

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 386

ESTEROIDES HORMONALES Y CONTRACEPCION

**Informe de un Grupo Científico
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1968

© Organización Mundial de la Salud 1968

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.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Contraceptivos mixtos de estrógenos y progestógenos de acción simultánea o sucesiva para administración oral	6
2.1 Preparaciones, pautas de administración y posologías nuevas	6
2.2 Mecanismo de acción	7
2.3 La eficacia contraceptiva en la práctica clínica	8
2.4 Otros efectos de posible interés clínico	10
2.5 Indicaciones y contraindicaciones	20
2.6 Difusión del uso de contraceptivos	21
3. Otros tratamientos hormonales de acción contraceptiva	23
3.1 Administración oral de progestógenos solos	23
3.2 Administración de estrógenos solos	24
3.3 Preparaciones orales de acción prolongada	24
3.4 Preparaciones inyectables de acción prolongada	25
4. Orientaciones para el uso y el estudio de los esteroides contraceptivos	25
4.1 Uso clínico	25
4.2 Estudios preclínicos	26
4.3 Ensayos clínicos	26
4.4 Vigilancia epidemiológica	27
5. Investigaciones que se recomiendan	27
Anexo. Contraceptivos orales disponibles en el mercado	30

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS
SOBRE ESTEROIDES HORMONALES Y CONTRACEPCION**

Ginebra, 23-27 de octubre de 1967

Miembros:

- Dr. Siva Chinnatamby, Consultor de Ginecología y Obstetricia, Colombo, Ceilán
- Dr. E. Diczfalusy, Servicio de Investigaciones sobre Endocrinología de la Reproducción, Consejo de Investigaciones Médicas, Estocolmo, Suecia (*Vicepresidente*)
- Profesor J. Ferin, Département de Gynécologie et d'Obstétrique, Maternité universitaire, Université de Louvain, Bélgica
- Dr. J. W. Goldzieher, Division of Clinical Sciences, Southwest Foundation for Research and Education, San Antonio, Texas, Estados Unidos de América
- Dr. L. M. Hellman, Department of Obstetrics and Gynaecology, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. R. Hertz, Chief, Reproduction Research Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. M. Maqueo Topete, Hospital de Ginecología y Obstetricia, México, D.F., México
- Dr. S. Matsumoto, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina de la Universidad de Gumma, Maebashi, Japón
- Dr. R. P. Shearman, Queen Elizabeth II Research Institute for Mothers and Infants, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sydney, Australia (*Relator*)
- Dr. G. I. M. Swyer, Obstetric Hospital, University College Hospital, Londres, Inglaterra

Secretaría:

- Dra. Eleanor Mears, 2 Kent Terrace, Park Road, Londres N.W.1., Inglaterra (*Asesora temporera*)
- Dr. A. Kessler, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra (*Secretario*)

ESTEROIDES HORMONALES Y CONTRACEPCION

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Esteroides Hormonales y Contracepción se reunió en Ginebra del 23 al 27 de octubre de 1967. Abrió la reunión el Dr. A. M.-M. Payne, Subdirector General, que dio la bienvenida a los participantes en nombre del Director General. El Grupo eligió Presidente al Dr. L. M. Hellman, Vicepresidente al Dr. E. Diczfalusy y Relatores a los Dres. R. Hertz y R. P. Shearman.

1. INTRODUCCION

En 1964, un Grupo Científico de la OMS sobre Mecanismo de Acción de las Hormonas Sexuales y de las Sustancias Análogas¹ informó sobre los conocimientos disponibles acerca de todas las hormonas sexuales y en especial de las preparaciones de esteroides usadas como contraceptivos. Al año siguiente, otro Grupo Científico examinó las cuestiones básicas y de orden clínico relacionadas con la administración oral de gestógenos, y elevó el oportuno informe² al Comité Consultivo de la OMS sobre Investigaciones Médicas que recomendó a la Organización la práctica de evaluaciones periódicas de los adelantos científicos y los resultados clínicos en materia de contraceptivos.

