

## MECANISMO DE ACCION Y EFECTOS PROLONGADOS DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES\*

*Dr. Jürgen Haller\*\**

Las primeras observaciones sobre la inhibición transitoria de la ovulación por medio de hormonas se remontan a Haberlandt, quien, en 1921, pudo ya demostrar que transplantando experimentalmente los ovarios de un animal grávido a otro sexualmente maduro de la misma especie se producía esterilidad en el organismo huésped durante un espacio de tiempo limitado. Este efecto se atribuyó al elevado contenido en hormona luteínica del ovario transplantado.

Numerosas observaciones clínicas realizadas por von Bickenbach y von Massenbach, entre otros, afianzaron en las décadas siguientes la hipótesis de que un tratamiento parenteral con progesterona inhibe la secreción de gonadotropinas e impide en esta forma la ovulación.

En los últimos años, y especialmente por parte de autores americanos, se ha intentado de manera sistemática encontrar la aplicación práctica de la inhibición hormonal de la ovulación con las indicaciones más variadas. Pincus pudo comprobar que para impedir la ovulación se precisa la administración oral diaria de 300 mgrs. de progesterona entre los días 5º al 25º del ciclo. Según Tyler, la cantidad de progesterona oral necesaria para inhibir la ovulación sería

de 750 a 1.000 mg. Pese a la administración de dosis tan elevadas, que entre otros inconvenientes significan una excesiva sobrecarga para la función desintegradora del hígado, se presentaron frecuentes hemorragias intercurrentes, que fueron el motivo de que la terapéutica oral con progesterona no pudiera ser aconsejada en la práctica para inhibir la ovulación.

Determinadas dosis de estrógenos y andrógenos se han mostrado igualmente capaces de inhibir la ovulación. En el caso de los estrógenos debe tener lugar, sin embargo, la administración simultánea y en forma por lo menos transitoria de gestágenos, ya que no están en condiciones de evitar con exactitud suficiente la aparición de una hemorragia intercurrente. El efecto colateral virilizante de los andrógenos impide el empleo en la práctica de estas substancias para inhibir la ovulación. Nuevos caminos pudieron ser recorridos solamente después de que, hace cerca de 10 años, se logró la obtención de esteroides sintéticos con marcado efec-

---

\* Conferencia dictada en el "Primer Centenario de la Universidad Nacional de Colombia".

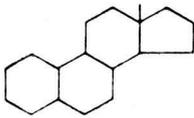
\*\* Jefe de Clínica de la Clínica Ginecológica de la Universidad de Göttingen.

to gestágeno que no son metabolizados en el hígado y pueden, por lo tanto, ser suministrados por vía oral.

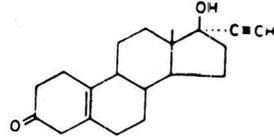
Los gestágenos sintéticos contenidos en los contraceptivos orales están registrados en el cuadro siguiente (Fig. N° 1).

## 1. Gestágenos

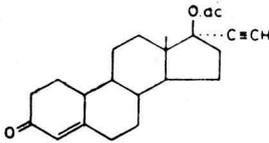
### a) Derivados del estrano o de la 19-nortestosterona



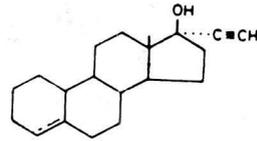
Estrano



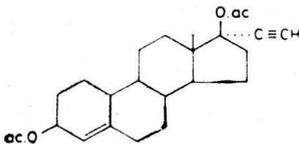
17α - etinil  $\Delta^{4-10}$  - estren - 17β - ol - 3 - ona  
*Noretinodrel*



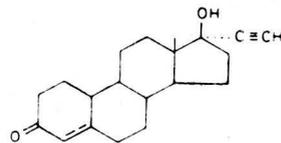
Diacetato de 17α-etinil- $\Delta^4$ -estren-3β,17β-diol  
*Diacetato de etinodiol*



17α - etinil -  $\Delta^{19}$  - estren - 17β - ol - 3 - ona  
17α-etinil - 19 - nortestosterona  
*Noretisterona, noretindrona*



17β acetato de 17α-etinil- $\Delta^4$ -estren-17β-ol-3-ona  
Acetato de 17α-etinil-19-nortestosterona  
*Acetato de noretisterona*



17α - etinil -  $\Delta^{19}$  - estren - 17β - ol  
*Linestrenol*

FIGURA N° 1

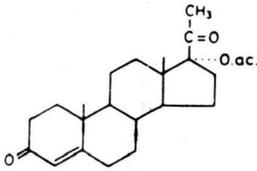
Se trata aquí de derivados del estrano y de la 19-nortestosterona, uno de los cuales, el Noretinodrel, está contenido en dosis de 10 a 2,5 mg. en el Enovid, Conovid y el Previson. Por traslado de una doble ligadura entre los carbonos 5 y 10 a los carbonos 4 y 5 se obtiene la 17 alfa-etinil-19-nor-testosterona, designada también como Noretindrona, Noretisterona o Anhidrohidroxinor - Progesterona, que se diferencia de la Testosterona por la falta del grupo

metilo en el carbono 19. Está contenida en dosis de 10 a 2 mg. en el Ortho-Novum y el Norinyl. Por esterificación de la Noretisterona en el grupo hidroxilo con el ácido acético se obtiene el acetato de 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, de efecto 3 a 5 veces más potente, y que, en dosis de 4 a 2,5 mg., constituye el componente gestágeno del Anovlar, el Gynovlar y el Etalontin. Si se suprime el grupo cetónico del carbono 3 de la Noretindrona se obtiene la 3-desoxi-17-

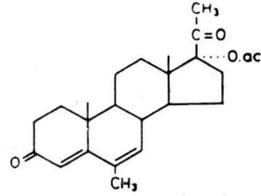
alfa-etinil-19-nor-testosterona, el Lynestrenol, que está contenido en dosis de 5 a 2,5 mg. en el Lyndiol y la Noraciclina. El diacetato de etinodiol es el componente gestágeno del Ovulen, en dosis de 1 mg.

El próximo cuadro (Fig. Nº 2) muestra los derivados del acetato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, de los cuales el acetato de Megestrol en dosis de 4 mg. está contenido en el Plavin y el Volidan; la Clormadinona

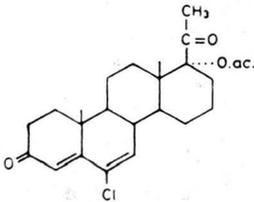
**b) Derivados del acetato de la 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona**



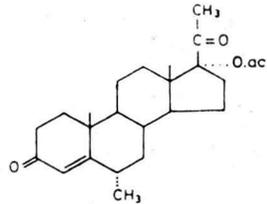
Acetato de la 17 $\alpha$  - hidroxiprogesterona



17 $\alpha$  - Acetoxy - 6 - metil -  $\Delta^4$  - progesterona  
*Acetato de megestrol*



17 $\alpha$  - acetoxy - 6 - clor -  $\Delta^4$  - progesterona  
*Clormadinona*



Acetato de la 6 $\alpha$  - metil - 17 $\alpha$  - hidroxiprogesterona  
*Acetato de medroxiprogesterona*

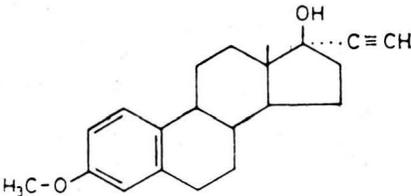
FIGURA Nº 2

se emplea en dosis diarias de 3 mg. como tableta de combinación en el Aconcen y, en la segunda fase como terapia secuencial en la Estirona. El acetato de Medroxiprogesterona está

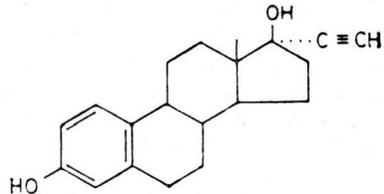
contenido en dosis de 10 a 5 mg. en el Cyclo-Farlutal y el Provest.

