez en el documento de la UC, en el cual se afirma que uno de los mecanismos de acción de la AE sería el de impedir la implantación. Sin embargo, este es un trabajo de revisión sobre los posibles mecanismos de acción de los distintos fármacos usados como AE, pero sin realizar estudios específicos sobre cómo actúan. En esa época (1996), la autora concluye que se requieren nuevas investigaciones para determinar cómo actúa el LNG cuando se administra después de la ovulación. Con respecto al estudio de Glasier⁵⁶, este también es un trabajo de revisión sobre los distintos métodos de AE disponibles y sus posibles mecanismos de acción, pero en relación con el LNG lo único que señala es que ha surgido reciente interés por el uso de progestina sola como AE, además del uso de otros fármacos como el Danazol con similares fines. Por lo tanto, este trabajo en particular hace una mínima referencia al posible efecto de LNG y no puede ser considerado como evidencia que muestre un determinado mecanismo de acción del LNG. El trabajo de Trussell del 2003⁵⁷ discute la eficacia del método Yuzpe para AE. Los autores concluyen que “the one hypothesized mechanism of action of the Yuzpe method, inhibiting implantation of a fertilized egg, is unlikely to be the primary mechanism of action”. Cabe señalar que no se pueden confundir los argumentos dados en la introducción de un trabajo, en el sentido de preguntarse cuáles pueden ser los mecanismos de acción de un fármaco, con lo que realmente el trabajo demostró. Por otra parte, los mismos investigadores señalaron problemas metodológicos en su análisis, puesto que recogieron datos de distintos estudios, sin tener control preciso del tiempo de uso de AE después del sexo no protegido. Aún así, la comparación entre los resultados de eficacia si la relación sexual ocurrió después del día -2 o -1 apoya la hipótesis de que el principal mecanismo de acción sería el de interferir con los mecanismos moleculares que llevan a ovulación normal o con los procesos de fecundación. En consecuencia, habiendo examinado todos los trabajos originales que fueron citados en el fallo y en el voto de disidencia, concordamos con el análisis de Correa y Fernández, en el sentido de que no existe evidencia alguna que muestre que LNG, administrado como AE en mujeres, tiene efectos posfecundación.

D. Análisis científico de la evidencia disponible en la causa sobre el efecto de LNG en animales

El Tribunal Constitucional tuvo acceso a dos estudios que evaluaron el efecto de la administración del LNG en ratas⁵⁸ y en monas *Cebus apella*⁵⁹; ambos son consistentes en mostrar que LNG inhibe la ovulación total o parcialmente, dependiendo del tiempo del tratamiento en relación con el tamaño del folículo, sin demostrar efecto sobre la fecundación, el desarrollo del embrión, el transporte al útero o en la implantación. La conclusión del trabajo en monas es que “These findings do not support the hypothesis that emergency contraception with LNG prevents pregnancy by interfering with postfertilization event”. Estos ministros hacen ver las objeciones suscitadas por una de

las partes, en el sentido de considerar que los trabajos en animales, aunque sean realizados en especies próximas como son los primates, no serían extrapolables a la situación humana. Al respecto, consideramos que estos datos no pueden ser interpretados en forma aislada y sin tener en cuenta las otras evidencias científicas tenidas a la vista o referidas en esta causa. Por lo tanto, si bien en forma aislada no permiten descartar la posibilidad de un efecto posfecundación en humanos, son evidencia relevante que sugiere que no existen dichos efectos; para afirmar lo contrario, sería necesario entregar evidencia que muestre que estos eventos relacionados con la implantación de un embrión están regulados de manera sustancialmente distinta en humanos que en otros mamíferos como los ya mencionados.

