

Els anticonceptius orals: a la revolució a través de la química

Salvador Macip

Estudis de Ciències de la Salut. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona; Departament de Biologia Molecular i Cel·lular. Universitat de Leicester.

Nota: article de la sèrie "Els fàrmacs a través de la història", projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Les arrels de la revolució

Les primeres dècades del segle XX eren especialment dures per a les dones. Malgrat que als països desenvolupats la qualitat de vida millorava progressivament i la societat s'anava tornant, a poc a poc, més igualitària, a efectes pràctics les dones eren considerades encara ciutadanes de segona classe, sense dret a vot ni a tenir una vida independent. Però la revolució ja estava en marxa. Esperonades per l'embranchada del que es va acabar anomenant la primera onada del feminisme, iniciada a la segona meitat del segle XIX, n'hi havia moltes que, des de diversos àmbits, lluitaven per canviar la realitat i construir-se un futur millor. Margaret Sanger era una d'elles (Figura 1).

Sanger era infermera a Nova York i aviat va entendre que l'alliberament de les dones passava perquè poguessin planificar la maternitat. Si encadenaven un embaràs rere l'altre, com li havia passat a la seva mare, que s'havia quedat prenyada 18 cops en 22 anys i havia mort abans dels 50, era difícil que poguessin pensar en fer cap altra cosa en les seves vides. Amb aquesta idea al cap, va obrir la primera clínica de control de la natalitat als Estats Units, l'any 1916, molt orientada a protegir les dones immigrants i de classe baixa del perill dels embarassos no desitjats, que havia vist de primera mà que sovint acabaven en avortaments perillosos o nens abandonats. La van detenir diverses vegades per dur a terme una activitat que llavors es considerava subversiva; però això, enlloc de desanimar-la, li va donar ales, a ella i a tot el moviment feminista americà.

Sanger va continuar molt activa al llarg de tota la seva vida, però la seva contribució més important al feminisme no arribaria fins ben passada l'edat de la jubilació. Sempre atenta al que succeïa al món, als anys 1950, Sanger va descobrir els treballs de Gregory Pincus (Figura 2), un biòleg



FIGURA 1. **Margaret Sanger** (Font: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Margaret_Sanger_visits_Los_Angeles.jpg)

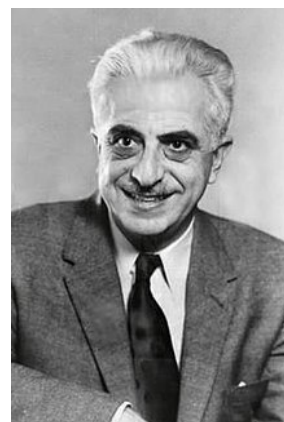


FIGURA 2. **Gregory Pincus** (Font: https://en.wikipedia.org/wiki/Gregory_Goodwin_Pincus)

de Harvard que havia dedicat la seva carrera a estudiar les hormones, i Min Chueh Chang (Figura 3), un biòleg xinès que en aquell moment treballava a la fundació que Pincus havia muntat al comtat de Worcester, Massachusetts. Pincus i Chang analitzaven els efectes dels derivats sintètics de la progesterona en l'ovulació, però els costava avançar per manca de finançament. Tot va canviar el dia que Sanger i Pincus es van conèixer per casualitat en un sopar i ella va quedar impressionada pels experiments que li va

Correspondència: Salvador Macip
Estudis de Ciències de la Salut
Universitat Oberta de Catalunya
Rambla del Poblenou, 156
08018 Barcelona
Adreça electrònica: smacipm@uoc.edu

Annals de Medicina 2024;107:121-126.

