

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 326

**ASPECTOS CLINICOS
DEL EMPLEO DE GESTOGENOS
ORALES**

Informe de un Grupo Científico de la OMS

	Página
1. Introducción	4
2. Consideraciones médicas generales	7
3. Efectos sobre las funciones endocrinas	7
4. Efectos sobre los órganos genitales y la mama	10
5. Efectos generales	13
6. Efectos sobre el feto y sobre la fecundidad ulterior de la madre	18
7. Eficacia y efectos secundarios de los distintos compuestos y de las diferentes dosis	19
8. Contraindicaciones de los contraceptivos orales	20
9. Vigilancia médica de las mujeres que emplean contraceptivos	22
10. Investigaciones necesarias	22
11. Conclusiones generales	24
12. Recomendaciones y sugerencias	24

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1966

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE LOS ASPECTOS CLINICOS
DEL EMPLEO DE GESTOGENOS ORALES**

Ginebra, 30 de noviembre - 6 de diciembre de 1965

Miembros :

- Dr. D. R. Bangham, Director, Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, Londres, Inglaterra
- Profesor J. Ferin, Service de Gynécologie et d'Obstétrique, Université de Louvain, Bruselas, Bélgica
- Dr. Celso-Ramón García, Hospital of the University of Pennsylvania, Filadelfia, Pa., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Profesor C. A. Gemzell, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Upsala, Suecia
- Dra. Margaret Jackson, Mount Jocelyn, Crediton, Inglaterra
- Dr. M. K. Krishna-Menon, Director, Institute of Obstetrics & Gynecology, Government Hospital for Women & Children, Madrás, India (*Vicepresidente*)
- Dr. Edris Rice-Wray, Director del Centro de Investigaciones sobre Fisiología de la Reproducción, México D. F., México
- Dr. Joseph F. Sadusk, Jr., Medical Director, Food and Drug Administration, US Department of Health, Education and Welfare, Washington, D.C., Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Profesor H. A. Salhanick, Center for Population Studies, Harvard University School of Public Health, Boston, Mass., Estados Unidos de América
- Profesor F. E. Szontagh, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Escuela Médica Universitaria, Szeged, Hungría
- Dr. Christopher Tietze, National Committee on Maternal Health, Nueva York, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. Edward T. Tyler, The Tyler Clinic (and U.C.L.A. School of Medicine), Los Angeles, Cal., Estados Unidos de América

Secretaría :

- Dr. Gerald I. M. Swyer, Obstetric Hospital, University College Hospital, Londres, Inglaterra (*Consultor temporero*)
- Dr. R. T. Hill, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra (*Secretario*)

© Organización Mundial de la Salud, 1966

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

PRINTED IN FRANCE

ASPECTOS CLINICOS DEL EMPLEO DE GESTOGENOS ORALES

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El 30 de noviembre al 6 de diciembre de 1965 se reunió en Ginebra un Grupo Científico organizado para asesorar al Director General sobre los aspectos clínicos del empleo de gestógenos orales. La convocatoria se hizo en parte en cumplimiento de una resolución adoptada por la 18ª Asamblea Mundial de la Salud el 21 de mayo de 1965, en la que se pedía expresamente al Director General que prosiguiera el programa propuesto « en lo que respecta a los servicios de referencia y a los estudios sobre los problemas médicos de la esterilidad y los métodos de regulación de la fertilidad, y sobre los problemas sanitarios de la dinámica demográfica », ¹ y en parte porque el uso de los contraceptivos orales y de los otros métodos de regulación de la natalidad se ha extendido con gran rapidez en determinadas regiones y parece necesario hacer un balance de la labor realizada hasta ahora; balance que además de proporcionar una útil base de referencia para estudio ulteriores, servirá de orientación a los organismos o centros nacionales, regionales o locales que deseen iniciar o ampliar un programa de regulación de la natalidad mediante la administración de fármacos activos por vía oral. No hay que olvidar que se ha previsto que la OMS mantenga al día todas las informaciones relativas a los gestógenos orales mediante revisiones periódicas de la cuestión. Se observará que el Grupo ha examinado en detalle aspectos muy discutidos del problema y no siempre ha llegado a un acuerdo unánime. Por otra parte, con tanta o más rapidez con que se ha extendido el uso de los gestógenos orales para la regulación de la natalidad se ha intensificado la inquietud del público ante los posibles efectos nocivos de esos preparados.

En el presente informe se examinan todos los aspectos de la acción de los gestógenos orales sobre el organismo en general y sobre los distintos órganos, teniendo en cuenta a la vez las ventajas y los posibles riesgos. Como se ha visto con frecuencia, hay casos en que el riesgo que pueda entrañar para la mujer el uso de estos fármacos, en el supuesto de que exista realmente, parece menos temible que el del propio embarazo.

No se ha intentado establecer aquí un paralelo entre los esteroides activos por vía oral y los demás métodos anticonceptivos desde los puntos de vista de sus ventajas, riesgos y eficacia. En cambio, se ha tratado de

¹ Organización Mundial de la Salud (1965) *Manual de Resoluciones y Decisiones . . .*, Ginebra, páginas 76-77 (Resolución WHA18.49).

identificar y enumerar los numerosos puntos concretos que exigen un estudio más detenido. Por último, conviene advertir que se ha renunciado a presentar una bibliografía que habría resultado excesivamente prolija y probablemente incompleta, dado el gran número de publicaciones que sobre la materia aparecen continuamente.

1. INTRODUCCION

1.1 Aunque no hay duda de que las actuales preparaciones orales de estrógenos-progestógenos son mucho más eficaces que los métodos anteriores de regulación de la natalidad y de que este método resulta aceptable para las mujeres de todos los continentes y medios sociales, la creciente difusión de estos compuestos ha suscitado, tanto en los clínicos como en los profanos, cierta inquietud ante los riesgos que pueda ofrecer su administración, especialmente en el caso de los tratamientos a largo plazo, ya que parece probable que estos preparados lleguen a utilizarse normalmente y sin interrupción durante periodos de veinte años o más.

1.2 En el presente informe se engloban en el término « gestógenos » los estrógenos y los progestógenos; entre estos últimos se incluyen todas las sustancias que modifican directamente o indirectamente, después de haber pasado por otro tejido, las secreciones del endometrio preparado por un estrógeno.¹

1.3 La utilización terapéutica de estas sustancias no es ni mucho menos una novedad; por el contrario, los estrógenos sintéticos y un progestógeno, la 17 α -etinitestosterona (etindrona, etisterona) se usan en clínica desde 1938, aunque también existen nuevos progestógenos, por ejemplo los 19-noresteroides, que sólo se vienen empleando desde poco después de 1950. Respecto a los estrógenos, las únicas discrepancias que ha suscitado su uso clínico en la mujer giran en torno a su posible acción carcinógena, si bien los especialistas más competentes estiman que nada autoriza a pensar en semejante acción. De todos modos no puede negarse que hasta la aparición de las técnicas de contracepción con esteroides orales no se solía tratar a las mujeres en edad fértil con compuestos de este tipo durante largo tiempo o en forma continua aunque cíclica. Los estudios realizados sobre el pequeño número de mujeres que han sido tratadas de esta manera, a veces durante quince años o más, no parecen haber revelado ningún efecto nocivo. No obstante, como ha subrayado el Grupo Científico de la OMS sobre Mecanismo de Acción de las Hormonas Sexuales y de las Sustancias Análogas,¹ la administración prolongada de esteroides exógenos puede dar lugar a efectos muy diversos. Es, pues, necesario proceder a

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1965, 303

una evaluación clínica de los peligros que puedan entrañar estos preparados para las personas sometidas a tratamiento.