E. Evidencia disponible en la causa sobre los efectos de los fármacos en el transporte tubario

Los posibles efectos en el transporte tubario del huevo fecundado son analizados a partir de evidencia contenida en los trabajos de Ugocsai⁶⁰ y en el de Paltieli⁶¹. Estos argumentos surgen a partir de la idea de que si se demuestra en usuarias de AE una mayor proporción de embarazos ectópicos, se estaría evidenciando una alteración en el transporte tubario y, en consecuencia, un posible mecanismo que alteraría finalmente la sobrevivencia del embrión. A nuestro juicio, el trabajo de Ugocsai tiene importantes reparos metodológicos. En primer lugar, solo utilizó a tres mujeres y cada una de ellas recibió LNG en distintas etapas del ciclo; las dosis empleadas fueron 4-6 veces superiores a las recomendadas y algunas volvieron a tomar LNG más adelante; tampoco hubo doble ciego en el análisis de las biopsias endometriales. Efectivamente, ellos muestran importantes cambios en la estructura de las células ciliares y también cambios en la integridad del endometrio, lo que podría tener efectos en la receptividad endometrial. Por las limitantes metodológicas, no es posible determinar si estos cambios se relacionan o no con mayor riesgo de embarazo ectópico, para lo cual habría que precisar si las células ciliadas del endometrio responden de igual manera que las de la trompa. El otro trabajo citado corresponde a un trabajo *in vitro*, en el cual incubaron muestras de epitelio de trompas de Falopio humana, demostrando que progesterona afecta en forma reversible la frecuencia del batido ciliar, lo que podría asociarse a embarazo ectópico. Tal como lo indican Correa y Fernández en su nota al pie de página: “Si bien existen casos reportados de embarazos ectópicos en mujeres que han consumido levonorgestrel como anticoncepción de emergencia, no existen estudios que señalen una relación causal entre un fenómeno y otro, ni experiencias que den cuenta de un número estadístico de embarazos ectópicos que pudiere ser indiciario del efecto de la píldora que se viene analizando”, por lo que los resultados de dicho estudio no permiten concluir que el uso de LNG en efecto altere el transporte tubario.

F. Análisis de la evidencia disponible en la causa relacionada con los efectos de la AE en la producción de proteínas necesarias para el desarrollo del embrión

En primer término, Correa y Fernández analizan el trabajo de Mandelin et al.⁶², el cual fue citado por el Dr. Mena, quien habría señalado que el LNG disminuye la glicodelina A en el líquido uterino, siendo esta una proteína esencial para el desarrollo embrionario.

Este trabajo estudió a usuarias de distintos DIUs, evaluando la expresión de esta proteína en el endometrio entre los días 7 al 16 del ciclo; demostraron que ciertos DIUs (específicamente los medicados con LNG y en menor cuantía los que liberan cobre) producían expresión inapropiada de esta proteína en las glándulas endometriales. Según Mandelin, ya que esta proteína tiene potente capacidad inhibitoria de la unión espermio-óvulo, su presencia en las glándulas endometriales puede exponer a los espermatozoides a estas concentraciones altas de esta proteína inhibitoria de la fecundación, “thus contributing to the contraceptive activity of the IUD”. En consecuencia, por un lado este trabajo no estudia el efecto del LNG, sino que el de un DIU que libera LNG y, por otra parte, si hubiera un efecto de aumentar la expresión de esta proteína, este alteraría la fecundación y no la implantación. El trabajo de Young⁶³ evaluó el efecto de dosis altas de etinil estradiol combinado con norgestrel (en dosis cuatro veces superiores a las usadas en AE), observando que en las cinco mujeres estudiadas se suprimen algunas proteínas endometriales, lo que podría alterar el ambiente endometrial afectando la sobrevivencia temprana del embrión. Sin embargo, tal como lo señalan estos ministros, dicho trabajo no entrega evidencia que muestre que los cambios descritos realmente producen este efecto sobre el embrión.

En el considerando 67 hacen referencia a los doctores Mena, Orrego e Illanes cuando señalan que el LNG afecta al embrión a través de la disminución de glicodelina A. No nos queda claro, por no tener los trabajos de estos especialistas, si esta afirmación constituye un error de los ministros o de estos facultativos, puesto que el trabajo de Mandelin citado anteriormente evidenció un aumento en glicodelina A y no una disminución. Otros argumentos utilizados para sugerir que LNG puede tener un efecto sobre el embrión se refieren a la demostración, por Kesserü et al.⁶⁴, que la administración de d-norgestrel producía importantes cambios en la migración espermática, en las características del moco cervical y que aumentaba el pH endometrial. Este trabajo de 1974 no ha sido confirmado por ningún otro estudio; pero, si aceptamos como evidencia cierta que produce este importante cambio en el pH, tendremos que concordar que en este ambiente alcalino los espermatozoides también verían afectada su capacidad fecundante, tal como concluyen los autores: “Alteration of the genital environment and consequent interference with ascent of the sperm might have a role in the contraceptive mechanism of postcoital d-norgestrel”.

