

ASPECTOS CLINICOS DEL EMPLEO DE GESTAGENOS ORALES

RESUMEN DEL INFORME Nº 326 DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, 1966

Del 30 de Noviembre al 6 de Diciembre de 1965 se reunió en Ginebra un grupo científico de la OMS. con el fin de considerar los aspectos clínicos de los gestágenos orales, teniendo en cuenta el enorme incremento de su empleo y el deseo de grupos nacionales, regionales o comunales, de implantar o ampliar sus programas de control de la fecundidad basados en estos agentes.

Este informe abarca todos los campos de acción de los anticonceptivos orales en el organismo, reconoce sus beneficios y sus eventuales problemas y peligros; no siempre hubo acuerdo unánime del grupo de estudio acerca de su acción sobre algunos órganos y sistemas; reconoce, que muchos de los puntos tratados exigen más investigación.

INTRODUCCION

Los compuestos estrógeno-progestágeno administrados por vía oral son más efectivos que los demás métodos de control de la fecundidad y han demostrado una amplia aceptación entre las mujeres de todos los niveles sociales, en cualquier parte del mundo; sin embargo, su utilización cada vez mayor ha despertado entre los médicos y el público en general, cierto grado de preocupación en relación con su inocuidad a largo

plazo, pues se prevén fácilmente períodos de uso de 20 y más años.

Estos compuestos no son de uso reciente. Los estrógenos sintéticos y la etindrona (17a etinilttestosterona) fueron utilizados en clínicas a partir de 1938; los 19 noresteroides y otros progestágenos, a partir de la década de 1950-60. Pero fue hasta el advenimiento de la anticoncepción oral con esteroides, que su empleo, antes infrecuente, se hizo rutinario y prolongado, siendo por lo tanto necesario valorarlos críticamente como posibles fuentes de peligro para las mujeres sometidas a tratamiento.

La Comisión de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos calculó, para finales de 1965, en 5 millones el promedio anual de usuarias de los anticonceptivos orales en este país; por la misma época, se considera que en el resto del mundo habían 2 millones más. No es de extrañar que entre tan alto número de mujeres, y durante el período de tratamiento, algunas presentasen disturbios funcionales los cuales era de suponer, podrían ser producidos por estas drogas; sin embargo, no se debe aceptar relación de causa a efecto sino cuando se puede demostrar el mecanismo biológico del efecto secundario, o cuando éste aparece con una frecuencia significativamente mayor

entre las mujeres en tratamiento; gran número de informes publicados hasta ahora no han tenido en cuenta estos conceptos básicos, por lo cual, sin negarse el valor de su denuncia, solo pueden considerarse como "aviso precoz" que es necesario estudiar y comprobar.

Los anticonceptivos orales se han usado en dos formas: combinada y secuencial. La primera consiste en la administración de un estrógeno sintético, muy potente y activo por vía oral, —etinilestradiol o mestrenol—, en combinación con un progestágeno igualmente activo por la misma vía; las tabletas se toman diariamente a partir del día 5º del ciclo menstrual, durante 20 a 22 días, reanudando su ingestión el día 5º del ciclo siguiente. En la terapia secuencial se toma solamente estrógeno durante 15 o 16 días, a partir del 5º del ciclo menstrual, y luego, una combinación de estrógeno y progestágeno por 5 días más, reanudando también la ingestión al 5º día del ciclo siguiente.

Experimentalmente se han estudiado regímenes de 11/10 y 14/7 días; también se están efectuando investigaciones sobre progestágenos utilizados a dosis bajas, en forma continua, y sobre otros de acción prolongada administrados por vía parenteral, solos o combinados con estrógenos.

Consideraciones médicas generales

Estas drogas han tenido amplio uso en ginecología en trastornos del ciclo menstrual, dismenorrea, distintas manifestaciones del síndrome premenstrual, como paliativo en el carcinoma mamario en mujeres postmenopáusicas, para suprimir la lactancia, en el tratamiento de ciertos tipos de acné, en casos de insuficiencia progesterona en mujeres estériles y en los casos de peligro de abor-

to, etc. En años recientes se ha recurrido a ellas para el tratamiento de la endometriosis y se formulan cantidades mucho más elevadas que las de la anticoncepción oral. Vale la pena anotar, que no van acompañadas de riesgos terapéuticos demostrables.

