

LA PILDORA ANTICONCEPTIVA DE EMERGENCIA Y LA GENERACION DE UN NUEVO INDIVIDUO¹

Horacio Croxatto Avoni
Instituto Chileno de Medicina Reproductiva

Visión histórica de un conflicto que nunca debió serlo

La secuencia que ha seguido habitualmente la investigación clínica de un método anticonceptivo ha consistido en caracterizar primero la forma óptima de usarlo para lograr máxima eficacia y seguridad, y más tarde verificar de qué modo actúa en el organismo femenino para explicar cómo previene el embarazo. Lo anterior, sin embargo, es relativo, ya que la investigación que se realiza previamente en animales de experimentación destinada a establecer los efectos de la droga y su posible toxicidad revelan muchas de sus propiedades que permiten presumir posibles mecanismos de acción si se llegara a usar en la mujer. La píldora anticonceptiva de emergencia (PAE), que contiene sólo levonorgestrel, aprobada por el Instituto de Salud Pública en Chile no es una excepción a esta práctica.

Estudios internacionales comprobaron que la PAE era capaz de reducir el riesgo de embarazo cuando se toma prontamente después de una relación sexual no protegida, la mayor parte de la investigación se centró en establecer la forma óptima de usarla. Mientras ello ocurría, lo que tomó varios años, muchos países introdujeron la PAE en su farmacopea por su potencial para disminuir el gran número de embarazos no deseados y sus consecuencias, considerados como un problema de salud pública.

Las primeras publicaciones que comunicaron el efecto anticonceptivo de la PAE explicaron su mecanismo de acción recurriendo solamente a hipótesis plausibles, ya que no se conocían resultados de investigaciones diseñadas para dar luz al respecto. Entre estas hipótesis figuraban la posibilidad de interferencia con la ovulación, con la migración o capacidad fecundante de los espermatozoides, con el desarrollo o el transporte del embrión hacia el útero, con la implantación o con la manutención del embrión ya implantado. En ese momento no había datos científicos que permitieran ni confirmar ni rechazar ninguna de estas hipótesis, excepto el documentado efecto del levonorgestrel sobre la migración espermática. Una revisión extensa de la literatura científica que abarcó todas las investigaciones sobre el mecanismo de acción de las PAE publicadas hasta el año 2000 mostró que dichas hipótesis permanecían como tales, a pesar de que los métodos anticonceptivos hormonales de emergencia ya se habían introducido en numerosos países.

Cuando se introduce la PAE en Chile, en el verano del 2001, las autoridades locales de la Iglesia Católica –como también algunos sectores más conservadores de la ciudadanía –adoptan como verdad inequívoca la hipótesis de que la PAE interfiere con la implantación y que, por ende, es abortiva. Esto a pesar de que no existía en la literatura científica ninguna evidencia que sustentara tal afirmación. No es difícil imaginar la conveniencia de tal postura para sus proponentes en diversos terrenos, siendo el mayor riesgo potencial que el progreso de la investigación científica demostrara a la postre que su afirmación fuera errada. No deja de sorprender que algunos académicos que nunca trabajaron en el tema de la reproducción humana y de la anticoncepción se erigieran repentinamente como expertos en el tema a la hora de hacer declaraciones públicas, otorgándole a la PAE el carácter de abortiva. La tendencia a la simplificación que emerge del conocimiento incompleto y la falta de experiencia dieron lugar a argumentaciones verbales y escritas que adolecían de graves errores. Esto acentuado, en algunos casos, por el sesgo que acompaña a las ideas preconcebidas y al apasionamiento asociado a todo fanatismo. El debate fue un insumo importante para los medios de comunicación y tuvo un margen de ventaja la difusión preferente de las propuestas alarmistas. Lo anterior, unido al prestigio académico de los expertos

¹ Artículo publicado en Reflexión y Liberación, Año XVI, Número 61, Marzo, Abril, Mayo, 2004. Santiago, Chile (páginas 33-39).

improvisados, debe haber jugado un papel importante en la convicción que se logró enraizar en numerosas personas acerca de que la PAE era abortiva. Las discusiones más largas y acaloradas se producen cuando— en ausencia de datos concretos que caractericen la realidad —se usan las creencias como sustento de la argumentación. La experiencia indica que tal situación es superable buscando la verdad a través de investigaciones de la realidad que sean serias, honestas y libres de prejuicios.