1.4 En los Estados Unidos de América, la Food and Drug Administration ha hecho el siguiente cálculo de la cifra media de mujeres que han utilizado contraceptivos orales durante los últimos cinco años :

1961	408 000	1964	3 950 000
1962	1 187 000	1965	5 000 000
1963	2 235 000		

En los demás países se calcula que, a finales de 1965, unos dos millones de mujeres estaban tomando estos preparados. En vista de un uso tan extendido parece lógico esperar que muchas de las enfermedades, tanto frecuentes como raras, a las que todas las mujeres están expuestas, se manifestarán asimismo entre las que toman contraceptivos orales; así, cuando en una de estas mujeres aparezca una determinada enfermedad, se tenderá inevitablemente a relacionarla con el tratamiento. Por consiguiente, a menos que haya sido posible identificar el mecanismo biológico del efecto secundario, para evaluar los posibles efectos nocivos de un contraceptivo oral habrá que tener en cuenta la incidencia de la enfermedad en un grupo comparable de mujeres que no utilicen ninguno de esos preparados : la relación de causa a efecto sólo se podrá aceptar cuando la frecuencia de la enfermedad sea claramente más alta entre mujeres que toman contraceptivos o cuando haya datos experimentales que confirmen la existencia de esa relación. La inobservancia de estas dos reglas ha dado lugar evidentemente a muchas comunicaciones sobre la aparición de diversas enfermedades en mujeres tratadas con gestógenos orales; de todas formas, hay que aceptar el valor que como señal de alarma pueden tener tales informes. No hay que olvidar además la importancia de las idiosincrasias individuales, aspecto que conviene estudiar con todo detenimiento.

1.5 Los contraceptivos orales se pueden administrar en dos formas : simultánea o sucesiva. En el primer caso, cada comprimido contiene un estrógeno de síntesis muy activo y eficaz por vía oral (bien el etinilestradiol o el mestrenol) combinado con un progestógeno activo también por vía oral; en el último caso se emplean compuestos de actividad muy variable. Los comprimidos se toman diariamente a partir del quinto día del ciclo menstrual durante 20 a 22 días y después se comienza de nuevo al quinto día del ciclo siguiente o tras un intervalo de siete días. En la pauta corriente de tratamiento sucesivo la mujer sólo toma un estrógeno durante 15 ó 16 días a partir del quinto del ciclo menstrual y después sigue con un estrógeno más un progestógeno durante cinco días más. Se han ensayado también experimentalmente pautas de 10/11 días y 14/7 días. En el cuadro adjunto se han reunido los contraceptivos orales de eficacia reconocida que

CONTRACEPTIVOS ORALES ACTUALMENTE DISPONIBLES EN EL MERCADO

Tratamiento asociado simultáneo	
Progestógeno (mg)	Estrógeno (mg)
Diacetato de etinodiol (diacetato de 17 α -etinilestreno-3 β , 17 β -diol) 1	Mestrenol (éter de 17 α -etinilestradiol-3-metilo) 0,1
Linoestrenol (17 α -etnil-17 β -hidroxiestreno) 5 2,5	Mestrenol 0,15 0,075
Acetato de medroxiprogesterona (acetato de 6 α -metil-17 α -hidroxiprogesterona) 10 5	Etinilestradiol 0,05 0,075
Acetato de megestrol (acetato de 6-metil-6-dehidro-17 α -hidroxiprogesterona) 5 4	Etinilestradiol 0,1 0,05
Acetato de megestrol 5	Mestrenol 0,1
Noretindrona (17 α -etnil-19-nortestosterona) 10 5 2 2 2 1	Mestrenol 0,06 0,075 0,1 0,09 0,08 0,05
Acetato de noretindrona 4 3 2,5	Etinilestradiol 0,05 0,05 0,05
Noretinodrel (17 α -etnil-5(10)-estrenolona) 10 5 2,5	Mestrenol 0,15 0,075 0,1
Tratamiento sucesivo	
Preparado	Días
Acetato de clormadinona (acetato de 6-cloro-6-dehidro-17 α -hidroxiprogesterona) y mestrenol : Mestrenol 0,08 mg Mestrenol 0,08 mg + clormadinona 2 mg	15 5
Dimetisterona (6 α , 16 α -dimetil-17 α -etnil testosterona) y etinilestradiol : Etinilestradiol 0,1 mg Etinilestradiol 0,1 mg + dimetisterona 2,5 mg	16 5
Acetato de megestrol y etinilestradiol : Etinilestradiol 0,1 mg Etinilestradiol 0,1 mg + acetato de megestrol 5 mg Comprimidos inactivos	16 5 7
Noretindrona y mestrenol : Mestrenol 0,08 mg Mestrenol 0,08 mg + noretindrona 2 mg	14 6
Noretinodrel y mestrenol : Mestrenol 0,1 mg Mestrenol 0,075 mg + noretinodrel	15 5

pueden actualmente encontrarse en el mercado, pero en los ensayos clínicos se han utilizado otras preparaciones con esos mismos progestógenos o con otros diferentes. Entre los estudios experimentales en curso se están haciendo algunos sobre el uso ininterrumpido de ciertos progestógenos solos a dosis poco elevadas y de progestógenos inyectables de acción prolongada asociados o no a estrógenos. Como todavía no se ha encontrado ningún método aceptable de contracepción oral masculina, en el presente informe no se tratará de este asunto pese a que nadie duda de la necesidad de conseguir un contraceptivo seguro y de acción fácilmente reversible aplicable al hombre.

2. CONSIDERACIONES MEDICAS GENERALES

2.1 Los estrógenos y los progestógenos se han empleado mucho en ginecología, especialmente para el tratamiento de los trastornos del ciclo menstrual, las dismenorreas y las diversas manifestaciones del síndrome premenstrual. Las asociaciones de estrógenos y progestógenos parecen ser eficaces en el tratamiento sintomático de las menorragias, especialmente de las que se presentan poco después de la pubertad y de las premenopáusicas. Los estrógenos, combinados a veces con los progestógenos, se han empleado (en dosis muy superiores a las generalmente usadas en terapéutica) para interrumpir la lactancia. También se usan para tratar diversas formas de acné, así como en el tratamiento paliativo del carcinoma de mama en las menopáusicas y, a dosis bajas, en el síndrome climatérico. Los progestógenos se usan para el tratamiento de la insuficiencia luteínica en ciertos casos de esterilidad femenina, así como en la amenaza de aborto y en los casos de aborto habitual atribuibles a la falta de progesterona. En estos últimos años se han utilizado los progestógenos, solos o combinados con un estrógeno, para tratar la endometriosis; las dosis empleadas son mucho más elevadas que las que requiere la contracepción oral y la administración se hace ininterrumpidamente durante periodos de seis a doce meses, o incluso más. Aun cuando las opiniones discrepan respecto al fundamento y a la eficacia de estas aplicaciones ginecológicas, el hecho es que por ahora nada permite afirmar que entrañen riesgo terapéutico alguno.