El cuadro siguiente (Fig. Nº 3) muestra las fórmulas de los dos es-

**Estrógenos**



3 - metiléter del 17 $\alpha$  - etinilestradiol  
*E.E.M.E.*



17 $\alpha$  - etinilestradiol  
*E.E.*

FIGURA Nº 3

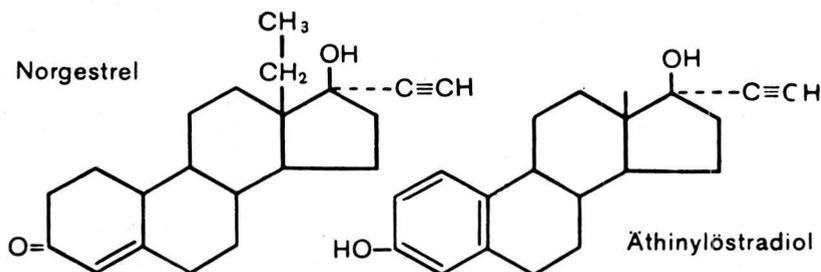


FIGURA Nº 4

trógenos contenidos en los preparados de combinación y secuenciales, el 17-alfa-etinilestradiol y su metil-éter, también llamado Mestranol. El más nuevo gestágeno de esta serie es la 18-metil-17-alfa-etinil-delta-4-estreno-17-beta-ol-3-ona, también llamada Norgestrel, obtenible en las dosis efectivas extremadamente bajas de 0,5 mg. y combinado con el etinilestradiol en el preparado denominado Eugynon (Fig. Nº 4).

### Modo de empleo

Los contraceptivos hormonales pueden ser empleados en diversas formas, así:

1. Como preparados de combinación, de los cuales se utiliza una tableta o gragea que contenga estrógeno y gestágeno entre los días 5 y 24 o 5 y 25 del ciclo. Al quinto día del ciclo se comienza la ingestión, coincidiendo el primer día del ciclo con la iniciación del sangrado menstrual. El último día del tratamiento es el día 24 del ciclo. La iniciación de la ingestión en el ciclo siguiente se orienta individualmente, según el comienzo de la hemorragia por disrupción de tipo menstrual. Al quinto día de esta hemorragia se comienza nuevamente la terapéutica. Si al sexto día de pausa terapéutica no se ha presentado aún la hemorragia, se co-

menzará entonces la ingestión de las tabletas en la tarde del sexto día.

Otra forma de aplicación, en la cual se toma diariamente una tableta durante tres semanas, del día 5º al 25º, luego se descansa una semana, e independientemente de la aparición de la hemorragia menstrual, se comienza nuevamente después de cuatro semanas con el segundo ciclo terapéutico. Se supone que este ritmo de 21—7—21 facilite a la paciente recordar las fechas del tratamiento prescrito. La seguridad del efecto inhibitorio de la ovulación o contraceptivo no aumenta ni disminuye en esta forma de aplicación.

Observando estrictamente este esquema caerá el comienzo de la terapia siempre en el mismo día de la semana.

### 2. Terapéutica secuencial

Otra modificación de la contracepción oral está representada por la terapia bifásica, cuyo principio en rapia bifásica, cuyo principal, en comparación con el esquema de Pincus, se muestra en el cuadro siguiente (Fig. Nº 5). El esquema del medio representa el esquema terapéutico del tratamiento cíclico de Pincus, es decir la terapia del 5º hasta el 24º o 25º día del ciclo. En la gráfica

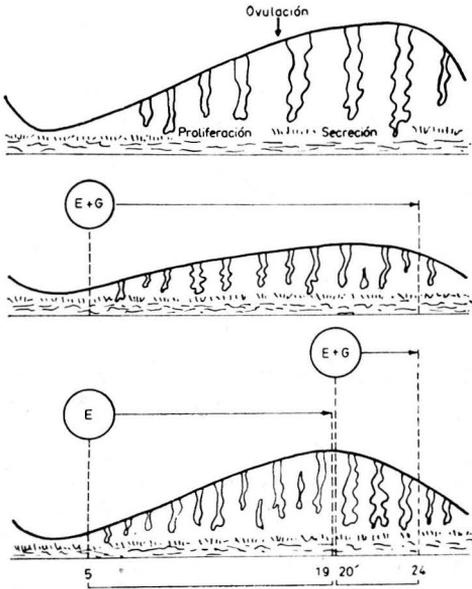


FIGURA Nº 5

inferior se contrapone la terapéutica bifásica en la cual durante 15 días, es decir, del 5º hasta el 19º día del ciclo, inclusive, se tomará únicamente una tableta de estrógeno para inhibir la ovulación, continuando durante los cinco días siguientes, es decir, del 20º al 24º día, con una tableta combinada de estrógeno y gestágeno. La inhibición de la ovulación es producida aquí solamente por el estrógeno, el cual deberá tener desde luego una dosificación correspondientemente mayor.

### 3. Suplemento luteal

Ultimamente han sido empleadas pequeñas dosis de gestágenos en forma cíclica o continuada, sin agregado estrogénico, método que ha sido denominado "luteal supplementation". En él, tanto la ovulación como el ritmo menstrual permanecen inalterados. El efecto anticoncepcional

se aclara por cambios en el moco cervical. El empleo de este método proporciona, sin embargo, una seguridad menor que con los preparados de combinación, razón por la cual este sistema no se ha impuesto aún en Europa.

### 4. Otras posibilidades

Existen en la actualidad otras posibilidades de empleo de contraceptivos hormonales que, por encontrarse aún en etapa experimental, deben ser mencionadas al margen únicamente. Así, con una inyección única de una determinada combinación hormonal al 8º día del ciclo, es posible inhibir la ovulación, sin que la siguiente hemorragia por disrupción de tipo menstrual sea alterada en forma marcada. Las inyecciones depot de gestágenos y estrógenos pueden ejercer un efecto anovulatorio y, por lo tanto anticonceptivo, por seis y más meses. La dosificación de los estrógenos y los gestágenos en estos preparados es sin embargo extraordinariamente difícil, de tal manera que este sistema de tratamiento no se ha podido hacer rutinario.

En experimentación se encuentra también la implantación subcutánea de cristales, con la cual es desde luego muy difícil lograr una exacta absorción controlada de las hormonas; por otra parte, ha sido logrado en ratas inyectar pequeñas cápsulas plásticas de silicón a través de una aguja en los tejidos con lo cual las hormonas se absorben en microdosis por la pared de la cápsula. Las experiencias parecen indicar que, según la inyección o dosis inicial se puede obtener un efecto anticoncepcional de 1, 2, 5 o aún hasta 20 años. No se ha establecido, sin embargo, si estos implantes pueden tener una acción perjudicial en el hombre des-

pués de un tiempo largo de aplicación.