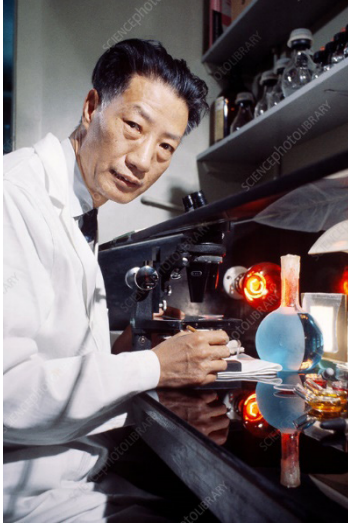


FIGURA 3. **Min Chueh Chang** (Font: <https://www.sciencephoto.com/media/224203/view/dr-min-chueh-chang>)

explicar i, sobretot, pel fet que no tenia prou diners per continuar-los. Ràpidament va entendre que aquells dos biòlegs podien haver trobat la solució definitiva al problema del control de la natalitat que sempre l'havia preocupat, i va prometre a Pincus que els donaria un cop de mà.

Sanger tenia una amiga de tota la vida, Katharine McCormick (Figura 4), que s'havia casat amb l'hereu de la International Harvester Company, una gran empresa de material agrícola. El seu marit patia d'una forma greu d'esquizofrènia i van haver d'internar-lo molt jove. El 1950 es va morir i, d'aquesta manera, McCormick va acabar controlant una bona part d'una fortuna immensa. McCormick era també una activista pels drets de les dones, líder del moviment sufragista americà i la segona dona en obtenir un títol del Massachusetts Institute of Technology (MIT) (s'hi va llicenciar en biologia). Aprofitant la seva fortuna, als anys 1920 McCormick viatjava cada estiu a Europa, en teoria a comprar-se els últims models. Efectivament, tornava a casa amb caixes plenes de roba, que aprofitava per fer contraban: feia descosir les vores dels abrics i els vestits i hi amagava centenars de caixes de diafragmes, un mètode anticonceptiu que es fabricava a Europa però estava prohibit als Estats Units. Així doncs, a Sanger no li va costar gaire convèncer la seva amiga que invertís diners en sufragar els experiments de Pincus i Chang, dient-li que li semblava que havien descobert la manera d'evitar que les dones es quedessin embarassades quan no volien.

El 1953, Sanger i McCormick, les dues passant ja de la setantena, es van reunir amb Pincus i Chang. Gràcies als seus coneixements de biologia, McCormick va entendre de seguida el potencial d'aquells treballs i no va dubtar en invertir-hi 10.000 \$. A partir d'aquell moment va establir una donació anual de més de 150.000 \$ al centre de recer-



FIGURA 4. **Katharine McCormick** (Font: <https://www.plannedparenthoodaction.org/planned-parenthood-advocates-arizona/blog/katharine-dexter-mccormick-fierce-feminist-and-secret-smuggler>)

ca que dirigia Pincus, fins arribar als dos milions, uns fons que van ser clau per a desenvolupar el que serien els primers anticonceptius orals (ACO).

Qüestió de química

La ciència que va fer possible els ACO es remunta als anys 30 del segle XX. Gràcies a experiments en animals fets en dècades anteriors, en aquella època ja se sabia que una dosi elevada de progesterona, una hormona implicada en diverses parts del procés reproductiu en les femelles, frenava l'ovulació. També s'havia vist que altes dosis d'altres hormones de la mateixa família, com els andrògens o els estrògens, podien tenir un efecte similar en animals. Però encara no se sabia si tindrien el mateix efecte en humans. Part del problema per fer aquesta mena de recerca era que obtenir les hormones no era fàcil.

La cosa havia millorat quan el químic americà Russell Marker havia aconseguit sintetitzar progesterona el 1939 a partir d'extractes de plantes. Marker havia descobert que, a Mèxic, les dones portaven generacions menjant les arrels del nyam de Mèxic (o "cap de negre", de nom tècnic *Dioscorea mexicana*) quan no volien quedar-se embarassades. La raó era la presència de derivats de la progesterona; però extreure'ls del tubercle continuava essent un procediment massa car perquè fos pràctic.

El químic Carl Djerassi (Figura 5), de família jueva, havia hagut d'emigrar d'Àustria als Estats Units amb la seva mare per culpa de l'amenaça del nazisme, i allà estava guanyant-se ràpidament una reputació com a un dels principals experts en hormones. Als anys 1940 va aconseguir, finalment, trobar una manera efectiva i barata de sintetitzar la progestina, una forma sintètica de progesterona obtinguda a partir d'extractes dels nyams mexicans.