Contemporáneamente con el desarrollo del escenario local descrito se comunicaron en congresos y revistas científicas resultados de investigaciones diseñadas específicamente para poner a prueba algunas de las hipótesis mencionadas y se iniciaron nuevas investigaciones en instituciones chilenas con la misma finalidad. Toda investigación parte de hechos ya conocidos y es en este contexto que se resume a continuación lo que hoy sabemos de cómo se genera un nuevo individuo y cómo se organiza la investigación para establecer en qué etapas del proceso actúa la PAE.

La generación de un nuevo individuo

En el reino animal se da una gran diversidad de formas de generar nuevos individuos o colonias a partir de individuos preexistentes de la misma especie o de partes de ellos. Está bien establecido que en la especie humana cada nuevo individuo se forma, habitualmente, por la unión de un espermatozoide con un óvulo (Reproducción sexual). Tanto el espermatozoide como el óvulo (gametos) son células vivas en el momento de unirse, ya que se formaron a partir de otras células vivas. Su unión, llamada fecundación, da origen a una nueva célula llamada cigoto, que también está viva. Si los gametos que se unieron eran humanos, el cigoto resultante también lo será. Por lo tanto, hay una continuidad de la vida humana a través de este proceso. El cigoto resultante de la fecundación es una célula que tiene la potencialidad de multiplicarse y llegar a formar un ser humano constituido por miles de millones de células. De aquí que cada nuevo individuo inicie su existencia a partir de la fecundación y su desarrollo pasa por los estados de embrión y feto antes de nacer. Un resultado sobresaliente de la fecundación es que la composición genética de cada cigoto es única, haciéndolo distinto de todos los demás cigotos que se han formado y se formarán. Otro resultado es que al transformarse el óvulo en cigoto su edad vuelve a cero, aunque al momento de la fecundación tenía la misma edad que la madre.

En biología todo es posible y existen numerosos ejemplos de excepciones a lo habitual. Uno de dichos ejemplos es que, una vez que comienza el desarrollo del cigoto, éste puede partirse en dos mitades iguales generando cada mitad un individuo (Reproducción asexual). Los dos individuos que se generan de este modo son idénticos (gemelos), ya que tienen la misma composición genética. Esta forma de reproducción que es excepcional en nuestra especie (menos del uno por mil de los embarazos que llegan a término), es habitual en otras.

Para que se produzca un embarazo tiene que haber fecundación, desarrollo del cigoto e implantación del embrión. Para que haya fecundación tiene que ocurrir la ovulación y tiene que haber una relación sexual cercana a ella, pues los gametos tienen que estar en buenas condiciones para poder unirse y generar un embrión viable. Esto sólo se puede lograr si el coito antecede a la ovulación por no más de cinco días o bien ocurre en el mismo día de la ovulación. Estos días en los que una relación sexual puede dar lugar a un embarazo constituyen el período fértil del ciclo menstrual.

La fecundación ocurre habitualmente en la trompa de Falopio (tubo que conecta el ovario con el útero) pocas horas después de ocurrida la ovulación. Esta última es un proceso que culmina con la maduración del óvulo y su salida del ovario y ocurre una sola vez en cada ciclo menstrual. El ciclo menstrual comienza con el primer día de la menstruación y termina 24 a 35 días después, a no ser que se produzca un embarazo. Aproximadamente el 90% de los ciclos menstruales son ovulatorios y en ellos la ovulación puede ocurrir en cualquier día del ciclo, desde el día 10 al día 22. Una vez que ocurre la ovulación, el óvulo tiene que ser fecundado dentro de las próximas horas. Si ello no

ocurre, se deteriora y pierde la capacidad de formar un nuevo individuo. Por ello la fecundación puede ocurrir solamente en uno de los 13 días comprendidos desde el día 10 al día 22 del ciclo menstrual.