3. EFECTOS SOBRE LAS FUNCIONES ENDOCRINAS

3.1 Hipófisis

Los estudios experimentales efectuados en mujeres indican que los contraceptivos orales apenas afectan la eliminación urinaria de « gonadotropinas totales » (determinada por el peso del útero de la ratona impúber),

pero parecen suprimir la hipersecreción de hormona luteinizante que se produce hacia la mitad del ciclo menstrual. Mediante métodos experimentales adecuados se puede demostrar que también influyen en la secreción de otras hormonas tróficas hipofisarias, aunque es discutible que este hecho tenga una importancia clínica. Es posible que la acción sobre la hipófisis se ejerza a través del hipotálamo, si bien se ignora el mecanismo íntimo por el que los gestógenos orales afectan a este centro nervioso. Por ahora no hay ningún indicio de que el uso de contraceptivos orales pueda provocar alteraciones estructurales permanentes en la hipófisis o el hipotálamo; sin embargo, los datos al respecto son por fuerza escasos y el problema tendrá que ser estudiado más a fondo.

3.2 Tiroides

La concentración sanguínea de yodo proteico está a veces aumentada en las mujeres que toman contraceptivos; el fenómeno es análogo al que se observa durante el embarazo, aunque tal vez se deba a distintas razones. En el caso de la mujer que toma un contraceptivo oral, el aumento parece deberse a que el componente estrogénico del producto provoca un aumento de la globulina fijadora de tiroxina; pero este aumento no es progresivo y la concentración vuelve a ser normal apenas se interrumpe el tratamiento. Aunque nada por ahora permite suponer que el uso de contraceptivos orales pueda provocar hipertiroidismos o hipotiroidismos clínicos, habrá que estudiar a fondo los efectos de estos preparados sobre las mujeres con disfunción tiroidea.

3.3 Corteza suprarrenal

El estrógeno que contienen los contraceptivos orales da lugar a un aumento de la concentración plasmática de la globulina fijadora de los corticosteroides (transcortina), el cual produce a su vez un aumento de la cifra de cortisol (hidrocortisona) total en el plasma. Nada permite suponer que este fenómeno sea progresivo. Una vez restablecido el equilibrio lo más probable es que la cantidad de corticoides libres apenas se encuentre alterada. Aunque hay indicios de que se produce una ligera hiperfunción del eje hipofisiosuprarrenal, hasta ahora no se ha podido objetivar ningún signo clínico de hipercorticismo. En cambio, se ha podido demostrar que ciertas sustancias progestogénicas provistas del grupo 17 α -hidroxi pueden transformarse *in vivo* en sustancias dotadas de actividad corticoide, las cuales suprimen indirectamente la función suprarrenal; sin embargo, no se ha observado ningún signo clínico de insuficiencia cortical. Cuando se administran simultáneamente estrógenos y progestógenos se produce una reacción fisiológica excesivamente compleja para

que se pueda analizar en el presente informe. Desde el punto de vista práctico, los datos clínicos actualmente disponibles no hacen suponer que puedan plantearse problemas clínicos; por ahora no se ha podido demostrar que se altere la reacción suprarrenal al *stress*. Aunque ciertas observaciones experimentales sobre la disminución de la reacción a la metirapona parecen indicar lo contrario, el valor de esos datos es dudoso.

3.4 Metabolismo de los hidratos de carbono

Algunos investigadores clínicos piensan que la administración de contraceptivos orales puede reducir la tolerancia a los hidratos de carbono; otros, en cambio, no han observado que los casos de tolerancia anormal sean anormalmente frecuentes entre estas mujeres. El umbral renal de la glucosa parece disminuir sin que esté alterada la tolerancia a esta sustancia. Los gestógenos orales no parecen agravar la diabetes a juzgar por las necesidades de insulina, pero aún no se dispone de datos acerca de sus efectos sobre el sistema vascular de estos enfermos. En un vasto estudio clínico de mujeres tratadas con contraceptivos orales, estudio que ha durado más de siete años, no se han observado casos de diabetes; cabe pensar pues que las probabilidades de que en una prediabética aparezca una diabetes declarada son menores en este caso que en el embarazo. De todas formas, convendría hacer un estudio más detenido y extenso del metabolismo de los hidratos de carbono en las mujeres tratadas con contraceptivos orales.

3.5 Ovario

El examen directo de los ovarios revela una rápida alteración del aspecto general, incluso después de un solo ciclo de veinte días de tratamiento. El ovario disminuye de tamaño y da una impresión de inactividad parecida a la del ovario menopáusico. No obstante, en los pocos casos estudiados, el aspecto de la glándula se normaliza rápidamente (al cabo de uno a tres ciclos) después de suprimir el tratamiento. Los estudios sobre la eliminación urinaria de metabolitos de los esteroides ováricos suelen mostrar una recuperación funcional igualmente rápida, aunque en una pequeña proporción de casos y sin que se conozca la razón esa recuperación exige algunos meses. Todos los estudios efectuados coinciden en que los ovarios de las mujeres tratadas con asociaciones de estrógenos y progestógenos activos por vía oral no poseen cuerpos lúteos en actividad. Los datos hasta ahora disponibles (procedentes de un solo estudio) indican que los ovarios de mujeres tratadas con noretinodrel/mestrenol contienen mayor densidad de folículos por unidad de volumen que los de las testigos no tratadas. No se ha observado ninguna diferencia en la proporción de folículos atrésicos. En las mujeres tratadas durante 58 ciclos

o más, la densidad de folículos es menor que la de las tratadas durante periodos más cortos, pero no se ha observado una modificación equivalente en la proporción de folículos atrésicos. Este hecho quizá se deba a que las mujeres que han tomado los contraceptivos durante mucho tiempo son de mayor edad y tienen una densidad de folículos netamente menor que las del grupo testigo. No se ha señalado ninguna alteración patológica de los ovarios, y aunque se ha dicho que los esteroides activos por vía oral pueden producir lesiones genéticas de los ovocitos, tampoco se ha podido demostrar nada en ese sentido.

4. EFECTOS SOBRE LOS ORGANOS GENITALES Y LA MAMA

4.1 Endometrio — tratamiento simultáneo

Los contraceptivos constituidos por una asociación de un estrógeno y un progestógeno ejercen sobre el endometrio efectos característicos, que varían muy poco según los preparados. Dichos efectos consisten esencialmente en una rápida transformación de las glándulas endometriales, que de los estadios iniciales de la fase secretora pasan a un estado de aparente agotamiento secretorio. Al mismo tiempo el estroma adopta un aspecto predecidual más o menos pronunciado. Especialmente después de varios ciclos de tratamiento, el endometrio se hace fino e hipoplásico y así queda por lo menos durante los cinco primeros años del tratamiento. Al interrumpir la medicación su aspecto se normaliza rápidamente, por lo general al cabo de uno o tres meses. Todos los estudios realizados concuerdan en que la frecuencia de alteraciones endometriales es muy inferior entre mujeres que toman contraceptivos que entre las demás.

4.2 Endometrio — tratamiento sucesivo

Los efectos sobre el endometrio de los contraceptivos orales de aplicación sucesiva dependen del tipo de compuesto y de la pauta de administración. Durante la primera fase del ciclo artificial, es decir, cuando sólo se administra el estrógeno, se observan modificaciones proliferativas que a veces recuerdan las provocadas por el estímulo hiperestrogénico. En la última parte del ciclo, bajo la influencia del tratamiento combinado simultáneo de estrógenos y progestógenos, sobrevienen transformaciones secretorias incompletas sin indicios de cambios predeciduales. El tratamiento prolongado no provoca ningún signo de hipoplasia endometrial.