Los fines principales de la presente reunión son el examen de los abundantes datos comunicados desde que se reunió el Grupo Científico de 1965 y la delimitación de las cuestiones que siguen interesando a los especialistas y que requieren estudio más detenido. El presente informe y el del Grupo de 1965 son, por tanto, complementarios y no deben consultarse aisladamente.³

Trata en primer lugar el presente informe de los estrógenos y progestógenos esteroides utilizados en tratamientos de administración

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

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326.

³ El Servicio de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, facilitará a los interesados listas de referencias bibliográficas sobre las distintas cuestiones tratadas en el presente informe.

simultánea o sucesiva. Sobre esos dos tipos de preparaciones y en especial sobre las utilizadas en los tratamientos de administración simultánea se han reunido más datos que sobre cualquier otro grupo de esteroides, desde la publicación del informe anterior.¹ También se examinan las cuestiones relacionadas con los contraceptivos hormonales de administración oral y parenteral, se proponen medidas para la vigilancia clínica de las mujeres que emplean esos productos y se dan orientaciones generales para los estudios preclínicos, los ensayos clínicos y la vigilancia epidemiológica.

2. CONTRACEPTIVOS MIXTOS DE ESTROGENOS Y PROGESTOGENOS DE ACCION SIMULTANEA O SUCESIVA PARA ADMINISTRACION ORAL

2.1 Preparaciones, pautas de administración y posologías nuevas

Desde el último informe,¹ las innovaciones de más importancia en lo que se refiere a las preparaciones de acción simultánea han sido : 1) el empleo de distintas asociaciones de etinilestradiol o de mestranol con los progestógenos disponibles, y 2) la disminución de las dosis, en muchos casos con modificación de las proporciones del estrógeno y el progestógeno. Respecto de las preparaciones en que las dos sustancias actúan sucesivamente, las novedades más importantes son : 1) el aumento de las dosis de estrógenos y 2) la modificación del día del ciclo en que se añade el progestógeno. (En el Anexo se da una lista de los preparados mixtos de estrógenos y progestógenos de acción simultánea o sucesiva que existen en el mercado.)

La acción sinérgica o antagónica entre el estrógeno y el progestógeno influye en todos los casos en los resultados clínicos.

Está ya demostrado que las dosis de contraceptivos orales que se administraban cuando empezaron a usarse esos productos eran muy superiores a las necesarias para inhibir la ovulación. Es de todo punto aconsejable que se reduzcan las cantidades de ingredientes activos de la dosis, sin modificar la proporción de los distintos componentes para que no haya merma de la eficacia. Es evidente, sin embargo, que en ciertas preparaciones mixtas la reducción de la dosis del progestógeno hace del contenido de estrógeno el factor decisivo para la inhibición segura de la ovulación. Si la dosis de progestógeno es baja, la función inhibidora del estrógeno resulta predominante y adquiere importancia

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326.

capital en las pautas de tratamiento en que los dos esteroides se administran sucesivamente.

Algunas modificaciones, por ejemplo las del número o la proporción de los ingredientes de un contraceptivo determinado, exigen una evaluación completa y adecuada de la actividad de la preparación y de sus efectos inmediatos y tardíos en distintas condiciones clínicas y prácticas.

2.2 Mecanismo de acción

La acción de los esteroides contraceptivos no está enteramente esclarecida, en parte porque son insuficientes los conocimientos disponibles sobre los mecanismos de regulación fisiológica de la ovulación, la fecundación y la implantación del óvulo. Resulta difícil, en esas condiciones, evaluar algunos efectos farmacológicos de los esteroides contraceptivos; parece, por otra parte, que los distintos tipos de preparados y hasta un mismo preparado administrado en distintas dosis pueden tener efectos diferentes, y que los mecanismos de acción pueden variar en un mismo producto o en una misma asociación de productos. Hay además indicios de que el mecanismo de acción de los esteroides contraceptivos en los primeros ciclos de administración no es el mismo que en los ciclos ulteriores.

