

El inicio de la vida humana: Aspectos bioéticos de los nuevos avances científicos y aplicaciones clínicas.

Julio Tudela. Farmacéutico. Máster en Bioética. Miembro del Observatorio de Bioética y profesor de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.

Resumen.-

Los enormes beneficios que aportan los nuevos avances científicos relacionados con el inicio de la vida humana, vienen de la mano con la exigencia de ofrecer nuevas respuestas en el orden bioético a las situaciones planteadas, que afectan a la dignidad del ser humano y al respeto a sus derechos, fundamentalmente el derecho a la vida. En la recta bioética, el fin sigue sin justificar los medios, pero además, no todo fin, por el hecho de constituir un avance científico y una posibilidad de dominio de la naturaleza por parte del ser humano, resulta automáticamente lícito. Precisamente su propia naturaleza humana, que ha recibido de otro y que él mismo no ha diseñado, consistente en mucho más que un agregado de moléculas o procesos bioquímicos, establece los límites que deben marcarse al progreso, la innovación científica o el afán de notoriedad y dominio.

Introducción.-

Los avances de la ciencia y sus consecuentes aplicaciones clínicas, han proporcionado al hombre moderno innumerables beneficios. Referidos a la fase del inicio de la vida, la resolución de alteraciones en la fecundidad y anomalías en el desarrollo fetal, la prevención de patologías durante el embarazo y los procesos de tratamiento de numerosas enfermedades, han contribuido, sin duda, a la disminución de la mortalidad infantil, y al incremento de la esperanza de vida al nacimiento, junto a la posibilidad de que parejas con dificultades para la gestación, pudieran finalmente engendrar un hijo.

Pero los nuevos avances no están exentos de enormes riesgos, específicamente en el campo de la bioética, esto es, el respeto a la dignidad del ser humano que se traduce en el deber de preservar su vida en toda circunstancia –desde su concepción hasta la muerte natural- y no agredirla ni utilizarla con fines distintos al de su propio bien¹.

Al enorme drama del aborto, crimen abominable², hay que añadir el hecho de que la paternidad y maternidad se definan como derechos³, pretendiendo hacer lícita cualquier intervención dirigida a su consecución, promoviéndose así la extralimitación en la investigación

¹“El fruto de la generación humana desde el primer momento de su existencia, es decir, desde la constitución del cigoto, exige el respeto incondicionado, que es moralmente debido al ser humano en su totalidad corporal y espiritual. El ser humano debe ser respetado y tratado como persona desde el instante de su concepción y, por eso, a partir de ese mismo momento se le deben reconocer los derechos de la persona, principalmente el derecho inviolable de todo ser humano inocente a la vida” (Instrucción Donum vitae, 79)

² “El aborto y el infanticidio son crímenes abominables” (Gaudium et spes, N.º.51)

³ No existe el “derecho al niño”: el deseo de los padres “no puede ser antepuesto a la dignidad que posee cada vida humana hasta el punto de someterla a un dominio absoluto. El deseo de un hijo no puede justificar la ‘producción’ del mismo” (Dignitas Personae 2ª parte, 16).

científica y práctica médica que han invadido el inviolable terreno del respeto a la vida, la dignidad del ser humano y su sexualidad.

Por otro lado, las nuevas prácticas eugenésicas, que abren la puerta a la selección de embriones o al “diseño biológico” de su información genética, con el fin de obtener individuos que respondan a las características que se adapten a las pretensiones de los padres o los investigadores, constituyen una descomunal agresión a los más básicos principios de la recta bioética, violando el diseño de la vida humana y su naturaleza, lo que puede conducir a algunos avances científicos hacia una pendiente resbaladiza de consecuencias impredecibles.

El presente trabajo pretende ofrecer una visión general, que ilustre la situación actual en este campo. Las técnicas de procreación asistida y sus consecuencias, la terapia génica, el diagnóstico preimplantatorio, los “bebés medicamento”, los procesos de clonación humana y la utilización de células madre embrionarias, la hibridación humano-animal, y la contracepción de emergencia son temas implicados en esta consideración bioética. La extensión y complejidad del tema obliga a realizar una síntesis, que ofrezca al lector la posibilidad de profundizar posteriormente en aquellos puntos en los que muestre un especial interés.

Planteamiento previo: ¿Existe el pre embrión?

En 1978 nació Louise Brown, primer bebé concebido por la técnica de la fecundación in vitro. La puesta a punto de esta técnica creaba una nueva circunstancia: la existencia de un embrión humano fuera del seno materno, que debía ser manipulado para llevar adelante dicha técnica. Se creaba un dilema bioético que requería una respuesta: ¿Qué se puede hacer y qué no con un embrión humano en el laboratorio en sus primeros días de vida? La primera respuesta a esta pregunta fue ofrecida por el comité asesor de bioética de los Estados Unidos (Ethics Advisory Board (EAB)), que en un informe publicado el 4 de Mayo de 1979 afirmó que el embrión humano en su primeros catorce días –momento en el que se forma la línea primitiva del trofoblasto, primordio de la médula espinal del feto, coincidente con el momento de la implantación y consolidación del blastocisto en el endometrio de la madre- era solo una forma de vida humana en desarrollo, con un gran riesgo de mortalidad y carente de individualidad. En este periodo no podía asignársele un status definido, y así el informe dejaba la puerta abierta a la práctica de la investigación científica con el material embrionario, cuya destrucción no presentaría mayor conflicto ético.

En un trabajo posterior, publicado en 1979, como se describe en un interesante artículo⁴, fue Clifford Grobstein el primer autor que utilizó los términos 'pre embrión' y 'pre embrionario'⁵. El mismo artículo utiliza también el término "embrión preimplantacional", y fue publicado unos pocos meses después de que en Marzo de ese mismo año la EAB hubo concluido un informe aceptando la fecundación in vitro (FIV).

⁴ Ferrer M, Pastor LM. The preembryo's short lifetime. The history of a word. Cuadernos de Bioética. 2012;23:677-18

⁵ Grobstein, C. «External Human Fertilization». Sci Am 1979; 240: 33-11.

Pero el verdadero impulso del término pre embrión y las desastrosas consecuencias que se habían de derivar de su generalización, lo dio el conocido Informe Warnock⁶, que en 1984 en el Reino Unido, sentó las bases para la aceptabilidad de la investigación con embriones, estableciendo un arbitrario periodo de 14 días desde la concepción -adoptando las conclusiones previas del EAB estadounidense- en el cual el embrión carecería de naturaleza individual. Una embrióloga miembro del comité, la Dra. Anne McLaren, llegó a afirmar que no existe vida humana antes de la aparición de la línea primitiva en el trofoblasto, hacia el día 14 desde la concepción.

Si bien el término “pre embrión” ha caído en desuso, no así la consideración que del mismo se ha hecho, desprovisto de dignidad humana y, por tanto, de derechos, fundamentalmente el derecho a la vida. Es totalmente arbitrario pretender establecer una naturaleza distinta de la humana en cualquier momento evolutivo del embrión, y no posee fundamento científico alguno. La existencia de un continuo en su desarrollo y de un carácter individual desde su inicio han sido repetidamente constatados por la ciencia⁷ y los análisis bioéticos más rigurosos⁸.

Una sentencia del Tribunal de Justicia Europeo, dictada en Octubre de 2011 reconocía explícitamente lo siguiente: “En concreto, el fallo de la sentencia confirma que la legislación europea relativa a la protección jurídica de las invenciones biotecnológicas debe interpretarse en el sentido de que constituye un “embrión humano” todo óvulo humano a partir del estadio de la fecundación, todo óvulo humano no fecundado en el que se haya implantado el núcleo de una célula humana madura, y todo óvulo humano no fecundado estimulado para dividirse y desarrollarse mediante partenogénesis (reproducción basada en el desarrollo de células sexuales femeninas no fecundadas).

No obstante, aun imponiéndose hoy el criterio a nivel científico, moral y legal, de la naturaleza humana del embrión en todos sus estadios, no ocurre lo mismo en cuanto a su dignidad personal, que cuando no se ve reconocida, lo deja desprotegido frente a cualquier agresión y desprovisto de todo derecho.

La procreación asistida.-

Cuando el proceso de fecundación del óvulo por el espermatozoide no puede conseguirse naturalmente como consecuencia de una relación sexual, se han propuesto distintas técnicas que persiguen la consecución de la fecundación y la subsiguiente progresión del embarazo.

⁶ Great Britain. Department of Health and Social Security. Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilization and Embryology, Chair Dame Mary Warnock. Report of the Committee of Inquiry into Human Fertilization and Embryology, London: Her Majesty's Stationery Office. 1984.

⁷ Lopez Moratalla N, Martínez Priego C. La realidad del embrión humano. “La humanidad in vitro. Crítica y razón de una ideología”, Ed. Comares, 2002.

⁸ Livio Melina, profesor ordinario de Teología Moral de la Pontificia Universidad Lateranense (Roma), en su trabajo “El embrión humano: estatuto biológico, antropológico y jurídico” afirma: “El neo-concebido humano mantiene en cada fase evolutiva la unidad ontológica con la fase precedente, sin solución de continuidad, sin saltos de cualidad y de naturaleza. Su desarrollo manifiesta, desde su inicio, el finalismo intrínseco de la naturaleza humana: la gradualidad del proceso biológico está orientada teleológicamente, según una finalidad ya presente en el cigoto. No se da un estadio de su desarrollo cualitativamente diverso o separado del proceso global iniciado en el momento de la concepción. Por ello, desde este momento nos encontramos siempre ante el mismísimo ser humano.

Fundamentalmente, se trata aquí de la inseminación artificial y la fecundación in vitro (FIV), con su variante, la ICSI (Inyección intracitoplasmática de espermatozoides). Adicionalmente podría hablarse de la clonación, procedimiento en el que se está trabajando actualmente, aunque, de momento, hace inviable la progresión en un embarazo de un feto viable.

El primer obstáculo ético que puede plantearse a estas técnicas es el derivado de prescindir de la relación sexual íntima entre un hombre y una mujer, lugar naturalmente diseñado para facilitar la fecundación y albergar el inicio de una nueva vida⁹.

El segundo obstáculo deriva del anterior: dado que el nuevo ser humano no nace fruto de la relación sexual íntima de un varón y una mujer concretos, en el caso de que uno o ambos miembros de la pareja sea infértil y no tratable, sufra alguna enfermedad transmisible genéticamente a la herencia, o se trate de una mujer o un varón que desean una maternidad o paternidad monoparental, es posible utilizar gametos e incluso el útero pertenecientes a donantes desconocidos, sin vinculación posterior con el cuidado del hijo. De este modo el hecho de la paternidad se desliga tanto del propio acto sexual como del origen genético de los padres, que en este caso, a diferencia de la adopción, adoptan a priori, la decisión de desvincular la concepción del nuevo hijo con las relaciones sexual y humana de los futuros padres.

Esta posibilidad, además de que es rechazada por la Iglesia católica¹⁰, priva, según en qué circunstancias, al concebido del derecho a tener un padre y una madre, que asumen complementariamente el deber de transmitir los cuidados y la riqueza antropológica que poseen su masculinidad y femineidad de modo estable y duradero en el tiempo, bienes fundamentales que no deben usurparse al hijo.

Pueden surgir de este modo situaciones en las que un hijo posee un padre y una madre genéticos –donantes de sus gametos-, junto a un padre y una madre adoptivos, que, a su vez, han recurrido a una tercera mujer que lo ha gestado a cambio de una compensación económica. Se han descrito casos en los que la gestante era la madre de la futura adoptante, que cedió su óvulo ante la imposibilidad de gestar, de modo que la abuela (genética) del hijo es también la madre (gestante). La casuística que puede generarse en estos casos es alarmante, y, en todo caso, no favorecedora del equilibrio que el hijo necesitará para su correcto desarrollo.

El tercer obstáculo, es el hecho de la generación de embriones “sobrantes”, engendrados en el laboratorio en exceso para asegurar el éxito del proceso de fecundación pero que no serán finalmente transferidos al útero, y se mantendrán crío-conservados por un tiempo definido.

Ofrecemos algunos datos, necesarios para calibrar la trascendencia de este fenómeno:

⁹ Los valores específicamente humanos de la sexualidad, «exigen que la procreación de una persona humana sea querida como el fruto del acto conyugal específico del amor entre los esposos (CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, Instrucción *Donum vitæ*, II, B, 4: l.c., 92.