4.3 Ciclo menstrual

Las variaciones del ciclo menstrual son sensiblemente menores en las mujeres que toman contraceptivos orales que en las demás. En general,

la menstruación dura menos y es menos abundante, sobre todo con el tratamiento simultáneo. Esta situación se mantiene constante por lo menos durante cinco años de uso ininterrumpido. Con cierta frecuencia, sobre todo durante los primeros ciclos, aparecen hemorragias intermenstruales o pequeñas pérdidas irregulares, debidas a veces a no haber tomado con regularidad o a diario los comprimidos. Su frecuencia no tiene relación directa con la dosificación y varía según el producto y también según el tipo de población; también puede estar relacionada con el peso medio y el estado de nutrición de las mujeres sometidas a tratamiento en una determinada comunidad. La presentación de hemorragias irregulares en una mujer tratada con contraceptivos orales durante mucho tiempo y que hasta ese momento ha menstruado regularmente no suele estar relacionada con la medicación y obliga a practicar los mismos exámenes ginecológicos que requeriría una mujer no tratada.

4.4 Carcinoma del endometrio

Las opiniones de los ginecólogos difieren en cuanto a la influencia que puede tener un estrógeno administrado en grandes cantidades o el estímulo estrogénico prolongado en la aparición del cáncer endometrial; sin embargo, la mayor parte de ellos coinciden en que la hiperplasia glandular quística y adenomatosa es frecuente en muchas enfermas que terminan siendo diagnosticadas de cáncer del endometrio, y admiten que la hiperplasia glandular quística y adenomatosa puede mejorar con un tratamiento de progestógenos. De todos modos, estas coincidencias no llegan hasta admitir la posibilidad de que los contraceptivos orales ejerzan un efecto preventivo sobre el cáncer, cuestión que, evidentemente, exige nuevas investigaciones. Aunque se admite que los contraceptivos orales no provocan el carcinoma endometrial, el hecho de que la acción carcinógena pueda ejercerse después de un largo intervalo de latencia no permite excluir por ahora la posibilidad de semejante resultado a largo plazo, ya que la experiencia del uso de los contraceptivos orales no se remonta a más de diez años. Lo mismo puede decirse de los posibles efectos carcinógenos de los gestógenos orales sobre otros tejidos.

4.5 Fibromioma

Se han observado casos de fibromiomas preexistentes que aumentaron de tamaño durante el tratamiento con contraceptivos orales. La frecuencia de este fenómeno es baja y su significado desconocido, ya que aparte de no haberse hecho estudios con testigos, no hay que olvidar que los fibromiomas tienden espontáneamente a ir aumentando de tamaño hasta la menopausia.

4.6 Cuello uterino

Algunos autores han señalado un aumento de la frecuencia de las erosiones cervicales, pero es dudoso que este hecho tenga algún significado patológico. No se ha podido comprobar, en cambio, que aumente la frecuencia de frotis citológicos sospechosos de carcinoma, e incluso hay datos que sugieren una disminución de la frecuencia de esos frotis, por lo menos en las regiones donde abunda el carcinoma cervicouterino. Los estudios biopsicos no han permitido objetivar ningún aumento de la frecuencia del carcinoma cervical entre las mujeres que toman contraceptivos. Nada permite afirmar que el carcinoma cervical dependa de factores hormonales y no existe tampoco ninguna razón teórica para sospechar que los gestógenos orales ejercen un efecto carcinógeno en el cuello del útero.

4.7 Vaginitis

Aunque se han señalado casos de vaginitis específicas e inespecíficas en mujeres que tomaban contraceptivos orales, no se han hecho estudios que demuestren que la frecuencia de esas complicaciones sea mayor en ellas que en las mujeres no tratadas.

4.8 Mamas

El tamaño de las mamas no suele alterarse en las mujeres que utilizan contraceptivos orales; en términos generales, la proporción de casos de aumento es aproximadamente igual que la de disminución (un 10%, poco más o menos), excepto con los comprimidos de 10 mg de noretinodrel/mestrenol, con los cuales un 20% aproximadamente de las enfermas comunican un aumento de tamaño. La evaluación subjetiva del tamaño de las mamas está muy sujeta a error, ya que muchas veces se considera aumento lo que en realidad es una mayor turgencia. Durante el primer ciclo de tratamiento es relativamente frecuente que las mujeres aquejen molestias en las mamas; la proporción de estos casos varía del 0 al 27% según los compuestos utilizados y los autores. Se ha pensado que esas molestias podrían estar relacionadas con el componente estrogénico, ya que los progestógenos administrados aisladamente tienden a disminuirlas. La relación existente entre las hormonas y el cáncer de la mama es compleja y en gran parte desconocida. Se ha pretendido que diversos esteroides, entre ellos algunos de los utilizados como contraceptivos orales, provocan remisiones del cáncer de mama. De todas formas, nada permite suponer que la frecuencia del cáncer de mama aumente entre las mujeres que toman contraceptivos orales, pese al indudable aumento de la frecuencia general de este tumor, en ciertos países cuando menos.

4.9 Secreción láctea

Todavía no se ha estudiado debidamente la influencia de los contraceptivos orales sobre la lactación, ya que en todos los informes publicados se han tomado como base de comparación los recuerdos de las propias interesadas. Parece ser que las dosis altas disminuyen la secreción láctea, pero es probable que las dosis más bajas apenas tengan ningún efecto. En un estudio, por ejemplo, se ha observado que las dosis de 2,5 mg de noretinodrel/mestrenol no modifican la secreción láctea en un 70% de las mujeres, la reducen según las propias interesadas en un 15% y la aumentan en otro 15%; en este estudio no se utilizaron testigos. La posibilidad de que los gestógenos orales o sus metabolitos se eliminen por la leche y las consecuencias que esto tendría para la salud del niño son asuntos que merecen ser estudiados con detenimiento.

4.10 Menopausia

Nada permite afirmar que se pueda prolongar la duración de la edad fértil mediante la inhibición prolongada de la ovulación, como tampoco existe razón alguna para pensar que ese tratamiento sea capaz de adelantar la menopausia y la consiguiente esterilización definitiva. Aunque este problema no está directamente relacionado con la contracepción por vía oral, convendría estudiar más a fondo la posibilidad de que las combinaciones de estrógenos y progestógenos sean hepatotóxicas en las mujeres menopáusicas; asimismo convendría estudiar la posibilidad de que esta terapéutica tenga un efecto retardador del envejecimiento.

5. EFECTOS GENERALES

5.1 Hígado

De igual modo que durante el último trimestre del embarazo normal, durante la administración de estrógenos, o de ciertos esteroides alquilados en C₁₇ y de contraceptivos orales puede aumentar el almacenamiento de bromosulfaleína sódica en el hígado con disminución de la eliminación; sin embargo, la causa de estos fenómenos no es necesariamente la misma en ambos casos. En tales situaciones puede aparecer asimismo una ictericia colostática, aunque semejante complicación es poco frecuente. Estas alteraciones pueden observarse también en ciertos trastornos hereditarios de la función excretora del hígado, por ejemplo en los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor. La alteración del metabolismo de la bromosulfaleína sódica provocada por los medicamentos es transitoria y reversible, y

frecuentemente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Aun cuando los estudios sobre la función excretora del hígado realizados en un gran número de mujeres tratadas con contraceptivos durante largo tiempo han dado una elevada proporción de resultados anormales, conviene tener en cuenta que estas pruebas sólo tienen una significación patológica limitada. Tras la administración oral de grandes dosis de contraceptivos a ratas y a algunas mujeres se han observado, tanto con el microscopio óptico como con el electrónico, diversas alteraciones de la estructura hepática: colostasis, reacciones anormales de tinción de la membrana celular, modificaciones de los lisosomas y dilatación de los canaliculos con aplastamiento de las microvellosidades. El significado de estas observaciones es incierto y se ignora qué importancia práctica pueden tener en lo que respecta a la utilización de contraceptivos orales. En todo caso, los datos existentes indican que no se debe administrar este tratamiento a las mujeres con trastornos hereditarios de la función excretora del hígado. A juzgar por el escaso número de observaciones existentes, estos productos no parecen agravar la cirrosis hepática ni la hepatitis vírica.