Els nyams no són les úniques plantes que interfereixen en l'ovulació. En altres cultures, també es transmetien per tradició oral coneixements similars de generació en generació. Per exemple, els grecs ja coneixien els poders anti-



FIGURA 5. Carl Djerassi (Font: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Carl_Djerassi_HD2004_at_podium_crop.JPG)

conceptius de les llavors de la magrana, que diu el mite que era tot el que menjava la deessa Persèfone quan la va raptar Hades. Al segle XIII, el papa Joan XXI va escriure el llibre *Thesaurus pauperum*, on recollia diversos d'aquests mètodes tradicionals per evitar l'embaràs i que va ser molt popular en el seu moment. Alguns eren simples supersticions, però altres demostraven que, per accident, al llarg de la història s'havien descobert diversos compostos d'origen natural que tenien la capacitat d'inhibir l'ovulació o interferir d'alguna manera en el procés reproductiu.

A partir dels seus experiments amb els nyams, Djerassi va començar a treballar amb els químics mexicans Luis E. Miramontes i George Rosenkranz (Figura 6) i, l'any 1951, van aconseguir sintetitzar un derivat de la progesterona que no tan sols era relativament fàcil d'obtenir, sinó que també era molt més estable que els que s'havien vist fins llavors. I, el que era més important: es podia donar per via oral i no perdia les seves qualitats. Era la 19-noretisterona, que uns anys després es convertiria en el component principal dels primers ACO (Figura 7).

La fórmula màgica

Des del principi, els ACO han contingut un derivat de la progesterona i un estrogè. La composició ha anat variant molt al llarg del darrer mig segle. Originalment, tenien entre 100 i 175 µg d'estrògens i 10 mg de progesterona. Les versions actuals, que ja són la quarta generació d'ACO, l'han reduït a 30-50 µg i 0,3-1 mg, respectivament, cosa que ha permès també evitar gran part dels efectes indesitjables que tenien les primeres píndoles.

Es distribueixen en diferents formats. La més típica és la monofàsica, píndoles amb la mateixa quantitat d'hormones que es prenen durant 21 dies, seguits d'una setmana de descans (Figura 8). Una variant és la píndola fàsica, també amb un cicle de 21 dies però amb quantitats variables d'hormones.

Aquesta combinació de progesterona i estrogè no tan sols atura l'ovulació, sinó que fa que el moc que recobreix



FIGURA 6. Luis E. Miramontes i George Rosenkranz (Font: https://en.wikipedia.org/wiki/Luis_E._Miramontes#/media/File:Miramontes_rosenkranz_2001.jpg)

el coll de l'úter s'espesseixi, cosa que frena la pujada dels espermatozous cap a les trompes de Fal·lopi, on han de fecundar l'òvul. També tenen altres efectes que es creu que podrien interferir amb la implantació de l'òvul a les parets de la matriu, tot i que això no està demostrat. Sí que se sap que el derivat de progesterona inhibeix l'ovulació frenant la producció de les hormones que estimulen els ovaris, de manera que els fol·licles que han d'alliberar l'òvul no maduren. Per la seva banda, els estrògens reforcen aquest efecte i eviten els sagnats excessius perquè estableixen l'endometri.

Els ACO tenen una gran eficàcia des de la primera pastilla si s'usen de la manera adequada: només es veuen 3 embarassos l'any en cada mil dones que els prenen. El risc és més alt si es cometen errors, naturalment, el més freqüent dels quals és saltar-se alguna de les píndoles del cicle. A més, tenen un efecte regulador del cicle menstrual.

Malgrat les millores en les proporcions d'hormones, els ACO tenen efectes secundaris importants. Tot i ser relativament lleus i infreqüents amb les fórmules que s'usen actualment, cal tenir-los presents a l'hora de prendre una decisió sobre quin mètode anticonceptiu és el més adequat per a cadascuna. El principal risc són les trombosis, tot i ser relativament baix. Per posar-ho en perspectiva, es veuen 9 trombosis en cada 10.000 dones que prenen ACO, mentre que la proporció és de 30 en dones embarassades. Per tal que aquest risc sigui el mínim, avui en dia s'evita donar ACO quan hi ha altres factors de risc (per exemple en dones fumadores i de més de 35 anys).