¹⁰“...La unidad del matrimonio, que implica el respeto recíproco del derecho de los cónyuges a convertirse en padre y madre solamente el uno a través del otro.” CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, Instrucción *Donum vitæ*, II, A, 1: AAS 80 (1988), 87.

La tasa de embarazos obtenidos por cada ciclo de estimulación en las clínicas de fecundación in vitro de España, según datos de 2006, es la siguiente¹¹:

- Porcentaje de embarazos por ciclo de estimulación en fecundación in vitro: 27.2 %.
- Porcentaje de embarazos por ciclo de estimulación en ICSI: 30,6 %.

Según el décimo informe anual de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE)¹², que incluye datos de 32 países, 998 clínicas y 458.759 ciclos de estimulación, la eficacia de la técnica valorada por tasa de embarazos conseguidos por ciclo de estimulación utilizando la FIV, y distinguiendo entre el uso de embriones frescos o tras crioconservación (congelación), fue:

- Embriones frescos autólogos (procedentes de los padres) : 32,4 %.
- Embriones congelados autólogos: 21,5 %.
- Óvulos de donantes frescos(heterólogos): 43,5 %.

En un meta análisis realizado en Gran Bretaña¹³, que considera además el número de embriones transferidos, el índice de nacidos vivos por ciclo de estimulación resultó ser el siguiente:

- Transferencia de embrión fresco: 27 %.
- Transferencia de dos embriones frescos: 42 %.
- Transferencia de un embrión fresco y otro congelado: 38 %.

Dado que en todos los ciclos de estimulación son transferidos varios embriones, pero que solo en un determinado porcentaje de casos el proceso conduce a uno o más nacidos vivos, debe estimarse que se está produciendo una importante pérdida de embriones. Precisamente, un estudio realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale¹⁴, ofrecía al respecto los siguientes datos:

- De 572 ciclos de estimulación se obtuvieron 7213 ovocitos, es decir 12,61 ovocitos por ciclo.
- El total de embriones producidos fue de 2252.
- Nacieron finalmente 326 niños (226 de embriones frescos y 64 de embriones congelados).
- El número de niños nacidos por cada 100 embriones producidos fue de 14,47.
- El número de embriones perdidos por cada 100 embriones producidos fue de 85,53.

Podemos afirmar, pues, que por cada nacido vivo se han perdido aproximadamente 7 embriones. Según los datos publicados en un estudio del año 2010¹⁵, desde que comenzó a utilizarse la técnica de fecundación in vitro en 1978, se estima que han nacido unos 4,3

¹¹ Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2008. Informe estadístico final. Abril 2010

¹² Hum. Reprod. 2010;25 (8):1851-12. doi: 10.1093/humrep/deq124

¹³ BMJ 341; e6945 doi:10.1136/bmj.e6945

¹⁴ Patrizio P, Sakkas D. "From oocyte to baby: a clinical evaluation of the biological efficiency of in vitro fertilization". Fertility and Sterility 2008;91:1061-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.01.003

¹⁵ Hum. Reprod. 2010;25(12): 2935-3. doi: 10.1093/humrep/deq328

millones de niños, lo que supone que, en este periodo, se han perdido unos 30 millones de embriones humanos.

Pero aún hay más. Según un estudio posterior¹⁶, solo un 50 % de las mujeres que se someten a procesos de fecundación in vitro, llegan a tener un hijo. Por cada ciclo de estimulación se pueden llegar a producir 10 o más embriones, y cada mujer es sometida a una media de 3 ciclos de estimulación. De todo lo anterior se deduce que, por cada mujer que no consigue finalmente tener un hijo por fecundación in vitro, se pierden una media de 30 embriones.

Por tanto a los 30 millones de embriones que se han perdido en el caso de las mujeres que finalmente han tenido un hijo, habrá que sumar los 90 millones de embriones perdidos por las mujeres que finalmente no han conseguido su propósito.

Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).-

Desde 1993, la fecundación in vitro se vio complementada con un nuevo avance científico, consistente en introducir artificialmente el espermatozoide en el óvulo mediante una micro inyección. Este método “asegura” la fecundación del óvulo por el espermatozoide especialmente en casos en los que el esperma del padre posee una muy baja fecundidad, pudiendo seleccionar un espermatozoide que reúne las mejores condiciones de morfología y motilidad de entre los disponibles.

En un artículo publicado en 2008¹⁷, se afirma que más de 1 millón de niños en todo el mundo han sido concebidos de este modo, citando un trabajo de 2005¹⁸. De hecho, en 2003 casi el 3 % de los niños nacidos en los países escandinavos y el 1,7 % de los niños nacidos en Francia fueron concebidos con ICSI. Durante este tiempo, se realizaron en Europa cerca de 500.000 ciclos (122.872 ciclos en los Estados Unidos), lo que condujo al nacimiento de casi 300.000 niños. El número de ciclos de fecundación in vitro en los Estados Unidos ha aumentado 2 veces desde 1996, cuando comenzaron a monitorizarse los programas de FIV.

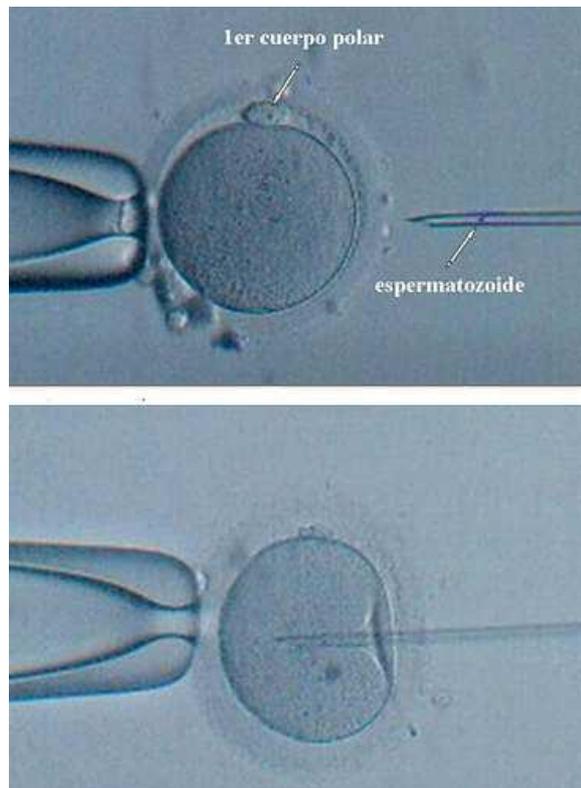


Figura 1: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

¹⁶ *Hum. Reprod.* 2011; 26 (8):2239-8. doi: 10.1093/humrep/der178

¹⁷ *Urol Clin North Am.* 2008 May; 35(2): 277–288. doi: 10.1016/j.ucl.2008.01.004

¹⁸ Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):413–419.

Dado el relativamente corto periodo de andadura de esta técnica, los datos sobre posibles efectos secundarios derivados de su práctica, son limitados. No obstante, y aunque no existe absoluto consenso al respecto, algunos trabajos han advertido del incremento de complicaciones en el embarazo y posterior desarrollo de los niños concebidos con esta técnica, en comparación con los concebidos de forma natural.

Resulta importante subrayar que en la técnica ICSI, dado que el espermatozoide es "inyectado" en el interior del óvulo artificialmente, se suprime la selección natural que se produce cuando es el propio espermatozoide el que debe penetrar a través de la membrana del óvulo, cosa que algunos espermatozoides no podrán hacer espontáneamente, y serán excluidos de forma natural. En un estudio publicado en *The Lancet* en 1998¹⁹, ya se apuntó una posible consecuencia de este fenómeno: se midió el desarrollo mental (memoria, resolución de problemas, destreza en el lenguaje) y psicomotor de 89 niños nacidos mediante ICSI, en comparación con el de otros 84 concebidos mediante FIV y 80 que lo fueron de forma natural. Se afirma en dicho trabajo que "se encontraron diferencias significativas en el desarrollo entre los niños concebidos mediante ICSI, FIV o de forma natural. Entre los niños nacidos gracias a la ICSI, se encontró una mayor incidencia de desarrollo moderadamente más retrasado en el lenguaje, memoria y capacidad para solventar problemas".

Tanto los propios autores del trabajo, como el editorial que acompaña al estudio, apuntan la posibilidad de que la razón de este desarrollo más bajo se deba tanto a factores relacionados con anomalías genéticas del espermatozoide, como a los asociados a la propia técnica.

Otros trabajos detectan un aumento de la probabilidad de malformación congénita en la cohorte de FIV / ICSI. De hecho, aproximadamente el 10 % de estos niños tuvo importantes defectos de nacimiento, en comparación con el 3,3 % del grupo de control. Usando el sistema de registro de nacimientos de Australia Occidental (WABDR) se afirma que 6 de cada 150 niños concebidos por FIV/ICSI tienen alguna malformación importante con respecto a 1 de cada 147 de los niños del grupo control²⁰.

Pero existe una consecuencia más de la utilización de estas técnicas: ¿Qué se hace con los embriones sobrantes crio-conservados? ¿Se destruyen tras un periodo de tiempo? ¿Se ofrecen para la adopción de parejas que lo soliciten? ¿Se emplean como material de investigación biomédica? ¿Se usan como fuente de células madre para la terapia de regeneración celular? Ninguna de estas posibilidades parece respetar la dignidad personal de estos embriones, seres humanos inmaduros, que son instrumentalizados de forma inaceptable. Hoy no se ha propuesto una solución plausible al enorme drama de los 200.000 embriones crio-conservados existen en España, los 400.000 de Estados Unidos o los 1.500.000 que existen a nivel mundial.

El aparente dominio ejercido por estas técnicas sobre el origen de la vida humana, oculta en realidad grandes limitaciones, como se ha mostrado, que, junto a las objeciones ya

¹⁹ Bowen J, Gibson F, Leslie G, Saunders D. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *The Lancet*. 1998;351(9115):1529-6. doi:10.1016/S0140-6736(98)10168-X.

²⁰ Alukal J, Lamb DJ. Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) – What are the risks?. *Urol Clin North Am*. 2008; 35(2):277–12. doi: 10.1016/j.ucl.2008.01.004

manifestadas, deberán ser tenidas en consideración para emitir un juicio bioético sobre su idoneidad y licitud moral²¹.

Diagnóstico genético preimplantacional (DGP).-

El DGP se empezó a utilizar en 1990, para detectar y desechar embriones de sexo masculino que pudieran ser portadores de una enfermedad ligada al sexo. Consiste en el análisis genético de un embrión obtenido por FIV o ICSI con el fin de detectar alguna anomalía y efectuar una selección cualitativa. En su proceso inicial de división, el ser humano en estado de cigoto, llegará a constituirse en un embrión de 8 células al tercer día de su desarrollo, momento en el que es biopsiado mediante la extracción del mismo de una o dos de ellas (blastómeros), sobre las que se investigará la dotación genética de ese embrión. El embrión restante de 6-7 células evolucionará al estado de blastocisto y feto.

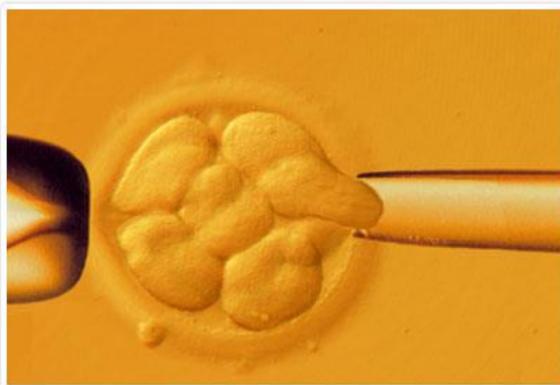


Figura 2: Extracción de un blastómero de un embrión de 8 células para el DGP.

Para valorar las posibles consecuencias que sobre el embrión puede tener la extracción de uno o más blastómeros en una fase tan temprana de su desarrollo, un grupo de investigadores belgas realizó un estudio²², en el que se compara la viabilidad de estos embriones manipulados.

Estudia tres grupos de embriones: 1) embriones a los que solamente se le extrae una célula, 2) otro al que se le extraen dos y 3) un grupo control al que no se le extrae ninguna célula. Los embriones incluidos en cada uno de los grupos fueron 182, 259 y 702. Todos los embriones a los que se les practicó el DGP se les extrajeron las células en el día 3 de vida, cuando tenían 8 células.

