REVISION DE TEMAS

Anticoncepción hormonal

Dr.: Antonio Lomanto Morán*

INTRODUCCION

Siendo la prevención menos problemática en los planos síquico y somático, se preferirán los contraceptivos a la interrupción de la gravidez. La contracepción seria constituirá indicación absoluta en todos aquellos casos en que no se desee el embarazo.

Hace tiempo que los médicos no decidimos acerca de una metodología de la prevención de la gravidez. Una notable seguridad, una tolerancia satisfactoria y la emancipación registrada en lo sexual y en la esfera íntima tienen inclinada a la población de las naciones industrializadas en pro de la anticoncepción hormonal.

Entre nosotros una de cada 5 mujeres entre 15 y 45 años toma la píldora. Los inhibidores de la ovulación se han convertido en el anticonceptivo habitual de más de 50 millones de mujeres, a despecho de que, por razones de principio la iglesia, numerosos médicos, jueces y organismos oficiales siguen rechazando la contracepción farmacológica.

HISTORIA

En 1897 Beard sugirió que el cuerpo amarillo inhibía la ovulación durante el embarazo; a principios de este siglo llegó a entenderse parcialmente el papel de los ovarios en el ciclo sexual. En 1921 Haberlandt descubrió que transplantando ovarios de animales preñados a hembras sexualmente maduras, se causaba a éstas una esterilidad transitoria. La posibilidad de inhibir la ovulación se vio entonces como algo posible y en 1933 Hartman sugirió a un colega que se utilizara "amniotina" (preparado de estrógenos del líquido amniótico bovino), como anticonceptivo. En 1940 Sturgis y Albright observaron que el empleo de estrógenos inyectados aliviaba la dismenorrea e inhibía la ovulación.

En 1938 se había visto que la etisterona resultaba algo activa cuando se daba por vía oral y en 1956 que la noretisterona (conocida como noretindrona en los Estados Unidos) demostró ser el agente progestacional oral más potente. Las primeras pruebas de la noretindrona en las mujeres las hicieron Rock, Pincus (1) y García y comprobaron que era un anticonceptivo eficaz, aunque el endometrio tenía tendencia a desprenderse irregularmente en producción de la hemorragia. Para contrarrestar este tipo de sangrado, se añadieron estrógenos.

* Profesor Asistente Dpto. Obstetricia y Ginecología. Jefe de la Clínica de Incontinencia. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

En 1960 la Asociación Británica de Planificación aprobó la anticoncepción hormonal. Las pruebas a gran escala se han realizado en Puerto Rico, desde 1956. En 1963 Goldzieher y sus colaboradores introdujeron la administración seriada de estrógenos en primera parte del ciclo.

En 1971, García (3) informa acerca de un nuevo progestágeno en microdosis, asociado a etinil-estradiol, con efectos secundarios mínimos en comparación con los producidos por otros progestacionales de síntesis. Como veremos más adelante, es el progestacional más potente que existe en la anticoncepción hormonal.

FARMACOLOGIA

El amplio uso de los progestacionales para la anticoncepción oral y la terapéutica ginecológica, hace necesario que el clínico tenga una clara apreciación de la respuesta metabólica a estos fármacos.

Los compuestos sintéticos relacionados con la progesterona han recibido diferentes denominaciones en la literatura médica, así: se les ha llamado gestágenos, gestógenos, progestágenos, progestógenos, progestinas, compuestos o agentes progestacionales y anovulatorios.

Greenblatt (4) define un compuesto progestacional como "un agente químico que administrado a una mujer adecuadamente estimulada por estrógenos, endógenos o exógenos, transforma un endometrio proliferativo en otro tipo de secretor; promueve la descamación de las células superficiales de la mucosa vaginal, inhibe la cristalización del moco cervical, eleva la temperatura basal corporal y produce hemorragia uterina al suspender la medicación en mujeres amenorréicas".

Según Ober (5), el término "progestágeno" (del latín *gestare*) es más apro-

piado desde el punto de vista etimológico; por consiguiente, con el nombre de progestágeno se denomina a un grupo de compuestos sintéticos que tienen sobre la fisiología femenina una o más de las siguientes acciones: a) aplazamiento de la menstruación; b) producción de un endometrio secretor o mantenimiento del mismo; c) inhibición de la ovulación; d) interferencia con la migración del espermatozoide a través del moco cervical; e) actividad antiestrogénica.

La progesterona y la mayoría de los progestágenos tienen muy poco efecto sin los estrógenos. Se requiere la estimulación previa o simultánea con estrógenos endógenos o exógenos para obtener la respuesta progestógena completa. Aunque unos cuantos progestágenos son también débilmente estrogénicos, comúnmente se prescribe una mezcla de estrógenos y progestágenos.

En la actualidad disponemos de contracepción hormonal de dos estrógenos y dos grupos de gestágenos.

Gestágenos

1. Derivados de la 17- α -hidroxiprogesterona.

1.1. El caproato de la 17- α -hidroxiprogesterona, es un éster de la hidroxiprogesterona que se administra por inyección intramuscular. Tiene un efecto progestacional sobre el moco cervical y el epitelio vaginal. Es por lo menos, dos veces más elevada que la de la progesterona, (6) con una acción de depósito que dura hasta ocho días. No es virilizante ni estrogénica, inhibe parcialmente la actividad gonadotrófica. Se ha empleado en el tratamiento del aborto habitual y en el tratamiento del carcinoma primario y metastásico endometrial.

1.2. Medroxiprogesterona. El acetato de la medroxiprogesterona cuando se administra intramuscularmente, resulta un potente inhibidor de la función gonadotrófica.