G. Análisis de la evidencia disponible sobre el efecto de la AE en la capacidad del endometrio de anidar al embrión

De todos los aspectos analizados en el fallo, sin duda que este es el más relevante para determinar si LNG tiene o no efectos posconcepcionales. De los trabajos publicados y citados en el fallo y en el voto disidente de Correa y Fernández, el de Lalitkumar⁶⁵ fue realizado *in vitro*, con embriones humanos, en los cuales se evaluó su capacidad de implantarse en tejido endometrial en cultivo, luego de ser expuestos a un medio con LNG, mifepristona o placebo. Observaron que mifepristona, pero no LNG, era capaz de inhibir en forma significativa la implantación. Este trabajo tiene la limitante común a los estudios *in vitro* y no necesariamente sus conclusiones pueden ser extrapolables a la situación *in vivo*. Por otra parte, tal como lo señalaron diversos médicos que expusieron

a favor de impugnar el fallo, también tiene la limitante de haber utilizado un número relativamente pequeño de embriones, lo que puede inducir a error de interpretación, toda vez que en los controles se implantaron 10/17 versus 6/14 de los embriones expuestos a LNG, lo que puede estar sujeto a error de tamaño muestral. Esta disidencia⁶⁶ cita otros trabajos que exploraron dirigidamente eventuales cambios a nivel endometrial producidos luego de LNG o Yuzpe, los que resumimos a continuación. Raymond⁶⁷ estudió el efecto del método de Yuzpe en la expresión de integrinas endometriales y otros marcadores de receptividad endometrial sin encontrar diferencias significativas en la mayoría de los parámetros histológicos, mientras que sí observaron reducción en la expresión de MUC-1, aumento en los receptores endometriales de estrógeno, menor grosor endometrial, disminución en la concentración de estrógeno en la fase lútea y mayor proporción de vacuolas supranucleares glandulares, sin haber podido precisar cuáles serían las consecuencias de estos cambios. En todo caso, este estudio solo evaluó el efecto del método de Yuzpe, pero no LNG. Marions⁶⁸ obtuvo biopsia endometrial en período implantacional, para evaluar maduración endometrial y expresión de marcadores de receptividad endometrial, sin observar efectos asociados a la administración de LNG, a diferencia de lo encontrado con mifepristona. En conclusión, de la evidencia tenida a la vista o referida en este fallo no es posible concluir que la administración de LNG altera la implantación del embrión. Sin embargo, con respecto al método de Yuzpe, existen estudios que al menos sugieren que este método produce cambios endometriales cuyas consecuencias para el embrión no son posibles de determinar.

Los autores de este voto de disidencia hacen mención a las leyendas o rotulados de los distintos productos farmacéuticos utilizados como AE; en la gran mayoría de estos se describen como posibles mecanismos de acción los efectos sobre la ovulación, sobre el transporte espermático, o sobre el endometrio, pero siempre usando el condicional “*pueden*”. Estos ministros señalan que “No poder descartar un efecto, señalar que “se ha sugerido”, o que “podrían” impedir la implantación no es lo mismo que afirmar que ello ocurra o sustentar una duda razonable a su respecto, ni menos constituye evidencia de ello”, opinión que nosotros compartimos, especialmente por parecer del todo imposible el poder descartar la existencia de un efecto cuya ocurrencia no se puede demostrar en forma directa.