Los autores comprueban que la formación de blastocistos fue significativamente mejor en el grupo III, que en el grupo II y similar a la del grupo I. El total de nacimientos fue significativamente mayor en el grupo I que en el II y parecido entre el I y el III. Esto demuestra que la extracción de una célula no parece afectar la viabilidad del embrión biopsiado, pero sí cuando se le extraen dos.

²¹ La inyección intracitoplasmática de espermatozoides «se realiza fuera del cuerpo de los cónyuges por medio de gestos de terceras personas, cuya competencia y actividad técnica determina el éxito de la intervención; confía la vida y la identidad del embrión al poder de los médicos y de los biólogos, e instaura un dominio de la técnica sobre el origen y sobre el destino de la persona humana. Una tal relación de dominio es en sí contraria a la dignidad y a la igualdad que debe ser común a padres e hijos.(Instrucción Dignitas personae, 17)

²²De Vos A, Staessen C, De Rycke M, Verpoest W, Haentjens P, Devroey P, Liebaers I, Van de Velde H: Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod*; 2009 Dec;24(12):2988-96

En contraste con estos resultados, otros trabajos²³ sí que comprueban la existencia de efectos negativos en los embriones biopsiados, por lo que sin duda se necesitan más estudios para confirmar si el DGP lesiona o no a los embriones biopsiados.

Del análisis genético practicado puede derivarse la existencia de algún tipo de anomalía, que conducirá irremediamente a que ese embrión sea desechado. Constituye, por tanto, una práctica eugenésica en toda regla, de selección de individuos humanos y desecho de otros, en función de sus características individuales, acto que resulta éticamente inaceptable.

Los criterios para esa selección pueden, además de pretender evitar la transmisión de anomalías cromosómicas, buscar otros fines, como la selección del sexo u otras características del niño que se ajusten a las preferencias de los padres, la obtención de bebés medicamento, la obtención de líneas celulares de embriones enfermos para la realización de estudios biomédicos, la mejora de la eficacia de los procesos de fecundación in vitro mediante la selección de los mejores embriones, o la selección negativa de los que puedan contener genes que, sin poner en absoluto en peligro el normal desarrollo del bebé, representan un riesgo estadísticamente superior a la media de padecer en el futuro alguna enfermedad, como determinados cánceres de mama o colon. Significa lo anterior, que serán desechados – eliminados- embriones que no padecen en realidad ninguna enfermedad, sino únicamente presentan un riesgo incrementado de padecerla en el futuro²⁴.

Recientemente, el 25 de Julio pasado, la prensa escrita se hacía eco del nacimiento del primer bebé “genéticamente perfecto”²⁵. Una pareja de Philadelphia(USA) con problemas de esterilidad y tras varios fracasos en sus intentos de lograr un embarazo mediante fecundación in vitro, decidieron realizar un “cribado genético” de 13 embriones obtenidos en el laboratorio. Hasta ahora el DGP se limitaba a buscar la presencia de genes que se asocian con enfermedades, pero en el caso actual se ha realizado la secuenciación completa del genoma de todos esos embriones, con el fin de quedarse con el “mejor dotado”, desechando el resto, 12 embriones que probablemente, tendrían muchas posibilidades de sobrevivir si hubieran sido implantados²⁶. Se trata en este caso de la práctica de eugenesia pura.

Como se verá más adelante, puede utilizarse también el DGP para seleccionar individuos genéticamente compatibles con un hermano, por ejemplo, para el que se necesite un órgano para trasplante, origen de los llamados “bebés medicamento”.

²³Human Reproduction. 2008;23:481-12 Goossens V, De Rycke M, De Vos A, Staessen C, Michiels A, Verpoest W et al. Diagnostic efficiency, embryonic development and clinical outcome after the biopsy of one or two blastomeres for preimplantation genetic diagnosis. Hum Reprod 2008;23:481-12.

²⁴ Según el profesor César Nombela (Diario Médico, 03/11/2004) es este “un paso más de selección genética basada en el diagnóstico preimplantatorio”, que en este caso aún se agrava más pues “no se plantea prescindir de embriones con taras genéticas que determinan con seguridad enfermedades, sino eliminar aquellos que pueden heredar una tendencia a desarrollarlas”. Nombela considera que “estaríamos en las puertas de una aplicación de la eugenesia de consecuencias insospechadas”.

²⁵ http://www.clarin.com/ciencia/Nacio-primer-genes-perfectos-polemica_0_962303767.html (accedido el 30/07/13)

²⁶ A finales del año pasado la Corte Interamericana de Derechos Humanos dictaminó que los embriones no implantados “no son personas”, según informa el mismo medio.

Por último, la Ley 14/2006 de 26 de Mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, establece que podrá practicarse el DGP por parte de los centros autorizados en caso de detección de enfermedades hereditarias graves y otras alteraciones que comprometan la viabilidad del embrión, casos en los que se deberá comunicar a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. En casos distintos a los mencionados, como el de los bebés medicamento que trataremos más adelante, cuyo objetivo es detectar la histocompatibilidad de un embrión para un ulterior trasplante, se requiere la autorización expresa de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que evaluará las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.

Reducción embrionaria.-

Con el fin de asegurar el éxito del costoso procedimiento que es la fecundación in vitro, en numerosas ocasiones se procede a implantar más de un embrión en el útero de la madre. La legislación vigente al respecto en España, la Ley 14/2006 de 26 de Mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, no permite implantar más de 3 embriones por ciclo de fecundación.

Un editorial de la prestigiosa revista *NEJM*²⁷ afirma que en Estados Unidos el porcentaje de embarazos gemelares o de mayor número, debido a la fecundación in vitro, es de aproximadamente un 35 %, cuando es menor del 2 % en la fecundación natural. En Europa este porcentaje es del 25 % aproximadamente. Los riesgos que tienen los embarazos múltiples son: bajo peso al nacimiento, niños prematuros, aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal y discapacidades varias.

Tras la implantación de varios embriones, si todos ellos prosiguen su desarrollo, pueden dejarse crecer en un embarazo múltiple, o bien, puede practicarse una “reducción embrionaria” eliminando aquellos que no se desean. Si el aborto es siempre un crimen execrable, en este caso no existen calificativos para describir la naturaleza de este acto.

Se trata de engendrar personas a sabiendas de que van a ser exterminadas, en función de las preferencias de los padres o el equipo médico.

Con el fin de limitar esta práctica, varios estudios han valorado los beneficios de implantar un único embrión por ciclo de fecundación, demostrando que es más ventajoso de cara a la salud de la embarazada y el bebé²⁸.

Los bebés medicamento.-

Se trata de la obtención, mediante FIV, de individuos con determinadas características que los hagan susceptibles de convertirse en donantes de material hematopoyético, u otros órganos, destinados a tratar un hermano enfermo. Esta práctica ha sido presentada a la opinión pública como un gran avance de cara a la curación de enfermedades como la Anemia de Franconi, una

²⁷ New England Journal of Medicine. 2006;354:1190-4

²⁸ Papanikolaou EG et al. In vitro fertilization with single blastocyst-stage versus single cleavage-stage embryos. *NEJM*. 2006; 354(11):1139-8.

enfermedad genética infrecuente y grave, que presenta mortalidad prematura y para la que la única posibilidad de curación hasta la fecha es el trasplante de tejido hematopoyético, con éxito especialmente en el caso de que el donante sea un hermano HLA-idéntico. Otras enfermedades susceptibles de tratamiento por esta técnica son la Anemia drepanocítica o falciforme (Sickle cell anemia), la β -talasemia mayor, el Síndrome de Hurler, las Inmunodeficiencias severas, las leucemias y linfomas y las aplasias medulares.

La obtención de un hermano que posea un perfil de histocompatibilidad idéntico al del enfermo y eleve las posibilidades de curación, constituye una poderosa razón para que muchos padres se animen a tener un hijo-medicamento o curativo que la haga posible.

En Agosto del año 2000 nace Adam Nash en Denver (USA). Es el primer niño nacido tras una fecundación in vitro en la que se había realizado una selección embrionaria mediante el diagnóstico genético preimplantacional, que permitiera obtener un hermano compatible para Molly, su hermana enferma de anemia de Franconi. El 27 de Septiembre del mismo año se realizó el trasplante de células de cordón umbilical de Adam Nash a su hermana.

En el año 2003 se ofrecía la noticia del éxito en el trasplante del material hematopoyético de Adam hacia la hermana enferma. En el titular de la revista "Blood" que ofrecía la noticia²⁹, podía leerse la siguiente frase: "¿No hay donante? Entonces, cree uno". La sentencia expresa con bastante precisión el fondo de la cuestión: Engendrar un niño no por ser querido en sí mismo, sino como instrumento para la curación de otro. Este es el primer obstáculo en la consideración bioética que de este avance científico puede hacerse. Pero no el único.

La probabilidad estadística teórica de obtener un embrión sano en el caso de los hermanos Nash es de 3 cada 4 (dos de ellos serán portadores sanos de la enfermedad), y que, además no sea portador de la misma es de 1 cada 4 embriones. Pero no todos los embriones sanos –libres de la enfermedad- resultarán compatibles con su hermana, y, por tanto, aptos para el trasplante.

De entre los embriones sanos solo 1 de cada 4 resultará histocompatible. De éstos solo resultarán en un embarazo tras la fecundación in vitro 1 de cada 4. Además solo resultarán viables tras la manipulación a la que los somete la técnica la mitad de los embriones seleccionados.

El resultado es que la eficiencia del proceso es del 2,5 %, es decir, harán falta 40 embriones para obtener 1 que resulte en un embarazo exitoso. En el caso concreto de los hermanos Nash el proceso fue como se expone a continuación:

²⁹ Satkiran SG, et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for Franconi anemia from an unaffected HLA-genotype –identical sibling selected using preimplantation genetic diagnosis. Blood. 2004;103:757-2 (Prepublished online September 22,2003;doi:10.1162/blood-2003-02-0587)

Table 1. Summary of the 5 PGD/IVF cycles

IVF cycle	Embryos formed	HLA-matched, FA-unaffected embryos	Embryos transferred	Pregnancies
1	8	3	2	0
2	7	2	2	0
3	4	1	1	0
4	8	1	1	0
5	14	1	1	1

Tabla 1: Resumen del proceso seguido para la obtención de un único hermano con las condiciones requeridas para el trasplante destinado a su hermana enferma Molly Nash.

Se practicaron cinco ciclos de fecundación, en los que se obtuvieron 41 embriones, de los cuales resultaron sanos e histocompatibles solamente 8, y de ellos se transfirieron 7. De estos siete solo uno resultó en un embarazo, que culminó con el nacimiento de Adam Nash.

El proceso duró 4 años y medio, incluidos los procesos de FIV, diagnóstico preimplantacional y embarazo. El coste medio por ciclo rondó los 20.000 dólares y, lo más importante, exigió el sacrificio de 40 hermanos de Molly para que solo uno le fuera útil.

Los datos de eficacia ofrecidos por el Instituto de Genética Reproductiva de Chicago en el año 2005, son todavía más dramáticos; los resultados actualizados de sus experiencias conjuntamente con las de otros cinco centros de Australia, Bélgica, Turquía y Estados Unidos, muestran que de 1130 embriones obtenidos, sólo nacieron 13 niños, lo que muestra una eficiencia de tan sólo el 1.15 %³⁰.

Habitualmente, estos datos no trascienden a la opinión pública, a la que se informa del enorme éxito que ha supuesto la curación de una enfermedad hasta ahora incurable gracias a la generosa donación de material hematopoyético de cordón umbilical por parte de su hermano y al extraordinario progreso de las ciencias médicas que hacen posible lo que ayer parecía imposible. Algunos de los embriones “sobrantes” quizás fueron congelados, o quizá no. Algunos estarían enfermos, otros presentarían anomalías fruto de la manipulación a que fueron sometidos para el diagnóstico preimplantacional, y otros simplemente ya no serían útiles. Es la cara oculta de los bebés medicamento, que han sido llamados eufemísticamente “niños de diseño”, “niños donantes”, “hermanos salvadores”, “niños amados” o “niños nacidos por fecundación in vitro con intencionalidad terapéutica”³¹.

