

ANOVULATORIOS

Fenómenos Secundarios y Riesgos*

*Francisco García-Conti, M.D.***

La contracepción oral combinada basada en la administración diaria de una tableta con una mezcla de un progestágeno con un estrógeno, desde el 5º hasta el 25º día del ciclo, fue introducida por Pincus y colaboradores hasta cerca de 16 años y, desde entonces, ha gozado de un amplio uso en la mayoría de los países en todo el mundo. En Colombia, este método fue iniciado con la introducción del Acetato de Noretisterona (Anovlar) en 1962 y en forma progresiva han ido apareciendo nuevos preparados, llegando hoy en día a una cifra de 16 el de los compuestos registrados en el Ministerio de Salud Pública y que gozan de variable aceptación. En la Tabla 1 presentamos los diferentes compuestos anovulatorios con su balance hormonal (estrógeno/progesterona)³ que se encuentran actualmente en Colombia. Mencionamos en los primeros lugares los que contienen las menores cantidades de progestágeno y que son también los de más reciente aparición.

Según datos estadísticos recientes (20), se calcula la población femenina colombiana en edad reproductiva en 4.500.000. De esta cifra existen 2.700.000 mujeres en actividad sexual de las cuales cerca de 250.000 están empleando compuestos anovulatorios. Por otra parte, según esta-

dísticas de las casas farmacéuticas, la venta de pastillas anovulatorias en nuestro país fue, en el año de 1970, de 2 millones de dosis cíclicas. En el presente año, este número va en aumento puesto que, en los ocho primeros meses se expendieron 1.644.000 paquetes, calculándose que la cifra al finalizar el año se acerque a los 2½ millones de dosis consumidas. Igualmente, el único compuesto inyectable, el acetato de medroxiprogesterona o inyección de los "tres meses", fue aplicado el año pasado en número de 49.074 dosis a un total de 11.245 mujeres, con un aumento de un 3% de usuarias para el presente año (17).

En el presente artículo haremos una revisión actualizada sobre los principales efectos secundarios o colaterales y los riesgos que asumen las mujeres que recurren a, o a quienes se les prescriben, los anovulatorios orales. Es necesario aclarar que estos riesgos son mínimos, cuando la usua-

* Ponencia presentada a la VIII Reunión Anual de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, Manizales, Colombia, Noviembre 11-13, 1971.

** Profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia. Jefe de la Sección de Endocrinología Femenina y Esterilidad Conyugal. Hospital Universitario San Ignacio, Universidad Jaleriana, Bogotá, Colombia.

TABLA 1
BALANCE ESTROGENO/PROGESTERONA EN LOS ANOVULATORIOS
REGISTRADOS EN COLOMBIA — 1971

Nombre del compuesto y Laboratorio que lo produce	ESTROGENO en Microgramos	PROGESTAGENO en Miligramos
WYETH		
	Etinil - Estradiol	Norgestrel
1. Ovral	50	0.50
2. Noral	50	0.25
SCHERING A. G.		
3. Eugynón	50	0.50
4. Neogynón	50	0.25
5. Anovlar 1 Mg.	50	Noretisterona Acetato 1.0
6. Gynovlar	50	3.0
7. Anovlar 21 LIFE	50	4.0
8. Nodiol HORMONA	100	3.0
Mestranol		
9. Frenogest ORGANON	80	2.0
Linestrenol		
10. Lindiol	75	2.5
CIBA		
11. Noraciclina SEARLE	75	2.5
Etinodiol Diacetato		
12. Ovulén PARKE—DAVIS	100	1.0
Etinil - Estradiol		
13. Rosanil	50	Noretindrona Acetato 1.0
14. Norlestrín McKESSON	50	2.5
15. Anovulatorio M-K UPJOHN	50	1.0
Medroxiprogesterona A.		
16. Depo-Provera	—	150

ria es una persona perfectamente sana y sigue un control médico periódico y que van aumentando en incidencia y gravedad, cuando la mujer presenta alguna alteración hormonal o de cualquier otro orden que implique una contraindicación para el empleo de los preparados que inhiben la ovulación. No vamos a referirnos a los anovulatorios secuenciales, por cierto bastante limitados, ya que su exponente, el Acetato de Clormadrona, el progestágeno más potente hasta ahora descubierto, fue retirado del

mercado farmacéutico el año pasado, por la "Food and Drug Administration" de los EE. UU. por sus efectos cancerígenos en perras de la raza "Beagle" (16).

Se sabe actualmente que los compuestos anovulatorios tienen un triple efecto anticonceptivo, a saber: inhibición de la ovulación, transformación de la fase secretora endometrial y aumento de la densidad de la secreción cervical. Pero estas acciones dependen de la calidad y cantidad del

TABLA 2
ETAPAS DEL MECANISMO REPRODUCTIVO QUE PUEDEN SER AFECTADAS
POR LOS PROGESTAGENOS ORALES SEGUN LA DOSIS ADMINISTRADA

Sitios de Acción		Miligramos por día				
		20—15	15—10	10—5	2.5—2	1—0.5
HIPOFISIS	TSH	+				
	FSH	++	+			
	LH	+++	+++	++	+	
OVARIO		+++	+++	+++	++	+
ENDOMETRIO		+++	+++	+++	++	++
MOCO CERVICAL		+++	+++	+++	+++	++

compuesto hormonal, es decir, de si contienen un progestágeno aislado o asociado a un estrógeno y de la dosis de cada uno de los ingredientes por tableta.