5.2 Malnutrición

Se ha expresado el temor de que las mujeres malnutridas puedan estar más expuestas que las demás a los trastornos hepáticos o de otro tipo consecutivos al uso de contraceptivos orales. No obstante, una proporción importante de las mujeres estudiadas en varios de los vastos ensayos realizados estaban clínicamente subnutridas, sin que por ello manifestasen signo alguno de disfunción hepática. Es evidentemente necesario estudiar la influencia que ejercen sobre la función hepática los distintos factores de la malnutrición, así como los demás parámetros metabólicos de las carencias nutritivas.

5.3 Coagulación sanguínea

Aunque los contraceptivos orales parecen modificar el mecanismo de la coagulación sanguínea, existen grandes diferencias entre los resultados obtenidos por los diversos observadores. Es incierta la relación existente entre las enfermedades tromboembólicas y las alteraciones de los distintos factores de coagulación; los hematólogos consideran en general que si bien se puede establecer una relación entre las deficiencias de la coagulación sanguínea y las de los factores de coagulación, en cambio no es posible definir los estados de hipercoagulabilidad basándose en el exceso de cualquiera de esos factores. En la trombosis intravascular tienen probablemente más importancia las alteraciones circulatorias, el estado de la pared vascular y la aglutinabilidad de las plaquetas.

5.4 Accidentes tromboembólicos venosos

Los accidentes tromboembólicos se observan tanto en las mujeres que toman contraceptivos orales como en las que no los toman. Con frecuencia se ha afirmado que las tromboflebitis son más frecuentes durante el embarazo, dando por supuesto a ese respecto que existe una relación con el aumento de la concentración de hormonas sexuales. En realidad esta explicación no es nada satisfactoria, ya que es precisamente durante el puerperio, es decir, en el momento en que las concentraciones de estrógenos y de progesterona son mínimas, cuando más frecuentes son estos accidentes. Es indudable que la frecuencia de las trombosis puerperales, como la de las trombosis postoperatorias, se debe ante todo al trauma y a las alteraciones locales de la circulación sanguínea. Aunque no se conoce exactamente la incidencia de las tromboflebitis en las mujeres no embarazadas de 15 a 45 años, los cálculos más fidedignos existentes indican que oscila entre 1 y 3 casos por 1000 mujeres al año. La incidencia entre las mujeres que toman contraceptivos es asimismo incierta a causa de que los estudios efectuados son incompletos y de que la selección de enfermas es tendenciosa; sin embargo, no existe ningún informe revelador de que la incidencia sea mayor que la mencionada. Por ahora no se ha conseguido determinar la mortalidad por embolias pulmonares « idiopáticas » en las mujeres que utilizan contraceptivos orales ni, por consiguiente, compararla con la de otras mujeres en edad fértil pero no embarazadas ni puérperas, a causa sobre todo de que no se puede determinar con exactitud el número de fallecimientos en ambos grupos con fines comparativos. Por esta dificultad, un comité especial creado en los Estados Unidos para estudiar si los contraceptivos orales pueden provocar accidentes tromboembólicos¹ no ha podido establecer una relación estadística válida entre la mortalidad por tromboflebitis o embolia y el uso de contraceptivos orales. Por otra parte, las estadísticas demográficas de los Estados Unidos muestran que aun cuando la mortalidad de las mujeres ha aumentado por esta causa en los distintos grupos de edad durante el periodo de 1950 a 1964 inclusive, lo mismo ha sucedido en el caso de los varones. Por último, la tendencia no ha cambiado a partir de 1960, que es cuando más se ha generalizado en el país el uso de contraceptivos orales. En el Reino Unido los índices de mortalidad por grupos de edad hasta los 45 años atribuidos a esos procesos no han cambiado en el curso de los 10 años últimos para ninguno de ambos sexos. Es asimismo interesante la experiencia conseguida mediante el tratamiento de la endometriosis con gestógenos orales a dosis elevadas: en una serie de 678 enfermas (Estados Unidos de América) tratadas con noretinodrel/mestrenol a dosis de 30-120 mg diarios durante 3-10 meses, algunas de las cuales fueron incluso operadas en la región

¹ Ad Hoc Committee for the Evaluation of a Possible Etiologic Relation with Thromboembolic Conditions (1963) *J. Amer med. Ass.*, **185**, 776.

pélvica, no se observó ningún fenómeno tromboembólico. En una serie más pequeña el tratamiento se prosiguió con 70 mg diarios durante 3 años sin que se observase tampoco ninguna complicación vascular.

5.5 Accidentes tromboembólicos arteriales

Un comité sobre inocuidad de los medicamentos creado en el Reino Unido¹ no ha podido hallar una relación estadísticamente válida entre los fallecimientos por trombosis arterial y la utilización de contraceptivos orales. Por otra parte, en los Estados Unidos de América, el índice de mortalidad por accidentes cerebrovasculares entre mujeres en edad fértil no se ha modificado significativamente durante el periodo de 1950 a 1964 inclusive. Este hecho tiene una importancia considerable, ya que se calcula que en 1964 tomaban contraceptivos la décima parte de los 40 millones de mujeres en edad fértil existentes en ese país. Hay que tener en cuenta además que las lesiones cerebrovasculares no son ni mucho menos una causa rara de defunción entre las mujeres de esa edad no sometidas a dicho tratamiento; así, las estadísticas demográficas de los Estados Unidos relativas a 1959 — es decir, antes de que se generalizase el empleo de los contraceptivos orales — revelan que los accidentes cerebrovasculares constituyen la cuarta causa de defunción entre mujeres de 25 a 39 años, detrás de los tumores malignos, las cardiopatías y los accidentes. Importa evidentemente proseguir la compilación de datos precisos al respecto, aunque no hay que olvidar que muchos médicos evitan el uso de estos preparados en las mujeres con antecedentes de procesos tromboembólicos; mientras no cambien de parecer (y lo mismo podría decirse de otras supuestas contraindicaciones), tendrá poco valor cualquier conclusión que pretenda sacarse de los datos estadísticos reunidos.

5.6 Piel y faneras

Entre las mujeres portorriqueñas, haitianas y mexicanas que tomaban contraceptivos se han observado casos de cloasma; este fenómeno parece ser más frecuente en mujeres de constitución morena, utilicen o no estos preparados. El cloasma puede asimismo presentarse durante el tratamiento con estrógenos y podría estar relacionado con la dieta o con otros factores ambientales, toda vez que se observa con menos frecuencia entre las mujeres de los mismos grupos étnicos residentes en los Estados Unidos de América. Los gestógenos orales, sobre todo los que son más estrogénicos, disminuyen la producción de sebo, y por consiguiente, suelen resultar beneficiosos en el acné. Los raros casos de caída del pelo observados en mujeres tratadas con contraceptivos orales son probablemente fortuitos y no hay tampoco

¹ Cahal, D.A. [Committee on Safety of Drugs] (1965) *Brit. med. J.*, **2**, 1180.

ninguna prueba de que esos productos causen hirsutismo. A veces se han observado dermatopatías alérgicas — eczema y urticaria, por ejemplo — entre mujeres que tomaban contraceptivos; en otras, que ya padecían estos trastornos, se han señalado tanto mejorías como exacerbaciones.