Los esteroides contraceptivos desarrollan su acción inhibidora de la ovulación, cuando menos en parte, por mediación del sistema hipotalámico-hipofisario. Lo mismo los estrógenos que los progestógenos trastornan la función gonadotrófica de la hipófisis, pero es difícil evaluar con precisión esos trastornos, no sólo por efecto de las variaciones individuales sino por los problemas inherentes a la determinación de las concentraciones urinaria y plasmática de la hormona foliculoestimulante (HFE) en el ciclo normal. Tampoco se dispone de datos sobre las concentraciones mínimas de hormona luteinizante (HL) en el plasma y en la orina, que pueden considerarse compatibles con la ovulación. El efecto inmediato de los estrógenos presentes en los contraceptivos orales parece ser la disminución de la HFE, mientras que los progestógenos deprimirían la concentración máxima de HL habitual a mediados del ciclo. La administración prolongada de estrógenos, solos o en asociación con progestógenos, disminuye la secreción de la HFE y de HL y acarrea la aparición concomitante de signos morfológicos indicativos de una depresión de la actividad ovárica. Todavía no se han investigado, en cambio, los efectos de esa administración en la secreción de las restantes hormonas hipofisarias.

No es indispensable que se inhiba la ovulación para que los esteroides ejerzan su acción supresiva de la fecundación del óvulo; así, por ejemplo, la administración continua de dosis bajas de progestógenos no tiene un efecto de inhibición seguro, pero hace que la ovulación sea extremadamente

improbable. El mecanismo de inhibición de la fecundidad con persistencia de la ovulación no se conoce todavía, pero hay razones para suponer que está relacionado con uno o varios de los factores que se indican a continuación.

Las experiencias sobre animales y los estudios clínicos permiten pensar que la capacidad de reacción del ovario al efecto estimulante de las gonadotrofinas resulta modificada por algunos contraceptivos hormonales, en particular si se administran durante períodos prolongados. Otros indicios abonan la hipótesis de una interferencia de los contraceptivos hormonales en la biogénesis y el catabolismo de las hormonas ováricas, pero no se sabe si ese mecanismo de acción es significativo en todos los tipos de esteroides contraceptivos.

Las trompas desempeñan una función importante en la fecundación y en el transporte del óvulo. Es sabido que los estrógenos y los progestógenos perturban las funciones tubáricas en las hembras de ciertas especies, pero no hay ninguna certeza de que suceda lo mismo en la mujer.

Las experiencias sobre animales demuestran que el óvulo sólo puede ser fecundado por espermatozoides que hayan superado el proceso de capacitación, que se desarrolla en el aparato genital de la hembra y que puede inhibirse administrando progesterona. No se sabe, en cambio, si el mecanismo de acción de los progestógenos, solos o en asociación con otras sustancias, inhibe también la capacitación de los espermatozoides en el tracto genital de la mujer.

En varias especies la implantación del óvulo fecundado depende de la existencia de un delicado equilibrio entre los estrógenos y los progestógenos. No se conoce perfectamente la naturaleza de ese equilibrio en la mujer, pero es posible que la administración de progestógenos durante todo el ciclo estorbe la implantación provocando modificaciones del endometrio (véase el apartado 2.4.1).

Algunos preparados hormonales que contienen progestógenos causan en el moco cervical alteraciones fisicoquímicas características que pueden contribuir a su eficacia contraceptiva. No ocurre lo mismo con las preparaciones de acción sucesiva en las que el progestógeno sólo se administra en los últimos días del ciclo. Ello no obstante, será necesario reunir datos más concluyentes antes de considerar las modificaciones del moco cervical como un factor de importancia fundamental en la inhibición temporal de la fecundidad por administración de progestógenos.