Puede constatarse una buena aceptación por parte de la sociedad de estas prácticas, realizadas con fines curativos, tal como muestra una encuesta realizada por la Fundación BBVA en el año 2008, con una muestra de 1500 personas mayores de edad en 15 países, en la que

³⁰ Annals of New York Academy of Sciences. 2005;1054:223. DOI: 10.1196/annals.1345.28

³¹ Patiño A. Niños medicamento. Aspectos científicos. Aspectos éticos. V Jornada de actualización en Bioética. 2013. Universidad de Navarra.

los encuestados aprobaron el uso de estas técnicas con la finalidad descrita. No aprobaron, en cambio, su uso para la selección de sexo.

Parece necesario ofrecer a la opinión pública una información veraz y sin sesgos de lo que supone la obtención de los bebés medicamento, para que pueda formarse una opinión basada en la evidencia de lo que estas técnicas suponen.

Alternativas a los “bebés medicamento”: Los bancos de cordón umbilical.-

Hoy es posible realizar una terapia regenerativa de las células sanguíneas, partiendo de las células madre contenidas en el cordón umbilical (CU), como es sabido desde hace más de 30 años. Fue en 1988 cuando, por primera vez, se utilizó esta fuente de células para realizar un trasplante. En este caso a un niño de 8 años que padecía una anemia de Franconi, utilizando sangre del CU de su hermano recién nacido. Este procedimiento realizado en París consiguió la curación del paciente, que hoy ya es adulto³². El CU contiene células madre adultas, diferentes de las embrionarias. Las células madre, también denominadas células troncales, estaminales o, en inglés, stem cells, “son células que tienen la capacidad, no solamente de poder cultivarse y reproducirse, sino también de poder producir células adultas de diferente progenie, es decir de diferentes tejidos³³.”

La aplicación terapéutica del trasplante de células madre de CU es la que se ha detallado en el capítulo anterior, acerca de los bebés medicamento. El mayor inconveniente que presenta la utilización de estas células es la disponibilidad de muestras compatibles con los pacientes que lo necesitan, especialmente grupos étnicos minoritarios y el escaso número de células que pueden obtenerse de la sangre del CU. Asimismo a día de hoy, se sigue trabajando para diseñar métodos eficaces en el tratamiento de enfermedades degenerativas de origen neurológico, cardíaco, diabetes y otras muchas sobre las que se han creado expectativas que todavía están en fase de investigación. Estas expectativas se fundamentan en la presencia en el CU de células madre mesenquimales, como se evidencia en un trabajo publicado en Stem Cells³⁴, en el que un equipo de investigadores de la Universidad de Toronto (Canadá), dirigido por John Davies, demostró que el tejido gelatinoso que rodea al cordón umbilical puede ser una fuente para este tipo de células. En efecto, dicho tejido es rico en células madre mesenquimales, a partir de las cuales se pueden generar células de la gran mayoría de los tejidos. Utilizando estas células se consigue mejorar significativamente los resultados del trasplante de médula ósea.

Según John Davies, coordinador del trabajo, hasta ahora las células perivasculares del cordón umbilical no habían sido estudiadas, debido a que la mayor parte de los trabajos habían centrado su atención en la sangre del cordón. "Sin embargo, el rápido crecimiento del cordón umbilical durante el desarrollo fetal nos hizo pensar en la posibilidad de que constituyera una

³² Felipe Prósper. Director de la Unidad de Terapia Celular de la Clínica Universitaria de Navarra (Diario Médico, 7-III-2006).

³³ I.L. Weissman. New England Journal of Medicine. 2002;346:1576-8

³⁴ Sarugaser R, Lickorish D, Baksh D, Hosseini MM, Davies JE. Human umbilical cord perivascular (HUCPV) cells: a source of mesenchymal progenitors. Stem Cells. 2005 Feb;23(2):220-9. Human umbilical cord perivascular (HUCPV) cells: a source of mesenchymal progenitors. Sarugaser R, Lickorish D, Baksh D, Hosseini MM, Davies JE.

verdadera fuente de células madre mesenquimales. Los análisis nos mostraron que el tejido gelatinoso que rodea los vasos sanguíneos contaban con la mayor población de células madre. Una vez aisladas, fueron necesarios 21 días para generar el número de células necesario como para crear 1.000 dosis terapéuticas celulares", ha explicado Davies.

La dificultad en encontrar células de CU histocompatibles con los posibles destinatarios de los tratamientos, sobre todo cuando no hay relación de parentesco, se suple en parte con la creación de los bancos de cordón umbilical, públicos –en los que existen más de 200.000 unidades para trasplantes en todo el mundo, y están disponibles para todo el que pueda necesitarlo- o privados, en los que los pacientes donantes, previo pago, son también los potenciales beneficiarios. El banco de cordón de Arizona cuenta con 400.000 unidades.

Debe reseñarse que en algunas enfermedades, las células de CU del propio individuo pueden no resultar útiles para el tratamiento, pues contienen los defectos genéticos que originan la enfermedad, como ocurre en el caso de algunas leucemias en niños y jóvenes, cuyas células malignas pueden ya encontrarse en la sangre del cordón umbilical del paciente. Esto constituye un motivo más para impulsar la utilización de los bancos públicos de CU, como alternativa terapéutica eficaz para las enfermedades descritas, hasta el día de hoy, y quizá otras muchas para las que, en el futuro, se hallan puesto a punto los procedimientos técnicos adecuados.

La generalización de la conservación de células de CU en bancos públicos, puede lograr en no mucho espacio de tiempo que la obtención de bebés medicamento concebidos “a medida” para convertirlos en donantes de un hermano enfermo, se convierta –afortunadamente- en una anécdota científica y caiga en desuso tan pronto como sea posible.

Terapia génica.-

Consiste en la introducción de material genético en las células de un paciente (transfección) con el fin de modificar su información genética, tanto para corregir genes defectuosos como para alterar características de su genoma que proporcionen algún beneficio a su salud.

Las enfermedades genéticas se deben a la presencia de genes defectuosos heredados de los padres o surgidos espontáneamente por defectos en el sobrecruzamiento cromosómico en el momento de la fecundación y posterior división celular. Cada persona posee dos alelos diferentes en sus genes, heredado uno del padre y otro de la madre. Cada uno de ellos constituye una copia o versión del mismo gen. Algunos de estos alelos, son defectuosos, en el sentido de que son mutaciones del gen que darán lugar a una proteína defectuosa. En el caso de que los dos alelos, procedentes del padre y de la madre, son mutantes en la misma persona, tal individuo no podrá sintetizar unidades funcionales de la proteína que codifica este gen. Si esta proteína está implicada en alguna importante función bioquímica, tal persona padecerá una enfermedad genética.

Se han descrito en la actualidad más de 4000 enfermedades relacionadas con alteraciones en la información genética. Aquellas en las la alteración se localiza en un solo gen son las más susceptibles de tratamiento por estos métodos. Las que se deben a alteraciones múltiples de

distintos genes presentan una mayor dificultad, y no es previsible que existan tratamientos eficaces en los próximos años.

Los avances en el conocimiento de la codificación genética de la especie humana, sobre todo a partir de los resultados del Proyecto Genoma Humano, abren la puerta a la identificación de anomalías cromosómicas y a la identificación de los genes afectados en las distintas patologías. De este modo, se prevé que en un futuro no muy lejano, estén disponibles tratamientos con terapia génica bien experimentados, que sean capaces, de forma segura, de corregir estas anomalías.

La esperanza depositada en estos tratamientos es enorme. Estamos hablando de corregir el origen de determinadas enfermedades, muchas de ellas graves, lo que supone su curación total, a diferencia de los tratamientos actuales que, en muchos de estos casos, solo consiguen aliviar los síntomas producidos por estas disfunciones de origen genético.

La mayor dificultad de esta técnica consiste en introducir de forma segura el nuevo material genético reparador en las células del paciente afectado, de modo que se haga en cantidad suficiente para que los nuevos genes “implantados” sean capaces de producir la suficiente cantidad de la proteína que sintetizan como para corregir las consecuencias del defecto genético. Asimismo, es necesario asegurar la selectividad del proceso, de forma que dicha introducción sea lo suficientemente selectiva para alterar exclusivamente las secuencias defectuosas del genoma, sin afectar al resto sano.

Para la introducción del material genético “curativo” en el interior de las células del paciente, es necesario utilizar transportadores específicos, capaces de salvar los numerosos obstáculos que protegen el material genético de las células para evitar las agresiones. Estos transportadores o vectores pueden ser partículas virales (Adenovirus, Retrovirus o Herpes virus) o no virales (liposomas y polímeros que transfieren bien plásmidos de bacterias en los que se inserta el gen a transferir, bien oligonucleótidos de síntesis, que se emplean para la terapia génica denominada “antisentido”: son complementarios a los ARN mensajeros de un gen de la célula humana que queremos inhibir).

El método más eficaz (mayor cantidad de transferencia genética) y más selectivo (mayor posibilidad de seleccionar las dianas o destinos de la terapia) son los virus, pero también son los menos seguros. Por tratarse de agentes infecciosos, existe la posibilidad de que el proceso quede fuera de control en alguna de sus etapas. Los métodos no virales son más seguros, pero también menos eficaces.

Antes de abordar la vertiente ética que afecta a estos tratamientos, es necesario aportar algún dato más sobre las distintas formas en que pueden aplicarse sobre los pacientes. Las células enfermas pueden someterse a tratamiento en el propio individuo (“in vivo”), o bien fuera de él, en el laboratorio, para, una vez tratadas, ser de nuevo introducidas en el organismo (“ex vivo”). Estas últimas resultan más sencillas –el acceso es más directo- y más seguras –se limita a las células tratadas-, pero mucho más limitado que las terapias in vivo, siendo solo aplicables hasta la fecha al tratamiento de afecciones de médula ósea. En cambio las terapias “in vivo”, si bien su eficacia y ámbito terapéutico de aplicación son mayores que las “ex vivo”, los riesgos que entrañan son también mucho más significativos.

Por otro lado el tratamiento con terapias génicas puede dirigirse a dos tipos de células. El primero, denominado Terapia Génica de la Línea Germinal (TGLG) se dirige tanto a células reproductoras (óvulos, espermatozoides y sus células precursoras) como a embriones de no más de treinta y dos células –generalmente ocho- (estadio de indiferenciación funcional). En el segundo, la diana del tratamiento son las células somáticas (resto de células del individuo).

De entre las primeras, las dirigidas a las células reproductoras, afectarían tanto al propio individuo como a su descendencia, pues por afectar a sus gametos, trasladarían las alteraciones génicas introducidas a los hijos que engendrase. En cambio las segundas, las somáticas, solo afectarían al individuo tratado, no trascendiendo a la herencia. Actualmente la transferencia de genes a la línea germinal (células reproductoras) está prohibida en nuestro país, dada la dificultad que existe para valorar la trascendencia futura de estas intervenciones.

Además, desde el punto de vista de la seguridad clínica, las terapias dirigidas a la línea germinal, están expuestas a que se produzca una expresión inapropiada de los genes transferidos, cuyos efectos afectarían a múltiples aspectos relacionados con el desarrollo y la fisiología del individuo, de consecuencias previsiblemente muy graves. Sin embargo, estos defectos en la expresión génica, en caso de producirse, presentarían en las terapias dirigidas a células somáticas un alcance limitado al tejido diana.

No obstante lo anterior, dado el estado actual de estas técnicas, distan mucho de representar una opción terapéutica real, al menos por el momento, accesible en la práctica clínica. Sirvan como ejemplo los siguientes datos³⁵:

Jesse Gelsinger fue el primer paciente en el que se aplicó la terapia génica; falleció en 1999 por un fallo multiorgánico secundario a la infección con el ADN del virus utilizado; tenía 18 años. Tres años después se aplicó a una docena de niños que padecían una inmunodeficiencia ligada al cromosoma X; cuatro desarrollaron una leucemia; uno murió. Jolee Mahr padecía una artritis reumatoide y se trató con terapia génica; murió en julio de 2007 por fallo multiorgánico ocasionado por una histoplasmosis.

Debe aclararse que la intencionalidad de las terapias génicas también es objeto de análisis en el plano bioético. Pues al fin descrito de promover la curación de enfermedades debidas a alteraciones en la información genética, hay que añadir otro, consistente en la búsqueda de la “mejora” de las características de una persona sana, introduciendo la posibilidad del “diseño genético” dirigido a obtener individuos de características determinadas, que sirvan a ciertos intereses buscados por los promotores de estas intervenciones, asunto que constituye una auténtica práctica eugenésica, de consecuencias impredecibles³⁶.