La anterior afirmación se basa en varios estudios clínicos, siendo uno de los mejores, el realizado por el grupo de Szontagh (4), en Hungría. Este investigador estudió la acción de varios compuestos anovulatorios a diferentes dosis, siendo sus conclusiones esencialmente comunes a todos los fármacos de este grupo.

1. Progestágenos aislados.

La teoría inicial y más evidente fue la de que los anticonceptivos orales ejercían su acción por un mecanismo de retroalimentación, inhibiendo la secreción gonadotrópica del lóbulo anterior de la hipófisis. Más tarde, para muchos investigadores, el sitio de acción más probable, del efecto anticonceptivo, se estableció en el ovario. Actualmente se sostiene que los progestágenos orales poseen más de un sitio de acción, es decir, que impiden la concepción simultáneamente a varios niveles y que el efecto responsable en un caso dado depende principalmente de la dosis empleada. Estas posibilidades están presentadas en la Tabla 2. Vemos que, en primer lugar, la respuesta hipofisaria a una estimulación o inhibición intensa no

es tan "selectiva" como la respuesta a una inhibición débil. Así como, mediante el empleo de droga tireostáticas en altas dosis producen un aumento no solo de la TSH sino también de la LH, igualmente la administración de altas dosis de progestágenos deprimen no solamente la producción de LH sino también de FSH y otras hormonas trópicas. En segundo lugar, no se ha podido demostrar respuesta hipofisaria a una dosis mínima de progestágeno. Parece que, para poder obtener un efecto anticonceptivo no es absolutamente necesaria la inhibición de la ovulación; puede ser suficiente un cambio ligero en los niveles sanguíneos de gonadotropinas y ciertas alteraciones locales, como el moco cervical.

2. El papel que juega el estado basal hormonal.

Las diferencias de respuesta hipofisaria relacionadas con las variaciones en las dosis dependen del estado basal hormonal de la paciente. El efecto sobre la hipófisis de determinada dosis de progestágeno, está estrechamente relacionado a la excreción de gonadotropinas totales antes del tratamiento. En la Tabla 3 podemos evidenciar este fenómeno. Cuando la excreción de gonadotropinas es alta (por ejemplo, en la mujer me-

TABLA 3

EFECTOS DE DOSIS BAJAS Y ALTAS DE PROGESTAGENOS SOBRE LA EXCRECION TOTAL DE GONADOTROPINAS DEPENDIENDO DEL ESTADO BASAL HORMONAL

ESTADO	DOSIS EN MILIGRAMOS DIARIOS	
	2—5	10—15
HIPOGONADOTROPICO	Sin cambio	Sin cambio
NORMAL	Disminución	Sin cambio
HIPERGONADOTROPICO	Disminución	Disminución

nopáusica), aún pequeñas dosis de progestágenos pueden también deprimir la excreción de FSH.

3. Combinación de progestágeno-estrógeno.

Con el empleo cada vez más creciente de los progestágenos y sus efectos colaterales más frecuentes, entre ellos, la hemorragia de "rompimiento" o intermenstrual, se ideó asociarlos a un estrógeno lo cual confería, además de disminuir los efectos secundarios, una mayor seguridad anticonceptiva. Es imposible en la brevedad de este trabajo, entrar a detallar como los estrógenos pueden modificar la acción de los progestágenos lo cual se ha tratado de explicar en innumerables estudios. Solo podemos mencionar que, la mayoría

de los compuestos progestacionales inhiben la producción endógena de estrógenos, aunque ellos por sí mismos, tienen también un efecto estrogénico, lo cual puede, en la mayoría de los casos, compensar la producción estrogénica deficiente por parte de los ovarios. En la Tabla 4 mencionamos las modificaciones de los efectos de los progestágenos por la administración simultánea de un estrógeno sintético, cambios que se operan tanto a nivel hipofisario como endometrial.

Relaciones entre las diferentes clasificaciones y ciertos efectos colaterales.

No hay tal vez ninguna droga cuyos posibles efectos nocivos hayan sido investigados tan exhaustivamente

TABLA 4

MODIFICACIONES DE LOS EFECTOS DE LOS PROGESTAGENOS POR LA ADICION DE UN ESTROGENO SINTETICO (MESTRANOL)

MECANISMO DE ACCION	Inhibición de FSH aún a bajas dosis de Progestágeno
EFFECTOS COLATERALES	Disminución de la frecuencia de hemorragia intermenstrual consecutiva a un efecto directo endometrial
	Aumento de la frecuencia de náusea.

como los anovulatorios. Es generalmente aceptado que 10 a 40% de las mujeres que inician la terapia anovulatoria oral, desarrollan fenómenos secundarios en los primeros meses, semejantes a aquellos que aparecen en el primer trimestre del embarazo. Esta sintomatología polifacética está representada principalmente por: náusea, malestar general, cansancio, mastalgia, depresión mental, etc.; pero al igual que estos síntomas desaparecen en el curso de los primeros meses del embarazo, igualmente estos fenómenos colaterales desaparecen, en la mayoría de los casos, durante los dos primeros meses de tratamiento anovulatorio y

solamente en el 5 al 10% de las usuarias, esta sintomatología aparece con tal severidad que obligan a suspender la administración del compuesto anovulatorio.