2.3 La eficacia contraceptiva en la práctica clínica

Por las razones que se indican más adelante la eficacia contraceptiva suele expresarse por el número anual de concepciones en cada grupo

de 100 mujeres. La indicación del número de concepciones correspondiente al número de ciclos menstruales observados no daría idea ni del número total de mujeres observadas ni del tiempo de administración del contraceptivo a cada una de ellas. Es verdad que el número anual de concepciones por 100 mujeres tampoco indica con precisión el tiempo de administración del contraceptivo a cada mujer del grupo, pues no permite distinguir entre los efectos a corto plazo y a largo plazo. También se debería tener en cuenta la disminución progresiva de la fecundidad natural con la edad, circunstancia que influye en el análisis estadístico de las conclusiones obtenidas en los estudios de larga duración. La evaluación « por cohortes » puede ser útil cuando las observaciones practicadas no sean igualmente fidedignas (por ejemplo, en lo que respecta a la regularidad en la ingestión del contraceptivo o a la precisión de los datos comunicados). El uso de tablas actuariales puede aportar datos suplementarios sobre la eficacia práctica de los contraceptivos.

No puede ponerse en duda la gran eficacia teórica de las distintas preparaciones y pautas de administración de los esteroides contraceptivos (es decir, la eficacia que tienen esas sustancias cuando se emplean debidamente). La evaluación cabal de la eficacia práctica de cualquier preparación resulta entorpecida por la imposibilidad de fiarse enteramente de las mujeres observadas en lo que respecta a la regularidad de la ingestión del medicamento y a su apreciación de los resultados. Para mejorar los análisis epidemiológicos de la influencia que tienen los efectos secundarios en la eficacia práctica de los contraceptivos será necesario, por tanto, disponer de datos fidedignos sobre la proporción de mujeres de distintas edades que los usan en diferentes grupos socioeconómicos y en diversos países.

Las limitaciones antedichas son todavía más graves en los estudios comparativos sobre la eficacia de varias preparaciones en mujeres de grupos étnicos y socioeconómicos muy dispares y de grados de instrucción muy distintos, que usan contraceptivos por razones muy diferentes. La dificultad aumenta cuando la preparación del personal médico y paramédico, sus criterios y la orientación de sus actividades varían de un lugar a otro.

La eficacia teórica de los contraceptivos hormonales usados en la actualidad es tan grande que, si aumentara todavía más, resultaría difícil demostrarlo. Para verificar un aumento del 100% en la actividad teórica de un anticonceptivo habría que efectuar un estudio clínico que abarcara de 200 000 a 9 millones de ciclos, según la confianza que merecieran las mujeres de los grupos examinados.

Es difícil también comparar dos tratamientos de eficacia grande y apenas diferente, por ejemplo, los de administración simultánea y administración sucesiva de estrógenos y progestógenos. Los datos publicados en numerosos países indican que estos últimos dan una proporción mayor

de fracasos, pero no ha sido posible comprobar estadísticamente ninguna diferencia de eficacia entre unos y otros.

También pueden influir en la eficacia de los contraceptivos las variaciones entre distintos lotes de producto (por ejemplo, en lo que respecta al tamaño de los cristales). Esas variaciones pueden modificar, en efecto, la absorción y la eliminación del medicamento, y otros factores del metabolismo.

2.4 Otros efectos de posible interés clínico ¹

2.4.1 Aparato genital

Ovario

Se ha demostrado en varios estudios que algunos esteroides hormonales de acción contraceptiva pueden provocar alteraciones del ovario, caracterizadas histológicamente por la ausencia de folículos maduros y de cuerpos amarillos recientes y por un ligero engrosamiento de la túnica. Esas modificaciones morfológicas van acompañadas, según parece, de una baja de la formación de esteroides en el ovario y desaparecen casi siempre cuando se interrumpe el tratamiento. En algunos casos se han encontrado cuerpos lúteos en los primeros ciclos de tratamiento.

Trompas de Falopio

Los datos experimentales permiten suponer que los contraceptivos hormonales influyen en la motilidad tubárica, en la actividad de los cilios y en la secreción de las trompas, pero no hay ninguna observación clínica directa que confirme esa hipótesis.