La inyección "depot" no tiene efectos sobre la lactancia y no ocasiona aumento de peso. Por consiguiente se ha empleado en la práctica clínica como anticonceptivo post-natal, pero ocasiona hemorragia imprevisible: una inyección de 150 dura tres meses y actúa inhibiendo la liberación de LH. También ha sido útil en el tratamiento de la endometriosis ya que ocasiona profunda atrofia endometrial.

1.3. Acetato de megestrol. Es termógeno y es un potente inhibidor de la ovulación, que no tiene efecto estrogénico, pero tiene actividad antiestrogénica. En la práctica clínica se ha empleado el fármaco como anticonceptivo oral o combinado con estrógenos.

Tanto el acetato de medroxiprogesterona como el acetato de megestrol, han sido retirados del comercio como anticonceptivos por haberse comprobado una mayor frecuencia de cáncer mamario cuando se administra en perras Beagle (8).

1.4. Acetato de clormadinona. Produce cambios secretorios completos en el endometrio y el efecto sobre el frotis vaginal es parecido al de la progesterona. Tiene un efecto potente, pero incompleto, que limita el transporte de los espermatozoides y la fecundación. El efecto anticonceptivo está relacionado con la dosis y discurre paralelamente con los cambios antiestrogénicos del moco cervical (9).

2. Derivados de 19-Noresteroides

2.1. Noretisterona. Es un potente inhibidor de la ovulación. A diferencia de la progesterona, tiene cierta actividad estrogénica inherente, y es convertida

parcialmente en estrógenos durante su metabolismo. También tiene ganado un lugar en la terapéutica farmacológica, particularmente para el alivio de la dismenorrea. Se ha utilizado en la segunda mitad del ciclo para conseguir controlar o aplazar la menstruación. La noretisterona ha sido introducida en el comercio mundial con el nombre de noretindrona.

2.2. Linestrenol. Además de ser un potente progestágeno oral tiene propiedades estrogénicas y androgénicas. En la práctica ha resultado útil con los estrógenos, tanto como anticonceptivo oral como hemostático para la hemorragia disfuncional.

2.3. Diacetato de etinodiol. Es quince veces más potente que la noretindrona y en su utilización como anticonceptivo combinado con los estrógenos.

2.4. Noretinodrel. Es muy similar a la noretindrona y tiene la misma potencialidad. Su uso está limitado en consideración a que los últimos fármacos que están en el comercio tienen menos efectos colaterales.

2.5. Norgestrel. Es un racemato, es decir, una combinación en partes iguales de los isómeros ópticos d y l, el exámen biológico preliminar de los enantiómeros aislados produjo datos equiparables a la hipótesis de que la fórmula D se halla desprovista de propiedades hormonales, al paso que la forma L es la que posee toda la actividad biológica.

Estos trabajos experimentales demostraron que el norgestrel L carece de propiedades antiestrogénicas y progestacionales y que el enantiómero D se halla dotado de una potencia doblemente mayor como racemato. Por consiguiente Edgren (10) afirma que el norgestrel es uno de los más potentes compuestos antiestrogénicos, no comparable a ningún fármaco de iguales propiedades. El norgestrel es elaborado mediante méto-

dos totalmente sintéticos a partir de compuestos químicos básicos.

Cuando se administra como anticonceptivo oral sin estrógenos el porcentaje de embarazos varía desde el tres por ciento al nueve por ciento años mujer. Se ha sugerido la limitación de la penetración espermática como un mecanismo de acción.

Una característica sobresaliente de todos estos progestágenos, solos o en combinación con estrógenos, es que se desconoce la intoxicación aguda, incluso en niñas y a grandes dosis.

En la actualidad, los anticonceptivos orales no contienen estrógenos ni gestágenos naturales y están hechos de esteroides sintéticos.

Estrógenos

1. 17-Alpha-Etinilestradiol (EE).
2. 17-Alpha-Etinilestradiol metiléter (mestranol; EEME).

Los dos tipos de compuestos estrógenicos se usan en los anticonceptivos orales, el etinilestradiol y el etinilestradiol-metiléter (mestranol), también tienen actividad biológica diferente en la mujer. El etinilestradiol es de 1.7 a 2 veces más potente que el mestranol.

Con excepción de dos fórmulas de gestágenos para uso diario, los gestágenos se combinan con dosis variables de los dos estrógenos, etinilestradiol y mestranol.

Cada uno de estos siete compuestos tiene un grupo etinilo en posición 17. La presencia de este grupo etinilo intensifica la actividad oral de estos agentes, pues sus grupos funcionales esenciales no son hidroxilados con tanta rapidez y después conjugados al pasar por el sistema porta, a diferencia de los esteroides naturales (11). Por esta razón, los es-

teroides sintéticos tienen mayor potencia por unidad de peso que los esteroides naturales, cuando se les ingiere.

Las modificaciones diversas de la estructura química de los distintos gestágenos y estrógenos sintéticos también modifican su actividad biológica. Por estas razones, no es posible comparar la actividad farmacológica de los gestágenos o estrógenos presentes en una fórmula anticonceptiva particular, solo con base en la dosis que existe en la fórmula. También hay que considerar la actividad biológica de los diversos esteroides.

MECANISMOS DE ACCION

1. Los esteroides anticonceptivos evitan básicamente la ovulación al interferir en el hipotálamo la liberación del factor de liberación de la hormona luteinizante. En ratas y en unos cuantos estudios en mujeres, este efecto inhibitorio de los esteroides anticonceptivos pudiera ser superado por la administración del factor de liberación de hormona luteinizante (12).

Es posible, cuando la inhibición del hipotálamo se hace por largo tiempo, que el mecanismo de síntesis y liberación de gonadotropina pueda volverse refractario a la estimulación normal del factor de liberación de hormona luteinizante. Sin embargo, también existe la posibilidad de que la combinación anticonceptiva pudiera tener un efecto inhibitorio directo en las células productoras de gonadotropinas en la hipófisis, además de su hipotálamo (12).