Los ministros Correa y Fernández concluyen señalando que los argumentos esgrimidos en su voto disidente emanan de la evidencia disponible o referida en el expediente, que ellos analizaron en forma exhaustiva. Dejan abierta la posibilidad de que pueda existir otra evidencia no aportada en el proceso o que a futuro pueda existir la que invalide estas conclusiones, pero, según ellos, esta posibilidad no es motivo suficiente para adquirir una duda razonable.

Conclusiones

A nuestro juicio, el análisis de la evidencia científica contenida en el fallo del Tribunal Constitucional nos deja importantes lecciones. En primer término, llama la atención que diversos científicos lleguen a conclusiones opuestas a partir de la lectura crítica de la literatura disponible. Si bien puede sorprender, no es algo infrecuente de observar en

ciencia, por lo que se hace necesario, para poder emitir un juicio fundado, poder hacer una lectura crítica de cada uno de los trabajos citados, incluyendo aquellos referidos en los artículos de revisión. Esta parece haber sido la aproximación de los ministros Correa y Fernández en su voto de disidencia. En segundo término, es relevante señalar que incluso los juristas o expertos no relacionados con temas de ciencia o medicina son capaces de adentrarse en la literatura biomédica especializada, hasta llegar a formarse su propia opinión. En el tema de fondo, habiendo examinado los mismos artículos tenidos a la vista o referidos al Tribunal, debemos concluir que no hemos encontrado evidencia directa que muestre un efecto postconcepcional o antiimplantatorio del LNG utilizado en las dosis sugeridas como AE. Sin embargo, no podemos sostener la misma convicción con respecto a los potenciales efectos antiimplantatorios del método de Yuzpe. Por último, al igual como ocurre en otros ámbitos, reconocemos la sutil diferencia que existe entre afirmar que no existe estudio alguno que muestre un posible efecto antianidatorio del LNG y la imposibilidad real de demostrar que LNG no produce este efecto.

Citas

¹ Texto completo del fallo del Tribunal Constitucional de Chile, disponible en www.tribunalconstitucional.cl

² Decreto Supremo N° 48, del 26 de enero 2007, publicado en el Diario Oficial el 3 febrero 2007, el cual “Aprueba texto que establece las normas nacionales sobre regulación de la fertilidad”. Disponible en www.minsal.cl/juridico/DECRETO_48_07.doc.

³ Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, año 2007. Disponible en http://webhosting.redsalud.gov.cl/minsal/temas_salud/proteccion/smujer.html

⁴ Comité de Aspectos Éticos de la Reproducción Humana y la Salud de las Mujeres (2007).

⁵ Anderson M. Endocrine function and emergency contraception: Physiology and society. *Advan Physiol Educ* 1998, 274: 46-51

⁶ Ashwood E. R., Knight G. J. Clinical chemistry of pregnancy. Burtis C. A., Ashwoo E. R., Bruns D. E. eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* 2006: 2153-2206 Elsevier Saunders St. Louis.

⁷ Wilcox A. J., Baird D. D., Dunson D., McChesney R., Weinberg C. R. Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual period. *Jama* 2001; 286: 1759-61.

⁸ McChesney R., Wilcox A. J., O'Connor J. F., Weinberg C. R., Baird D. D., Schlatterer

J.P. et al. Intact HCG, free HCG beta subunit and HCG beta core fragment: longitudinal patterns in urine during early pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 20: 928-35.

⁹ Gemzell-Danielsson K., Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 341-8.

¹⁰ Lalitkumar P. G., Lalitkumar S., Meng C. X., Stavreus-Evers A., Hambiliki F., Bentin-Ley U. et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an *in vitro* endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod* 2007; 22: 3031-7.

¹¹ Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1998; 352: 428-33.

¹² David S., Loose and George M. Stancel. Hormonal Contraceptives, en Chapter 57. Estrogens and Progestins. Disponible en <http://www.accessmedicine.com.ezproxy.Pontificia Universidad Católica de Chile.cl/resourceTOC.aspx?resourceID=28>. Fecha de acceso 9 octubre 2008.

¹³ Fallo del TCCh, Acápite VI.5 Observaciones en cuanto al fondo del requerimiento, Capítulo de inconstitucionalidad planteado en el requerimiento de autos, referido a la eventual vulneración del artículo 19, N° 10, inciso tercero de la Carta Fundamental.