Ostergaard (13), clasifica estos efectos colaterales de acuerdo con su probable génesis, como efectos estrogénicos, progestacionales, androgénicos y anabólicos, recordando que estas preparaciones de combinación poseen múltiples efectos de los esteroides. En la Tabla 5 hacemos una síntesis de los efectos colaterales más frecuentes de los diferentes compuestos anovulatorios. Creemos que el médico debe obtener una buena

TABLA 5
ANOVLATORIOS — EFECTOS COLATERALES

Estrogénicos	PROGESTACIONALES	Androgénicos	Anabólicos
Náusea	Depresión premenstrual	Acné	Aumento de apetito
Retención acuosa	Leucorrea	Piel grasosa	Aumento de peso
Tensión premenstrual	Vagina seca	Aumento del vello	Aumento de sensación
Irritabilidad	Disminución de líbido?	Cambios en voz	de bienestar
Tensión y sensación de pesantez en miembros inferiores.	Hipomenorrea	Aumento de líbido?	
Cefálea			
Cloasma			
Hipermenorrea			
Mucorrea			
Erosión			

experiencia con los fármacos que poseen, ya un efecto estrogénico o ya progestacional y así poder cambiar de uno a otro según los síntomas de la paciente. Algunos de estos fenómenos secundarios han perdido su significación debido a la eliminación de la práctica anticonceptiva de los compuestos de más alta dosificación hormonal y solamente han permanecido en uso aquellos que presentan más baja o ninguna incidencia, particularmente de síntomas androgénicos o anabólicos.

Efectos estrogénicos.

Náusea. Es sin duda causada por los estrógenos sintéticos y el organismo necesita de algún tiempo para adaptarse a estos compuestos. Por otra parte, los estrógenos naturales muy rara vez la producen.

Retención acuosa. Como efecto colateral de los estrógenos, es a menudo un componente del síndrome de tensión premenstrual. Con frecuencia también aparece irritabilidad o inestabilidad.

Tensión venosa o sensación de pesantez en miembros inferiores. Se observa con bastante frecuencia durante los tratamientos con estrógenos. Es aconsejable en estos casos cambiar a una preparación en donde el componente progestágeno domine al estrogénico.

Cefálea. Desafortunadamente este síntoma es muy mal precisado en la mayoría de las veces. Se debe tratar de diferenciar la típica migraña de la cefálea inespecífica resultante de tensión nerviosa. Se ha demostrado que la migraña puede desaparecer durante el tratamiento continuo con un gestágeno.

Cloasma. Se encuentra con frecuencia y su incidencia aumenta con el tiempo de ingestión del anovulatorio. Los estrógenos parecen estimular las sensitivas células faciales para producir más melanina (4); la luz ultravioleta acelera considerablemente este proceso. Los progestágenos dispersan la melanina estando, por consiguiente, presentes en los procesos de desintegración de las células epidérmicas produciendo una acumulación aumentada del pigmento en las áreas afectadas. La pigmentación no se desvanece tan rápidamente como en el caso del cloasma gravídico. Es posible que, en el caso de los anovulatorios, el cloasma sea debido a un cambio en el melanocito similar al que produce las pecas. Las mujeres con tendencia a las pecas desarrollan más pigmentación que la usual como respuesta a la exposición solar, durante el embarazo y cuando toman anovulatorios. A las pacientes se les debe aconsejar evitar los rayos solares tanto como sea posible y que tomen la "píldora" preferiblemente por la noche, administrándoles en lo posible los compuestos de más baja dosis.

Hipermenorrea, mucorrea y erosión.

Son también típicos fenómenos estrogénicos, ya del campo ginecológico. Igualmente se debe administrar un preparado con mayor componente progestacional.

Efectos progestacionales.

Se les atribuyen a los progestágenos los siguientes efectos:

Depresión mental la cual también es un componente principal del síndrome de tensión premenstrual.

Leucorrea, que puede ser la consecuencia del efecto del gestágeno sobre el epitelio vaginal produciendo una sensación de vagina seca, la cual, en ciertos casos, parece ser un factor contribuyente a un menor deseo y satisfacción del acto sexual.

Disminución de la libido: es difícil de evaluar y está relacionada tanto a factores físicos como mentales; pero se cree que este fenómeno se agudiza cuando se emplean preparados a base de progestágenos aislados.

Hipomenorrea: no reviste mayor importancia y en algunos casos, cuando la hemorragia previamente era severa, la aparición de hipomenorrea se debe considerar como una ventaja. Si la hemorragia disminuye demasiado o desaparece completamente, es aconsejable cambiar a un preparado en donde domine el componente estrogénico o a terapia secuencial.

Los disturbios en la hemorragia cíclica ya sea en la forma de manchado o de una verdadera hemorragia intermenstrual son consecuencia, en la mayoría de los casos, a un balance inadecuado entre los componentes estrógeno/progestágeno de la preparación usada. Todos los progestágenos poseen, además de las propiedades

gestágenas, un efecto antiestrogénico variable.

Si el efecto antiestrogénico del progestágeno es demasiado intenso o irregular, entonces el efecto estrogénico sobre el endometrio se hace inestable y puede producir o manchado o hemorragia exfoliativa antes de tiempo, llamada hemorragia de disrupción o "breakthrough bleeding". Estos disturbios en la aparición de la hemorragia ocurren con variada frecuencia con los diferentes compuestos y aparecen particularmente durante los 2 o 3 primeros meses. El autor (8), en un estudio realizado con Norgestrel 250 mcg., encontró la hemorragia intraterapéutica con una incidencia demasiado baja, del tenor de 0.4% en 247 ciclos estudiados. En la mayoría de los casos, el organismo y el endometrio se adaptan al cambio del medio hormonal y aparece en forma constante la hemorragia cíclica. En los pocos casos en los cuales la hemorragia intraterapéutica se prolonga por más de dos meses, se aconseja el cambio de preparado de combinación a uno secuencial.