2. La terapia combinada altera la motilidad de la musculatura uterina y de las trompas, y con ello, el transporte del óvulo y del espermatozoide (12).

3. Modifican el endometrio en tal forma que disminuye la producción de

glucógeno por las glándulas endometriales y se cuenta con menor sustrato energético para que sobreviva el blastocisto en la cavidad uterina (12).

4. Alteran la capacidad de respuesta del ovario a la estimulación por las gonadotropinas. Sin embargo, no inhiben por completo la producción de las gonadotropinas ni la esteroidogénesis del ovario y en la sangre periférica los niveles de las hormonas endógenas señaladas, durante la ingestión de los anticonceptivos por combinación, son semejantes a los que se aprecian en la fase folicular temprana del ciclo normal (13).

5. Alteran las concentraciones del ácido siálico del moco cervical tornándolo más espeso, más viscoso y de menor volumen, y con ello retardan la penetración del espermatozoide (13).

6. El preparado por combinación inhibe en forma constante el aumento mesocíclico de gonadotropina y de este modo evita la ovulación (12).

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS

1. *Combinados* son sin lugar a dudas los más utilizados en todas las latitudes. Tienen una combinación hormonal y consisten en tabletas con estrógenos y un progestageno, que se administran de manera continua durante tres semanas. Generalmente la ingestión se inicia el quinto día del ciclo y son considerados los contraceptivos con más alta seguridad, pues según el índice de Pearl es de 0.1. Algunos de estos preparados están adicionados de compuestos férricos.

2. *Secuenciales*. Llamados también terapéutica bifásica, consiste en la ingestión de tabletas de contenido estrogénico, del quinto al decimonoveno día del ciclo. A continuación del vigésimo

al vigésimoquinto día, la usuaria recibe un preparado combinado de estrógenos y gestágenos activos por vía oral. Como desventajas del método se informa una protección contraceptiva menor que la terapia combinada. Según informes de Parsons (14) y colaboradores, en mujeres con ca. de endometrio, se comprobó en estudios retrospectivos, el uso de la terapia secuencial en un 12%, razón por la cual han sido retirados del comercio.

3. *Mini-píldora*. Es el método en el cual se emplean dosis pequeñas, diariamente de gestágenos. Se anotan como hechos favorables que por no tener componentes estrogénicos presenta menos efectos colaterales. Tiene un índice de seguridad un poco inferior al de la terapia combinada, y eventualmente en consideración a las dosis bajas progestacionales se presentan manchados intermenstruales.

4. *Píldora post-coital*. Se utilizan 5 mg de Etinil-estradiol o dietilestilbestrol como toma única dentro de las 72 horas post-coito. Como mecanismos de acción se mencionan alteraciones del medicamento sobre la capacitación espermática o sobre el transporte ovular por alteración de la motilidad tubárica.

De los resultados obtenidos hasta ahora, la píldora post-coital solamente es útil para mujeres que tienen relaciones sexuales poco frecuentes.

5. *Gestágenos "Depot"*. El uso de gestágenos con acción extremadamente prolongada ha demostrado que es posible, con una sola inyección obtener una acción contraceptiva de dos a seis meses. Para alcanzar este efecto de "Depot" hay que aplicar una cantidad de gestágeno relativamente grande. El estudio de las mujeres así tratadas demuestra que no se producen ovulaciones. El ovario parece mantener un cierto ritmo estrogénico, que hace que en algunos casos se produzcan he-

morragias similares a la menstruación. Pero en muchos casos, se producen fases de amenorrea, metrorragias prolongadas, o también hipermenorreas lo que constituye molestias a veces refractarias al tratamiento médico. Retirado del comercio por esas razones.

6. *Parenteral mensual.* Consiste en la utilización combinada de un gestágeno y estrógeno "Depot". Sangrado similar a la menstruación se produce cuando cesa la acción hormonal. Se le atribuyen efectos colaterales similares a la anterior ya que son productos de acumulación.

7. *Gestágenos en cápsulas de silicona.* Productos hormonales colocados en cápsulas de silicona son bien tolerados por los tejidos y posibilitan una difusión del gestágeno. La duración de la acción es extremadamente larga (5 años) y se considera indicada para los países en vía de desarrollo. Como inconveniente se anota un pequeño acto quirúrgico para la implantación de la cápsula. Aún en fase de experimentación.

8. *Gestágenos en anillos vaginales.* Se persigue con este método frenar el factor cervical y con ello impedir la penetración del espermatozoide sin que se produzcan síntomas clínicos de importancia. Como ventajas se mencionan la acción contraceptiva prolongada, como inconvenientes una eficacia inferior a los combinados.

9. *La T de progesterona o "progestasert"* (Alza pharmaceuticals USA). Es el único dispositivo hormonalmente activo que se distribuye en el comercio en la actualidad. El mecanismo de acción se basa en la investigación original de Martínez-Manautou, quien comprobó que las dosis de agentes progestacionales administrados por vía oral inhiben la fecundidad sin bloquear la ovulación. Este concepto se desarrolló para utilizar un DIU que puede liberar progesterona.

La T libera un promedio de 65 microgramos diarios en la cavidad uterina a través de la membrana de plástico inerte (14).

EFFECTOS EN EL APARATO REPRODUCTOR

1. *Endometrio.* Es frecuente encontrar alteraciones en el Endometrio que ocasionan hipomenorrea, amenorrea, oligomenorrea o goteo intermenstrual. Estos síntomas son causados por insuficiencia de estrógenos o exceso de progestágenos, y pueden disminuir al modificar la proporción estrógeno/progestágeno.

El cambio endometrial más frecuente cuando se administran las píldoras desde el quinto día del ciclo, es la producción de una secreción prematura de las glándulas, seguida de una regresión que precede a la atrofia, junto con una transformación del estroma parecida a la decidua y una alteración del tipo vascular con prominentes vénulas dilatadas.