**Mecanismo de acción**

Nuestros conocimientos sobre los mecanismos de acción de los contraceptivos orales son aún incompletos. La comprensión del mecanismo de acción de estos esteroides se ve aún más complicada por los siguientes factores:

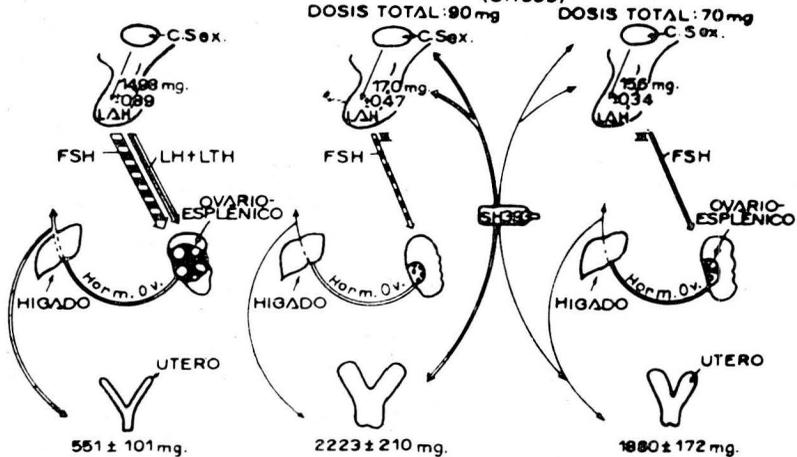
1. Dificultad de hacer dosificaciones exactas de FSH y LH por medio de métodos específicos diferenciadores.
2. Diferentes esteroides, contenidos en los diferentes preparados, pueden desarrollar un efecto diferente.
3. Diferentes dosificaciones de un mismo esteroide o combinaciones de esteroides pueden tener diferentes puntos de ataque; una dosificación mayor puede inhibir la ovulación

mientras que una menor puede no tener este efecto no dejando, sin embargo, de influir marcadamente sobre otros órganos.

4. Pueden existir diferentes umbrales individuales de reacción y diferente producción endógena hormonal en la paciente en tratamiento.

5. La experimentación animal no puede trasladarse sin más ni más al hombre. Investigaciones personales con el test planimétrico del ovario esplénico del cobayo indican una inhibición de la secreción y/o producción de las hormonas gonadotropas, especialmente del LH, pero también del FSH a nivel del hipotálamo y/o hipófisis cuando se emplean dosificaciones mayores de acetato de Noretisterona o enantato de Noretisterona. El cuadro siguiente (Fig. N° 6) muestra en un diagrama cómo el injerto de ovario implantado en el ba-

TESTIGOS NO TRATADOS    TRATAMIENTO CON ENANTATO DE 17 $\alpha$ -ETINIL-19-NORTESTOSTERONA (SH393)



SUPERFICIE FOLICULAR QUISTIFICADA PROMEDIA	458 UN	169 UN	182 UN	1 UN
SUPERFICIE FOLICULAR HEMORRAGICA MAXIMA	239 UN	4,5 UN ~ 174 UN	0 UN	= 1 UNIDAD NONIO
SUPERFICIE LUTEINIZADA	209 UN	0 UN	0 UN	= 9765 <sub>4</sub> ²

FIGURA N° 6

zo del cobayo se vasculariza y produce hormonas que van a ser transportadas a través de la circulación porta del hígado. Allí son inactivadas las hormonas. El lóbulo anterior de la hipófisis y los centros hipotalámicos, sin freno, liberan mayores cantidades de hormonas gonadotropas que van a estimular en tal forma al ovario implantado en el bazo, que se hipertrofia.

Cuando se emplea enantato de Noretisterona, como está representado en el esquema derecho del diagrama, se evita la hipertrofia del ovario esplénico y no se puede observar la formación de cuerpo amarillo. El LH está completamente inhibido y la liberación de FSH se suprime parcialmente.

Investigaciones clínicas en pacientes describen una disminución de las gonadotropinas totales, medidas por medio del test del útero de ratón, bajo terapia con Noretisterona, Noretindrona, Noretinodrel, Lynestrenol y Etinilestradiol, lo cual indica que la ovulación puede ser suprimida a través de una inhibición de las gonadotropinas. Nuevos hallazgos de Stephens y Vorys muestran que, en pacientes bajo terapia con combinaciones hormonales, el pico ovulatorio intermenstrual del LH es suprimido, mientras que los picos de FSH que se presentan al comienzo y al final del ciclo no se ven alterados.

Además de esta inhibición central de las gonadotropinas se discute también una acción directa sobre el ovario. Lunsfeldt trató mujeres con amenorrea secundaria simultáneamente con acetato de medroxiprogesterona y gonadotropinas. Este autor pudo establecer que la reacción ovárica a las gonadotropinas humanas exógenas podía ser suprimida



FIGURA Nº 7 - Tinción de glucógeno. Endometrio de las Figs. 28 y 29. Material con glucógeno claramente positivo en las vacuolas retronucleares y en la luz glandular, como podría esperarse en un ciclo normal a partir del 15º o 16º día; como consecuencia de la temprana aplicación del efecto gestágeno exógeno, se encuentra ya glucógeno el 10º día de tratamiento.

por la administración simultánea de gestágenos. Esto indica que, en este experimento, el ovario fué hecho invulnerable a las gonadotropinas por medio de los gestágenos. Es por lo tanto perfectamente posible que, con los preparados de combinación, tenga lugar en el ovario un efecto sobre el sistema de fermentos.

Ha podido observarse también una influencia sobre el endometrio, el cual se transforma en forma atípica; en efecto, la regresión de las glándulas y el desarrollo del estroma observados en el curso del ciclo terapéutico, parecen poco propicios para una nidación.

La Figura Nº 7 muestra una glándula de una biopsia endometrial al 10º día del ciclo, es decir al 5º día de tratamiento con 4 mg. diarios de acetato de Noretisterona y 0,05 mg. de etinilestradiol. Se encuentra ya material glucógeno positivo en las vacuolas retronucleares y en la luz.

La Figura Nº 8 muestra una biopsia endometrial al día 18º del ciclo bajo terapia con Anovlar. El estroma

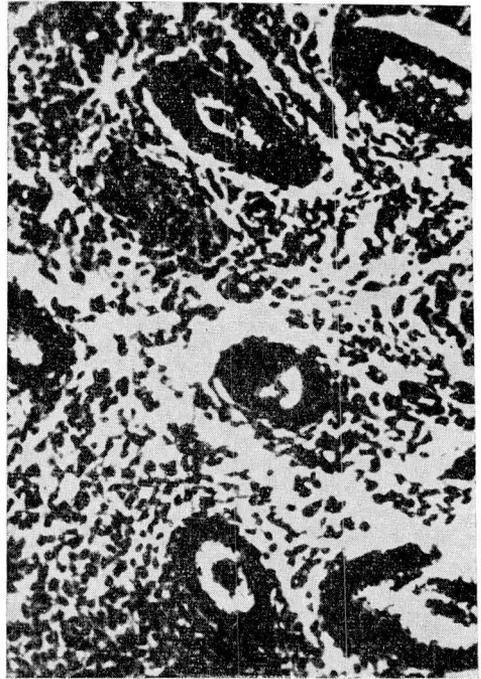


**FIGURA Nº 8** - H. E. Primer ciclo de tratamiento con Anovlar. Biopsia tomada el 18º día del ciclo. Las células del estroma son pequeñas y están separadas por edema pronunciado. Capilares amplios. Impresión de rigidez en las luces glandulares, recubiertas por epitelio bajo de una sola fila. En la luz de las glándulas solo hay restos de secreción.

aparece edematoso, indicando una marcada regresión de las glándulas, las cuales poseen escasa actividad secretoria.

La Figura Nº 9 muestra un endometrio al día 26º del ciclo, dos días después de finalizar el tratamiento con Anovlar. Las glándulas son delgadas y el epitelio presenta solo ligera tendencia a la proliferación. En la luz hay solo escasa secreción.

Como cuarto mecanismo de acción se discutió también la influencia sobre el moco cervical, cuya filancia disminuye bajo la terapéutica con progestágenos, lo cual lo hace me-



**FIGURA Nº 9**

nos permeable a los espermatozoides. Este factor cervical representa el principal para la acción contraceptiva de la terapéutica con dosis mínimas de progestágenos, como se emplean en la "luteal supplementation".