³⁵ Aznar J. Presentación de la Dignitas Personae. Observatorio de Bioética. Universidad Católica de Valencia. 2009. http://www.observatoriobioetica.com/presentaciones/DIGNITAS_PERSONAE.pdf. Accedido el 02/08/2013.

³⁶ “Una consideración específica merece la hipótesis según la cual la ingeniería genética podría tener finalidades aplicativas distintas del objetivo terapéutico. Algunos han imaginado que es posible utilizar las técnicas de ingeniería genética para realizar manipulaciones con el presunto fin de mejorar y potenciar la dotación genética. En algunas de estas propuestas se manifiesta una cierta insatisfacción o hasta rechazo del valor del ser humano como criatura y persona finita. Dejando de lado las dificultades técnicas, con los riesgos reales y potenciales anejos a su realización, tales manipulaciones favorecen una

Clonación humana.-

En 2008 la revista Stem Cells³⁷ publica un artículo en el que se daba cuenta, por primera vez, de la realización de una clonación humana por transferencia somática. En el estudio se utilizaron 29 ovocitos obtenidos de tres jóvenes de entre 20 y 24 años que habían terminado con éxito un proceso completo de reproducción asistida. Los ovocitos maduros obtenidos fueron enucleados antes de transcurrir dos horas de la aspiración trasvaginal. Como núcleos a transferir se utilizaron fibroblastos de hombres adultos que tenían el cariotipo normal. Al final del proceso se consiguieron un 23 % de blastocistos. También se consiguió un número limitado de blastocistos por partenogénesis de ovocitos activados.

Pero, ¿qué es la clonación? Por clonación se entiende:

- Producir múltiples copias de una secuencia de ADN mediante técnicas de ADN recombinante.
- Producir una célula genéticamente idéntica a partir de otra célula.
- Obtener una población celular con idéntico fenotipo.
- Producir un ser biológico genéticamente idéntico a otro a partir del material genético de una célula de la persona o animal que se va a clonar.

Esta última definición describe el tipo de clonación humana al que nos referiremos.

Existen distintos tipos de clonación según el método empleado:

-Partición (fisión) de embriones tempranos: analogía con la gemelación natural. Los individuos son muy semejantes entre sí, pero diferentes a sus padres. Es preferible emplear la expresión gemelación artificial, y no debe considerarse como clonación en sentido estricto.

-Paraclonación: transferencia de núcleos procedentes de blastómeros embrionarios o de células fetales en cultivo a óvulos no fecundados enucleados o a cigotos enucleados. El "progenitor" de los clones es el embrión o feto, que debe ser destruido para la extracción de su núcleo. Al igual que la técnica anterior, desde los años 80 se viene realizando este tipo de clonación en animales. En 1996 el equipo de Wilmut y Campbell, el mismo que lideró la clonación de la oveja Dolly, logró dos ovejas (Megan y Morag) por transferencia de núcleos de embriones.

-Clonación verdadera: transferencia de núcleos de células de individuos ya nacidos a óvulos o cigotos enucleados. Se originan individuos casi idénticos entre sí (salvo mutaciones somáticas) y muy parecidos al donante (del que se diferencian en mutaciones somáticas y en el genoma mitocondrial, que procede del óvulo receptor).

El siguiente esquema ilustra el proceso de la transferencia nuclear somática³⁵:

mentalidad eugenésica e introducen indirectamente un estigma social en los que no poseen dotes particulares, mientras enfatizan otras cualidades que son apreciadas por determinadas culturas y sociedades, sin constituir de por sí lo que es específicamente humano." (Dignitas Personae 27)

³⁷ French AJ, et al. Development of Human cloned Blastocysts Following Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT) with Adult Fibroblasts. Stem Cells Express, published online January 17, 2008; doi:10.1634/stemcells.2007-0252

TRANSFERENCIA NUCLEAR SOMÁTICA

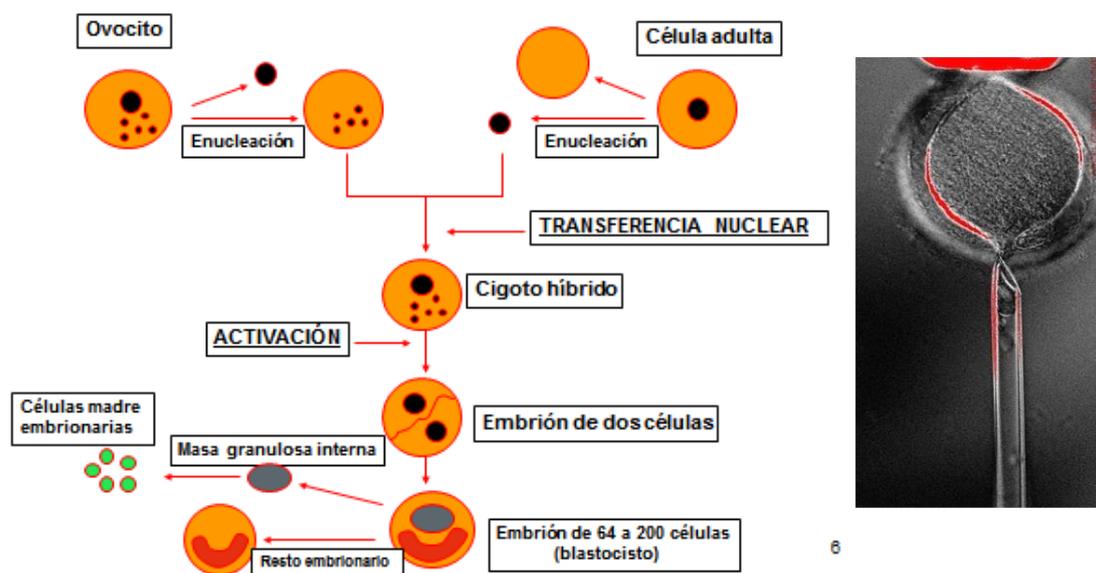


Figura 3: Esquema del proceso de transferencia nuclear somática. A la derecha imagen del momento de la transferencia del núcleo de la célula somática al interior del ovocito enucleado.

¿Para qué sirve la clonación?

La clonación en animales se ha utilizado con muy diversos fines, como la obtención de poblaciones celulares para la investigación biomédica, la obtención de individuos de una especie con características genéticas determinadas o el intento de salvar algunas especies en peligro de extinción.

En humanos se ha hablado de dos tipos de clonación, la reproductiva, cuyo fin sería obtener individuos idénticos de determinadas características, y la no reproductiva, que buscaría la obtención de células madre embrionarias, extraídas del propio embrión en estado de blastocisto de 64 a 200 células (ver figura 3).

Aunque debe anotarse que detrás de esta clasificación existe una trampa semántica: Toda clonación resulta reproductiva, dado que el resultado de introducir el material genético de una célula somática en un óvulo previamente enucleado, y en las condiciones en que se realiza, da como resultado la aparición de un nuevo individuo de la especie humana, con graves dificultades todavía en la actualidad para que su genoma sea finalmente viable, si se quiere, pero, aun gravemente limitado, no es otra cosa que un cigoto humano. Por tanto toda clonación debería, a mi juicio, considerarse reproductiva aunque en ella estuviera previamente programada la destrucción del blastocisto para la obtención de células madre con fines terapéuticos.

El 5 de julio de 1996 nació el primer animal tras una clonación por transferencia nuclear de una célula somática, pero no saltó a la fama hasta siete meses después, el 23 de febrero de 1997, cuando los investigadores del Instituto Roslin de Edimburgo (Escocia), liderados por Ian Wilmut, presentaron a la famosa oveja "Dolly" públicamente y revelaron que era el resultado

de una transferencia nuclear desde una célula donante adulta a un óvulo no fecundado y sin núcleo, que después fue implantado a una hembra portadora³⁸.

Hace casi una década, Woo-Suk Hwang y colaboradores, en 2004 y 2005, publicaron en *Science*^{39,40} los resultados de sus investigaciones realizadas en la Universidad Nacional de Seúl sobre clonación de embriones humanos y obtención de líneas celulares a partir de células troncales pluripotentes derivadas de sus blastocistos. Aquello se reveló posteriormente como un gigantesco fraude que acabó con Woo-Suk condenado a dos años de cárcel por un tribunal de Seúl, acusado de malversación de fondos estatales y violación de las leyes de la bioética. No podemos entrar aquí en detalles sobre la cronología del caso, pero sí reseñar que el fraude consistió fundamentalmente en la invención de 11 líneas celulares troncales pluripotentes a partir de 31 blastocistos, fraude que fue descubierto por la denuncia de un coautor del trabajo, el Dr. Schatten, de la Universidad de Pittsburg. Este hecho resulta ilustrativo del enorme interés del mundo científico por lograr con éxito la clonación humana.

Pero lo que entonces parecía ciencia ficción acaba de hacerlo realidad, 15 años después, un equipo de investigadores norteamericanos de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregón (OHSU, por sus siglas en inglés) y del Centro de Investigación Nacional de Primates (ONPRC). El equipo liderado por el científico de origen ruso Shoukhrat Mitalipov ha conseguido por primera vez producir células madre humanas a partir de un embrión obtenido mediante la transferencia del núcleo de una célula somática. Lo han hecho a partir de células de piel, obteniendo embriones de los que han derivado células madre embrionarias capaces de transformarse en cualquier otro tipo de célula en el cuerpo⁴¹.

Previamente a este trabajo, se había logrado conseguir embriones humanos, fruto de procesos de clonación por transferencia nuclear somática, en cuatro ocasiones, pero no se obtuvieron posteriormente células madre embrionarias con posible aplicación clínica. Como afirma del Dr. Justo Aznar, “ciertamente el grupo de Oregón, dirigido por Mitalipov, tiene una gran

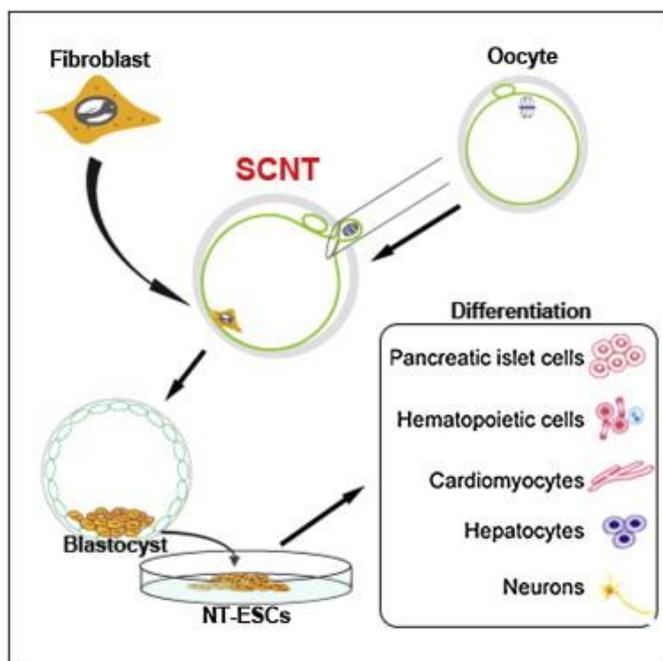


Figura 4: Esquema del trabajo del grupo de Mitalipov⁴¹.
SCNT: Trasferencia nuclear de células somáticas. NT-ESCs: Células madre embrionarias derivadas de transferencia nuclear.

³⁸ Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KHS. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997;385:810-4

³⁹ Hwang WS, Riu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM et al. Evidence of a pluripotent human embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science*. 2004; 303: 1669-74.

⁴⁰ Hwang WS, Roh SI, Lee B Ch, Kang SK, Kwon DK, Kim S et al. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. *Science*. 2005; 308: 1777-83.

⁴¹ Mitalipov S, et al. Human Embryonic Stem Cells Derived by Somatic Cell Nuclear Transfer. *Cell*. 2013; 153(6):1228-11. doi:10.1016/j.cell.2013.05.006

experiencia en el tema de la clonación animal, lo que le llevó a que en el 2007 pudieran clonar macacos, que sobrevivieron hasta la fase de blastocisto, de los que pudieron derivarse células madre embrionarias. Sin embargo, la clonación humana parecía mucho más problemática, e incluso algunos investigadores la presuponían no factible. Pero ciertamente ahora se ha conseguido"⁴².