Efectos sobre la función endocrina

El efecto de los gestágenos orales sobre la función pituitaria se ejerce posiblemente a través del hipotálamo, pero se ignora el mecanismo de acción; los estudios efectuados muestran escasa modificación en la eliminación urinaria de "gonadotropina total" y supresión del pico de mitad del ciclo de hormona luteinizante; en el estado actual de los conocimientos no hay prueba de la existencia de cambios estructurales permanentes de la pituitaria o el hipotálamo, de las mujeres que toman anticonceptivos orales. En relación con la glándula tiroidea, puede encontrarse aumentada la yodoproteinemia, ya que el componente estrógeno de la droga produce un aumento de la globulina ligadora de tiroxina (GLT), el cual no es progresivo y regresa a los valores anteriores a la medicación cuando ésta se suspende. No hay pruebas de producción de hipo o hipertiroidismo con los anticonceptivos orales, pero la acción de ellos en mujeres con disfunción tiroidea se desconoce y debe investigarse adecuadamente.

Hay también aumento del nivel plasmático de globulina ligadora de los corticoesteroides por los estrógenos, lo que lleva a la elevación del nivel de cortisol (hidrocortisona) en el plasma; no se sabe de casos en que este aumento haya sido progresivo; una vez se establece el equilibrio, es posible que la cantidad de corticoide libre no se altere; por otra

parte, sustancias progestacionales del grupo 17a hidroxí se transforman in vivo en compuestos con actividad corticoide, bloqueando indirectamente las suprarrenales, pero sin evidencia de insuficiencia cortical clínica.

No se ha demostrado alteración en pacientes diabéticas que toman anovulatorios, pero no hay datos sobre los efectos vasculares en estas pacientes; estudios clínicos que cubren períodos de más de 7 años no permitieron demostrar riesgo de apresurar el comienzo de una diabetes franca, en mujeres prediabéticas, y se piensa que tal riesgo es menor al que supone el embarazo.

El ovario, desde el primer ciclo de administración de la droga, muestra rápida alteración de su apariencia, apariencia representada en disminución de su tamaño, que da la sensación de glándula postmenopáusica; regresa rápidamente a la normalidad entre 1 y 3 ciclos después de suspendido el tratamiento; en relación con la eliminación de metabolitos urinarios de esteroides ováricos, la recuperación es igualmente rápida. En terapia combinada, los ovarios mostraron ausencia persistente de cuerpos lúteos funcionales, aumento de la densidad de los folículos por unidad de volumen y ausencia de diferencia en el porcentaje de folículos atrésicos. No hay informes de cambios patológicos en la glándula.

Efectos en los órganos de la reproducción y los senos

Los anticonceptivos estrógeno-progestágeno producen cambios característicos del endometrio: transformación de las glándulas endometriales hasta llegar a una etapa que semeja el agotamiento secretor, apariencia predecidual del estroma y adelgaza-

miento del endometrio, a través de los ciclos, hasta tornarse hipoplásico; al discontinuarse la medicación viene una rápida recuperación de la apariencia normal entre el primero y el tercer mes. Todos los informes concuerdan respecto a una incidencia significativamente más reducida de patología endometrial entre las usuarias que entre las no usuarias de los contraceptivos orales. Cuando se trata de terapia secuencial el efecto depende de los compuestos empleados y la forma de administración; inicialmente, cuando se dan estrógenos solamente, hay cambios proliferativos con apariencia de estimulación hiperestrogénica; luego, en la etapa de la terapia combinada, hay una transformación secretora incompleta sin indicios de cambio predecidual; esta medicación no lleva a la hipoplasia endometrial.

Las variaciones del ciclo menstrual son ocasionales en las mujeres que toman anticonceptivos orales y la menstruación dura menos y es menos abundante especialmente en los casos de terapia combinada; en los primeros ciclos suelen presentarse hemorragias intermenstruales que pueden depender de la irregularidad en la ingestión de la droga, peso promedio de las usuarias en una comunidad dada o del estado nutricional. Cuando una mujer que ha tomado los anovulatorios por cierto tiempo y ha tenido ciclos menstruales regulares, presenta hemorragias uterinas irregulares, debe ser sometida a estricto estudio ginecológico tan cuidadoso como el que se haría en una que no las tomara.