5.7 Modificaciones del peso

Diferentes autores han comunicado aumentos de peso de 1,5 kg o más en una proporción que va del 4 al 50% de las mujeres examinadas. El aumento era proporcional a la dosis administrada y a la actividad anabólica del progestógeno. En un 5 a un 16% de casos se han observado pérdidas de peso. La proporción de mujeres tratadas que aumentan de peso alcanza un máximo entre los 6 y los 12 meses de tratamiento y después va disminuyendo. La causa de estos cambios es compleja y podría estar relacionada con factores psicológicos que influyen sobre el apetito y con posibles efectos anabólicos y de retención hidrosalina de los esteroides. Convendría efectuar nuevos estudios para aclarar el mecanismo del aumento de peso.

5.8 Crecimiento óseo

Muchos endocrinólogos consideran que los estrógenos pueden acelerar la soldadura de las epífisis. En tal caso, su administración antes de la pubertad podría dar lugar a una detención del crecimiento. No obstante, como la producción endógena de estrógenos es ya importante a partir de la menarquia, es poco probable que la administración de gestógenos orales ejerza un efecto perceptible sobre el crecimiento.

5.9 Efectos secundarios subjetivos

Aun cuando el uso de contraceptivos orales no suele producir ninguna sensación de malestar, no han dejado de registrarse quejas relativas a diversos efectos secundarios subjetivos experimentados por una minoría de mujeres, a los que quizá se les haya concedido una importancia desproporcionada teniendo en cuenta sobre todo que no se ha hecho ningún estudio con testigos. Entre estos efectos secundarios los más frecuentes son probablemente las náuseas, acompañadas a veces de vómitos, si bien en la actualidad se observan con menor frecuencia, aun con los mismos compuestos e iguales dosis, que hace algunos años; sin duda este fenómeno tiene en parte una motivación psicógena. Las náuseas son más frecuentes con las dosis altas que con las bajas y raramente se observan después del segundo ciclo de tratamiento. Los cefaleas se observan con más frecuencia en las mujeres jaquecosas; suelen aparecer entre los ciclos

de tratamiento y no parecen disminuir con el tiempo. Algunas mujeres se han quejado de retortijones, calambres en las piernas, parestesias y de algunos otros síntomas de poca importancia.

5.10 Interrupción del tratamiento

Existen mujeres que, después de varios ciclos de tratamiento con gestógenos orales, deciden suspender la medicación por considerar inaceptables sus efectos secundarios. La proporción de estos casos es variable pero disminuye rápidamente tras los primeros ciclos de tratamiento. No hay que confundir estos casos con aquellos, menos frecuentes, en los que es el médico quien decide interrumpir el tratamiento.

5.11 Efectos psicológicos

Como apenas se han hecho estudios debidamente controlados acerca de los efectos de los contraceptivos orales sobre el sistema nervioso central, las reacciones afectivas, la conducta sexual y otros aspectos de la vida psicológica, no es posible atribuir con seguridad los posibles trastornos psíquicos a una acción farmacológica cualquiera de esas sustancias.

6. EFECTOS SOBRE EL FETO Y SOBRE LA FECUNDIDAD ULTERIOR DE LA MADRE

6.1 La virilización de los fetos femeninos, manifestada casi siempre por el aumento de tamaño del clítoris acompañado raramente de una fusión labial más o menos pronunciada, es una anomalía que se observa ocasionalmente en la población general. Aunque en muchos de esos casos la madre no ha recibido ningún tipo de tratamiento durante el embarazo, se ha pretendido que la frecuencia de estas anomalías es ligeramente mayor entre las gestantes tratadas con distintas «hormonas sexuales». Esta suposición no tiene ningún apoyo estadístico. Aun admitiendo que no se conoce por completo la acción que puede tener sobre el feto la administración de hormonas durante el embarazo, es dudoso que los contraceptivos orales, a las dosis a que actualmente se emplean, puedan ejercer un efecto virilizador sobre el feto si se toman por inadvertencia en cualquier momento de la gestación.

6.2 No hay pruebas de que la fertilidad de la mujer disminuya después de un uso prolongado (cinco años o más) de contraceptivos orales. Está perfectamente demostrado que al interrumpir el tratamiento se reanudan rápidamente las relaciones normales ovárico-hipofisarias con retorno de la ovulación, producción normal de esteroides ováricos y reacción normal

del endometrio; no obstante, también se han descrito casos de amenorrea prolongada de origen inseguro. Nada permite suponer que los hijos concebidos inmediatamente después del tratamiento estén más expuestos a los defectos congénitos ni que éste aumente el número de abortos o la mortalidad perinatal.

6.3 Algunos autores han pretendido que al interrumpir la medicación se produce de hecho un aumento de la fertilidad. La proporción de embarazos registrada al suspender el tratamiento contraceptivo oral oscila, según los autores, entre el 40% y el 65% en el primer ciclo (esta proporción es del 35% cuando se interrumpe la contracepción tradicional y entre el 50% y el 80% en los dos primeros ciclos en conjunto, ascendiendo al 90% en los seis meses siguientes a la interrupción. No obstante, como es probable que la fecundidad inicial de muchas de las mujeres en cuestión sea superior al promedio, este aumento aparente que se observa al suspender la medicación quizá no sea significativo. No parece fundada la opinión de que la suspensión del tratamiento con gestógenos orales puede producir, por una especie de efecto de rebote, un aumento de la fertilidad en las mujeres previamente estériles.

7. EFICACIA Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS DISTINTOS COMPUESTOS Y DE LAS DIFERENTES DOSIS

7.1 La eficacia de los actuales contraceptivos orales basados en una combinación de estrógenos y progestógenos se refleja perfectamente en la proporción de embarazos, que nunca es superior a 0,1 por 100 mujeres-años de uso a condición de que se sigan escrupulosamente las instrucciones sobre el modo de empleo. La proporción es la misma con las distintas dosificaciones especificadas en el cuadro de la página 6, desde las más bajas a las más elevadas. La eficacia de los tratamientos sucesivos parece ser algo menor. La omisión de una tableta o más aumenta el riesgo de concepción con ambos tipos de regímenes, pero de todas formas este riesgo es mucho mayor cuando se cometen errores comparables con los contraceptivos tradicionales, como el diafragma o el condón.

7.2 No se ha precisado si la frecuencia o la importancia de los efectos secundarios varía significativamente según que el tratamiento sea simultáneo o sucesivo, aunque hay datos que parecen apoyar tal suposición. También se ha afirmado que la administración del estrógeno solo durante una parte del ciclo puede entrañar riesgos adicionales, pero no hay ninguna prueba de ello. El tratamiento sucesivo introduce alteraciones en el estímulo hormonal que parecen ser beneficiosas para ciertas mujeres, cosa que no sucede con el tratamiento simultáneo. Sin embargo, por no existir

estudios debidamente controlados, estas observaciones tienen un valor muy dudoso.

7.3 Las diferencias de dosis y preparados se reflejan también en los fenómenos hemorrágicos. Por ejemplo, 2 mg de un determinado progestógeno, asociados a un estrógeno, pueden provocar menos hemorragias anormales que 10 mg del mismo compuesto, mientras que con otros progestógenos puede suceder lo contrario. Sin embargo, no es posible generalizar a este respecto, sobre todo teniendo en cuenta que la proporción de progestógeno y estrógeno varía con las distintas preparaciones y que las estadísticas obtenidas en los diferentes estudios no siempre son comparables. A excepción de los trastornos gastrointestinales y la mucorrea vaginal, que suelen ser más frecuentes con las dosis elevadas de estrógenos, apenas se conoce la relación que existe entre la dosis y los efectos secundarios.