Efectos androgénicos y anabólicos

El acné y la piel grasosa se deben considerar como efectos androgénicos colaterales que pueden ser producidos por los derivados de la 19-Nortestosterona. El aumento del crecimiento del vello y los cambios en la voz aparecen con menos frecuencia y en estos casos se debe apelar a un derivado de la progesterona o a terapia secuencial. Por otra parte, estos derivados de la nortestosterona tienen también sus acciones positivas como son el aumento de la libido y la sensación de agradable bienestar.

Todos los efectos secundarios mencionados anteriormente pueden ser

considerados como una función del efecto hormonal de la "píldora" y se presentan con variable frecuencia dependiendo del grado de sensibilidad de la paciente hacia los efectos estrogénicos o progestacionales. Si se analiza la población mundial, como grupo global, que está recurriendo a los anovulatorios orales, se aprecia que es solo una minoría la que desarrolla los efectos colaterales mencionados atrás y, como regla, aún en estas mujeres existe la posibilidad de adaptación a la preparación hormonal durante los primeros meses. Sin embargo, hay un 10 a 20% que descontinúan este método anticonceptivo por causa de los efectos secundarios y es a este grupo al que debemos proveer con preparados más inocuos y de acuerdo con su estado hormonal.

Revisemos ahora los posibles cambios que se operan en el sistema endocrino, mencionando los hallazgos más recientes, tanto clínicos como de laboratorio.

Hipófisis. Es uno de los aspectos que más preocupa al especialista quien piensa que se puede presentar el síndrome de super-supresión particularmente en cuanto al factor gonadotrópico se refiere. A este respecto, Haller (11), sostiene, que el tratamiento cíclico e ininterrumpido durante 14 años, no da base para afirmar que se hayan presentado trastornos endocrinos en cuanto a las interrelaciones hipotálamo - hipófisis - ovario. Estudios iniciales en animales, corroborados en humanos, dan a conocer que, después de un tiempo de terapia con anovulatorios se presenta con demasiada frecuencia un ciclo ovulatorio. Sin embargo, la ovulación se puede retrasar de 8 a 10 días y el primer ciclo post-tratamiento, se prolonga. Aproximadamente en el 30% de los casos, el primer ciclo es anovulatorio.

En algunas pacientes se ha presentado la llamada "amenorrea yatrogénica" y amenorrea persistente, particularmente con el empleo de progestágenos de depósito.

Whitelaw (39), estudiando un grupo de 217 mujeres encontró 20 pacientes en las cuales no hizo su aparición espontánea la ovulación después de tratamiento de larga duración con anovulatorios. Diez y seis pacientes respondieron positivamente al citrato de clomiphene y las restantes, a gonadotropina menopáusica humana y a prednisona. Esta amenorrea persistente comparable a la amenorrea diencéfalo - hipofisaria postpartum puede ser atribuida a una disfunción prolongada de los centros hipotalámicos. Debe diferenciarse de la "menstruación silenciosa" que se debe a una atrofia endometrial. Haller recomienda que después de suspendido el tratamiento con anovulatorios, se deje un intervalo de tres meses cuando se desea un nuevo embarazo, tiempo que se debe controlar con BBT para confirmar la desaparición del bloqueo de la ovulación.

Tiroides. Diferentes hallazgos confirman la modificación de la función tiroidea dentro de determinados límites, en mujeres bajo tratamiento con anovulatorios, similares a las modificaciones que se encuentran durante el embarazo. La yodoproteíemia y el yodo total en sangre se han encontrado elevados después de la administración de Noretinodrel así como de acetato de medroxiprogesterona. De acuerdo con numerosos investigadores, la elevación del PBI y del yodo total, que en algunos casos se encontró alto hasta un 40%, se normalizó después de interrumpir el tratamiento. No han sido descritas diferencias del grado de elevación en tratamiento de corta o larga du-

ración. El T3 se encuentra significativamente disminuido en pacientes bajo tratamiento (día 20) con noretinodrel. Estos hallazgos pueden explicarse puesto que son cambios similares a los del embarazo. Los preparados de combinación a dosis habituales no producen cambios patológicos del tiroides en tratamientos de corta o larga duración. Solamente durante la administración de dosis altas de hormonas, que nunca se hace en la práctica, se ha comprobado que puede producirse una inhibición de la función tiroidea. Golden y col. (9), estudiaron también los niveles de PBI y de captación de I131, triiodotironina por la resina, en mujeres tomando diacetato de etinodiol (Ovulén), en embarazadas y en un grupo testigo. De los datos obtenidos se calculó el factor de tiroxina libre, el cual es proporcional a la concentración de tiroxina libre en el suero. Los valores para el factor de tiroxina libre en el embarazo y en mujeres tomando Ovulén estaban dentro del rango para individuos eutiroides. Estos resultados sugieren que el estado tiroideo es normal en mujeres que están recibiendo compuestos de progestágenos + estrógenos y que la determinación del factor de tiroxina libre puede ser empleado para investigar el estado tiroideo en el embarazo y en mujeres que están tomando anovulatorios.

El desconocimiento de este antecedente puede orientar erróneamente hacia un diagnóstico falso de hipertiroidismo al obtener valores de PBI elevados o de hipotiroidismo al obtener valores bajos de triiodotironina almacenada. La única prueba válida para determinar realmente una alteración de la función tiroidea es la captación del yodo radioactivo puesto que éste no es influenciado por el tratamiento hormonal.