He tratado de resumir en forma sistemática en un cuadro los diferentes mecanismos de acción de las diversas formas de aplicación de los contraceptivos orales (Cuadro Nº 1). En los preparados de combinación, que contienen gestágenos y dosis medianas de estrógenos, encontramos a la vez una inhibición de las gonadotropinas, especialmente del LH, posiblemente una influencia sobre el sistema enzimático del ovario, una influencia sobre el endometrio y un factor cervical. Es dudoso que la motilidad tubaria se vea influida también. Los preparados de combi-

Probable mecanismo de los anticonceptivos orales

Composición	Preparados combinados		secuenciales		gestágenos puros	
	gestágeno y estrógeno en dosis media	gestágeno y estrógeno en dosis alta	estrógeno en dosis alta	estrógeno y gestágeno	gestágeno en dosis bajas ("luteal supplementation")	
Días del ciclo	5 - 24 5 - 25 5 - 26	5 - 24 5 - 25	5 - 19 y 5 - 20 y 5 - 14 y	20 - 24 21 - 25 15 - 25	5 - 24	continua- mente
Inhibición gonadotropa	LH	LH (y FSH ?)	FSH ( y LH ?)		Ø o irregular	Ø o irregular
Influencia sobre el sistema enzimático del ovario	posible	posible	?		?	?
Factor endometrial	++	++	?		?	+
Factor cervical	++	++	Ø		++	++
Metilidad tubárica	?	?	?		?	?

CUADRO Nº 1

nación con dosis altas de estrógenos inhiben, fuera del LH, posiblemente también el FSH. Los preparados secuenciales, con sus dosis altas de estrógenos, influyen especialmente sobre el FSH; sobre el LH probablemente no. Es dudoso que tengan una influencia sobre el ovario y un factor endometrial, con lo cual podría afirmarse con seguridad que el factor cervical queda suprimido. Los preparados gestágenos puros, que se emplean como "luteal supplementation", ejercen su efecto contraceptivo posible y principalmente a través del factor cervical. En general la ovulación no se suprime y el endometrio se altera apreciablemente solo en aplicaciones continuadas.

Los efectos prolongados de los contraceptivos orales merecen especial interés. El empleo de estas com-

binaciones hormonales solo tiene lugar, sin embargo, en el tratamiento de mujeres sanas, en las cuales debe ser establecido con seguridad, que no hay presentes efectos secundarios perjudiciales.

### Reversibilidad del efecto contraceptivo

La reversibilidad de la inhibición de la ovulación inducida con gestágenos debe ser naturalmente una exigencia, ya que la mayor parte de las mujeres en tratamiento solo desean una contracepción temporal, debiendo establecerse con seguridad que el árbol endocrino permanece inalterado.

A base de grandes estadísticas se pudo comprobar claramente que después de suspender los tratamientos con anticoncepcionales orales la fer-

tilidad no disminuye, sino que según algunas estadísticas se puede esperar hasta un aumento de fertilidad.

En estudios propios por medio de la determinación de las hormonas eliminadas en la orina a continuación del tratamiento de larga duración con anticonceptivos orales hemos determinado el tiempo de la reanudación de la primera ovulación.

Un ejemplo se resume en la siguiente figura (Fig. N° 10).

Se trata aquí de una paciente en el 13° ciclo de tratamiento con 4 mg. diarios de acetato de Noretisterona y 0,05 mg. de etinilestradiol entre el 5° hasta el 24° día del ciclo y en el primer ciclo sin tratamiento.

Se tomó la temperatura basal, se determinó la eliminación total de es-

trógenos (método de Ittrich), la eliminación de Pregnan diol según Klopfer, los 17 cetoesteroides e hidrocorticoides con el método de Norymberski y Vestergaard en la orina de veinticuatro horas. La duración del ciclo durante el tratamiento fué de veintisiete días, la duración del primer ciclo después del tratamiento fué de treinta y cuatro días. El ascenso de la temperatura basal se muestra algo atrasado durante el primer ciclo sin medicación, pero está perfectamente presente el 22° día del ciclo, a continuación se elevan también los valores de la curva de eliminación de pregnandi ol, marcadamente bajos en los ciclos anteriores, lo que indica la reanudación de la ovulación después de 13 ciclos de tratamiento anterior. Los hidrocorticoides y 17-cetocorticoides no

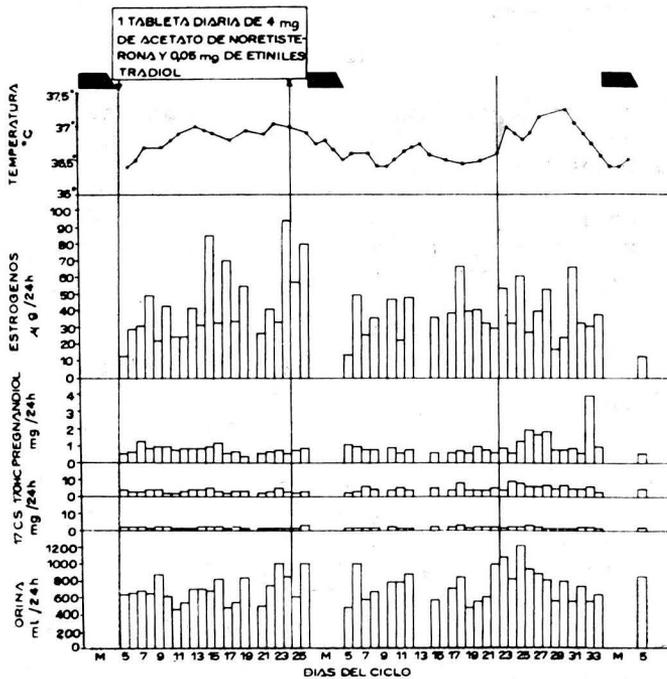


FIGURA N° 10

mostraron cambios patológicos en esta paciente ni tampoco en todas las demás mujeres examinadas por nosotros, sin embargo oscilan entre los límites mínimos de la normalidad fisiológica. Con ello no se llega a la conclusión de un daño suprarrenal sino se debe atribuir al aumento de las proteínas plasmáticas ligadas al Cortisol, lo que ha sido también encontrado por otros autores. Por medio de los estrógenos administrados se aumenta la capacidad de la fracción ligada del Cortisol a las proteínas séricas. Según estudios de García y Pincus se conserva también la capacidad de las glándulas suprarrenales de reaccionar a los estímulos de ACTH. (Hormona adrenocorticotropa).

Otro problema significa la pregunta, si por medio del tratamiento con anticoncepcionales orales aumenta el riesgo de trombosis y por consiguiente una eventual presentación de embolía pulmonar consecutiva. En los últimos años, observaciones aisladas de vez en cuando dieron lugar a preocupaciones en este sentido. Basándose en estudios estadísticos, realizados en Europa y en Norteamérica no proporcionaron datos de un aumento del riesgo de la tromboflebitis. Estas son las conclusiones del "British Council of Drugs" y de la "Food and Drug Administration" de Norteamérica.

Un grupo de especialistas de la Organización Mundial de Salud confirmó luego en 1966 que según los resultados hasta ahora conocidos, el riesgo de presentación de tromboflebitis no es mayor al que produciría un nuevo embarazo.