Un altre perill conegut és la relació dels ACO i el càncer. Hi ha una augment de risc de càncer de cèrvix, pit i fetge en dones que prenen la píndola, tot i que també són

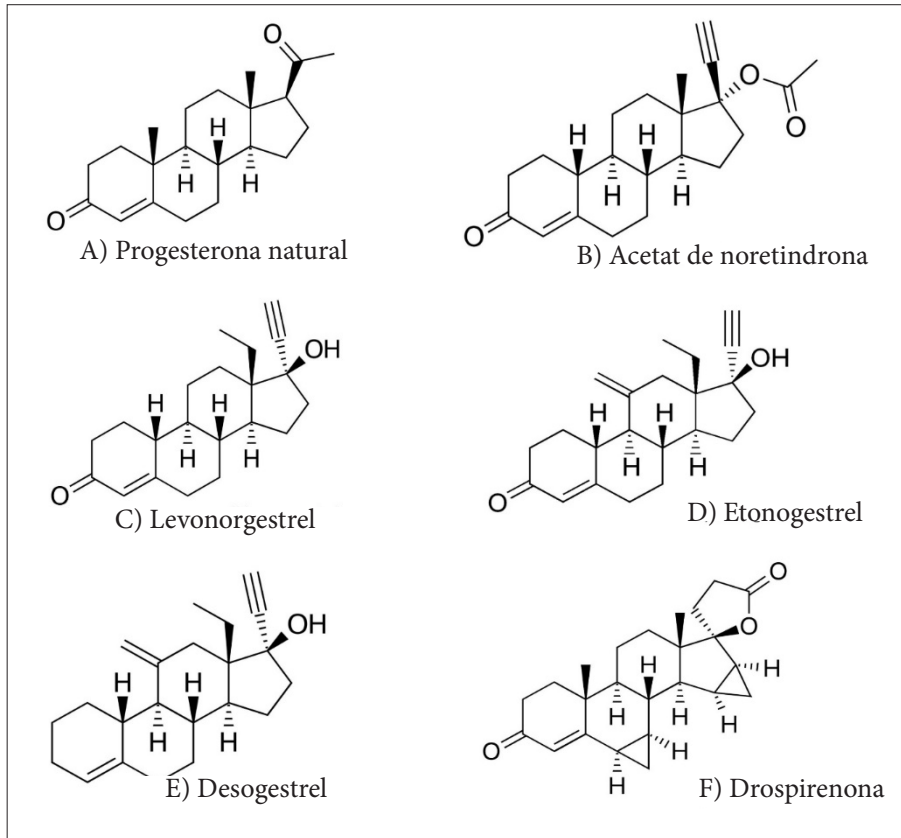


FIGURA 7. Els principals components dels anticonceptius orals (Font: <https://www.lecturio.com/concepts/hormonal-contraceptives/>)



FIGURA 8. La píndola (Font: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Combined_oral_contraceptive_pill.JPG)

percentatges molt petits. Per altra banda, els ACO redueixen el risc de càncer d'ovari i d'úter; per tant, l'efecte negatiu podria quedar compensat.

Altres efectes positius estan relacionats amb el control del cicle menstrual (redueixen les dismenorrees i les menorràgies, suavitzen els efectes de l'endometriosis, etc.), més enllà d'evitar els problemes de salut que pot donar un embaràs no desitjat. El balanç, doncs, sol considerar-se positiu; per això, són fàrmacs que continuen essent populars.