Suprarrenal. Se ha descrito aumento de secreción de aldosterona con elevación del nivel de corticoides en plasma, con la consiguiente disminución del nivel de corticoides en orina, durante la administración cíclica normal de noretinodrel, noretisterona y mestranol. La administración alta de estos mismos compuestos no altera la respuesta suprarrenal al ACTH. La capacidad fisiológica de producción de corticoides no sufre inhibición apreciable durante tratamientos de larga duración. Tampoco se encuentran diferencias notables en los niveles de cortisol plasmático al ser comparados diferentes preparados. Kindt, Heinen y Oertel (14) encontraron con la prueba de la metopirona alguna evidencia indirecta de que es posible que se presente una disminución de las reservas de ACTH en algunas pacientes que están recibiendo los mismos preparados.

En base a los últimos hallazgos debemos estar alerta y excluir del tratamiento aquellas pacientes que padecen de hipopituitarismo y una producción disminuída de ACTH o mujeres que se encuentran bajo stress permanente. Por otra parte, pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico para enfermedad de Cushing con hiperplasia suprarrenal están contraindicadas de anovulatorios por la inhibición post-operatoria de la función suprarrenal.

Páncreas. Algunos investigadores han hallado, al igual que en el embarazo, una reducción a la tolerancia a la glucosa oral pero simultáneamente, una tolerancia normal a la glucosa I.V. La mayoría de los investigadores han encontrado valores normales de glicemia e insulina sérica durante la contracepción oral. Sin embargo, un reporte reciente de Turnbull y col. (34) afirma que la tole-

rancia a la glucosa I.V. estaba significativamente aumentada post-tratamiento en un grupo de mujeres que estaban recibiendo anovulatorios orales en baja dosis (1 mg. diario de noretisterona + 0.05 mg. de mestranol), en comparación a grupo de mujeres que estaban recibiendo dosis altas de anticonceptivos orales en donde no se encontró cambio significativo. El valor promedio de las lecturas de la glicemia en ambos grupos era más alto cuando las mujeres estaban en tratamiento. Los autores dicen que este es el primer informe sobre una mejoría en la tolerancia de los carbohidratos con el empleo de un anticonceptivo oral. El efecto depende de la dosis, siendo evidente únicamente con bajas dosis de hormonas. El hallazgo de que los valores promedios de la glucosa sanguínea es más alto en mujeres con contraceptivos orales implica que, aunque la respuesta pancreática y la acción periférica de la insulina son adecuados, pueden ser ligeramente demorados, permitiendo así un valor más alto que lo normal, que se desarrolla después de la inyección I.V. de glucosa. Es imposible afirmar que si tal demora a la respuesta de la insulina representa una tendencia diabética, puesto que es seguida por una rata aumentada de descenso en el nivel de la glucosa sanguínea. Como síntoma ginecológico de esta posibilidad pre-diabética está el del desarrollo de moniliasis vaginal en mujeres en tratamiento con anovulatorios, reportado por Catterall (35). Este autor encontró el desarrollo de candidiasis vaginal en 14 mujeres que estaban recibiendo noretinodrel y mestranol. Ocho de los maridos presentaban balanopostitis monilíásica. El tratamiento de ambos cónyuges con Nistatina, fue efectivo. En todo caso, la diabetes mellitus se debe considerar como una contraindicación relativa para el empleo de pre-

paraciones combinadas de progestágenos y estrógenos.

Ovario. En el aspecto de posibles cambios histológicos y funcionales de la gónada femenina hay informes bastante contradictorios. Plate (24), encontró modificaciones histológicas que van desde la hipertecosis, engrosamiento moderado de la albugínea, hemorragia intra y perifolicular, moderada fibrosis del estroma hasta atrofia ovárica en pacientes que estaban recibiendo anovulatorios orales (nore-tisterona, entre otros), por un tiempo que osciló entre 4 y 30 ciclos de tratamiento. Sus edades fluctuaban entre 25 y 40 años. El autor comenta que tanto la FSH como la LH deben haber tenido un efecto sobre estos ovarios; la hemorragia intra y perifolicular y la hipertecosis indican un efecto de la hormona luteinizante. La fibrosis pareció aumentar con la duración de la inhibición de la ovulación, apareciendo la fibrosis del estroma como un último cambio, siendo un fenómeno irreversible, apareciendo severos disturbios de la ovulación y menstruación.

Defares (7), en base de recientes estudios concluye también que el uso crónico de la mayoría de los anticonceptivos clásicos, conduce a una supresión profunda de la producción endógena de estrógenos que no es suplida, como se cree, por el componente estrogénico de la "píldora". Por medio de este mecanismo de supresión estrogénica, la "píldora" clásica ejerce un efecto deletéreo profundo sobre todas las funciones biológicas desde las que proveen los mecanismos de defensa contra las infecciones hasta los procesos neurológicos fundamentales que rigen la conducción, motivación y estado de ánimo y acelera el desarrollo de osteoporosis y aterosclerosis con sus terribles secuelas.

Pero, por otra parte, investigadores de reconocida competencia mundial, como Tausk (33) y Haller (12), niegan de plano el efecto nocivo de los anovulatorios sobre los ovarios, particularmente basados en el hecho de que la mayoría de estos compuestos contienen un potente estrógeno, el etinil-estradiol (o su metil-éter), sustancia empleada por más de 30 años con innegables resultados. Como se puede apreciar, existe una controversia a "alto nivel" que confiamos se aclare en un futuro inmediato.