2. *Miometrio.* Existe controversia, ya que según el estudio del Colegio Real de Médicos Generales (1974) el fibroma uterino fue estadísticamente menos frecuente entre quienes usaban la píldora que en mujeres testigo y alcanzó cifras mínimas en quienes empleaban píldoras de concentración alta de progestinas. Según otros autores los leiomiomas pueden agrandarse por el consumo de anticonceptivos bucales, posiblemente en aquellos preparados en los cuales la concentración estrogénica es desproporcionadamente alta.

3. *Ovario.* Los ovarios de las mujeres que usan anticonceptivos orales aparecen macroscópicamente como los de una mujer postmenopausica. Histológicamente, no tienen folículos maduros y la túnica a veces se engruesa, alteraciones que desaparecen después de interrumpir la medicación. Sin embargo,

la respuesta ovárica al estímulo de la gonadotropina no cambia (15).

4. *Cuello uterino.* No hay pruebas de que los anticonceptivos orales aumenten la frecuencia de carcinomas epidermoide del cuello uterino o del carcinoma in situ. Se ha señalado que las mujeres que ingieren anticonceptivos tienen una mayor frecuencia de anomalías en el cuadro citológico del cuello, que las que no los usan.

5. *Vagina.* Existen publicaciones sobre los cambios bacterianos en la vagina con aumento de vaginitis, especialmente por monilias, en mujeres que reciben los esteroides anticonceptivos (16).

Hay unanimidad de criterios, en aquellas mujeres que presentan moniliasis durante el uso de los anticonceptivos, es imperante practicar una prueba de tolerancia a la glucosa.

6. *Senos.* Se ha confirmado en la mujer lactante que los anticonceptivos hormonales disminuyen la concentración de proteínas y grasas en la leche y que también aparecen los esteroides en cantidades inmensurables en la leche. Por esta razón no se recomiendan cuando está activa la lactancia.

Estudios prospectivos ingleses, afirman que la frecuencia de enfermedad benigna de la mama o enfermedad fibroquística, aminora entre quienes consumen estos preparados y que esta disminución guarda relación directa con la dosis de gestágeno en el preparado (16).

7. *Hipotálamo.* Se ha observado amenorrea persistente en algunas pacientes, debido a la disrupción del ciclo hipotalámico, tal como ocurre muy raramente, después del embarazo normal.

Los resultados de los estudios han demostrado que 30 a 41 por ciento de

las mujeres con amenorrea postanticonceptivos, habían tenido el antecedente de irregularidades menstruales. Se desconoce si la amenorrea ulterior a la ingestión de la píldora es causada por la supresión continua del eje hipotálamo-hipófisis, o si la menstruación periódica que producen los anticonceptivos ingeribles disimula el estado amenorreico que hubiera ocurrido si no se hubieran ingerido los esteroides, o si ambos mecanismos concurren (17).

EFFECTOS SOBRE METABOLISMO

Metabolismo de los Carbohidratos

Las mujeres que utilizan anticonceptivos esteroides por mucho tiempo tienen una mayor frecuencia de pruebas anormales de tolerancia a la glucosa. Por esta razón, no se recomiendan en mujeres que han tenido prueba anormal de tolerancia a la glucosa como dato previo. Hay mayor posibilidad de que los anticonceptivos produzcan las mismas alteraciones en el metabolismo de glucosa que aparecieron en las mujeres durante el embarazo. Esta es la razón por la cual se ha sugerido hacer cada año una prueba de tolerancia a la glucosa en todas las mujeres que reciben este tipo de fármacos y que tienen riesgo o antecedentes familiares de diabetes.

Hay un cúmulo de pruebas que señalan alteraciones en el metabolismo de glucosa, causadas por los anticonceptivos, que comprenden alteración de la tolerancia a este carbohidrato e incremento en los niveles de insulina plasmática (18).

Metabolismo de los Lípidos

Hay algunos datos que sugieren que el empleo de los anticonceptivos puede hacer que aumente la frecuencia de

infarto del miocardio especialmente en las que tienen factores coexistentes de riesgo, tales como aumento previo en los niveles de lípidos séricos, hipertensión, obesidad, diabetes sacarina y tabaquismo.

Los anticonceptivos esteroides aumentan los niveles de lípidos en suero, principalmente los triglicéridos. Algunas mujeres también muestran un aumento en la concentración de colesterol sérico. El aumento en los triglicéridos parece depender de los estrógenos. (19).

Metabolismo de proteínas séricas

Existe disminución general de los niveles de aminoácidos sanguíneos, por cambios cuantitativos en la concentración de proteínas hemáticas semejantes a los que aparecen en el embarazo pero de menor magnitud. De este modo, aumentan las globulinas alpha 2 y beta, los factores de coagulación y las proteínas transportadoras, la globulina que se une a cortisol, la globulina que se une a hormona tiroidea, la transferrina y la ceruloplasmina. También aumentan los niveles de pre-beta lipoproteína, en tanto que disminuyen los niveles de albúminas. Estos cambios dependen básicamente del efecto directo del componente estrógeno de la píldora en el retículo endoplasmático del hígado lo cual hace que se altere la producción de proteínas. Estos cambios en su mayor parte no representan un peligro clínico, pero sí alteran los resultados de algunas pruebas de laboratorio clínico.

Se aumentan los niveles séricos de cobre y hierro en tanto que se alteran los estudios de función tiroidea en el mismo grado que ocurre en el embarazo.

Se ha demostrado que los cambios proteínicos señalados son la causa del aumento en la frecuencia de enfermedad tromboembólica en mujeres que ingirieron anticonceptivos.