En estudios personales hemos investigado en mujeres con ciclos anovulatorios la influencia de los anti-

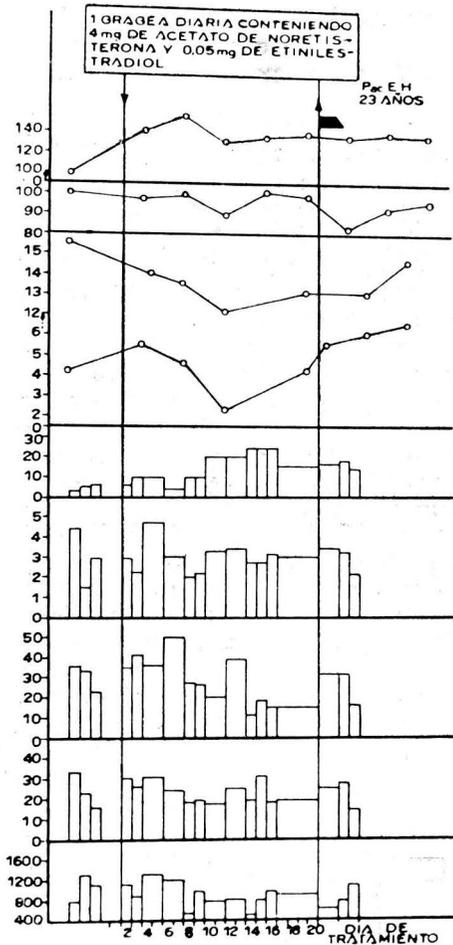


FIGURA N° 11 - Tiempo de calcificación, tiempo de reacción (tiempo -r) y tiempo de formación del coágulo (tiempo -k) en el trombelastograma, junto a eliminación urinaria de estrógenos totales, pregnandioli, esteroides 17-cetógenos y 17-cetosteroides determinada en la orina de veinticuatro horas, así como cantidad de orina eliminada diariamente, antes, durante y después del tratamiento con Anovlar en una paciente de veintitrés años con hipomenorrea existente desde hace tres años. Hace tres años tuvo su último parto y desde entonces ha engordado unos 10 kg. La temperatura basal presentaba un curso monofásico con anterioridad al tratamiento. Inmediatamente después de suspender la terapéutica se inició una hemorragia por privación que se mantuvo durante tres días.

concepcionales orales sobre el sistema de coagulación con determinación simultánea de la eliminación hormonal en la orina.

La anterior figura (Fig. N° 11) representa una paciente afectada de una amenorrea secundaria de medio año, tratada durante veinte días con 4 mg. de Acetato de Noretisterona y 0,05 mg. de Etinilestradiol. El tiempo de calcificación y de protrombina oscilan entre los límites fisiológicos de variabilidad. El tiempo de reacción (tiempo-r) y tiempo de formación del coágulo (tiempo-k) en el trombelastograma muestran durante los primeros 8 a 10 días del tratamiento hormonal una tendencia hacia una mayor actividad del sistema de coagulación con valores descendientes, mientras que al terminar el tratamiento puede reconocerse una elevación de los tiempos como expresión de una fibrinólisis de grado medio. Cambios en la eliminación hormonal

no demostraron sin embargo la existencia de una relación con las alteraciones del quimismo sanguíneo.

Con otros estudios de Ludwic y Brehm se llegó a la opinión que se mantiene actualmente, que las modificaciones en el mecanismo de coagulación que tienden a favorecer la hipercoagulabilidad durante el tratamiento con asociaciones ovulostáticas estrógeno-gestágenas, quedan compensadas por el aumento de la actividad fibrinolítica y por algunas particularidades circulatorias; ni de éstos ni de otros estudios semejantes resultan datos que hablen a favor de un aumento en el riesgo de padecer tromboflebitis.

Nosotros consideramos que el problema no está todavía definitivamente aclarado y creemos conveniente excluir del tratamiento a las mujeres con una anamnesis con existencia de tromboflebitis o embolías en embarazos anteriores.

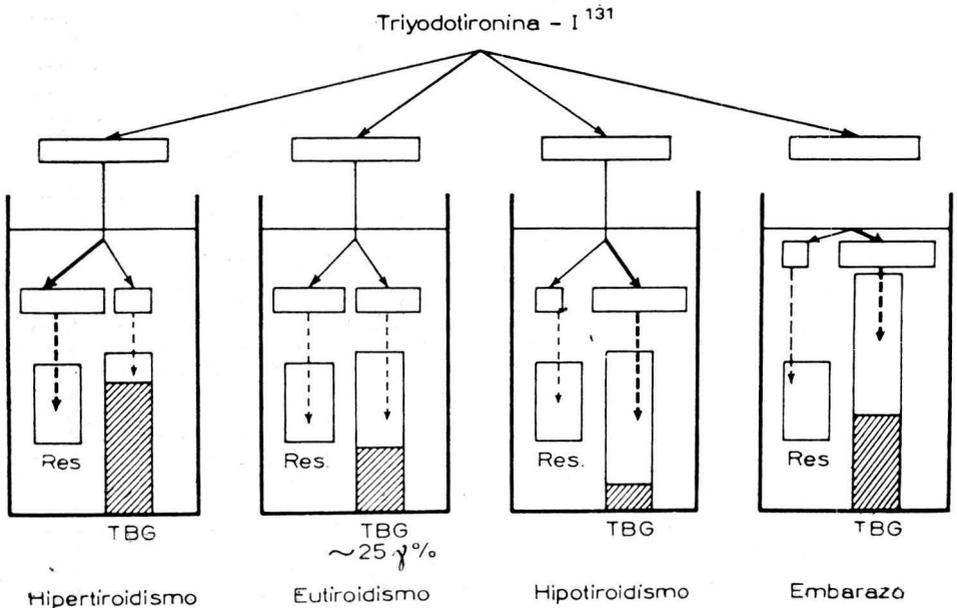


FIGURA N° 12

### **Función tiroidea**

La función tiroidea también fué estudiada sistemáticamente durante el tratamiento de larga duración con anticoncepcionales orales. Se encontraron durante el tratamiento un aumento del yodo proteico, así como del yodo total en sangre parecido al que existe durante el embarazo. Estas modificaciones, probablemente inducidas por el estrógeno, son reversibles al terminar el tratamiento.

En estudios personales hemos examinado un parámetro de la función tiroidea con el test de la resina para determinar el depósito de triyodotironina Yodo 1-131, una modificación de la prueba de depósito de triyodotironina en los eritrocitos, introducida por Hamolski y colaboradores en 1957 bajo el tratamiento con anticonceptivos orales.

La Figura Nº 12 muestra esquemáticamente el principio de la prueba de la captación por la resina: La triyodotironina marcada se agrega a una muestra de sangre completa. La sangre contiene una determinada cantidad de globulina fijadora de tiroxina (TBG Thyroxine binding globulin). Esta globulina sirve como proteína portadora específica de la tiroxina segregada por el tiroides. La capacidad máxima de fijación de la globulina fijadora de tiroxina oscila entre el 17 y el 30 gamas por 100. En el hipotiroidismo, con niveles bajos de tiroxina, la fracción de la capacidad de fijación bloqueada, representada en el dibujo en rayado, es relativamente pequeña, mientras en el hipertiroidismo la equivalencia de fijación, correspondiente a niveles altos de tiroxina, se encuentra ampliamente bloqueada. La triyodotironina agregada, en situaciones de hipertiroidismo, se une, por tanto, en pequeña cuantía a la globulina fijadora de tiroxina, y

pasa en gran cantidad del plasma a En el hipotiroidismo, por lo contrario, una fracción grande de la triyodotironina se une a la proteína, y la captación por la resina de intercambio Amberlite es pequeña. En la gestación se encuentra elevada en el suero la cuantía de la globulina fijadora de tiroxina, y también está aumentada la capacidad de fijación de esta fracción globulínica. Por ello, las cantidades elevadas de tiroxina, que a consecuencia del aumento de la función tiroidea existen durante la gestación, se fijan en una cuantía mayor que en el eutiroidismo a las globulinas. El yodo hormonal fijado a la albúmina, el PBJ, está por consiguiente aumentado en un 3 al 8% encima de su valor normal, como se puede apreciar en las partes rayadas de la columna correspondiente en la Figura Nº 18. Pese a ello, sigue quedando disponible una capacidad de fijación mayor que en el eutiroidismo, por lo que una fracción considerable de la triyodotironina agregada al suero queda fijada a la globulina y, en la resina aislada, solo pueden comprobarse cantidades tan pequeñas como las que en líneas generales encontramos en el hipotiroidismo.