No existe acuerdo entre los ginecólogos acerca del papel de los estrógenos a dosis altas, especialmente por largos períodos de tiempo, en la génesis del cáncer endometrial; la mayoría concuerda en que no lo pro-

ducen, pero la posibilidad de que la acción carcinogénica pueda tener un período largo de latencia, no permite excluir completamente potenciales efectos a largo plazo, mas cuando la experiencia con estos compuestos no abarca sino 10 años. Por otra parte, los informes sobre aumento de tamaño de fibromiomas en mujeres que toman anovulatorios son incompletos y sin los controles debidos; debe tenerse en cuenta el hecho de que estos tumores crecen normalmente hasta la menopausia.

Ha sido reportada una mayor frecuencia de erosiones cervicales entre las usuarias de la droga; sin embargo, no ha sido reportado aumento de los frotis sospechosos ni se ha encontrado incremento de carcinoma cervical en los estudios practicados en base a biopsia del cuello. Hay igualmente informes de vaginitis específicas y no específicas entre las usuarias, pero no existen pruebas de incidencia mayor entre éstas que entre las no usuarias.

La valoración del tamaño de los senos es subjetiva y por tanto sujeta a error; entre un grupo de mujeres que usan los anticonceptivos orales, más o menos la misma cantidad, un 10%, manifestaron haber presentado aumento o disminución, excepción hecha de las que tomaban tabletas de 10 mgr. de noretinodrel-mestrenol, que acusaron 20% de aumento de tamaño; durante el primer ciclo de utilización de la droga la proporción de quejas por molestias en los senos varía de 0 a 27%, de acuerdo con los distintos compuestos, creyéndose que los trastornos son originados por el componente estrógeno ya que los progestágenos tienden a disminuirlos. En relación con la lactancia, los informes son incompletos, basados únicamente en datos suministrados por pacientes quienes recor-

daban haber sufrido tal signo; en general, las dosis altas tienden a disminuirla y las bajas tienen poco efecto; un estudio mostró que 2.5 mgr. de noretinodrel-mestrenol no producían ningún efecto en 75% de los casos, mientras en el 30% restante, la mitad de las pacientes presentaban disminución de la secreción y la otra mitad aumento. Debe estudiarse la posibilidad de eliminación de los gestágenos orales y sus metabolitos por la leche materna y sus posibles efectos en el recién nacido.

No hay bases para pensar en una prolongación o disminución del período de vida reproductivo determinado por la inhibición continua de ovulación; debe pensarse en la posibilidad de efectos hepatotóxicos y en un retardo de los procesos de envejecimiento en las mujeres postmenopáusicas que toman anovulatorios.

Efectos sistémicos

Estudios de la función excretora hepática efectuados en numerosas usuarias de los anticonceptivos orales por largo tiempo, mostraron aumento en los resultados anormales de la misma; los informes de estudios de administración de altas dosis de estas drogas a ratas y algunos humanos, muestran alteraciones de la estructura hepática representadas en coloestasis, anormalidad en la coloración de la membrana celular, cambios en los lisosomas y dilatación de los canalículos con aplanamiento de las microvellosidades; aunque se desconoce el significado de estos hallazgos, los datos actuales sugieren que los anovulatorios no deben darse a pacientes con defectos hereditarios de la función excretora hepática. La posibilidad de deterioro hepático o de otra índole en pacientes desnutridas que toman anovulatorios

no ha sido comprobada en gran número de casos estudiados.

La relación entre la enfermedad tromboembólica y las alteraciones de los factores de coagulación sanguínea parece dudosa y los hematólogos están de acuerdo en que, aunque se puedan correlacionar las deficiencias entre la coagulación y los factores que la producen, no es posible definir un estado de hipercoagulabilidad en base al exceso de cualquiera de ellos; en la trombosis intravascular tienen más importancia las alteraciones de la circulación, el estado de las paredes vasculares y el grado de aglutinabilidad de las plaquetas.

La enfermedad tromboembólica se ha encontrado igualmente entre las usuarias y no usuarias de los anovulatorios; se ha afirmado que la tromboflebitis es más frecuente durante el embarazo, relacionando este hecho con los niveles aumentados de hormonas sexuales; esto no es así, ya que su frecuencia es notoriamente mayor en el puerperio, cuando los niveles de estrógenos y progesterona se encuentran más bajos; no hay duda de que la mayor frecuencia de trombosis puerperal y postoperatoria es debida en especial al trauma y a las alteraciones circulatorias locales. No se conoce exactamente la incidencia de tromboflebitis en las mujeres no embarazadas, entre los 15 y los 45 años; los mejores cálculos disponibles sugieren que es de 1 a 3 por mil al año; entre las mujeres que toman estas drogas tampoco se conoce el dato a ciencia cierta porque la información es incompleta y la selección de las pacientes tendenciosa; sin embargo, en ninguna de las series informadas excede el número citado anteriormente; un Comité creado en los Estados Unidos para valorar la posible relación etiológica entre los contraceptivos orales y los