Muchas personas creen que la fecundación se produce inmediatamente después de una relación sexual, pero no es así. Un coito puede dejar millones de espermatozoides en la vagina. En las mejores condiciones, miles de estos entran al cuello del útero donde la inmensa mayoría se estaciona. Unos pocos cientos ascienden en minutos hasta la trompa de Falopio, pero observaciones hechas en animales de experimentación muestran que éstos espermatozoides no tienen capacidad de fecundar. Los que quedan en el cuello del útero constituyen el reservorio cervical desde el cual ascienden continuamente espermatozoides hasta la trompa de Falopio en los días que siguen. Algunos de estos se adhieren durante horas a la pared de la trompa, proceso en el cual adquieren la capacidad de fecundar. Una vez que se sueltan, mantienen esta capacidad por pocas horas o minutos mientras van en busca del óvulo. Por ello, es necesario que sigan llegando nuevos espermatozoides desde el reservorio cervical, hasta que se produzca la ovulación. Este proceso puede durar hasta 5 días después de un coito. Si bien los espermatozoides pueden esperar al óvulo durante días, el óvulo puede esperar a los espermatozoides capaces de fecundar sólo por algunas horas después de la ovulación.

Después de un coito, los espermatozoides pueden permanecer en el interior de la mujer en un estado capaz de fecundar hasta por cinco días. Si el coito ocurre el mismo día de la ovulación, la fecundación puede ocurrir en el mismo día del coito. Si el coito ocurre cinco días antes del día en que ocurre la ovulación, la fecundación ocurrirá cinco días después del coito. Por lo tanto, no todos los individuos inician su existencia al día siguiente de un coito.

Aproximadamente tres a cuatro días después de la fecundación, si el cigoto se ha desarrollado normalmente, está constituido por 8 a 12 células y pasa al útero donde continúa desarrollándose hasta alcanzar el estado de blastocisto, etapa del desarrollo en la cual adquiere competencia para implantarse. El blastocisto consta de unas 200 células, y es más pequeño que la cabeza de un alfiler. La mayoría de estas células están destinadas a formar la placenta y no más del 10% de ellas están destinadas a formar el embrión. Hasta aquí, la mujer no tiene manera alguna de reconocer que tiene un nuevo individuo en su útero.

En el séptimo día de desarrollo, el blastocisto humano se implanta en la capa interna del útero, llamada endometrio. Para que esto ocurra, es preciso que el endometrio se haya hecho receptivo por la acción que ejercen sobre él las hormonas del ovario, estradiol y progesterona. La implantación consiste en que el blastocisto se sumerge en este tejido materno. A partir de este proceso el cuerpo materno reconoce de un modo evidente que hay un nuevo individuo en desarrollo y reacciona a su presencia debido a que las células que van a dar origen a la placenta secretan una hormona llamada gonadotropina coriónica humana (HCG). Esta hormona pasa a la sangre materna y actúa sobre el ovario para impedir que se produzca la menstruación.

La menstruación, es el desprendimiento del endometrio acompañado de sangrado, que se produce debido a que el ovario deja de producir progesterona. Cuando no hay embarazo, esto ocurre aproximadamente 9 a 16 días después de la ovulación. Si llega a ocurrir la menstruación después que se ha implantado un blastocisto, éste es expulsado junto con la sangre menstrual. Para evitarlo, el blastocisto le da una señal al organismo materno (la HCG), para que el ovario siga produciendo progesterona, la cual es indispensable tanto para que el blastocisto se pueda implantar como para que se mantenga el embarazo. De este modo, cuando el blastocisto se ha anidado en el útero continúa su desarrollo, no se produce la menstruación. La mujer nota que no le llegó la regla y esto suele ser el primer indicio que ella tiene de estar embarazada.