Como sigue afirmando el Dr. Aznar en el mismo artículo, tres son las principales dificultades u objeciones que pueden hacerse a estos procesos: Las dos primeras son de orden ético, porque es indudable que el éxito del proceso de obtención de células madre embrionarias, necesita irremediabilmente que sean destruidos un número de embriones –individuos de la especie humana- no determinado. De igual modo resulta éticamente inaceptable llevar a cabo la clonación de seres humanos, independientemente del fin a que se destinen, pues afecta directamente a su dignidad⁴³; pero si, además, se utiliza con fines reproductivos, dicha dificultad ética es todavía mayor. Por ello, la clonación reproductiva no está legalizada, en este momento, en ningún país.

A estas dos razones habría que añadir una tercera de orden científico o clínico, ya que no se conoce bien si el proceso de clonación habrá o no producido alteraciones genómicas en las células obtenidas, y también porque no existe todavía constancia experimental de que las células derivadas de los embriones puedan ser utilizadas en la clínica sin efectos secundarios negativos. Respecto a esto último, Enrique Iáñez Pareja, del Departamento de Microbiología e Instituto de Biotecnología de la Universidad de Granada, afirma en un artículo⁴⁴ que, según Wilmut³⁸, hay un patrón continuo de muertes durante el desarrollo embrionario y fetal, llegando a término sólo 1-2% de los embriones. Asimismo no puede establecerse la edad genética que tiene el clon: ¿Corresponde a la edad de la célula donante? Los datos actuales parecen indicar que la transferencia nuclear no revierte la edad genética. ¿Supone esto mayor peligro de acumulación de mutaciones y de envejecimiento celular? Hay informes sobre anomalías en este sentido, por ejemplo, un acortamiento significativo de los telómeros, lo que parece un indicio de la edad celular⁴⁵. Hay que recordar que los telómeros restauran su longitud normal en la línea germinal, que por definición no intervino en la producción de los animales clónicos. Es posible que los efectos fisiológicos en el acortamiento de la edad de los animales clonados se reflejen tras varias generaciones.

⁴²Aznar J: "La clonación de un embrión humano es un importante avance técnico con graves dificultades éticas y cuya aplicación clínica no está demostrada." Observatorio de Bioética de la Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir". 16/05/2013.

⁴³ "La clonación humana es intrínsecamente ilícita pues, llevando hasta el extremo el carácter inmoral de las técnicas de fecundación artificial, se propone dar origen a un nuevo ser humano sin conexión con el acto de recíproca donación entre dos cónyuges y, más radicalmente, sin ningún vínculo con la sexualidad. Tal circunstancia da lugar a abusos y a manipulaciones gravemente lesivas de la dignidad humana. (CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, Instrucción *Donum vitæ*, I, 6: AAS 80 (1988), 84; JUAN PABLO II, Discurso a los Miembros del Cuerpo Diplomático acreditado ante la Santa Sede (10 de enero de 2005), n. 5: AAS 97 (2005), 153.

⁴⁴ Iáñez E. Clonación: Aspectos científicos.

<http://www.ugr.es/~eianez/Biotecnologia/Clonacion.html# ftn23>. Accedido 03/08/2013.

⁴⁵Shields PG et al. "Analysis of telomere lengths in cloned sheep", *Nature*. 1999;399: 316-2.

Hibridación hombre-animal.-

Consiste en una modificación de lo referido hasta ahora respecto de la clonación humana, en la que se introduciría material biológico procedente tanto de seres humanos como de animales. Existen distintas posibilidades:

-Cíbrido: Resultaría de transferir el núcleo de una célula humana adulta a un óvulo animal enucleado. El 98% del material genético es humano.

-Quimera: Producida a partir de una célula procedente de un embrión animal que se transfiere a un embrión humano.

-Híbrido: Fertilización de un óvulo humano con espermatozoides animal o viceversa.

-Embriones humanos o animales transgénicos a los que se les ha transferido algún gen animal.

La pregunta surge de inmediato: ¿Es esto realmente posible? Experiencias recientes parecen demostrar que los factores de activación del genoma existentes en el ovocito de los animales no son capaces de activar el genoma humano. Si esto se confirmara no parece que fuera posible la producción de cíbridos entre humano y animal. Por otro lado la pretensión de “mezclar” material biológico, con improntas genéticas tan dispares, induce a pensar que, en el improbable caso de que llegara a conseguirse, las consecuencias para los individuos en los que se ensayara podrían ser de tal gravedad que no existiría justificación ética alguna para su realización. A estas objeciones éticas habría que añadir todas las anteriormente expuestas para el caso de la clonación humana.

Contracepción de emergencia.-

Por último, abordaremos un aspecto científico relacionado con el inicio de la vida que esconde, bajo la apariencia de un método más de regulación de la natalidad, el dramático hecho de un número difícilmente estimable de abortos encubiertos, por producirse muy tempranamente en el embarazo y de forma silente: se trata de los métodos de contracepción de emergencia.

Aunque la práctica de estos métodos no es novedosa, sí lo son algunos tratamientos aparecidos recientemente y, sobre todo, la difusión mediática que de ellos se hace y la promoción de su accesibilidad universal y sin barreras.

Aparte de la consideración ética que pueda merecer la práctica de la contracepción en general y sus consecuencias sobre la sexualidad humana, el hecho de que estos métodos puedan, además de impedir la fecundación por distintos mecanismos, interrumpir el desarrollo de un embrión humano concebido mediante la intercepción de su proceso de anidación en el endometrio provocando su muerte, agrava las consecuencias éticas de su utilización.

Tres son los argumentos utilizados insistentemente para presentar estos métodos como moralmente lícitos y, por tanto, facilitar la generalización de su uso:

El primero tiene que ver con lo expuesto al comienzo de este trabajo, es decir, con la consideración que se haga del ser humano que constituye un embrión antes de los catorce días, cuando se produce la implantación y anidación en el endometrio de la madre. Si no es

considerado persona humana merecedora de derechos, específicamente del derecho a la vida, no existiría problema alguno en provocarle la muerte⁴⁶.

El segundo está relacionado con las definiciones que se hagan de embarazo y aborto. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), que recoge los criterios planteados en los años 70 por el comité asesor de bioética de los Estados Unidos (Ethics Advisory Board (EAB) y posteriormente por el Informe Warnock (como se explica al comienzo de este trabajo) el embarazo se inicia cuando termina la implantación, el día 14 tras la fecundación. En 1998, el Comité de Aspectos Éticos de la reproducción Humana y la salud de las Mujeres de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), definió al embarazo como la parte del proceso de la reproducción humana que comienza con la implantación del concepto en la mujer. Aunque no es el criterio científico para definir qué es un embarazo, que identifica su comienzo con el momento de la concepción, resulta hoy el universalmente aceptado a la hora de calificar qué es un aborto, cuando se define como la finalización de un embarazo antes de la semana 22 de gestación. Pero la OMS y la FIGO, en realidad lo definen como "la expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500 gramos de peso, que se alcanza a las 22 semanas de embarazo". Si el producto de la fecundación de un óvulo por un espermatozoide es un embrión humano, su eliminación debería ser considerada como un aborto, independientemente de que se haya producido la implantación o no. Por tanto, el artificio semántico utilizado con los conceptos embarazo y aborto, permite para muchos considerar que la pérdida de un embrión antes de su implantación, que es como actúa la contracepción de emergencia en algunos casos, no debe considerarse aborto, porque todavía no existiría el embarazo.

El tercer argumento consiste en tratar de demostrar que la mayoría de los contraceptivos de emergencia, especialmente los más utilizados, no actúan interfiriendo en la implantación del embrión, sino que su mecanismo de acción es exclusivamente impedir la fecundación, bien inhibiendo la ovulación o bien alterando la capacidad del esperma para fecundar al óvulo. La presión mediática en este aspecto es enorme. Se suceden publicaciones insistiendo en este aspecto, casi todas recogiendo criterios expuestos por otros, pero todas ellas con graves sesgos en su realización, tanto científicos, como de tipo ideológico.

Hasta tal punto se ha extendido la creencia de que la contracepción de emergencia puede actuar exclusivamente impidiendo la fecundación, y por tanto carecería de todo efecto abortivo en sentido estricto, que recientemente, la Conferencia Episcopal alemana publicó un documento acerca de la aprobación del uso de la contracepción hormonal en mujeres que hubieran sufrido una violación, con la condición de que los métodos utilizados actuaran únicamente impidiendo la ovulación.

Desde el Observatorio de Bioética de la Universidad Católica de Valencia, publicamos un comentario a dicha decisión, de la que reproduzco en esta sección algunos datos⁴⁷.

⁴⁶ El aborto «es la eliminación deliberada y directa, como quiera que se realice, de un ser humano en la fase inicial de su existencia, que va de la concepción al nacimiento» JUAN PABLO II, Carta Encíclica *Evangelium vitæ*. 1995;58:AAS 87:467.

Métodos utilizados en contracepción de emergencia y sus mecanismos de acción

Dispositivo intrauterino (DIU)

El único método no farmacológico utilizable en la contracepción de emergencia es el dispositivo intrauterino (DIU), con o sin medicación hormonal incorporada. Pero, aunque no de forma unánime, existe consenso científico acerca del principal mecanismo de acción de este dispositivo, que sería precisamente, alterar el endometrio uterino, de modo que la anidación del embrión resulta seriamente dificultada^{48,49}. Cabría excluir por tanto, sin reservas, que este método sea netamente anovulatorio; más bien su actividad antiimplantatoria, o sea, abortiva en el sentido estricto del término, contribuirá significativa a la eficacia del método⁵⁰.

Los cuatro métodos farmacológicos de contracepción hormonal de emergencia utilizados en la actualidad son: El método Yuzpe, el levonorgestrel, el acetato de ulipristal y la mifepristona (píldora RU-486)⁵¹.

Mifepristona

La mifepristona o píldora abortiva se utiliza, además de como contraceptivo de emergencia, como método abortivo en embarazos consolidados, esto es, cuando el embrión ya ha sido implantado en el endometrio de la madre. Su mecanismo de acción lo excluiría de los métodos exclusivamente anovulatorios⁵².

Método Yuzpe

De los tres métodos restantes, el de Yuzpe resulta el más obsoleto y menos eficaz como contraceptivo. Utiliza una combinación de estrógenos y progesterona en altas dosis que, dependiendo del momento en que sea usado, actuaría como anovulatorio o bien por un mecanismo post-fertilización, como se constata en diversos estudios publicados^{53,54,55,56,57}. Actualmente está prácticamente en desuso.

⁴⁷ Aznar J, Tudela J. Comentario a la decisión de los obispos alemanes acerca de la utilización de la contracepción de emergencia en mujeres víctimas de violación. *Provida Press*. 2013;411:8-7. www.observatoriobioetica.com/provida_press/pp411.pdf. Accedido en 4/8/2013.

⁴⁸ *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:427.e 1-6

⁴⁹ Spinnato JA. Mechanism of action of intrauterine contraceptive devices and its relation to informed consent. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176: 503-6.

⁵⁰ Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanisms of action of intrauterine devices: Update and estimation of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1699-10

⁵¹ Marions et al. Action of Emergency Contraception. *Obstet Gynecol* 2002;100:1,65-7

⁵² N.Chabbert-Buffet et al. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reproduction Update*.2005;11:293-15

⁵³ Larimore WL, Stanford J. Postfertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med* 2000;9:126-33

⁵⁴ Somkuti SG, Sun J, Yowell C, Fritz M, Lessey B. The effect of oral contraceptive pills on markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 1996;65;484-8.

⁵⁵ Swahn LM, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:738-44.

⁵⁶ Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence about the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol* 1999;93:872-6.

Levonorgestrel

La aparición hace algunos años del denominado Plan B, como método de contracepción de emergencia, a base de levonorgestrel solo y a altas dosis –método conocido como píldora postcoital o "píldora del día después"-, ha desplazado casi totalmente la utilización del método Yuzpe, por dos razones fundamentales: la mayor eficacia como contraceptivo y la no utilización de estrógenos.

Sobre el mecanismo de acción del levonorgestrel no existe consenso en los trabajos científicos publicados hasta la fecha. Son numerosos los autores que afirman que el único mecanismo por el cual este fármaco evita un embarazo es su capacidad de impedir o retrasar la ovulación, aunque algunos matizan que este efecto solo se produce cuando es administrado con la suficiente antelación al momento de la ovulación, siendo ineficaz como anovulatorio si es utilizado inmediatamente antes de ésta o en los días siguientes a que se produzca^{58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68}. Otros autores, no dudan en afirmar que el levonorgestrel también puede tener un efecto distinto del anovulatorio, lo que explicaría su eficacia contraceptiva, aun cuando sea administrado en un momento del ciclo en el que se ha demostrado su incapacidad de actuar como anticonceptivo^{69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81}.