accidentes tromboembólicos, no pudo establecer ninguna relación estadísticamente válida. En Inglaterra las tasas de mortalidad por edad hasta los 45 años, para esta enfermedad, no revelan ninguna variación en los últimos 10 años en los dos sexos. También es dicente la experiencia con gestágenos orales a dosis elevadas: en una serie de 678 pacientes cuya endometriosis fue tratada con noretinodrel-mestrenol en dosis que variaban entre 30 y 120 mgr. diarios, durante 3 a 10 meses, a algunas de las cuales se les hizo también una intervención pélvica, no se observaron trastornos tromboembólicos.

La Comisión de Control de Drogas de la Gran Bretaña no pudo establecer ninguna relación estadísticamente válida entre las muertes debidas a lesiones arteriales trombóticas y el uso de los anticonceptivos orales; en los Estados Unidos la tasa de mortalidad por accidentes cerebrovasculares, entre mujeres en edad reproductiva no ha cambiado en forma especial entre los años 1950 y 1964 inclusive, hecho que reviste gran importancia ya que se ha calculado que en este último año, 4 de los 40 millones de mujeres en edad fecunda utilizaron anovulatorios; además, las lesiones cerebrovasculares son frecuente causa de muerte entre las no usuarias, en el mismo grupo de edad.

El cloasma es un fenómeno que normalmente es más frecuente entre las mujeres de constitución morena, utilicen o no los contraceptivos orales; su aparición puede estar relacionada con la dieta u otros factores ambientales. Por su contenido estrogénico los gestágenos orales disminuyen la producción de sebo y resultan, por tanto, beneficiosos en el acné. No hay pruebas de que estos compuestos determinen caída del pelo, ni tampoco hirsutismo. Ocasio-

nalmente se han observado dermopatías alérgicas, como urticaria y eczema, y en las mujeres que ya las padecían se han señalado tanto mejorías como exacerbaciones.

Se han informado aumentos de peso de 3 libras o más en proporción que va del 4 al 50% de las pacientes estudiadas, aumento en relación con las dosis y la actividad anabólica de la droga; en un 5 al 16% de los casos se observó pérdida de peso. La causa de estos datos complejos no es bien conocida y podría estar en relación con factores psicológicos que influyen sobre el apetito y con el efecto anabólico y la retención salina determinados por los estrógenos.

Una minoría de mujeres acusa diversos efectos secundarios, a los cuales se les ha dado demasiada importancia teniendo en cuenta que sobre ellos no se ha hecho estudio alguno con testigos; los más frecuentes son las náuseas, con o sin vómitos, cuya mayor incidencia se observa a dosis altas de medicación y en los primeros ciclos de tratamiento; las cefaleas (más frecuentes de mujeres jaquecosas); los calambres, cólicos, parestesias y algunos otros de menor importancia.

Las mujeres que interrumpen el tratamiento se pueden reducir a dos grupos: el de aquellas que lo hacen por los efectos secundarios que la medicación les determina, cuya proporción es variable pero con tendencia a disminuir a medida que avanza los ciclos, y el de aquellas otras, menos frecuente, que lo hacen por indicación médica.

La carencia casi absoluta de estudios serios sobre los efectos de los contraceptivos orales en la actividad nerviosa central, las reacciones emo-

cionales, el comportamiento sexual y otros aspectos psicológicos, no permiten achacar estos cambios a la acción farmacológica de estas sustancias.

Efectos sobre el feto y la fecundidad ulterior de la madre

Casos de virilización de fetos femeninos, manifestados por aumento del tamaño del clítoris, con o sin fusión labial, son ocasionales en la población general y entre las usuarias de los anovulatorios; es dudoso que a las dosis actualmente empleadas puedan ejercer acción virilizante sobre el feto cuando se toman inadvertidamente en cualquier momento de la gestación; tampoco hay pruebas válidas de que los niños concebidos posteriormente presenten mayor incidencia de defectos congénitos.