Trastornos de la coagulación sanguínea.

Es este el aspecto más ampliamente investigado, controvertido y comprobado, el de la asociación de la enfermedad tromboembólica, con su resultado muchas veces fatal, la embolia pulmonar, con la terapia a base de anovulatorios (25).

Desde 1961 aparecieron publicados los primeros informes sobre tromboembolismo entre usuarias de anticonceptivos orales. En 1962, una conferencia internacional de investigadores de alto renombre (29) concluyó que no se encontraba diferencia estadística sobre la incidencia de trastornos de la coagulación en mujeres con anovulatorios y aquellas que no estaban tomando estos compuestos. Posteriormente, dos comités asesores de la Food and Drug Administration que se reunieron en 1963 (42) y un grupo científico convocado por la Organización Mundial de la Salud en 1965 (4) comunicaron no haber llegado a conclusiones definitivas en base a la información existente hasta el momento. Las pruebas estadísticas definitivas provinieron de tres grandes estudios realizados en Gran Bretaña en donde comprobaron ya una relación significativamente estadística entre

enfermedad tromboembólica y contraceptivos orales, publicadas en 1967 (21). Los resultados de estos tres grupos de investigadores, fueron los siguientes:

Estudio del Real Colegio de Médicos Generales (28).

Afirma que el riesgo de adquirir trombosis venosa o embolismo pulmonar aumenta alrededor de seis veces con el embarazo y alrededor de tres veces con la administración de contraceptivos orales.

Estudio del Consejo de Investigación Médica (36, 37).

De 29 mujeres admitidas al hospital con trombosis de venas profundas o embolismo pulmonar, 14 habían estado tomando contraceptivos orales; mientras que de 36 controles con otros estados, solamente 3 tomaban la "píldora". La diferencia entre los resultados revelados por los dos grupos es estadísticamente significativa.

Estudio de la Comisión de Seguridad y Drogas (13).

De 378 fallecimientos de mujeres casadas de edad entre 15 y 44 años en Inglaterra y Gales durante el año de 1966, 261 han sido analizadas hasta ahora. En todos estos casos constaba en el certificado de defunción ya sea trombosis cerebral, trombosis coronaria, embolismo o infarto pulmonar. Los resultados se compararon con los conseguidos de los controles en las clientelas de los médicos generales que asistían a las mujeres que fallecieron.

No se encontró relación alguna entre el uso de contraceptivos orales y los fallecimientos por trombosis coronaria; pero existía una posible relación con los fallecimientos por trombosis cerebral y una clara relación con los fallecimientos por em-

bolismo o infarto pulmonar. Los fallecimientos directamente atribuibles al uso de los contraceptivos orales era del orden de 3 por 100.000 usuarias. El informe del Consejo Británico de Investigación Médica concluye que, de cada 100.000 mujeres que tomen contraceptivos orales, habrá alrededor de 3 fallecimientos por tromboembolismo cada año, aparte del aumento en el riesgo de producir flebitis o embolismo pulmonar no fatales. Si la cifra de 3 por 100.000 es correcta, tendremos que en EE. UU. por ejemplo, en donde hay más de 7 millones de mujeres empleando la "píldora" (1971), aproximadamente 210 podrán morir anualmente y en Colombia esta cifra podría ser de unas 6 muertes al año. Pero también es cierto que estas cifras tienen que contrabalanciarse con los posibles fallecimientos causados por el embarazo, si no se hubiesen empleado los anticonceptivos o si se hubiesen usado otros menos eficaces. En EE. UU., la tasa de mortalidad materna es de 29 por 100.000 nacidos vivos y en Colombia de 240 por 100.000 (2). Los fallecimientos por causa del aborto provocado son aún más numerosos.

Es al ingrediente estrogénico al que se le atribuye el mayor número de efectos perjudiciales en los preparados anovulatorios. Entre los múltiples informes sobre este aspecto, podemos mencionar los siguientes: cambios del cuadro de la proteína sanguínea (18), aumento de los niveles de glicemia (31), aumento de la coagulabilidad de la sangre (10, 183), infarto vascular cerebral (30), hipertensión arterial acompañada de cefálea intensa (19, 40), y aumento en la retención de fluido extravascular que puede llevar a congestión papilar como un signo de edema central (1). Por consiguiente, el Comité Británico de Seguridad Farmacológica

ca (6), recomendó desde el año pasado que, normalmente los anticonceptivos orales, no deben contener más de 50 microgramos de estrógenos por dosis.

Ya en el terreno práctico, sabemos que la "píldora" proporciona una protección contraceptiva casi del 100% y para muchas mujeres las ventajas de tomarla serán superiores a los riesgos de morbilidad o mortalidad yatrogénica. Pero es esta eventualidad que tienen derecho las usuarias a decidir por sí mismas, debiendo el médico explicar los hechos escuetos sin insistir sobre el uso de los contraceptivos orales si sus pacientes desean usar de preferencia otros medios. Al mismo tiempo ha de proseguirse la búsqueda de contraceptivos más seguros e igualmente eficaces, mientras se van también investigando los medios para descubrir qué mujeres tienen riesgo de sufrir tromboembolismo.

Estado de salud de los niños nacidos después de interrumpir el tratamiento anticonceptivo.