Durante un tratamiento con ovulostáticos encontramos condiciones parecidas a la gestación.

La siguiente figura (Nº 13) muestra los resultados de la prueba de la resina para determinar el depósito de triyodotironina - I-Yodo-131 con diferentes asociaciones ovulostáticas usadas por nosotros (Anovlar, Aconcen, Eugynon, Etalontín, Lyndiol y Ovulen).

Las dos líneas horizontales reproducen la amplitud de oscilación de los valores encontrados con anterioridad al tratamiento. En la ordenada se reproduce el depósito de triyodo-

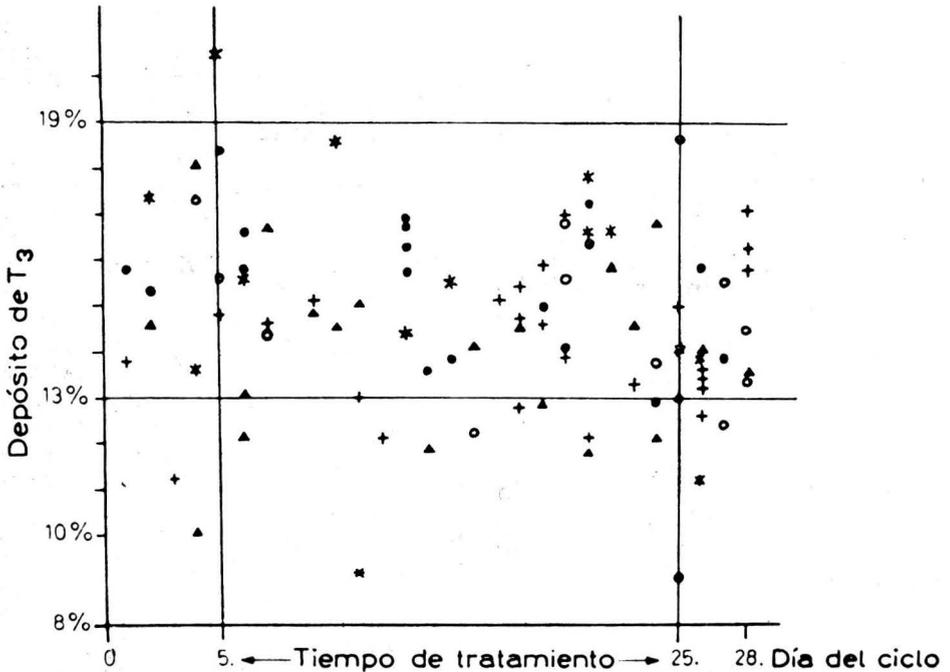


FIGURA Nº 13

tironina, en la abscisa el tiempo de la toma de sangre en relación al ciclo menstrual.

Bajo el tratamiento se aprecia una tendencia no propiamente significativa a la disminución de las cifras de depósito de triyodotironina por la resina, que equivale a las modificaciones cualitativas existentes en la gestación, pero de ninguna manera sugiere una importancia patológica. En la próxima figura (Fig. Nº 14) se observa que no existe ninguna relación de las pruebas señaladas con la duración del tratamiento aún en tratamientos muy prolongados.

#### Influencia del metabolismo de los hidratos de carbono

En algunas ocasiones se han observado desviaciones en el metabolismo

del azúcar en pacientes diabéticas conocidas, bajo el tratamiento con anticonceptivos orales. Como explicación se discutió un efecto anabólico, la inducción de apetito aumentado y a continuación una sobrealimentación o también un trastorno en la adaptación dietética por una nutrición modificada a consecuencia de irregularidades gastrointestinales secundarias como es la náusea. Estudios realizados por Szontagh hablan en favor de una glicosuria renal en casos de aumento ocasional de la eliminación de azúcar por la orina, producida por el umbral de eliminación disminuído para el azúcar durante tales tratamientos.

Pacientes diabéticas necesitan pues un cuidado médico especial durante el tratamiento.

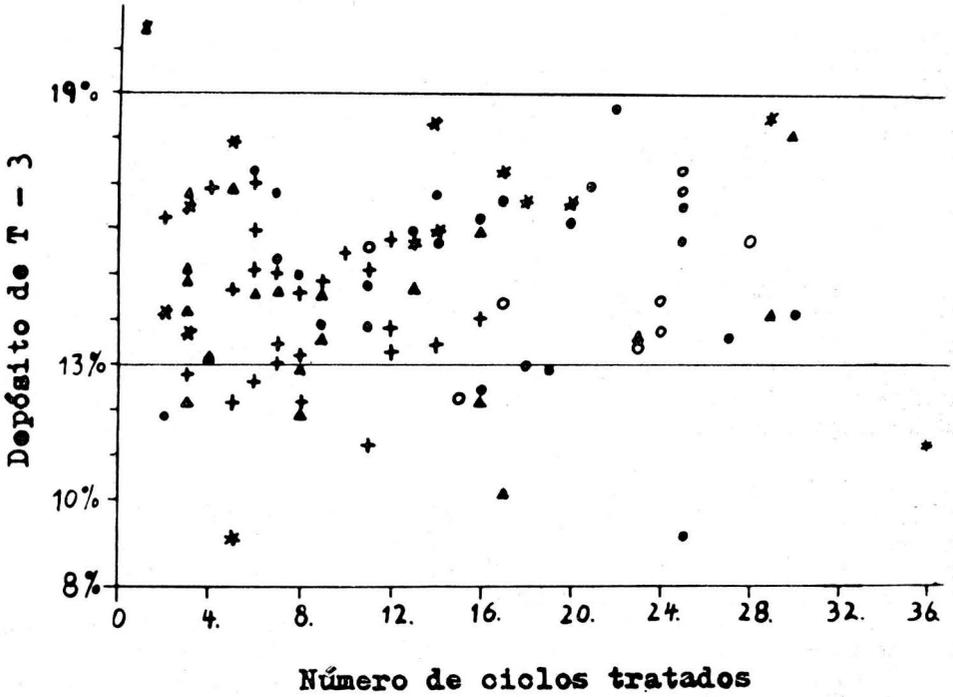
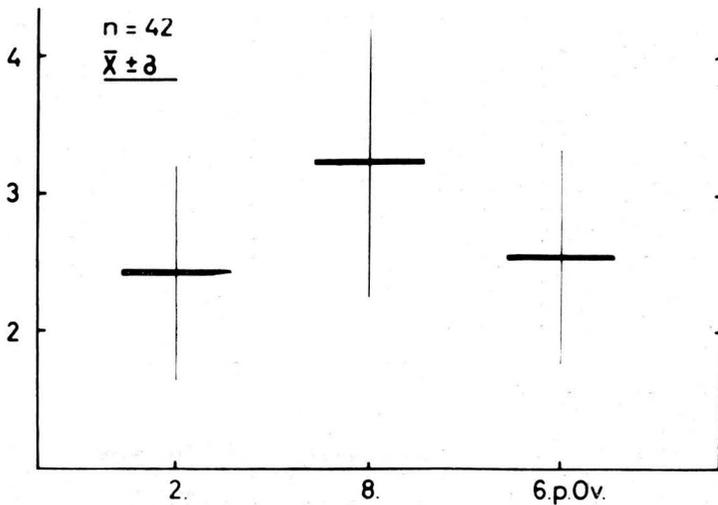


FIGURA Nº 14

$K_G \times 10^2$  Test de tolerancia iv.a la glucosa durante un ciclo menstrual normal



Día del ciclo

FIGURA Nº 15

Estudios de Gershberg en mujeres sanas en tratamiento con Noretinodrel indicaron, que la tolerancia oral a la glucosa pudo ser disminuída. Spellacy comparó la tolerancia a la glucosa oral con la intravenosa y encontró que con la prueba de tolerancia intravenosa no se lograron obtener modificaciones en la situación metabólica de la diabetes y que aún la disminución de la tolerancia oral a la glucosa encontrada por él, refleja probablemente nada más sino una resorción alterada del azúcar en el tracto gastrointestinal.