A esta altura del proceso, está empezando a formarse el embrión. Desde la perspectiva biológica, aún es un individuo muy incipiente pues carece de cerebro, de corazón, de extremidades y de

todos los órganos que posee el feto, el recién nacido o el adulto. Su desarrollo es mínimo y no posee aún el substrato biológico indispensable para tener sensaciones, emociones, pensamientos o deseos, o siquiera saber que existe. No obstante, está dotado de una gran capacidad para seguir desarrollándose y eventualmente adquirir los órganos y funciones que le permitirán funcionar como persona.

Rendimiento del proceso generativo humano

En la mujer, el proceso generativo tiene bajo rendimiento. Sólo la mitad de las veces que tiene relación sexual en el período fértil ocurre la fecundación y aproximadamente la mitad de los cigotos que se forman se eliminan natural y espontáneamente antes de que se produzca el atraso menstrual. En esos casos, la mujer no alcanza a notar que tuvo un cigoto, un blastocisto o un embrión en su interior. Cuando se hace un seguimiento a cien parejas fértiles que tienen relaciones sexuales libremente varias veces en el mes y que no hacen nada para evitar el embarazo, se observa que en 25 de las mujeres se produce embarazo en el primer mes; en el 25% de las 75 mujeres restantes se produce en el segundo mes y así sucesivamente. La explicación es que, en cada mes, en el 50% de las parejas no hay fecundación y que del 50% de las fecundaciones que ocurren, la mitad de ellas no da lugar a embarazo, porque el producto de la fecundación se elimina espontáneamente antes de que se produzca atraso menstrual.

Métodos anticonceptivos de emergencia

Se denomina así a los métodos anticonceptivos que las mujeres pueden utilizar en los días siguientes a un coito sin protección anticonceptiva, con el fin de evitar un embarazo no deseado. Para tal efecto, se usan pastillas de levonorgestrel solo, o pastillas combinadas de etinilestradiol y levonorgestrel, que son hormonas contenidas también en píldoras anticonceptivas de uso regular. La diferencia es que la PAE se administra en dosis más altas y solamente dentro de los 5 días que siguen a la relación sexual no protegida, y es más efectiva cuanto antes se tome. La PAE registrada en Chile contiene solamente levonorgestrel, es más efectiva para prevenir el embarazo y tiene menos efectos molestos que las combinadas con etinilestradiol. Las pastillas de levonorgestrel son inocuas y no tienen contraindicaciones médicas, según la Organización Mundial de la Salud..

No se ha podido establecer con seguridad cuan efectiva es la PAE para prevenir el embarazo y actualmente sólo disponemos de estimaciones, pero está claro que no es 100% efectiva. Se estima que después de un acto sexual único que tenga lugar en la segunda o tercera semana de un ciclo menstrual se embarazan solamente 8 de cada 100 mujeres. Si las mismas mujeres usan la PAE dentro de las primeras 72 horas después del coito, se embarazaría sólo una o dos. Cuando el levonorgestrel se usa en los primeros 4 días después del coito, se estima que es efectivo en cerca del 85% de los casos pero ya al quinto día pierde eficacia y solo previene el 31% de los embarazos. Por lo tanto, la eficacia de este método es mayor mientras más pronto se use después del coito.

Aporte de la investigación científica.