⁵⁷ Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979;32:297-6.

⁵⁸ Croxatto Ha, Ortiz Me. Cómo y cuando el Levonorgestrel previene el embarazo cuando se administra como anticonceptivo de emergencia. *Población y Salud en Mesoamérica*. Costa Rica, 2007; 4(002).

⁵⁹ Austriaco NPG. Is Plan B an abortifacient? A critical look at the scientific evidence. *The National Catholic Bioethics Center* 2007; 703-7.

⁶⁰ Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Coxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation — a pilot study. *Contraception* 2007; 75 (2): 112-8.

⁶¹ Lalitkumar PGL, Lalitkumar S, Meng CX, y col. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an in Vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Human Reproduction* 2007; 22 (11): 3031-7.

⁶² Meng CX, Marions L, Byström, Gemzell-Danielsson. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Human Reproduction* 2010; 25 (4): 881.

⁶³ Davidoff F, Trussell J. Plan B and the Politics of doubt. *JAMA* 2006; 296 (14): 1777.

⁶⁴ De Santis M, Cavaliere AF, Straface G, Carducci B, Caruso A. Failure of the emergency contraceptive levonorgestrel and the risk of adverse effects in pregnancy and on fetal development: an observational cohort study. *Fertility and Sterility* 2005; 84 (2): 299.

⁶⁵ Durand M, Cravioto MC, Raymond E, Durán-Sánchez O, Cruz-Hinojosa ML, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34.

⁶⁶ Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Stabi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and lenonorgestrel: mechanism of action. *Obst Gynecol* 2002; 100: 65-71.

⁶⁷ Meng Chun-Xia, Andersson KL, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K, Latikumar L. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertility and Sterility* 2009; 91 (1): 263.

⁶⁸ Noé G, Croxatto H, Salvatierra A, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010;81:414–7

⁶⁹ Wang JD, Jie W, Jie C, et al. Effects of emergency contraceptive mifepristone and levonorgestrel on the endometrium at the time of implantation. *International Conference on Reproductive Health, Mumbai, India 1998*;A83.

La demostración indirecta de su capacidad de evitar embarazos por mecanismos distintos del anovulatorio, es que su eficacia contraceptiva es mayor que su eficacia anovulatoria, lo que podría conseguirse por su efecto sobre el endometrio o por alterar el transporte del cigoto a lo largo de las trompas de Falopio^{82,83,84,85}, lo que dificultaría la normal implantación del embrión. Todo ello hace que el levonorgestrel no pueda ser considerado como un fármaco simplemente anovulatorio.

En relación con ello, es de interés señalar que el levonorgestrel, administrado en la fase folicular (preovulatoria), no parece ser capaz de impedir siempre la ovulación (medida como ruptura folicular), pues, aunque algunos autores refieren ausencia total de ovulación al valorarla en un grupo muestral reducido⁸⁶, otros constatan que, administrado uno o más días antes de la ovulación, ésta llega a producirse en un porcentaje variable de casos, que van desde el 23 % en un estudio de Croxatto (2007)⁸⁷, al 66 % en otro estudio, curiosamente del

⁷⁰ López del Burgo C. Píldora del Día después: Conceptos claves. Ponencia en el Congreso Multidisciplinario "Mujer y realidad del aborto". Cáceres, marzo 2007.

⁷¹ Hapangama D, Glaisera, Baird D. The effects of per ovulatory of Levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2002, 64: 227

⁷² Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of endometrium in women taking high doses of Levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002, 66: 243

⁷³ Larimore W, Standford JB. Post fertilization effects of oral contraceptives and their relationship to informed consent. *Arch Fam Med*. 2000;9: 126-133

⁷⁴ Paltieli Y, Eibschitz I, Ziskind G, Ohel G, Silbermann M, Weichselbaum AJ. High progesterone levels and ciliary dysfunction- A possible cause of ectopic pregnancy. *Assist Reprod Genet*. 2000;17(2):103-6.

⁷⁵ Trussell J, Jordan B. Mechanism of action of emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2006;74: 87-3

⁷⁶ Ramirez Hidalgo A, Martinez San Andrés F, Bernabeu Pérez S, Díez Febrer E. Anticoncepción postcoital. <http://www.scribd.com/doc/7104661/Anticoncepcion-Post-Coital> (Accessed: febrero 2011)

⁷⁷ Mikolajczyk RT, Stanford JB. Levonorgestrel emergency contraception: A joint analysis of effectiveness and mechanism of action. *Fertility and Sterility*. 2007;88 (3): 565-71.

⁷⁸ Nilsson O, Englund D, Weiner E, Victor A. Endometrial effects of levonorgestrel and estradiol: a scanning electron microscopic study of the luminal epithelium. *Contraception* 1980; 22: 71-13.

⁷⁹ Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Yong-en S. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989; 39 (3): 275-89.

⁸⁰ Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002; 66: 433-7.

⁸¹ López del Burgo C, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Letters to the Editor. *Contraception* 2011;83:184-5

⁸² Croxatto Ha, Ortiz Me. Mecanismos de acción del Levonorgestrel en la anticoncepción de emergencia. *Rev Chil Obstret Ginecol* 2004;69(2):157-6.

⁸³ 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(2):103-6.

⁸⁴ Ghosh B, Dadhwal V, Deka D, Ramesan Ck, Mittal S. Ectopic pregnancy following levonorgestrel emergency contraception: a case report. *Contraception*. 2009;79(2):155-7.

⁸⁵ Cabar Fr, Pereira Pp, Zugaib M.C. Ectopic pregnancy following levonorgestrel emergency contraception. *Contraception* 2009;80(2): 227.

⁸⁶ Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. *Contraception* 2008;77:328-5

⁸⁷ Croxatto H, Ortiz ME. Cómo y cuando el levonorgestrel previene el embarazo cuando se administra como anticonceptivo de emergencia. *Población y Salud en Mesoamérica* 2007; 4(2):1-20

mismo autor, realizado más recientemente (2010)⁸⁸, e incluso hasta el 80 % en el último trabajo publicado por los mismos autores (2011)⁸⁹, lo que obligaría a buscar otro mecanismo distinto del efecto anovulatorio para justificar la ausencia de embarazos cuando se administra levonorgestrel tras la relación sexual no protegida. Sin embargo, algunos autores se niegan a aceptar que sea el efecto antiimplantatorio el responsable último de su eficacia contraceptiva, manifestando que podría deberse a la interferencia del fármaco sobre la migración de los espermatozoides a través del moco cervical. En este sentido, son varios los trabajos que refieren que el levonorgestrel puede dificultar la migración espermática^{90,91}, aunque uno más reciente niega dicha afirmación⁹². Incluso uno de los dos trabajos utilizados para justificar esta posible interferencia⁹¹ advierte que los efectos observados in vitro utilizando dosis muy superiores a las alcanzadas in vivo con la administración de levonorgestrel en la contracepción de emergencia, no serían observables con las concentraciones que el fármaco alcanza en este caso.

Existe además otro argumento que hace dudar objetivamente de la influencia negativa del levonorgestrel sobre la movilidad espermática a través del moco cervical, cuya viscosidad alteraría, como causa de su eficacia contraceptiva. En efecto, según describe Wilcox en un trabajo frecuentemente citado⁹³, la mayor probabilidad de que se produzca un embarazo se da cuando la relación sexual tiene lugar el día de la ovulación, o en el día precedente. Esto significa que, si el óvulo no sobrevive más de 24 horas tras la ovulación, éste será el tiempo que tendrán los espermatozoides para fecundarlo cuando la relación sexual sea el propio día de la ovulación. Los datos de Wilcox prueban que el esperma –como es sabido- puede alcanzar en cantidades eficaces las trompas de Falopio y fecundar el óvulo en menos de 24 horas⁹⁴. De hecho es en este caso –solo 24 horas de plazo- cuando el índice de probabilidad de que se produzca un embarazo es el más alto. Por lo que cabría preguntarse ¿cómo es posible que el levonorgestrel, que siempre es administrado varias horas después del coito, normalmente 24, tenga tiempo de modificar la viscosidad del moco cervical e interferir el tránsito de espermatozoides, si para entonces éstos ya se hallan en número más que suficiente en las trompas para producir la fecundación? Por ello, no nos parece factible que el efecto del

⁸⁸ Noé G, Croxatto H, Salvatierra A, Reyes V, Villaruel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010;81:414–7

⁸⁹ Noé G, Croxatto H, Salvatierra A, Reyes V, Villaruel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2011;84:486–7

⁹⁰ Kesserü E et al., “The Hormonal and Peripheral Effects of d-Norgestrel in Postcoital Contraception,” *Contraception* 1974;10: 411–14.

⁹¹ Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002;66:453–7.

⁹² do Nascimento JA et al. In Vivo Assessment of the Human Sperm Acrosome Reaction and the Expression of Glycodelin-A in Human Endometrium after Levonorgestrel Emergency Contraceptive Pill Administration. *Human Reproduction* 2007;22(8):2190–6.

⁹³ Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333:1517–21.

⁹⁴ Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L and Leyendecker G (1996) The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 11,627–632.

fármaco sobre el moco cervical, dificultando la migración de los espermatozoides, sea la causa principal del efecto contraceptivo.

Otra explicación que ha sido propuesta para demostrar que el levonorgestrel actúa impidiendo la fecundación, es la defendida por influyentes autores, como Croxatto y Trussell, quienes afirman que la capacitación del esperma, que le confiere la facultad de penetrar y fecundar al óvulo, se realiza exclusivamente cuando el esperma permanece durante varias horas en el moco cervical. Es decir, vienen a decir que los espermatozoides que, en minutos tras el acto sexual, pueden llegar a las trompas de Falopio, no tendrían capacidad fecundante, por no haber sido previamente capacitados. Una hipotética capacidad del levonorgestrel de incrementar la viscosidad de este moco podría impedir el tránsito de los espermatozoides, dificultando su llegada a las trompas e interfiriendo la fecundación. No existen trabajos publicados que avalen esta teoría, más allá que los de los propios autores. Sin embargo, sí hay estudios⁹⁵ que acreditan que el espermatozoide puede capacitarse en las mismas trompas de Falopio, luego sería fecundante desde el primer momento, fuera del campo de acción del levonorgestrel.

Para intentar confirmar o desmentir que el fármaco posee acción antiimplantatoria, los estudios realizados se han centrado generalmente en una hipótesis que se ha demostrado errónea. Así se ha supuesto que para saber si existe algún efecto sobre la implantación, se debe analizar la capacidad de evitar embarazos cuando el fármaco se administra en el momento de la ovulación o después de producirse ésta, porque se da por supuesto –aquí está el error- que cuando se administra antes de la ovulación y evita el embarazo, lo hace siempre impidiendo la fecundación, porque ésta aún no se ha producido.

Pero, el levonorgestrel ¿manifiesta el efecto antiimplantatorio solo si es administrado en la fase post-ovulatoria (luteínica)?

A pesar de la rotundidad de lo afirmado por algunos de los estudios citados, respecto a la ausencia de actividad antiimplantatoria del levonorgestrel, la evidencia de su eficacia contraceptiva aun cuando no inhiba la ovulación hace que deban tenerse en cuenta otras posibilidades. En relación con ello, se ha manifestado que el posible efecto antiimplantatorio del levonorgestrel podría producirse precisamente cuando es administrado en la fase folicular (pre-ovulatoria) y no en la fase luteínica^{96,97}, pues cuando se administra en el periodo pre-ovulatorio sería precisamente cuando el fármaco ejercería el efecto post-fertilización responsable de su actividad antiimplantatoria. Así, cuando la administración pre-ovulatoria no impide la ovulación, sí que puede interferir el desarrollo del cuerpo lúteo, y modificar los posteriores niveles de progesterona, lo que alteraría el normal desarrollo del complejo mecanismo que preparará el endometrio para la implantación⁹⁸. Por tanto, según los trabajos

⁹⁵ Barrière P, Thibault E, Jean M. Role of Fallopian tube in fertilization. *Rev Prat.* 2002;52(16):1757-5.