¹⁴ Fallo del TCCh, considerando XII, “Antecedentes tenidos a la vista por el Tribunal”.

¹⁵ Williamson y cols. Informe de la Pontificia Universidad Católica ante el Tribunal Constitucional: “Mecanismos de acción del LNG AE y sus efectos sobre la ovulación, sobre los espermatozoides, sobre la implantación (dando cuenta de las investigaciones existentes en la materia: estudios en animales, estudios sobre los efectos en el endometrio, estudios *in vitro* y estudios piloto en humanos; la evidencia epidemiológica directa”, publicado en este número.

¹⁶ Fallo TCCh, Acápite III, “Anticoncepción Hormonal de Emergencia”, considerando vigesimoquinto.

¹⁷ Fallo TCCh, considerando vigesimooctavo de la parte expositiva.

¹⁸ Consultado en <http://www.wordreference.com/es>

¹⁹ Fallo TCCh, considerando trigésimo segundo de la parte expositiva.

- ²⁰ Trussell J., Ellertson C., Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67: 167-71.
- ²¹ Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337: 1058-64.
- ²² OMS, Boletín N° 51 de 1999, Progress in Human Reproduction.
- ²³ Fallo TCCh, considerando trigésimo octavo de la parte expositiva. ²⁴ Consultado en <http://www.rae.es> ²⁵ Fallo TCCh, considerando sexagésimo cuarto de la parte expositiva.
- ²⁶ Patricio Zapata: “El fallo Píldora del día después. Comentario sobre la sentencia del Tribunal Constitucional chileno de fecha 18 de abril de 2008”, el cual fue entregado por el autor luego de una presentación al respecto realizada en la Universidad Católica de Chile.
- ²⁷ Fallo TCCh, prevención del Sr. Raúl Bertelsen. ²⁸ Fallo TCCh, voto concurrente del Sr. Mario Fernández. ²⁹ Fallo TCCh, voto concurrente del Sr. Marcelo Venegas.
- ³⁰ Fallo TCCh, voto disidente del Sr. Juan Colombo. ³¹ Fallo TCCh, voto disidente del Sr. Hernán Vodanovic.
- ³² Fallo TCCh, voto disidente de los ministros Jorge Correa y Francisco Fernández, también referido como voto de minoría o voto Correa-Fernández en este artículo.
- ³³ Croxatto H. B., Brache V., Pavez M., Cochon L., Forcelledo M. L., Álvarez F. et al. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70: 442-50.
- ³⁴ Durand M., del Carmen Cravioto M., Raymond E. G., Durán-Sánchez O., De la Luz Cruz-Hinojosa M., Castell-Rodríguez A. et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.
- ³⁵ Hapangama D., Glasier A. F., Baird D. T. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.
- ³⁶ Landgren B. M., Johannisson E., Aedo A. R., Kumar A., Shi Y. E. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39: 275-89.

- ³⁷ Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Stabi B., Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 65-71.
- ³⁸ Marions L., Cekan S. Z., Bygdeman M., Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7.
- ³⁹ Massai M. R., Forcelledo M. L., Brache V., Tejada A. S., Salvatierra A. M., Reyes M. V. et al. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* 2007; 22: 434-9.
- ⁴⁰ Okewole I. A., Arowojolu A. O., Odusoga O. L., Oloyede O. A., Adeleye O. A., Salu J. et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007; 75: 372-7. de LH y que interfería con la ovulación. En consecuencia, los ministros interpretan correctamente la evidencia aportada o referida en la causa, en el sentido de que todos estos trabajos muestran inequívocamente que LNG, administrado como AE, es capaz de inhibir la ovulación, especialmente cuando el folículo dominante tiene un tamaño <18 mm y que este efecto no ocurre en la totalidad de los casos.
- ⁴¹ Brito K. S., Bahamondes L., Nascimento J. A., de Santis L., Munuce M. J. The *in vitro* effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72: 225-8.
- ⁴² Dunson T. R., Blumenthal P. D., Álvarez F., Brache V., Cochon L., Dalberth B. et al. Timing of onset of contraceptive effectiveness in Norplant implant users. Part I. Changes in cervical mucus. *Fertil Steril* 1998; 69: 258-66.
- ⁴³ Kesserü E., Garmendia F., Westphal N., Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10: 411-24.
- ⁴⁴ Yeung W. S., Chiu P. C., Wang C. H., Yao Y. Q., Ho P. C. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66: 453-7.
- ⁴⁵ Wilcox A. J., Weinberg C. R., Baird D. D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517-21.
- ⁴⁶ Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F. Z., Croxatto H. B., Fraser I. S. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation - pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-8.