En los últimos años se han publicado resultados de investigaciones diseñadas para poner a prueba las hipótesis sobre el mecanismo de acción de la PAE y se han logrado decisivos avances. Algunos autores han examinado los efectos sobre la ovulación y sobre el endometrio. Estudios independientes realizados en Edimburgo, México y Estocolmo establecieron que la PAE altera el proceso ovulatorio en la mujer. Nuestros estudios realizados en la rata, el mono Cebus y la mujer confirman que dependiendo de la cercanía a la ovulación en que se administra, la PAE puede suprimir o postergar la ovulación o desincronizar los componentes del proceso ovulatorio. Este mecanismo de acción está definitivamente comprobado y debe ser importante puesto que el 83% de los días en que una relación sexual puede poner a la mujer en riesgo de embarazarse ocurren antes de la ovulación.

En mujeres no expuestas al riesgo de embarazo, se ha examinado diversos parámetros morfológicos y moleculares de muestras de endometrio tomadas cuando ocurriría la implantación si hubiera embrión, en un ciclo menstrual en el que se hace un tratamiento con PAE y otro ciclo sin tratamiento. La comparación de ambas muestras tiene la potencialidad de revelar alteraciones causadas por la PAE. Se presume que si se encuentran alteraciones, estas podrían afectar la implantación del embrión, pero habría que demostrar que tal presunción es correcta. Más allá de esa duda, ninguno de los trabajos publicados en revistas científicas que reúnen en conjunto 37 mujeres tratadas con levonorgestrel reporta el hallazgo de alteraciones. Solamente un trabajo en el que se examinó el endometrio de tres mujeres que tomaron una sobredosis de levonorgestrel reporta una alteración en la superficie endometrial cuyo significado aparte de ser incierto no se aplica a la PAE que usa una dosis 4 a 6 veces más baja. La hipótesis de que la PAE aprobada en Chile interfiere con la implantación definitivamente no encontró apoyo en estas investigaciones.

Con el objeto de poner a prueba dicha hipótesis, buscamos un experimento cuyo diseño fuera específico y directo para responder si levonorgestrel interfiere o no con la implantación. El diseño formalmente correcto desde un punto de vista metodológico solamente se puede realizar en animales de experimentación y no en la mujer por razones de orden ético. Por ello lo realizamos en dos especies muy distintas y distantes entre sí, la rata y el mono capuchino, una de las cuales comparte con la especie humana el ciclo menstrual. En ellas se administró levonorgestrel o placebo (una inyección sin droga) después de la fecundación y luego se contó el número de animales preñados en ambos grupos. Si el levonorgestrel interfiere con la implantación del embrión, debería encontrarse menos hembras preñadas entre las que recibieron la droga que entre las que recibieron placebo. El resultado fue que el número de hembras preñadas fue idéntico en ambos grupos, lo cual permite rechazar la hipotética interferencia del levonorgestrel con la implantación del embrión.

Cuando una mujer toma la píldora de levonorgestrel dentro de los primeros días después de un coito, es posible que ésta impida la ovulación si aún no ha ocurrido, que interfiera con la migración de espermatozoides desde el cuello uterino hasta la trompa o que interfiera con el proceso de adhesión y capacitación de los espermatozoides en la trompa. A través de cualquiera de estos mecanismos la PAE podría impedir la fecundación. Si ya ha ocurrido la fecundación cuando la mujer toma la píldora, tiene un 50% de probabilidades de embarazarse, ya que como se describió en los párrafos anteriores, el 50% de los cigotos se pierde espontáneamente. Si el cigoto es normal y viable, la píldora no impedirá ni alterará su desarrollo, pues el levonorgestrel que contiene es una progestina sintética y las progestinas favorecen el embarazo. Esto explica que el método pierda su eficacia para prevenir el embarazo cuando se usa tardíamente.

La investigación continúa, pues aún no se han caracterizado bien todas las acciones del levonorgestrel y es importante que los resultados de estas investigaciones alcancen el dominio público lo antes posible. En la medida en que la gente ha tomado conocimiento de los nuevos hallazgos ha ido cambiando el discurso y sólo los más obstinados persisten en afirmar que esta píldora es abortiva.