Un èxit immediat

Quan Pincus i Chang van descobrir el compost sintetitzat per Djerassi, Miramontes i Rosenkranz a partir dels nyams, van pensar que era just el que necessitaven per als seus experiments del control de l'ovulació i van posar-se a estudiar-lo immediatament. Les proves de la 19-noretisterona en animals van tenir un èxit notable, sobretot combinant-la amb estrògens. Ja que als Estats Units era difícil dur a terme assajos clínics amb l'objectiu de veure si la combinació d'hormones realment tenia efectes anticon-

ceptius en humans, degut a les lleis que impediïen fins i tot parlar en públic del tema, Pincus i Chang, amb l'ajut del ginecòleg John Rock, van traslladar les seves proves a Puerto Rico, concretament a Rio Piedras, una barriada de classe socioeconòmica baixa, on no existien aquestes limitacions.

A partir el 1956 van administrar la primera versió dels ACO a 200 voluntàries, que sembla que van rebre poques dades sobre l'estudi en el qual estaven participant, sobretot pel que feia a la seguretat dels experiments. Tot i que això entra frontalment en conflicte amb les normes de bioètica bàsiques actuals, cal dir que era habitual en aquells temps. Com passa amb qualsevol fàrmac, la píndola també tenia efectes secundaris, que eren força importants en les primeres formulacions, i d'això no se les va avisar suficientment. A més, quan algunes de les participants en l'estudi van començar a queixar-se de nàusees i maldecap, no se'ls va fer gaire cas, malgrat que en els informes dels estudis sortia que fins a un 17% de les participants tenien molèsties. Per això, es va tardar a veure que les conseqüències de prendre la píndola podien ser greus i, fins i tot, causar trombosis en alguns casos. De fet, aquesta possibilitat se sabia des dels experiments inicials amb hormones als anys 1930, però no va ser fins ben bé mitja dècada després de la seva comercialització que aquests riscos van començar a prendre's seriosament i es va modificar la composició de les píndoles per reduir-los.

Els primers resultats de l'estudi de Pincus, Chang i Rock es van publicar en un article a la revista *Science* el 1956, però les proves clíniques van durar tres anys. Van ser la base de la proposta que, poc després, va rebre la Food and Drug Administration (FDA), l'òrgan regulador dels fàrmacs als Estats Units. El 1960, l'FDA va considerar que els efectes secundaris descrits eren poc importants i va aprovar per primer cop al país la venda d'un anticonceptiu oral, amb el nom d'Enovid 10. L'èxit de l'Enovid i els fàrmacs que van venir a continuació va ser immediat. Es calcula que, en cinc anys, el 25% de les dones casades menors de 45 anys dels Estats Units n'havia pres.

Mentrestant, a certs països d'Europa les coses anaven més ràpid perquè no hi havia tantes limitacions culturals. El 1957, Alemanya s'havia avançat aprovant el primer ACO. El 1961 també s'havia aprovat al Regne Unit, en principi només per a dones casades, però tenia el problema que era molt car i el sistema públic de salut no podia sufragar-lo a tothom que en volia. Mentrestant, a Catalunya el tema continuava essent tabú. Van caldre associacions com la DAIA (Dones per l'Autoconeixement i l'Anticoncepció), molt actives just abans i durant la Transició, per educar una població que havia estat mantinguda en la ignorància sobre mètodes anticonceptius per culpa de la dictadura. Però el cert és que, a la dècada de 1970, els ACO eren àmpliament usats a la gran majoria de països desenvolupats.

El llegat històric

Els ACO deuen la seva existència tant als científics que van formular-los com a les activistes que els van empènyer a fer-ho, i també a tothom qui va lluitar per revertir les tradicions i les lleis que impediïen que les dones tinguessin control sobre la reproducció. Els ACO han transcendit la seva importància mèdica per convertir-se en part de la història del segle XX, com a element essencial en la revolució sexual i l'empoderament de la dona de finals dels anys 1960 i principis dels 1970.

Cal tenir present que les opcions de les dones a mitjan segle XX encara eren molt limitades. Malgrat que, a diferència del que passava a principis de segle, ja podien accedir a l'educació superior, moltes acabaven igualment fent de mestresses de casa com les seves mares. El fet que encara s'esperés que es fessin càrrec de la llar i els fills, limitava molt, a la pràctica, la seva entrada al món laboral. Amb l'arribada dels ACO, per primer cop les dones passaven a tenir un control directe dels seus embarassos, ja que evitar la concepció es convertia en una decisió que podien prendre al marge de la voluntat dels homes. La "píndola", com se la coneixia genèricament a molts llocs, va canviar les regles del joc perquè era un mètode molt segur i, a més, s'usava fora de l'acte sexual, no com els preservatius, el sistema més comú, i, per tant, no hi interferia.