7.4 Sería conveniente evaluar la acción biológica de los esteroides de síntesis utilizados como contraceptivos orales en función de la producción de hormonas endógenas durante el ciclo menstrual normal. Por desgracia, no disponemos de informaciones fidedignas a este respecto por la dificultad de obtener datos cuantitativos. La hipótesis de que los contraceptivos orales provocan un estado de plétora hormonal que se podría calificar de « pseudoembarazo » carece de todo fundamento serio; por otra parte, esa expresión se ha utilizado erróneamente para explicar ciertos efectos secundarios como las náuseas, el aumento de tamaño de las mamas y la elevación de la cifra de yodo proteico.

7.5 Hoy está demostrado que las dosis de contraceptivos orales que se tomaban al principio eran muy superiores a las necesarias para inhibir la ovulación. La reducción de las dosis de ciertas preparaciones combinadas ha hecho asimismo evidente la importancia de la cantidad total de estrógeno administrada. En las preparaciones combinadas que se administran en dosis inferiores, el estrógeno es el principal inhibidor de la ovulación, mientras que en el tratamiento sucesivo puede decirse que es el único.

7.6 En los distintos preparados de contraceptivos orales se han utilizado indistintamente dos estrógenos : el etinilestradiol y el mestrenol. No se conoce muy bien la eficacia de cada uno de estos dos compuestos en la mujer, especialmente en lo concerniente a su acción inhibidora de la ovulación. Convendría pues intensificar los estudios al respecto sobre éstos y otros estrógenos.

8. CONTRAINDICACIONES DE LOS CONTRACEPTIVOS ORALES

8.1 Poco se sabe de cierto sobre las contraindicaciones de los contraceptivos orales. En términos generales, sin embargo, puede afirmarse que en cada prescripción, el médico deberá contrapesar por un lado los posibles efectos

del tratamiento y, por otro, la eficacia, la aceptabilidad y la inocuidad de los demás contraceptivos existentes, así como los riesgos que entrañaría el embarazo.

8.2 La administración de contraceptivos orales agrava un pequeño número de procesos, entre ellos ciertos trastornos hereditarios de la función excretora del hígado, especialmente los síndromes de Dubin-Johnson y Rotor (véase el párrafo 5.1). Las mujeres que han padecido una ictericia idiopática recurrente en embarazos anteriores pueden sufrir de nuevo esa complicación si toman gestógenos.

8.3 Existen otros procesos en los que, aún sin estar demostrado que los contraceptivos orales los agraven, ciertas razones médicas aconsejan *a priori* la prudencia; entre ellos figuran el carcinoma, presunto o confirmado, de los órganos genitales o de la mama y la existencia o los antecedentes de una enfermedad hepática sin disfunción excretora. En presencia de una enfermedad cardiovascular o renal habrá que tener en cuenta las posibles consecuencias de la retención de agua y sodio.

8.4 De vez en cuando se afirma que otros procesos pueden contraindicar el uso de contraceptivos orales, aún en ausencia de pruebas convincentes de una relación de causa a efecto e incluso sin razones teóricas para suponer que existan. Entre ellos figuran los accidentes tromboembólicos, las varices, los accidentes cerebrovasculares, ciertos trastornos oftalmológicos (v.g., edema papilar, trombosis de la arteria retiniana, neuritis retrobulbar, pérdida de la agudeza visual y reducción periférica del campo visual) y los estados de depresión psíquica. Nada permite afirmar que estos procesos contraindiquen el tratamiento. No obstante, conviene poner de relieve que, como sucede con cualquier otro agente terapéutico, no debe descartarse, por rara que sea, la posibilidad de una idiosincrasia individual.

8.5 Cierta número de enfermedades, especialmente algunas de las consideradas como de origen alérgico — por ejemplo el asma, el eczema, la rinitis vasomotora y la jaqueca — y otras como la alopecia, la epilepsia, la esclerosis en placas y la artritis reumatoide, pueden empeorar en algunas mujeres a raíz de la toma de contraceptivos; en otras, en cambio, mejoran a veces.

8.6 Durante la lactancia, si se desea mantener la secreción láctea, habrá que proscribir las dosis elevadas de contraceptivos orales.

8.7 Es necesario estudiar más a fondo el empleo de contraceptivos orales en las mujeres con diversas enfermedades relativamente frecuentes, por ejemplo la diabetes, la tuberculosis, los trastornos cardiovasculares y renales, diversas parasitosis, las neoplasias y, especialmente, la malnutrición.

9. VIGILANCIA MEDICA DE LAS MUJERES QUE TOMAN CONTRACEPTIVOS

9.1 La buena práctica médica exige que, antes de prescribir un régimen de contracepción oral, el clínico obtenga la historia clínica de la mujer teniendo debidamente en cuenta los diversos aspectos tratados en las secciones precedentes. Es indispensable asimismo someter a la interesada a un reconocimiento general con exploración pélvica y de las mamas y estudio citológico del exudado cervical (citología exfoliativa). Ni que decir tiene que este reconocimiento ha de estar a cargo de un médico calificado.

9.2 Las mujeres tratadas con contraceptivos orales deberán ser sometidas a un reconocimiento médico cada seis meses aproximadamente, si bien en ciertos casos puede ser necesaria una vigilancia más asidua durante los primeros ciclos. La citología exfoliativa debe repetirse anualmente en todas las mujeres, tomen o no contraceptivos orales.

9.3 Es indudable que si se imponen con excesivo rigor estas normas se reducirán mucho las posibilidades de difusión de los contraceptivos orales en numerosos países. Así pues, si se considera necesario modificar las normas enunciadas a fin de que los Estados Miembros de la OMS puedan incorporar la contracepción oral a sus programas de regulación de la natalidad, habrán de ser los propios gobiernos interesados quienes tomen esa decisión en función de las condiciones nacionales, regionales y locales. Habrá que considerar en especial la posibilidad de utilizar personal paramédico, sin ignorar que ese personal necesita una instrucción y una vigilancia adecuadas.

10. INVESTIGACIONES NECESARIAS

A lo largo del presente informe se han ido señalando las cuestiones dudosas que deben ser objeto de una investigación más detenida. Para mayor comodidad se han enumerado a continuación, aunque no necesariamente por orden de importancia, las investigaciones necesarias a este respecto (las cifras entre paréntesis refieren a los párrafos pertinentes del informe).

1) Investigaciones sobre la intervención de las idiosincrasias individuales en la génesis de reacciones nocivas (1.4).

2) Estudio de la regulación de la función hipofisaria por el sistema nervioso central y de la acción de los gestógenos orales sobre los centros nerviosos superiores (3.1).

3) Estudio de los efectos de los contraceptivos orales sobre la función tiroidea, especialmente en mujeres con disfunciones del tiroides, y de los efectos sobre la función corticosuprarrenal (3.2; 3.3).

4) Nuevas y más detenidas investigaciones sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en las mujeres tratadas con contraceptivos orales, especialmente en las diabéticas (3.4).

5) Siempre que haya ocasión, estudios morfológicos del ovario de las mujeres que han utilizado contraceptivos orales durante periodos de tiempo más o menos largos, especialmente a distintos intervalos después de haber interrumpido el tratamiento (3.5).

6) Estudio de los casos en que no se reanuda la función ovárica después de un largo tratamiento con contraceptivos orales (3.5; 6.2).