Cuerpo del útero

Los datos disponibles sobre el efecto que tienen en el endometrio las preparaciones mixtas de estrógenos y progestógenos o la administración sucesiva de esos mismos agentes siguen siendo los que se publicaron en el último informe,² pero se han efectuado algunos estudios histológicos y bioquímicos de alcance limitado que permiten sospechar alteraciones significativas del metabolismo con modificaciones de la ultraestructura. Esas alteraciones tendrían que estudiarse más a fondo; es de notar, sin embargo, que, a juzgar por otras observaciones en los tratamientos con

¹ A no ser que se indique otra cosa, las consideraciones formuladas en el presente apartado sobre la acción de los contraceptivos orales se refieren al tratamiento con los preparados mixtos de estrógenos y progestógenos utilizados en la mayoría de los estudios. Los datos disponibles respecto a las pautas de administración sucesiva de esos dos tipos de agentes son menos abundantes y no permiten asegurar que los dos tratamientos surtan los mismos efectos, desde todos los puntos de vista.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 10.

agentes de administración sucesiva, la normalidad del endometrio y la fecundidad se restablecen con más rapidez cuando se interrumpe la medicación en los tratamientos de este tipo que en los casos de ingestión simultánea de estrógenos y progestógenos.

Habida cuenta de la evolución habitual de los fibromiomas uterinos, los esteroides hormonales no deberían modificar su desarrollo en las dosis empleadas con fines contraceptivos. En cambio, las dosis mayores de progestógenos solos o asociados con estrógenos podrían provocar rápidamente un aumento de volumen o modificaciones degenerativas de esos tumores.

Cuello uterino

Se han señalado en los dos años últimos casos de lesiones cervicales relacionados con la administración de contraceptivos; se trata, en realidad, de focos de hiperplasia del epitelio glandular que guardan cierta semejanza clínica con las erosiones del cuello uterino. También se ha observado un caso de epitelio cilíndrico ectópico diagnosticado por colposcopia, pero el examen citológico no puso de manifiesto ninguna célula atípica. Las lesiones desaparecen tan pronto como se interrumpe la administración de los esteroides, pero no se conoce su curso clínico en los tratamientos prolongados.

En el informe anterior¹ se hacía mención de ciertos datos que indicaban una disminución de la frecuencia de frotis cervicales con indicios de carcinoma en las mujeres que usaban contraceptivos a base de esteroides. Otros estudios más recientes indican, en cambio, que esos preparados no tienen ningún efecto significativo de estímulo o de inhibición de la atipia celular.

En los casos de cervicitis clínicamente manifiestas, la proporción de curaciones obtenidas con el tratamiento habitual no varía cuando se administran simultáneamente contraceptivos orales.

Endometriosis

No parece muy probable que tengan que administrarse esteroides hormonales con fines contraceptivos en los casos de endometriosis, pues esa anomalía suele ir acompañada de esterilidad. Muchas observaciones indican, sin embargo, que la administración oral de contraceptivos mixtos en dosis normales, sea ininterrumpidamente, sea en la pauta cíclica habitual, permite obtener una proporción de mejorías subjetivas y objetivas semejante a la del tratamiento utilizado en los casos de pseudoembarazo. Huelga decir que el uso de contraceptivos no es en modo alguno aceptable como sucedáneo del tratamiento quirúrgico tradicional cuando la endometriosis va acompañada de esterilidad.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 12.

Dismenorrea primaria

La administración oral de contraceptivos en los casos de dismenorrea primaria produce, por lo común, una atenuación de los síntomas; si así no ocurre, convendrá revisar el diagnóstico.

Enfermedades venéreas

No se sabe si los tratamientos contraceptivos con preparados mixtos o con preparados de administración sucesiva influyen indirectamente en la frecuencia de las enfermedades venéreas y se ignora también si las alteraciones de la mucosa vaginal provocadas por esos preparados modifican la sintomatología y la evolución de las gonococias agudas en la mujer.