La planificació familiar, fins aquell moment un tema tabú, va començar a ser més habitual i les dones van passar a poder tenir control del seu futur. A finals dels 1960, ja hi havia diversos llibres, publicats a l'emparedat del moviment feminista, que explicaven a les dones com funcionaven els mètodes anticonceptius, i en particular els ACO, i això va ajudar a fer que s'escampés la notícia que aquells fàrmacs que els metges receptaven, en principi, per tractar regles problemàtiques, eren en realitat la solució a un problema mil·lenari.

Efectivament, els ACO van començar a receptar-se per controlar el cicle menstrual. En aquells moments, en molts països era impensable promoure un mètode anticonceptiu; per tant, s'usava aquest subterfugi. A països com els Estats Units, parlar d'anticonceptius es considerava obscè i hi havia lleis que ho regulaven, posant-ho al mateix sac que la pornografia. A més, els ACO només es podien receptar a dones casades, cosa que limitava força el seu ús; això va fer que ràpidament es creés un mercat negre paral·lel. El motiu era que un dels arguments en contra dels ACO havia sigut des del principi que, primer, faria augmentar la promiscuïtat femenina, perquè les dones es podrien lliurar al sexe sense la por de l'embaràs i, a la vegada, això incrementaria les malalties de transmissió sexual, sobretot pel fet que aquest mètode anticonceptiu no tenia cap efecte contra les infeccions, a diferència dels preservatius.

Malgrat la seva comercialització el 1960, fins al 1969 no es va parlar en públic als Estats Units de l'ús d'aquests

fàrmacs com anticonceptius: se seguïen venent per controlar la menstruació i prou, en teoria. Fins i tot amb aquest canvi, la resistència cultural seguia essent important. Tan sols l'any anterior, el 1968, el papa Pau VI havia anunciat en una encíclica que la píndola era peccat, cosa que es va convertir a partir de llavors en el punt de vista oficial de l'Església catòlica, amb l'impacte que això va tenir en els milions de fidels repartits per tot el món.

Malgrat l'oposició inicial, l'arribada dels ACO en la dècada de 1960 va contribuir a una sèrie important de canvis socials englobats dins del que s'ha anomenat la segona onada del feminisme, que va esclatar entre els 1960 i els 1970. A partir d'aquell moment, l'entrada de les dones casades al mercat laboral es va accelerar. De fet, als Estats Units es va doblar entre 1960 i 2013. En aquest mateix període, va augmentar sis vegades el nombre de dones que completaven una carrera universitària i cinc vegades el nombre de les que aconseguia un doctorat, que, des de llavors, ja ha assolit la paritat. Des de llavors, més de 300 milions de dones de tot el món els han fet servir.

Els ACO van ser els primers anticonceptius basats en hormones i van obrir pas a altres variacions, com els pegats, les injeccions, els dispositius intrauterins (DIU), etc.

Superada ja la necessitat social de disposar d'un anticonceptiu efectiu que pogués ser controlat per les dones, en les últimes dècades s'ha investigat amb més interès una versió masculina, sobretot per repartir d'una manera més equitativa la responsabilitat del control de la natalitat entre els dos sexes. Encara que actualment existeixen moltes alternatives igual d'efectives i potser més còmodes, els ACO continuen essent usats a tot arreu, i sempre seran recordats com els fàrmacs que van iniciar una revolució social.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Kao A. History of oral contraception. *Virtual Mentor*. 2000;2(6):55-6.
2. Liao PV, Dollin J. Half a century of the oral contraceptive pill. *Can Fam Physician*. 2012 Dec;58(12):e757-60.
3. Rock J, Pincus G, Garcia CR. Effects of certain 19-norsteroids on the normal human menstrual cycle. *Science*. 1956;124(3227):891-3.