Una proporción mayor de mujeres con hipertensión preexistente pueden tener un incremento todavía mayor mientras ingieren los anticonceptivos y de este modo, la presencia de hipertensión preexistente constituye una contraindicación relativa de su uso. En el estudio prospectivo inglés se demostró que un 5% de las mujeres que usaron anticonceptivos orales tenían hipertensión después de cinco años de estar utilizándolos (20).

Anticonceptivos Hormonales y Coagulación Sanguínea

Se han registrado numerosos cambios de los factores de la coagulación sanguínea debidos a la terapéutica hormonal combinada. Los cambios no son dependientes de la dosis y en la mayor parte de los casos están relacionados directamente con el componente estrogénico.

La elevación de la proconvertina y factor Stuart-Prower durante la terapéutica combinada disminuyó progresivamente hacia la normalidad en unos tres meses cuando se cambio el tratamiento por el de la administración combinada de clormadinoma libre de estrógenos. Los estrógenos se han empleado como agentes hemostáticos y las píldoras combinadas reducen la cantidad de hemorragias en pacientes con efectos congénitos de la coagulación.

La agregación plaquetaria está significativamente aumentada con las píldoras combinadas. Autores ingleses han reportado la mejoría de la sensibilidad plaquetaria al ADP con los estrógenos sintéticos pero no con los naturales.

Se ha demostrado que los estrógenos reducen el flujo sanguíneo al aumentar la distensibilidad venosa. La presión diaria externa sobre las venas distendidas podría originar suficiente lesión para la formación de trombos.

Un nuevo apoyo a esta acción del componente estrogénico procede del trabajo de Daniel y colaboradores quienes notificaron un aumento del factor IX (Factor Christmas) al administrar estilbestrol para inhibir la lactancia (21).

En conclusión, se ha comprobado que la terapia anticonceptiva combinada aumenta los factores I, II, VII, VIII, IX, X y disminuye la tolerancia a la heparina y el tiempo de coagulación (21).

Anticonceptivos orales y Tromboembolismo

Estudios realizados en Estados Unidos de Norte América y en Inglaterra, comprobaron un incremento significativo en la frecuencia de enfermedad tromboembólica en mujeres que ingerían anticonceptivos orales.

Hoy se acepta que las mujeres que toman anticonceptivos combinados tienen mayor riesgo de tromboembolismo. El riesgo de desarrollar tromboflebitis superficial está tres veces aumentado y el riesgo de tromboembolismo venoso y de trombosis arterial cerebral es de 6 a 8 veces mayor.

El riesgo no aumenta aparentemente con la duración del tratamiento, pero es mayor en pacientes con historia previa de hipercoagulabilidad.

En el segundo informe de la FDA (1969) se encontró que el riesgo era 4.4 veces mayor que en la no consumidoras y era más frecuente entre consumidoras de anticonceptivos secuenciales que en las que tomaban píldoras combinadas.

Hay pruebas significativas de que esta mayor frecuencia de tromboembolia guarda relación con la dosis de estrógenos y que las tabletas que contienen dosis inferiores a 50 microgramos originan menos fenómenos tromboembólicos. Por esta razón, convendría no administrar

dosis superiores salvo que sea necesario, para evitar el goteo intermenstrual.

El déficit hereditario de antitrombina III, predispone a la enfermedad tromboembólica y se han observado niveles anormalmente bajos en pacientes que sufrieron trombosis y embolismo durante el tratamiento con las píldoras combinadas (22).

Los datos del estudio de Petiti y colaboradores (22) indicaron peligro de hemorragia subaracnoidea 6.5 veces mayor para quienes usan la píldora, que para quienes no la usan.

El peligro para fumadoras fue 5.7 veces más que para no fumadoras, y el riesgo que corrian mujeres que fumaban y usaban anticonceptivos bucales fue 21.9 veces mayor. Incluso después de suspender los anticonceptivos orales el peligro siguió siendo cinco veces mayor. Se sugiere que el peligro aumenta con la duración del tratamiento (23).

El grupo de Trabajo sobre Anticoncepcionales orales del Colegio Estado-Unidense de Obstetras y Ginecólogos (1976) dedujo que estos anticonceptivos por sí mismos no aumentan el peligro de arteriopatía coronaria sin que haya factores adicionales de riesgo. Se observó aumento de la frecuencia únicamente si el uso de la píldora se combinaba con uno o más de los siguientes factores: hipertensión, hiperlipoproteinemias, tabaquismo, obesidad y diabetes.

El Grupo de Colaboración para el Estudio de Apoplejía en Mujeres Jóvenes (USA) 1973 estima que la frecuencia de trombosis cerebral es 3 a 4 veces mayor y la de ataque hemorrágico dos veces mayor en quienes usan anticonceptivos.

EFFECTOS EN ORGANOS Y SISTEMAS

1. *Hígado.* Se ha demostrado recientemente que los anticonceptivos

orales causan alteraciones en la composición de la bilis, básicamente por incremento en la concentración de colesterol.

La función de las enzimas que facilitan la secreción de la bilis están alteradas (24).

Las hormonas sexuales influyen de modo importante en las síntesis de las proteínas hepáticas incluyendo enzimas y proteínas plasmáticas.

En el 10 al 15% de las mujeres que toman anticonceptivos combinados, hay una ligera alteración de la excreción de bromosulfaleína. En la mayoría de las mujeres la función regresa a la normalidad, pero en unas pocas mujeres susceptibles, la función hepática se deteriora y puede presentarse ictericia.

Parece que, en general, los esteroides C 17 alquilados son capaces de producir ictericia.

En conclusión, no son aconsejables los preparados combinados en pacientes con defectos hereditarios o adquiridos de la función excretora hepática o en aquellas con una historia previa de colestasis durante el embarazo. El riesgo es mayor en las mujeres de edad avanzada, pero el efecto está relacionado con las dosis e incluso en pacientes susceptibles hay poca alteración residual de la función hepática 1—2 meses después de haber suprimido la administración de los fármacos.