⁹⁶ Yeung P, Laethem E, Tham J. "Argument Against the Use of Levonorgestrel"; rebuttal to "Argument in Favor of the Use of Levonorgestrel"; and letters, *The National Catholic Bioethics Quarterly NCBQ* Summer and Autumn 2008.

⁹⁷ Yeung P, Laethem E, Tham J. Argument Against the Use of Levonorgestrel in Cases of Sexual Assault. *Catholic Health Care Ethics: A Manual for Practitioners* 2008;143–8

⁹⁸ Durand M, Seppala M, Cravioto C, Koistinen H, Koistinen R, González-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of

que comentamos^{96,97}, el efecto post-fertilización que interfiere con la implantación sería ejercido por el levonorgestrel también cuando éste es administrado en la fase pre-ovulatoria. Por otro lado, resulta lógico pensar, que la sobredosis de progesterona en un momento del ciclo de predominio estrogénico (la fase folicular) debe resultar mucho más perturbadora sobre la fertilidad que su administración en la fase luteínica o post-ovulatoria, cuando la progesterona se eleva de forma fisiológica.

Pero sea de una u otra forma lo que parece razonable admitir es que, junto a otros mecanismos, el levonorgestrel puede tener también un efecto sobre el endometrio, lo que ha inducido a que en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española del Medicamento se destaque dicho efecto, y que la “Food and Drug Administration” (FDA), reguladora de la autorización de los fármacos en EEUU, también se refiera a este efecto antiimplantatorio⁹⁹.

Con independencia de lo anteriormente expuesto, algunos autores afirman que el levonorgestrel además del efecto anovulatorio también puede actuar retrasando la ovulación^{67,100}. A nuestro juicio, conviene separar ambos mecanismos, pues si retrasa la ovulación, esta acción podría tener un efecto negativo sobre la implantación. En efecto, el endometrio experimenta cambios drásticos durante el ciclo menstrual y solo se haya preparado para la implantación del embrión durante un corto periodo de tiempo^{101,102,103}, unos días después de la ovulación, por lo que si ésta se retrasa podría ocurrir que, aun cuando se produjera la fecundación, el embrión no llegara al útero en el periodo habilitado para implantarse, por lo que el mecanismo por el que se estaría dificultando el embarazo no deseado no sería anticonceptivo, sino antiimplantatorio.

La misma interferencia sobre el proceso implantatorio se produciría si se piensa en que el levonorgestrel puede alterar la motilidad de las trompas y la eficacia del movimiento ciliar que, en su interior, facilita el transporte del cigoto por las trompas de Falopio, pues ello ocasionaría un retraso en su llegada al útero y la consiguiente dificultad para implantarse adecuadamente^{104,105,106}.

glicodelyn in serum and endometrium during the luteal phase of menstrual cycle. *Contraception* 2005;71:451-7

⁹⁹<http://www.fda.gov/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/ucm109795.htm> (accessed 26/02/2013)

¹⁰⁰ Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception *Human Reproduction Update* 2004;10(4):341–8

¹⁰¹ Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction update* 2006; 12(6): 731-16.

¹⁰² Giudice LC. Microarray Expression Profiling Reveals Candidate Genes for Human Uterine Receptivity. *American Journal of Pharmacogenomics* 2004;4(5):299-14

¹⁰³ Van Mourik M, Macklon N, Heijnen C. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *Journal of Leukocyte Biology* 2009;85:4-16

¹⁰⁴ Wanggren K, et al. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Human Reproduction*. 2008;23(10):2359–10

¹⁰⁵ Bylander et al. The classical progesterone receptor mediates the rapid reduction of fallopian tube ciliary beat frequency by progesterone. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013, 11:33

¹⁰⁶ Mahmood T, et al. The effect of ovarian steroids on epithelial ciliary beat frequency in the human Fallopian tube. *Human Reproduction*. 1998;13(11):2991-4

Finalmente queríamos referirnos a lo afirmado por algunos en el sentido de que, si con una ecografía transvaginal se puede detectar fehacientemente que la mujer que va a ingerir el levonorgestrel no ha ovulado, éste se podría administrar para evitar el tan indeseado embarazo en un caso de violación, sin dificultades éticas, pues en ese caso se tendría la seguridad de que el efecto del fármaco sería exclusivamente anovulatorio; pero como más arriba se ha especificado no hay evidencia científica de que esto sea así, pues administrando el levonorgestrel previamente a la ovulación también puede, cuando no es capaz de impedirla, actuar por un mecanismo antiimplantatorio.

Ulipristal acetato

Por último, la molécula más recientemente aprobada para su uso en contracepción de emergencia, es el acetato de ulipristal, un fármaco que presenta ventajas sobre el levonorgestrel en cuanto a su mayor eficacia contraceptiva y a un más amplio periodo de utilización tras la relación sexual desprotegida, que en este caso se extendería hasta las 120 horas, a diferencia del levonorgestrel, cuya eficacia desciende notablemente tras las 72 horas desde la relación sexual.

Esta molécula presenta similitudes químicas con la mifepristona, comentada más arriba, y pertenece a la misma familia de fármacos, conocida como “moduladores selectivos de los receptores de progesterona”. Su mecanismo de acción consiste en bloquear dichos receptores dificultando la acción de la progesterona, tanto en la fase pre, como post ovulatoria. A diferencia de la mifepristona, no se ha podido demostrar que el ulipristal pueda interferir el desarrollo de un embrión ya implantado.

Tanto en la actualidad, como en el momento de su autorización en el año 2009, existen evidencias científicas suficientes sobre la interferencia del ulipristal con el desarrollo endometrial y, por tanto, con el proceso implantatorio^{107,108}. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) incluyó en el momento de su aprobación entre los mecanismos de acción de este fármaco, su capacidad para interferir el proceso implantatorio del cigoto, además de su acción anovulatoria. Pero, sorprendentemente, y por motivos que no han sido bien aclarados, en 2011 la EMA modificó la citada ficha técnica suprimiendo toda referencia a su actividad antiimplantatoria, basándose en algunos estudios que no modificaban en absoluto las evidencias existentes sobre su innegable efecto sobre la maduración endometrial, su capacidad de alterar la función secretora del endometrio, la modificación de los niveles plasmáticos de ciertas hormonas y otros efectos, que explicarían que la eficacia del ulipristal como contraceptivo es debida también a mecanismos de acción distintos del anovulatorio, de modo que posiblemente debe ser el mecanismo antiimplantatorio el principal mecanismo de acción si se consideran todas las circunstancias en las que puede ser administrado el fármaco, tanto respecto al momento de la ovulación, como al tiempo transcurrido desde la relación

¹⁰⁷ Passaro MD, Piquion J, Mullen N, Sutherland D, Zhai S, Fiff WD, Blye R, Nieman LK. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1820-7

¹⁰⁸ Stratton P, Levens ED, Hartog B, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2009; published online Feb 6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.057.

sexual hasta su ingesta^{109,110}. Esta actividad sobre el endometrio justifica la elevada eficacia clínica que muestra el fármaco, aun cuando sea administrado tras el pico de la LH (Hormona luteinizante), muy próximo a la ovulación, momento en el que no muestra actividad anovulatoria.

Para sustentar lo anteriormente expuesto hemos analizado los datos de eficacia clínica del ulipristal como contraceptivo obtenidos de distintos ensayos disponibles (Creinin, et al. 2006¹¹¹, Anna F Glasier et al.2010¹¹², Fine et al. 2010¹¹³) y los hemos relacionado con su actividad anovulatoria demostrada según el momento de la toma del fármaco respecto de la ovulación, de acuerdo con los datos ofrecidos por Brach V, et al.¹¹⁴, planteando todas las posibilidades que puedan darse según el día del ciclo sexual en que se tiene la relación sexual desprotegida, pues como se sabe puede ser administrado hasta 120 horas después de la misma. A nuestro juicio, es esta la primera vez que se analizan conjuntamente el día del ciclo sexual femenino en que tiene lugar el coito y el tiempo transcurrido hasta que se ingiere el fármaco¹¹⁵. De dicho estudio se puede extraer el porcentaje de veces que el ulipristal acetato actúa por un mecanismo anovulatorio, de retraso de la ovulación o por un mecanismo antiimplantatorio (Fig. 5), comprobándose que puede actuar tanto por un mecanismo anticonceptivo como post-fertilización (interceptivo), siendo éste último el más importante.

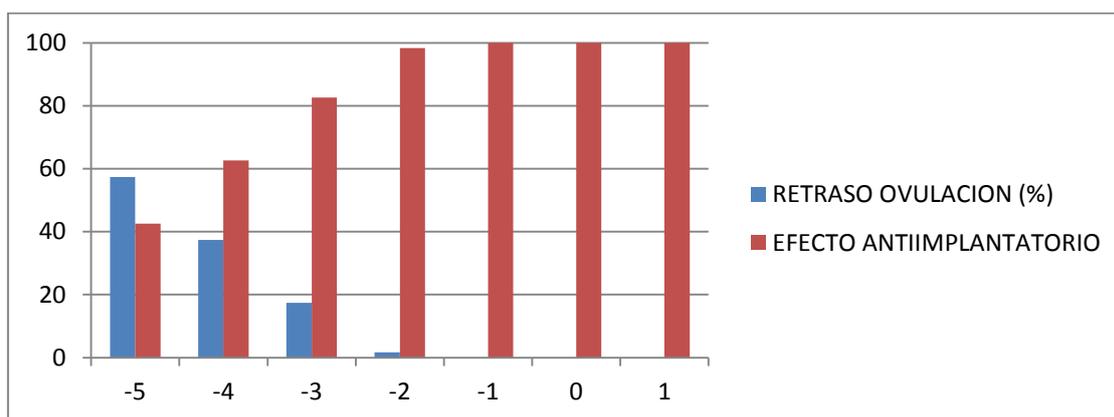


Figura 5: En abscisas se indica el día del ciclo sexual en que tiene lugar el coito respecto del día de la ovulación (día 0), y en ordenadas los porcentajes de eficacia atribuible a cada uno de estos mecanismos.

¹⁰⁹ Fine P. et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115:257-63

¹¹⁰ Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J, Sogor L, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:555-62

¹¹¹ Creinin MD, et al. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1089-97

¹¹² Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJS, Casale W, Van Horn J, Sogor L, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non inferiority trial and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:555-62

¹¹³ Fine P. et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115:257-63

¹¹⁴ Brach V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg. Ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum.Reprod*.2010;0:1-8

¹¹⁵ Aznar J, Tudela J. Ulipristal acetate. An emergency contraceptive? *Medicina e Morale* 2011;2:1-12

Gestágenos de depósito

“Por algunos, se ha sugerido que determinados fármacos anticonceptivos inyectables (gestágenos de depósito), que actúan con efecto de larga duración, como puede ser el Depo-Progevera, que contiene 150 miligramos de acetatomedroxiprogesterona, y otros similares, administrados como parches dérmicos, tendrían exclusivamente un efecto anticonceptivo (anovulatorio), por lo que podrían ser utilizados para prevenir la fecundación sin dificultades morales cuando se dieran circunstancias en las que se presume la existencia de un grave riesgo de violación de mujeres indefensas, para así tratar de evitar los tan temidos embarazos secundarios a estos brutales hechos.

Según recoge la ficha técnica del medicamento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, revisado en 2007, el Depo-Progevera de 150 mg/ml en suspensión inyectable, cuando se administra a la dosis habitual, inhibe a largo plazo la secreción de la gonadotropina hipofisaria con la consiguiente inhibición de la maduración folicular y de la ovulación.

Pero si el Depo-Progevera se utilizara en la contracepción de emergencia para casos de violación, no se darían las condiciones requeridas para que el efecto anovulatorio fuera el único que el fármaco ejerciera, pues, administrado tras una relación sexual no protegida, no se muestra capaz de inhibir siempre la ovulación¹¹⁶, por lo que, al igual que ocurre en el caso de otros contraceptivos analizados en este trabajo, seguiría existiendo la posibilidad de que interfiriera en el proceso implantatorio cuando la ovulación se produce, a lo que habría que oponer las mismas objeciones éticas que en los casos precedentes.

¹¹⁶ Petta C, Faúndes A, Dunson T, Ramos M, DeLucio M, Faúndes D, Bahamondes L. Timing of onset of contraceptive effectiveness in Depo-Provera users. II. Effects on ovarian function. *Fertility and Sterility* 1998;70(5):817-4