Greutzfeld y colaboradores en Gotinga examinaron sistemáticamente el metabolismo de los hidratos de carbono en personas voluntarias y también en nuestras pacientes bajo tratamiento de larga duración con anticonceptivos orales. Una vez se encontró en mujeres con ciclo anovulatorio (Fig. N° 15) una desviación de la prueba intravenosa de la tole-

rancia a la glucosa en el ciclo menstrual normal, dependiente del ciclo. Se calculó la constante de asimilación en el segundo día del ciclo (= en la época de la menstruación), el octavo día del ciclo durante el ascenso de los estrógenos y el sexto día después de la ovulación. Un aumento de esta constante indica una aceleración de la asimilación de la glucosa. Los valores medios con la desviación "standard" para la constante de asimilación resultan en un aumento de la asimilación de glucosa durante la fase estrogénica del ciclo. Estas alteraciones tienen que tomarse en cuenta también en un tratamiento con anticonceptivos orales. La próxima figura (Fig. N° 16) muestra los resultados de la prueba intravenosa de la tolerancia a la glucosa según Conard, en los cuales la constante de asimilación en el primer ciclo sin tratamiento indica nuevamente un aumento de la asimilación de glucosa durante la fase estrogénica. En el se-

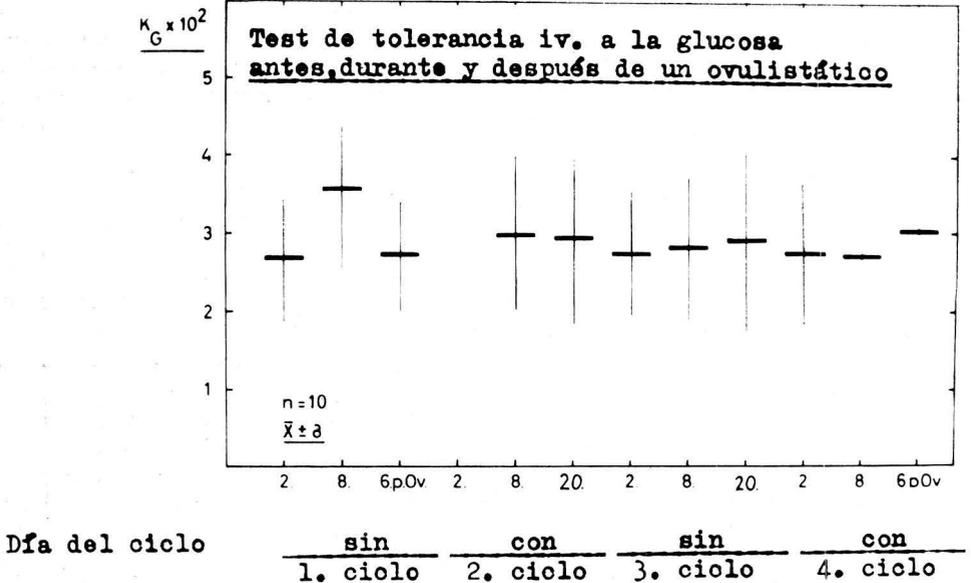
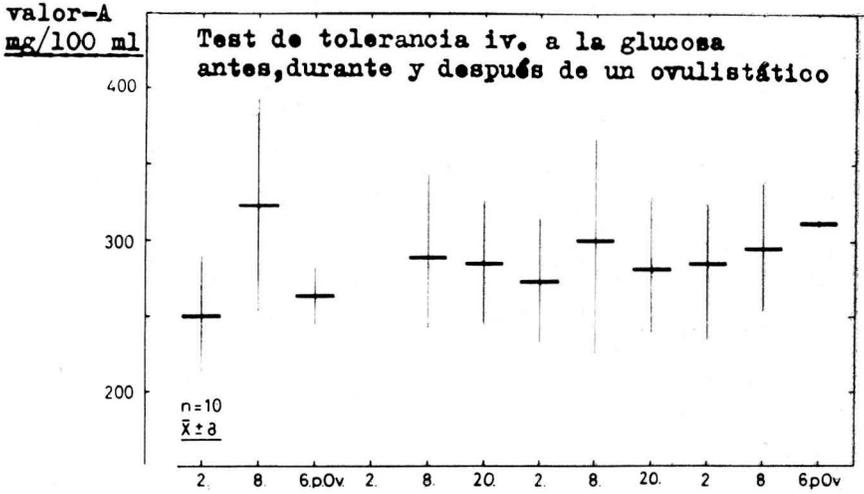


FIGURA N° 16



Día del ciclo	<u>sin</u>	<u>con</u>	<u>sin</u>	<u>con</u>
	1. ciclo	2. ciclo	3. ciclo	4. ciclo

FIGURA Nº 17

gundo y en el tercer ciclo se trataron las voluntarias con Anovlar desde el quinto hasta el vigésimo cuarto día del ciclo. El cuarto ciclo fué sin tratamiento. Los valores medios de la asimilación de glucosa con la desviación "standard" indican, que con la administración de Anovlar no se deja más demostrar la aceleración de la primera fase, encontrada en el ciclo fisiológico.

Sin embargo no aparecen valores patológicos de ninguna clase. La figura siguiente (Fig. Nº 17) muestra los valores medios del llamado valor A con la desviación "standard" en los cuatro ciclos estudiados. El valor A calculado, indica según Conard el volumen de distribución de la glucosa inyectada y con ello el grado de hidratación de la paciente. Un valor A bajo demuestra una hidratación elevada. En un ciclo ovulatorio encontramos un valor -A aumentado, y

por consiguiente una menor hidratación en la fase estrogénica. En los dos ciclos con un ovulostático, no se observa más el valor -A aumentado, fenómeno típico para la fase estrogénica, lo que demuestra la acción de retener líquidos con tratamientos con asociaciones hormonales.

La siguiente figura (Fig. Nº 18) muestra en las mismas personas voluntarias los valores de glucosa en ayunas, que durante el tratamiento aparecen ligeramente aumentados, no en forma patológica.

Luego se estudió la prueba de tolerancia intravenosa en 38 pacientes, tratadas con diferentes ovulostáticos durante medio año hasta 4 años (Fig. Nº 19). La glucosa en ayunas, la constante de asimilación ni tampoco el valor -A dieron alteraciones patológicas, que dejarían reconocer la presentación de un metabolismo diabético.