7) Estudio de la posibilidad de que los gestógenos orales ejerzan efectos genéticos (3.5; 6.2).

8) Estudio de la posibilidad de que los gestógenos orales ejerzan a la larga efectos carcinógenos sobre los órganos genitales y, por el contrario, de que ejerzan una acción preventiva del cáncer (4.4; 4.6; 4.8).

9) Estudio de los efectos de los contraceptivos orales sobre los fibromiomas y sobre la aparición de vaginitis (4.5; 4.7).

10) Estudio de los efectos de estos compuestos sobre la lactación y sus productos, así como de sus posibles consecuencias sobre los niños alimentados con leche materna (4.9).

11) Investigación de los efectos de los estrógenos y progestógenos, aislados o combinados, sobre la estructura y la función hepáticas, tanto antes como después de la menopausia y en enfermas de cirrosis, hepatitis vírica, hepatitis amebiana y otras hepatopatías, así como en la malnutrición (4.10; 5.1; 5.2).

12) Estudio de los efectos de los gestógenos orales sobre los mecanismos de la coagulación sanguínea y especialmente sobre el mecanismo de la trombosis y sobre los factores responsables de este proceso (5.3).

13) Registro exacto y permanente de datos estadísticos sobre los accidentes tromboembólicos en la población femenina general y en las mujeres que toman contraceptivos, poniendo especial cuidado en evitar toda tendenciosidad en la selección de muestras (5.4; 5.5).

14) Estudios metabólicos sobre la influencia de los gestógenos orales en el aumento de peso (5.7).

15) Estudios debidamente controlados sobre las repercusiones psicológicas del empleo de contraceptivos orales (5.11).

16) Estudio de la influencia de los gestógenos orales sobre la frecuencia de malformaciones congénitas y sobre la mortalidad perinatal entre los niños nacidos de madres que han utilizado esos productos (6.2).

17) Estudios comparativos rigurosamente organizados sobre la frecuencia de los efectos secundarios y la eficacia contraceptiva de los regímenes simultáneo y sucesivo (7.2; 10.2).

18) Estudios más detallados sobre la actividad biológica de cada uno de los dos estrógenos empleados hasta ahora e investigación de la posibilidad y tal vez de la conveniencia de utilizar otros compuestos distintos (7.6).

19) Estudios clínicos más amplios sobre la posibilidad de prescribir gestógenos orales a mujeres con procesos relativamente frecuentes, como diabetes, tuberculosis, enfermedades renales y cardiovasculares, parasitosis, neoplasias y malnutrición (8.7).

20) Búsqueda e investigación de productos inocuos, aceptables, eficaces y de acción fácilmente reversible para regular la fecundidad masculina (1.5).

11. CONCLUSIONES GENERALES

11.1 Desde que empezaron a usarse los contraceptivos orales esteroideos, hace diez años, se ha hecho un gran acopio de observaciones clínicas y de datos de laboratorio.

11.2 Las preparaciones combinadas de estrógenos y progestógenos, utilizadas como contraceptivos de acuerdo con las prescripciones, evitan el embarazo prácticamente en un 100% de los casos. A juzgar por los datos disponibles, el tratamiento sucesivo parece ser ligeramente menos eficaz. Es necesario proseguir el estudio de este problema y el Grupo Científico se ha informado de los planes establecidos para su revisión periódica a cargo de grupos científicos de la OMS.

11.3 En las mujeres tratadas con contraceptivos orales, los estudios de laboratorio han puesto de manifiesto cierto número de anormalidades, pero pocas de ellas, o quizá ninguna, parecen tener significado patológico.

11.4 En las mujeres que toman contraceptivos orales se han observado trastornos graves de diversos tipos, por ejemplo accidentes tromboembólicos, pero nunca se ha podido establecer entre esos hechos una relación de causa a efecto de carácter estadístico o experimental.

12. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS

12.1 El presente informe pone claramente de manifiesto la necesidad de mejorar los actuales conocimientos, tanto teóricos como prácticos, sobre el empleo de contraceptivos orales para regular la fecundidad; por esa razón, el Grupo Científico recomienda que la OMS siga fomentando las

investigaciones a todos los niveles, tanto en ese sector como en todos los demás aspectos relacionados con la reproducción humana. Convendría intensificar en especial los estudios sobre el hombre y los primates además de los que se efectúan en especies inferiores. Es indispensable y urgente proceder a una comparación entre los distintos compuestos, dosificaciones y pautas terapéuticas, mediante estudios clínicos bien preparados y rigurosamente controlados. Si se quiere conocer mejor los efectos a largo plazo de los contraceptivos orales será necesario apoyar sin reservas los investigadores que actualmente tratan de mantener indefinidamente en tratamiento contraceptivo por vía oral a un número elevado de mujeres. El Grupo ha señalado a este respecto los problemas que deben ser objeto de nuevas investigaciones (páginas 22-24).

12.2 Importa asimismo subrayar que, pese a sus evidentes ventajas, los contraceptivos orales actualmente en uso no constituyen más que un primer paso, aunque importante, hacia la obtención de métodos plenamente satisfactorios para la regulación de la natalidad. En consecuencia, el Grupo recomienda que la OMS fomente las investigaciones encaminadas a ese fin.

12.3 El Grupo recomienda que la OMS reúna un grupo científico con objeto de que asesore acerca de la compilación, evaluación y modo de presentación de datos estadísticos sobre regulación de la natalidad, en especial mediante contraceptivos orales.

12.4 El Grupo Científico reconoce que la utilidad de todo método de regulación de la natalidad, por ejemplo, el empleo de contraceptivos orales, depende tanto de su aceptabilidad como de su eficacia e inocuidad. Asimismo reconoce que en esos problemas intervienen no sólo consideraciones médicas, sino también factores psicológicos y sociológicos que no son de su competencia. Propone, pues, a la OMS que reúna lo antes posibles otro grupo científico con la misión de estudiar esos aspectos del problema y de prestar asesoramiento sobre ellos.

12.5 El Grupo Científico ha acogido con satisfacción el proyecto de que el Grupo Científico de la OMS sobre los Aspectos Clínicos del Empleo de Gestógenos Orales se reúna periódicamente, pues está persuadido de que muchos de los problemas que en presente informe se consideran irresueltos o incompletamente resueltos quedarán aclarados en los próximos años. También se ha enterado con satisfacción de que la OMS reunirá en breve un grupo científico encargado de estudiar los problemas teóricos y clínicos que plantea la utilización de dispositivos intrauterinos y, en consecuencia, se ha abstenido de establecer comparaciones entre ambos métodos de regulación de la natalidad.

12.6 El Grupo Científico propone que la OMS sugiera a los gobiernos de los Estados Miembros interesados en utilizar contraceptivos orales en sus programas de regulación de la natalidad la conveniencia de :

a) reorganizar los servicios oficiales existentes o, si procede, crear servicios nuevos, dependientes normalmente del Ministerio de Sanidad, a fin de que se encarguen de evaluar y autorizar los preparados utilizables, así como de seleccionar y adiestrar al personal médico y paramédico;

b) instituir un sistema de coordinación a través de la Sede de la OMS gracias al cual todos los Estados Miembros puedan aprovechar la experiencia adquirida en cada programa nacional. Con este fin, el Grupo sugiere a los gobiernos de los Estados Miembros que presenten informes anuales a la OMS.

12.7 El Grupo Científico estima que la OMS debe estar siempre dispuesta a organizar e impulsar la ejecución de programas de formación del personal superior en todos los países que deseen emprender o ampliar una campaña de regulación de la natalidad.