Hasta el presente, no se han observado lesiones en los niños nacidos de mujeres que habían recibido previamente compuestos anovulatorios. Únicamente Rice-Wray (26, 27), encontró una rata de malformaciones fetales ligeramente elevada pero que no era estadísticamente segura. La autora practicó estudio de cromatina sexual y cariotipo en 61 niños hijos de madres que habían tomado anovulatorios, no encontrando ninguna alteración en estos exámenes.

Carr (3), ha encontrado con frecuencia, anomalías de los cromosomas en fetos animales abortados que habían sido concebidos después de tratamiento con anovulatorios y cree que un posible factor etiológico sea

un desequilibrio hormonal. Pero no debemos olvidar que del 10 al 35% de todos los abortos espontáneos, aún sin tratamiento hormonal previo, se les ha descrito aberraciones cromosómicas.

Knorr y Knorr (15) en 1970, hallaron en cultivos de linfocitos de 24 mujeres en tratamiento con anovulatorios o después de haberlo suspendido, divisiones anormales de los cromosomas con frecuente poliploidía que es incompatible con la vida y que siempre terminan en aborto y que podrían ser consecuencia de desequilibrio hormonal que acarrería alteración de la maduración del óvulo después de la interrupción del efecto hormonal de los anovulatorios. No observaron cambios del material genético.

La "píldora del día siguiente".

Como tal se ha denominado un compuesto utópico que ingerido al día siguiente de la exposición a un riesgo de embarazo, sería capaz de impedir la concepción. Pero no existe en la actualidad tal preparado (35). La confusión se originó en el hecho de que hace varios años se hicieron estudios extensivos en monas a quienes se les suministraba un nuevo compuesto químico después de la cópula con la creencia de que esta medicación impedía el embarazo. Solo recientemente se han iniciado estudios similares en humanos con el mismo compuesto y con entusiastas resultados preliminares; pero la naturaleza de este preparado no está, ni cercanamente relacionado con los ingredientes de los actuales anovulatorios.

Algunos médicos norteamericanos están empleando lo que es incorrectamente denominado como "píldora del día siguiente" ("the morning-after

ter" pill); esto es, un potente estrógeno sintético, generalmente del tipo del etinil-estradiol o estilbestrol (22), ambos en cantidades casi de 1.000 veces superiores a la cantidad que tienen los anovulatorios actuales. A estas dosis aparecen náuseas severas, vómitos y otros disturbios gastrointestinales y muchas mujeres no pueden tolerar el tratamiento. La presente dosificación para este estrógeno requiere aproximadamente 5 días de tratamiento intensivo, tomando píldoras tres veces diarias después de la exposición a un riesgo de embarazo.

Esta mdeicación ha sido empleada extensamnete en los Servicios de Salud de algunas universidades de EE. UU. como droga de "emergencia", con excelentes resultados. Su efectividad es aún desconocida.

Conclusiones.

Se ha revisado la bibliografía de los últimos cinco años sobre los efectos secundarios y riesgos que producen los preparados anovulatorios orales. Se ha expuesto la sintomatología que producen de acuerdo con el compuesto hormonal más activo. Se hace hincapié en el hecho de que, hasta el presente, es al ingrediente estrogénico al que se le ha encontrado una responsabilidad causal en el desarrollo de los fenómenos tromboembólicos. Se ha mencionado también la no comprobación de efectos nocivos en los hijos de mujeres que han tomado previamente, agentes anovulatorios. Por último, se aclara la creencia errada sobre la existencia de un compuesto denominado la píldora del "día siguiente" (the "morning-after" pill).

Conclusions

A review has been made on the bibliography of the past five years concerning secondary effects and risks

caused by oral anovulatory preparations. The symptomatology produced in agreement with the most active hormonal compound has been examined. Emphasis is made on the fact that, up to this date, the estrogenal ingredient has been found to be the most responsible cause of the development of thrombo-embolic phenomena. The lack of evidence of harmful effects on the children of women who have previously taken anovulatory agents has also been mentioned. Lastly, the erroneous belief on the existence of a compound called the "morning-after pill" is clarified.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ARBENZ, J. P. y WORMSER, P.: Schweizerische medizinische Wochenschrift, 95, 1654, 1965. Cit. en Bol. Med. I.P.P.F., Dic. 1970.
- 2 BAQUERO-ANGEL, J.: Comunicación personal, Nov. 1971. Depto. Med. Preventiva. Fac. Med. Univ. Jav. Bogotá, Colombia.
- 3 CARR, H.: Chromosomes after oral contraceptives. *Lancet*, 830, 1967.
- 4 CARRUTHERS, R.: Chloasma and oral contraceptives. *Med. J. Australia* 2, 17-20, July 2, 1966.
- 5 CATTERAL, R. D.: Candida Albicans and the contraceptive pill. *Lancet*. 2: 830-831, Oct. 15, 1966.
- 6 Committee of safety of drugs: *Brit. Med. J.* 2.231, 1970.
- 7 DEFARES, J. G.: Influence of oral contraceptives on Women. *Nederl. tijdschr. geneesk.* 111: 1115-1120, June 24, 1967. Cit. Year Book. of Endocr. 1970.
- 8 GARCIA-CONTI, F.: Usos ginecológicos de un nuevo progestágeno en microdosis: Norgestrel-d combinado con etinil-estradiol. Para ser publicado.
- 9 GOOLDEN, A. W. G., GARTSIDE, J. M., SANDERSON, C.: Thyroid status in pregnancy and in Women taking oral contraceptives. *The Lancet*, Jan. 7, 1967.
- 10 HALBERSTADT, E.: *Medizinische Welt*, 43, 806, 1968, Cit. en Bol. Med. IPPF, Dic. 1970.