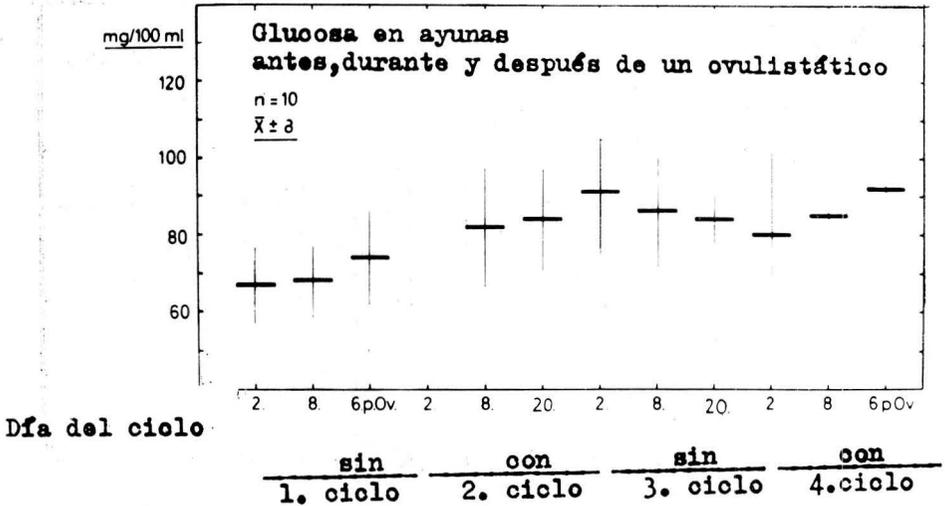


FIGURA Nº 18

Vale la pena mencionar aquí que Spellacy encontró también un aumento de los niveles de la insulina en plasma con tratamientos con Enovid.

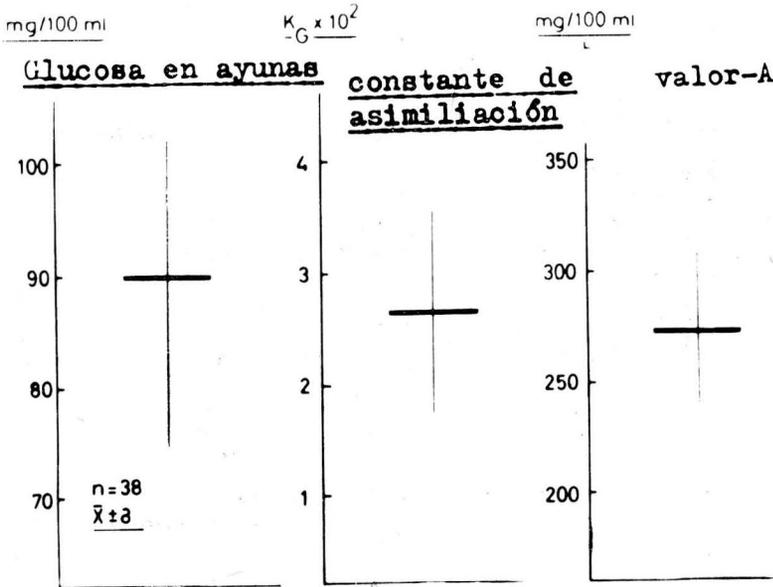
Se mencionaron diferentes explicaciones para las modificaciones del metabolismo hidrocarbonado durante tratamientos con contraceptivos orales: primero es posible, que el componente estrogénico estimule los islotes del páncreas, lo que explicaría los valores aumentados de la insulina plasmática. Por otra parte puede ser que los estrógenos aumenten la fijación plasma-proteica de la insulina, reduciendo la parte proporcional de la insulina circulante biológicamente activa. Finalmente se discutió, si las asociaciones hormonales son capaces de estimular ACTH y aumentando así indirectamente la producción de cortico-esteroides diabetógenos. Lo último es poco probable, porque según Peterson y otros investigadores se encontró la eliminación de esteroides cetógenos y de los 17-ceto-esteroides normales aún en mujeres

con la prueba oral de tolerancia a la glucosa disminuída. En resumen se deja constar, que los resultados hasta ahora encontrados anunciando en parte contradictorios no dan motivo a una acción diabetógena de los ovulísticos.

#### Riesgo de aparición de cáncer

En el estado actual de nuestros conocimientos no se puede hablar de que el tratamiento con ovulísticos aumente la aparición de un carcinoma. Se comunicaron casos por Guhr, que demostraron un aumento de atipias epiteliales hasta llegar a carcinomas "in situ" con tratamientos de anticonceptivos orales.

Estos hallazgos sin embargo son comparables con cambios durante la gestación y fueron controlados cuidadosamente por Ayre y Tietze por medio de exploraciones colposcópicas e histológicas. Se dejan comparar con los resultados publicados por Hamperl, Kaufmann, y Ober en 1954,



**Test de tolerancia iv. día 17-25 del ciclo durante la toma de un ovulistático**

FIGURA Nº 19

que examinaron histológicamente biopsias tomadas de la unión escamocolumnar del cuello uterino, procedentes de 227 embarazadas. En el 2,5 por 100 de estas mujeres, que carecían de toda sintomatología sospechosa, se encontraron carcinomas "in situ" o microcarcinomas. Estas modificaciones regresaron espontáneamente. Los gestágenos contenidos en los contraceptivos orales ejercen hasta un efecto inhibitor de las mitosis, como se desprende de la próxima figura (Fig. Nº 20).

Kaiser, a quien personalmente debo esta gráfica, determinó el número de mitosis bajo el tratamiento de asociaciones hormonales, tratamientos secuenciales y hemorragias funcionales. El número de mitosis endometriales mostró una disminución

(partes rayadas) en comparación con el endometrio antes del tratamiento. Puede comprenderse fácilmente que se pueden emplear los gestágenos con un buen efecto terapéutico en metástasis del carcinoma del cuerpo uterino. Finalmente hay una tabla según Pincus (Cuadro Nº 2) en la cual pudo deducir, que la frecuencia de presentación de extendidos citológicamente sospechosos clasificables entre los grados III y IV fué marcadamente disminuida bajo el tratamiento con anticonceptivos orales.

A pesar de estos hallazgos favorables no estamos exentos de la obligación de exploraciones ginecológicas de control con intervalos regulares con inspección del cuello con ayuda del espéculo, citología cervical de control y aclaración de resultados

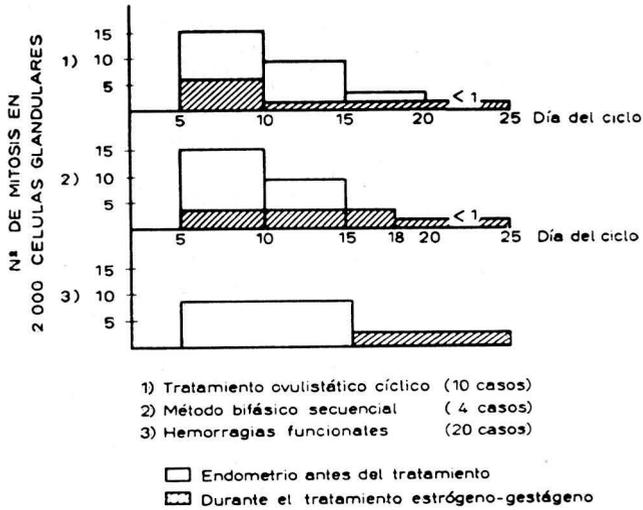


FIGURA Nº 20

sospechosos. Igualmente debe explorarse con regularidad la glándula mamaria.

**Contraindicaciones**

El tratamiento aún de mujeres sanas con asociaciones progestágeno-estrógenos durante largo tiempo significa una responsabilidad especial y de ninguna manera debemos descui-

darlo. En la práctica debemos convencernos permanentemente de la ausencia de efectos nocivos por medio de exploraciones de control. En la enseñanza debíamos indicar no solamente las posibilidades terapéuticas, sino también los peligros potenciales, y en la investigación debemos aspirar a la búsqueda de mejores sustancias, no menos activas, sino con menores efectos secundarios.

Prevalencia del grado III al V de Papanicolaou

	No. de pacientes	Grado III - V	%	Duración media del tratamiento
Testigo	2.786	101	3,62 %	
Ovulísticos orales	6.523	78	1,25 %	2 - 3 años
Contraceptivos vaginales	657	13	1,97 %	1 año

CUADRO Nº 2