2. *Tiroides.* La estimación de la función tiroidea en pacientes que utilizan anticonceptivos orales, exige como mínimo el índice libre de tiroxina fundado en estimaciones de T4 y captación de T3. Para valoración más exacta, deben suspenderse los anticonceptivos un mes antes de efectuar estas pruebas.

Los cambios en la función tiroidea son independientes de las dosis, no son progresivos y el órgano vuelve a la normalidad cuando se suspende la medicación. El nivel de radiotiroxina no está alterado (25).

3. *Suprarrenales.* Durante la terapéutica combinada, debida aparentemente a los estrógenos, se sugiere una inhibición parcial de la producción de ACTH. Sin embargo, la respuesta suprarrenal al ACTH exógeno o al stress no está disminuida y puede incluso estar ligeramente aumentada.

Las píldoras combinadas ocasionan cierto aumento de la actividad plasmática de la renina y puede doblarse la excreción de aldosterona aunque no en todos los sujetos. Este es un efecto de los estrógenos.

4. *Sistema nervioso central.* La frecuencia de náuseas según algunos autores guarda relación con el componente estrogénico y es mayor en los primeros ciclos de empleo del preparado. El empleo de anticonceptivos orales puede incrementar la frecuencia de epilepsia en algunas mujeres. Por esta razón es posible la contraindicación en estas pacientes.

5. *Hipertensión.* Una proporción mayor de mujeres con hipertensión pueden tener un incremento todavía mayor en la presión arterial mientras ingieren las anticonceptivas lo que constituye una contraindicación relativa de su uso (26).

La reversibilidad de la hipertensión que aparece en el pequeño porcentaje de quienes usan anticonceptivos establece la relación causa-efecto. Se discute el mecanismo. En mujeres que presentan hipertensión al estar sometidas a anticonceptivos, se ha advertido aumento de la secreción de aldosterona y del sustrato renina, al igual que en mujeres normotensas medicadas.

En conclusión, el uso de anticonceptivos orales origina hipertensión en aproximadamente 1 a 5% de las mujeres. Aumenta según edad, paridad y obesidad. La hipertensión en sí no es contraindicación absoluta para los anticonceptivos orales en la paciente joven, pero a causa, del posible sinergismo en la aparición de arterioesclerosis y apoplejía, deberá evitarse su empleo en hipertensas (27).

6. *Piel.* Está demostrado que el componente progestágeno de los combinados hace que aparezca acné, en tanto que el componente estrogénico ejerce un efecto frenador en este sentido. Por esta razón, en personas con acné o en quienes muestran esta alteración con los anticonceptivos, hay que emplear una tableta que tenga una mayor proporción de estrógenos que de progestágenos. El cloasma iatrogénico se intensifica por la exposición a la luz solar y desaparece después de interrumpir el medicamento tardíamente (28).

7. *Vías genito-urinarias.* El estudio prospectivo inglés ha demostrado una relación precisa entre el consumo de anticonceptivos orales con infección de vías urinarias. No se ha confirmado la causa, pero pudiera depender de la mayor actividad sexual en mujeres que consumen estas píldoras (25).

8. *Vías gastrointestinales.* Durante el uso de anticonceptivos se ha presentado una mayor frecuencia de trombosis de la mesentérica y de colitis ulcerosa. No se sabe a fondo, con base en los datos del estudio inglés, si existe una relación causal entre la génesis de estos problemas y el consumo de anticonceptivos (25).

9. *Ojos.* En la literatura se menciona tromboembolia de arteria retiniana, pero aún no se ha confirmado relación causal alguna y en los estudios controlados no se han apreciado diferencias

significativas en cuanto a lesiones oculares en grupos de mujeres que recibían los esteroides.

10. *Inmunidad.* En el estudio prospectivo inglés se encontró una mayor frecuencia de influenza y otras virosis en mujeres que usaban los anticonceptivos; esto puede guardar relación con alteraciones en el mecanismo inmunitario originadas por los esteroides.

11. *Líbido.* Aunque no existe información satisfactoria acerca de los cambios del impulso sexual en las diferentes épocas de la vida y entre las distintas mujeres, Pincus escribió que la frecuencia del contacto sexual había subido en 50% al iniciar los anticonceptivos.

12. *Peso corporal.* La similitud de los progestágenos en su fórmula química con la testosterona hace que tengan un efecto anabólico y en ésta forma se

EFFECTOS SECUNDARIOS

	Predominio Gestágenos	Predominio Estrógenos
Várices		+
Trombosis		+
Aumento de peso	+	+
Retención de líquidos	+	+
Mastopatía		+
Flujo		+
Cloasma		+
Cefalea		+
Disminución líbido	+	
Depresiones		+
Hipomenorrea	+	
Amenorrea	+	
Polimenorrea	+	
Hipermenorrea	+	

presenta el aumento de peso corporal. Por esta razón si una mujer aumenta más de 4.5 kilogramos al año, hay que interrumpir el uso de los anticonceptivos (29).

13. Metabolismo del triptófano. El componente estrogénico de los anticonceptivos orales compromete el metabolismo del triptófano y de este modo, hace que disminuyan los niveles de serotonina en el cerebro, produciendo depresión y alteraciones del sueño y según algunos autores, este mecanismo explica algunos de los síntomas neuropsiquiátricos que aparecen en mujeres que usan anticonceptivos. El estudio prospectivo inglés confirmó la relación causal anticonceptivo-depresión neurótica, que pueden aliviarse por administración de piridoxina (25).

CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTICONCEPTIVOS

En opinión de la "Administración de Alimentos y Drogas" de los Estados Unidos de América, (25) los anticonceptivos orales son inocuos en la medida en que sus beneficios superen a sus riesgos. En la actualidad se consideran como *Contraindicaciones absolutas*:

1. Neoplasia estrógeno dependiente
2. Cáncer del seno.
3. Hepatopatía activa o crónica con disfunción hepática.
4. Antecedente de tromboflebitis enfermedad trombótica ACV.
5. Embarazo

Contraindicaciones relativas:

1. Antecedentes hiperlipidemia
2. Antecedentes de diabetes gestacional.
3. Anemia de células falciformes

4. Otoesclerosis agravada en las gestaciones.
5. Trastornos del metabolismo graso.
6. Desarrollo sexual incompleto (muy jóvenes).
7. Mayores de 35 años.
8. Hipertensas.
9. Disritmias cerebrales.

Anticonceptivos y Cáncer

En el Instituto Nacional de Salud de USA se llevó a cabo una conferencia y se dedujo que el peligro de cáncer mamario por el uso de anticonceptivos esteroides no se modificaba en comparación con las que no la usan.

Las píldoras combinadas con el componente de progestina parecen tener efecto protector contra el carcinoma endometrial. Se ha comprobado que las progestinas producen remisión del carcinoma metastásico del endometrio en 30 a 35% de las pacientes, con duración de seis años. El estudio prospectivo inglés de carcinoma in situ y displasia cervicales, no ha comprobado relación entre la frecuencia y el uso de anticonceptivos hormonales.

"La investigación actual no brinda datos de efecto carcinógeno alguno de los anticoncepcionales esteroides" (30).

EFFECTOS EN LA FECUNDIDAD

No hay pruebas de que los anticonceptivos orales en dosis adecuadas afecten la culminación satisfactoria de nuevos embarazos. No se apreció diferencia significativa en la aparición de anomalías congénitas en hijos de mujeres que ha-

bían ingerido anticonceptivos, en comparación con la población testigo (25).

En productos abortados por mujeres que se embarazaron después de suspender anticonceptivos orales en dosis altas, se ha advertido mayor frecuencia de anomalías cromosómicas, especialmente trisomías, que siempre fueron mortales. Sin embargo, no se han observado después de usar píldoras en bajas dosis (31).

ELECCION DEL ANTICONCEPTIVO

En realidad no es fácil obtener un anticonceptivo ideal. Los efectos de los esteroides sintéticos en los órganos que hacen de blanco y la inhibición de las hormonas ováricas endógenas muestran variaciones individuales.

Se puede determinar el equilibrio hormonal de una mujer por su historia clínica. Si es predominantemente estrógeno probablemente presente los siguientes síntomas:

- Irritabilidad
- Cansancio y tensión premenstruales.
- Cefalea
- Flujo mucoso
- Menstruación irregular y abundante

Si los efectos dominantes son los progestacionales habrá:

- Senos hipertróficos (?)
- Acné
- Cabellos grasosos
- Ciclos cortos
- Vagina seca y flujo premenstrual blanco.

La descripción de un embarazo anterior también proporcionará indicaciones de cómo responde a un nivel de progesterona (32).

Con el fin de facilitar la escogencia del anticonceptivo hormonal, Tenhaeff (33)

investigador germánico, hizo una clasificación somático-anamnésica de las mujeres en tres tipos:

1. Hiperestrogénicas (tipo femenino adiposo) 20%.
2. Normoestrogénicas (tipo femenino delgado) 60%.
3. Hipoestrogénicas (tipo viriloide) 20%.

Teniendo en cuenta esta clasificación las mujeres con niveles bajos de estrógenos responderán mejor a contraceptivos que tenga una mayor concentración de estrógenos.

Las fórmulas anticonceptivas que contienen solamente gestágenos tienen una mayor frecuencia de efectos metabólicos nocivos.

Con bases teóricas, las tabletas que contengan menos de 50 microgramos de estrógeno tendrían algunos beneficios, dado que la mayor parte de cambios metabólicos graves que acompañan el uso de los anticonceptivos se relacionan con el componente estrogénico.

Iniciación de Contraceptivos después de la Gestación

En una mujer que abortó un producto menor de doce semanas de gestación, hay que comenzar la administración de anticonceptivos después del aborto, para evitar la concepción con la primera ovulación.

En mujeres que dieron a luz después de 28 semanas de gestación y que no lactan, hay que comenzar la ingestión de la píldora por combinación dos semanas después del parto. Si el embarazo terminó entre 12 y 28 semanas se comenzará la administración de anticonceptivos una semana después. La causa del retardo en estos últimos casos es el mayor peligro de tromboembolía post-

parto, que puede incrementarse con ingestión de esteroides (34).

RECOMENDACIONES PARA LA INGESTION

Siendo los anticonceptivos sustancias muy activas y con riesgos que ya han sido plenamente mencionados es lógico pensar que su utilización debe ser iniciada con previo estudio médico.

El estado actual de la ciencia médica exige una serie de pautas que se deben tener en cuenta para la prescripción:

a — Antes del tratamiento:

1. Exclusión de las contraindicaciones por anamnesis y examen físico.
2. Exámen ginecológico completo, con citología.
3. Exploración rinuciosa de los senos.
4. Exclusión de trastornos del ciclo.
5. Evaluación de las cifras tensionales.

b — Durante el tratamiento:

1. Cada seis meses evaluación pélvica.
2. Examen de los senos
3. Búsqueda de (glicosuria).
4. Control de tensión arterial.
5. Control citológico.
6. Pruebas funcionales hepáticas si hay sospecha de disfunción.

EFICACIA

Según la información suministrada por R.J. Bear y colaboradores, las si-

guientes drogas pueden modificar la eficacia de los anticonceptivos hormonales:

Analgésicos: Furazona, fenacetina y petidina.

Antiflogísticos: Fenilbutazona y oxi-fenil butazona.

Anticonvulsionantes: Hidantoinas, fenobarbital, carbamezapina.

Antidepresores: imipramina, amitriptilina.