- 11 HALLER, J.: Ovulationshemmung durch hormone (Inhibición hormonal de la ovulación), 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, pp 139, Stuttgart, 1971.
- 12 HALLER, J.: Op. Cit.
- 13 INMAN, W. H. W. y VESSEY, M. P.: Investigatoin of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *Brit. Med. J.*, 2: 193-199, April 27, 1968.
- 14 KINDT, W. G., HEINEN, G. y OERTEL, G. W.: Untersuchungen Über das Verhalten der ACTH-reserve unter Verabreichung von Frauenneilkunde, 28, 1191, 1968 (Investigaciones sobre las fluctuaciones de las reservas de ACTH bajo administración de inhibidores de la ovulación).
- 15 KNORR y KNORR. Cit. por Haller, J. Op. Cit.
- 16 Laboratorios "LILLY". Carta al Cuerpo Médico, Bogotá, Col. 1970.
- 17 Laboratorios "UPJOHN" de Colombia. Depto. de propaganda médica. Comunicación personal. Nov. 1971.
- 18 LAURELL, C. B. et al: *Internat. J. of Clin. Chem.* 25, 294, 1969. Cit. en *Bol. Med. IPPF*, Dic. 1970.
- 19 LEVAGH, J. H. et al: *J.A.M.A.* 201, 1967.
- 20 LOPEZ-ESCOBAR, G.: Comunicación personal. Oct. 1971. *Asoc. Col. Fac. Med. División de Estudios de Población.*
- 21 Medical Research Council: "Risg of Thromboembolic disease in women taking oral contraceptives: A preliminary communication to the Medical Research Council by a Subcommittee". *Brit. Med. J.*, 2: 355-359, Mayo 6, 1967.
- 22 MORRIS, J., VAN WAGENEN, G.: Post-coital oral contraception. *Internat. Planned Parenthood Federation. Proceedings of the 8th. Internat. Conference*, p. 256, London, 1967.
- 23 OSTERGAARD, E.: Oral anticonception. Side effects and riks. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. Proceedings of the Symposium on Hormonal Treatment of Infertility and Oral Anticonception. Vol. XLVIII, Supplement 1*, pp. 57-72, 1969.
- 24 PLATE, W. P.: Ovarian changes long-term oral contraception. *Acta Endocrinológica*, 55: 71-77, May, 1967.
- 25 Reports on Population/Family Planning. Population Council, New York, 1970.
- 26 RICE-WRAY, E.: Fertility after use of oral antifertility agents and health of children born to these mothers. *Research of Steroids Vol. II*, 525, 1966.
- 27 RICE-WRAY, E.: Chromosomes studies in children born to mothers who previously used hormonal contraceptives. *Contraception*, 1, 81, 1970.
- 28 Royal College of General Practitioners: "Oral contraception and thromboembolic diseases: A report by the Records Unit and Research Odvisory Service of the Royal College of General Practitioners". *Journal of the Coll. of Gen. Praction.* 13: 267-279, May, 1967.
- 29 Searle, G. D. (Sponsor). *Proceedings of a Conference on Thromboembolic phenomena in women*, Chicago, September 10, 1962.
- 30 SHAFETY, A. y SCHEINBERG, P.: *Neurology*, 16, 205, 1966.
- 31 SVOBODA, Z. y STERBA, R.: *Metabolism: Clinical and Experimental*, 1970.
- 32 SZONTAGH, F. E.: The role of the dose of progestogen, the ratio of progestogen to estrogen, and the dosage scheme on the mode of action, effectiveness and side-effects of oral contraceptives. Round table conference. Schveningen. The Netherlands, May 1966.
- 33 TAUSK, M.: Natural and Synthetic hormonal preparations. *Nederl. tijdsch. geneesk.* 1286-1290, July 22, 1967. Cit. en *Year Book of Endocr.* 1970.
- 34 TURNBULL, A. C. y KHOSLA, T.: Effect of oral contraceptives on glucose tolerance. *Lancet*. 1: 857-858, Apr. 26, 1969.
- 35 TYLER, E. T.: "The morning-after" pill. Fact and Fancy. *Advances in Planned Parenthood. Vol. VI*, 113, 1971. *Proceedings of the 8th. Annual Meeting of the Am. Ass. of Planned Parenthood Physicians*, Boston, Mass. April 9-10, 1970.
- 36 VESSEY, M. P. y DOLL, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and Thromboembolic disease. *Brit. Med. J.* 2: 199-205, April 27, 1968.
- 37 VESSEY, M. P. y DOLL, R.: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. *Brit. Med. J.*, 2: 651-657, June 14, 1969.
- 38 VESSEY, M. P. et al: Op. Cit. (36).

- 39 WHITELAW, M. J.: Clomiphene Citrate: Experience with 277 patients. Variation in response and unusual reaction. *Fert. & Steril.* 17, 584, 1966.
- 40 WOODS, J. M.: *Lancet*, 2, 653. 1967. Cit. por *Bol. Med. IPPF*, Dic. 1970.
- 41 World Health Organization: Clinical aspects of Oral Gestogens: Report of a Who Scientific Group. Technical Report Series. No. 326, 1966.
- 42 WRIGHT, I. J. (Chairman): "The Final Enovid Report". *J. of New Drugs*, 3: 201-211, July-August, 1963.