- ⁴⁷ Trussell J., Raymond E. G. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 872-6.
- ⁴⁸ Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
- ⁴⁹ Landgren B. M., Johannisson E., Aedo A. R., Kumar A., Shi Y. E. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39: 275-89.
- ⁵⁰ Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F. Z., Croxatto H. B., Fraser I. S. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-118.
- ⁵¹ Stirling A., Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception-how reliable are the data? *Contraception* 2002; 66: 19-22.
- ⁵² Wilcox A. J., Baird D. D., Dunson D., McChesney R., Weinberg C. R. Natural limits of pregnancy testing in relation to the expected menstrual period. *Jama* 2001; 286: 1759-61.
- ⁵³ Espinós-Gómez J. J., Senosiain R., Mata A., Vanrell C., Bassas L., Calaf J. What is the seminal exposition among women requiring emergency contraception? A prospective, observational comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131: 57-60.
- ⁵⁴ Novikova N., Weisberg E., Stanczyk F. Z., Croxatto H. B., Fraser I. S. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation – a pilot study. *Contraception* 2007; 75: 112-118.
- ⁵⁵ Von Hertzen H., Van Look P. F. Research on new methods of emergency contraception. *Fam Plann Perspect* 1996; 28: 52-57
- ⁵⁶ Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337: 1058-1064.
- ⁵⁷ Trussell J., Ellerston C., Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67: 167-171.
- ⁵⁸ Müller A. L., Lladós C. M., Croxatto H. B. Postcoital treatment with levonorgestrel does not disrupt post-fertilization events in the rat. *Contraception* 2003; 67: 415-419.

⁵⁹ Ortiz M. E., Ortiz R. E., Fuentes M. A., Parraguez V. H., Croxatto H. B., Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. Hum Reprod 2004; 19: 1-5.

⁶⁰ Ugocsai G., Rozsa M., Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. Contraception 2002; 66: 433-7.

⁶¹ Paltieli Y., Eibschitz I., Ziskind G., Ohel G., Silbermann M., Weichselbaum A. High progesterone levels and ciliary dysfunction-a possible cause of ectopic pregnancy. J Assist Reprod Genet 2000; 17: 103-6.

⁶² Mandelin E., Koistinen H., Koistinen R., Affandi B., Seppala M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? Hum Reprod 1997; 12: 2671-5.

⁶³ Young D. C., Wiehle R. D., Joshi S. G., Poindexter A. N., 3rd. Emergency contraception alters progesterone-associated endometrial protein in serum and uterine luminal fluid. Obstet Gynecol 1994; 84: 266-71.

⁶⁴ Kesserü E. 1974, óp. cit.

⁶⁵ Lalitkumar P. G., Lalitkumar S., Meng C. X., Stavreus-Evers A., Hambiliki F., Bentin-Ley U. et al. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an *in vitro* endometrial three-dimensional cell culture model. Hum Reprod 2007; 22: 3031-7.

⁶⁶ Fallo del TCCh, voto disidente Correa y Fernández, considerando IV sobre “La consejería y distribución de los fármacos para la anticoncepción de emergencia y el derecho a la vida”.

⁶⁷ Raymond E. G., Lovely L. P., Chen-Mok M., Seala M., Kurman R. J., Lessey B. A. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. Hum Reprod 2000; 15: 2351-5.

⁶⁸ Marions L., Hultenby K., Lindell I., Sun X., Stabi B., Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. Obstet Gynecol 2002; 100: 65-71.