No hay pruebas de una disminución de la fertilidad por el uso prolongado de los anovulatorios y está demostrado que al suspenderlos, rápidamente hay retorno de la ovulación, producción normal de esteroides ováricos y reacción endometrial satisfactoria. Acerca de un posible aumento de la fecundidad al interrumpirse la medicación, los informes sobre tasas de embarazos muestran que éstas están entre 40 y 65% en el primer ciclo (comparadas con 35% al cesar la contracepción tradicional), 50 a 80% en los dos primeros y 90% en los seis primeros; pero como la fecundidad inicial de muchas de estas mujeres posiblemente estaba por encima del promedio, este incremento aparente al suspenderse el tratamiento puede no ser significativo. No existen por lo tanto bases sólidas para hablar de un "efecto de rebote", que aumente la fecundidad, una vez se suspende la medicación.

Eficacia y efectos secundarios de los distintos compuestos y de las diferentes dosis

La proporción de embarazos cuando se toman los anovulatorios nunca es superior a 0.1 por cien mujeres-año de uso, siempre que se sigan estrictamente las instrucciones de empleo; la omisión de una tableta o más aumenta el riesgo, pero éste es mucho menor que cuando se cometen errores comparables con los contraceptivos tradicionales. La eficacia de los tratamientos sucesivos parece ser algo menor.

Parece que la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios varía según el tratamiento sea simultáneo o sucesivo; estas diferencias se reflejan también en los fenómenos hemorrágicos, especialmente cuando se cambia la dosificación; a excepción de los trastornos gastrointestinales y la mucorrea vaginal, mencionados anteriormente, apenas existe relación entre la dosis y los efectos secundarios.

La hipótesis de que los contraceptivos orales determinan un estado de plétora hormonal, a manera de "seudembarazo", carece de fundamento; esta expresión ha sido empleada para explicar, erróneamente, efectos secundarios como náuseas, crecimiento mamario y aumento de la yodoproteinemia.

En la actualidad es sabido que las dosis empleadas inicialmente para inhibir la ovulación eran muy superiores a las necesarias, que en las preparaciones combinadas que se administran en dosis inferiores, el estrógeno es el principal inhibidor de la ovulación y que en el tratamiento sucesivo es el único. Los dos estrógenos utilizados hasta el momento en los distintos preparados son el mes-

trenol y el etinilestradiol, desconociéndose casi completamente la eficacia de cada uno de ellos referente a su acción inhibitoria de la ovulación, razón que habla de la conveniencia de investigarlos profundamente.

Contraindicaciones

Como este campo de las contraindicaciones no es bien conocido, todo médico deberá valorar los posibles efectos del tratamiento (inocuidad, eficacia, y aceptabilidad), así como los riesgos que entrañaría un posible embarazo.

Los anticonceptivos orales agravan ciertos trastornos hereditarios de la función excretora del hígado, especialmente los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor; aunque no ha sido demostrado que los agraven, estas drogas deben usarse con prudencia en casos de carcinoma (presunto o confirmado) de los órganos genitales y la mama, en mujeres con antecedente de ictericia idiopática recurrente del embarazo y en enfermedades hepáticas sin disfunción excretora; en presencia de enfermedades cardiovasculares y renales es necesario estudiar las posibles consecuencias de la retención de agua y sodio.

Aunque no hay justificación para considerarlas como contraindicaciones, han sido sugeridas como tales otras entidades como la enfermedad tromboembólica, várices, accidentes cerebro-vasculares, estados de depresión síquica y ciertas afecciones oftalmológicas, como edema papilar, trombosis de la arteria retiniana, pérdida de la agudeza visual, neuritis retrobulbar y reducción periférica del campo visual.

Algunos casos de enfermedades de base alérgica como asma, eczema, rinitis vasomotora y jaqueca, y otras

como alopecia, epilepsia, esclerosis en placas y artritis reumatoide, pueden empeorar en mujeres que toman anovulatorios, mientras en otras mejoran. Cuando durante la lactancia se desea mantener la secreción láctea están proscritas las dosis altas de contraceptivos orales.

Vigilancia médica de las usuarias de anovulatorios

Previo al comienzo de la anticoncepción oral debe hacerse a toda pa-

ciente una historia clínica completa que incluya los distintos aspectos mencionados anteriormente, la cual debe complementarse con un reconocimiento clínico completo, examen de las mamas, exploración pélvica y citología exfoliativa del exudado cervical. Son necesarios controles semestrales posteriores, aunque en los primeros ciclos puede ser conveniente una vigilancia más asidua; la citología exfoliativa debe repetirse anualmente en toda mujer, tome o no los anovulatorios.