Antiinfecciosos: ampicilina, cloramfenicol, neomicina, nitrofurantoina, rifampicina, penicilina V y sulfametoxipiridazina.

Sedantes y tranquilizantes: clordiazepoxido, diazepam y meprobamato.

Antimigrañosos: Dihidroergotamina.

Hipoglicémicos: insulina.

VALORACION

Los anticonceptivos orales son los más aceptados entre todos los métodos de control de la natalidad y muchas mujeres los toman por la eficacia que ofrecen, no obstante los riesgos que ofrecen, no obstante los riesgos que implican.

Los anovulatorios orales constituyen generalmente la primera elección de una mujer joven, especialmente si sus relaciones sexuales tienen lugar sin matrimonio o si una pareja joven desea post-poner durante unos años la llegada de los hijos.

El estudio de Vessey y colaboradores (35) advirtió cifra de fracaso de la píldora combinada de 50 microgramos de solo 0.14 por 100 mujer-año. En cambio el índice de fracaso con otros métodos anticoncepcionales fue el siguiente:

1. Anticonceptivos con progestinas	3.0%	4. Preservativos	4.3 %
2. Diafragma	2.4%	5. Agentes espermaticidas	14.8 %
3. Dispositivo intrauterino	1.4 a 4.3%		

BIBLIOGRAFIA

1. J. ROCK, G. PINCUS y C.R. GARCIA. Synthetic progestin in the normal human menstrual cycle. *Recent. Prog. Horm. Res.* 13:323-346, 1957.
2. J.W. GOLDZIEHER, WEST J. SURG. *Obstet. Gynec.* 71. 1963.
3. GARCIA Conti Francisco. Usos ginecológicos de un nuevo progestágeno. Trabajo presentado en la VIII Reunión anual de la Sociedad Colombiana de Endocrinología. Manizales, noviembre de 1971.
4. GREENBLATT, R.B.: The use of newer progestational preparations in clinical practice. *Med. Clin. North. Am.* 587-1957.
5. OBER, W.B.: Classification of endometrial response to synthetic progestogen-estrogen compounds. *Fert. Steril.* 15: 143, 1964.
6. KISTNER, R.W.: *Gynecology. Principles and practice.* Year book medical publisher, Inc. Chicago. 586-1964.
7. KISTNER, R.W.: Progress in infertility eds. S.J. Behman and R.W. Kistner, J. and A. Churchill Ltda., London 1968.
8. GOLDZIEHER J.W.: The metabolism and effects of contraceptive steroids in primates. *Acta Endocrinol.* 71:389-1972.
9. STONE, M.L.: *Advanced Concepts on Contraception*, 169-1968.
10. EDGREN, R.A.: The biological effect of Norgestrel alone and in combination with ethynil estradiol *J. Reprod.* 13-1968.
11. DICZFALUSY E.: Contraceptive steroids and their mechanism of action. Nobel Symposium. 15-17. 1970.
12. KASTIN A.J.: Administration of LH-releasing hormone to selected subjects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 108: 177-1970.
13. MISHELL DR J.R.: Serum estradiol levels in women receiving combination oral contraceptive steroids. *Am. J. Obstet Gynecol* 114:923, 1972.
14. PORTER J.R.C.: Waifer S.R. Dispositivos intrauterinos: Perspectivas Actuales 15-1978.
15. E. JOHANNISSON, K.G. TILLINGER y E. DICZFALUSY, *Fert. Steril* 16-1963.
16. *Oral Contraceptives and Health.* The Royal College of General Practitioners New York. Pitman Publishing, 1974.
17. BOLDITCH I: Post contraceptive amenorrhea. *Obstet. Gynecol.* 39: 903. 1972.
18. SPELLACY W.N.: A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives. *Am. J. Obstet Gynecology* 104: 448. 1969.
19. SPELLACY W.N.: The effects of estrogens, progestogen, oral contraceptives, and intrauterine devices on fasting triglyceride and insulin levels. *Fertil Steril.* 24:178, 1973.
20. *Oral Contraceptives and Health.* The Royal College of General Practitioners. New York. Pitman Publishing, 1974.

21. MACDONALD, R.R.: Bases científicas de Obstetricia y Ginecología 376, 1975.
22. PETITTI D.B.: Use of oral contraceptives, cigarette smoking and risk of subarachnoid haemorrhage *Lancet*. 243, 1978.
23. VESSEY M.P. Postoperative thromboembolism and the use of oral contraceptives. *British Medical Journal*. 123, 1970.
24. BENNION L.J. Cols. Effects of oral contraceptives on the gallbladder bile of normal women. *M. Engl. J. Med.* 294, 1976.
25. G. PINCUS. El Control de la Fertilidad (Nueva York, 1965).
26. Oral Contraceptives and Health. Royal College of General Practitioners, New York, Pitman Publishing. 1974.
27. CRANE, M.G. Hipertensión Oral Contraceptive agents and conjugated estrogen. *American Journal of Internal Medicine*, 74, 1971.
28. PRENEN M.: Hormonal Contraceptives and dermatology. *Contracepción* 4:79, 1971.
29. KUDZMA D.J.: A metabolic balance study of the effects of oral steroid contraceptive on weight and body composition. *Contraception* 5:31, 1972
30. VESSEY M.P. A long-term follow-up study of women using different methods of contraception. An interim report. *Journal of Biosocial Science* 8, 373, 1976.
31. CARR, D.H. Chromosome studies in selected spontaneous abortions; conception after oral contraception. *Canadian Medical Association Journal* 103, 343-1970.
32. PEEL J. MALCOLM P. Técnicas del Control de la Natalidad. 135. 1972.
33. TENHAEFF; Praxis; XIII, 75, 1971.
34. VORHERR R.: Contraception after abortion and post partum. *Am J. Obstet Gynecol.* 117-1002, 1973.