Aptitud para la reproducción

Fecundidad ulterior. Los datos disponibles indican que, una vez interrumpido el tratamiento, la fecundidad vuelve en la mayoría de los casos a su nivel anterior; sin que, en general, se observen aumentos o disminuciones achacables al empleo de contraceptivos orales. Se han señalado algunos casos de amenorrea persistente, asociada a veces con galactorrea, cuando se interrumpe la administración de contraceptivos; a juzgar por la frecuencia con que se observan esos casos en la práctica clínica no hay que descartar la posibilidad de una relación de causa a efecto entre los contraceptivos y la amenorrea, pero tampoco puede afirmarse que no se trate de una simple coincidencia, pues son muy pocos los datos disponibles sobre la incidencia de las amenorreas secundarias entre las mujeres que no toman contraceptivos.

Efectos sobre la descendencia. No hay ningún indicio de que el uso de esteroides hormonales en dosis contraceptivas al principio de la gestación ocasione anomalías de desarrollo en los órganos genitales externos del recién nacido, aunque se han señalado algunos casos de masculinización del feto después de la administración de dosis elevadas de progestógenos en la práctica ginecológica. Es evidente que el problema deberá ser objeto de extensas investigaciones epidemiológicas. También será necesario investigar los efectos de la administración prolongada de contraceptivos hormonales sobre la frecuencia de anomalías congénitas en los hijos nacidos después del tratamiento; convendría, por ejemplo, vigilar durante cinco años a un grupo de 10 000 niños como mínimo. Para evaluar los posibles efectos de los contraceptivos en la reproducción sería asimismo muy útil que siguieran reuniéndose datos sobre la frecuencia de los nacimientos de gemelos y sobre la proporción entre varones y hembras en la prole de las mujeres que han tomado esteroides hormonales.

Menopausia

Según se indicaba en el informe anterior,¹ nada permite suponer que pueda alargarse la duración de la aptitud reproductiva mediante una inhibición prolongada de la ovulación. No hay razón ninguna para modificar esa conclusión ni para suponer que esté contraindicado el uso de esteroides hormonales con fines contraceptivos en la época de la menopausia. Es de notar, sin embargo, que no hay tampoco ninguna base sólida que permita aconsejar el empleo de contraceptivos orales en vez de estrógenos solos para la hormonoterapia general de sustitución en las afecciones postmenopáusicas.

2.4.2 *Glándula mamaria*

Una proporción indeterminada de mujeres que toman contraceptivos orales se quejan de hinchazón de las mamas. Algunas veces se observa, en efecto, una variación del volumen de la mama, pero se ignora cuál pueda ser la base morfológica de ese fenómeno.

En lo que respecta a la acción de los contraceptivos hormonales sobre las lesiones mamarias benignas, como la enfermedad fibroquística, los datos disponibles son contradictorios.

Una extensa experimentación sobre hembras de distintas especies indica que la administración continua de grandes dosis de estrógenos durante una parte considerable de la vida puede favorecer la aparición del cáncer de mama. No es fácil, sin embargo, determinar hasta qué punto puede hacerse extensiva esa observación a la patogenia del cáncer de mama en la mujer, sobre todo si se tiene en cuenta que, en las mismas condiciones experimentales, las hembras de ciertas especies (monos y cobayos, entre otras) no contraen la enfermedad. La observación de casos de cáncer mamario en perras y de focos de hiperplasia mamaria en monas a las que se había administrado una preparación de esteroides ha motivado en fecha reciente una investigación sobre los efectos de la administración cíclica de contraceptivos orales por espacio de siete años a hembras de esas especies.

Es sabido que en el periodo premenopáusico la ovariectomía mejora temporalmente algunos casos de cáncer de mama, probablemente porque reduce la secreción de estrógenos; la adrenalectomía ulterior da lugar a una nueva mejoría transitoria, debida a la nueva disminución de la secreción de estrógenos y de otros esteroides. En las mujeres jóvenes con cáncer de mama los efectos de la administración de estrógenos son imprevisibles, pues en algunos casos se observan remisiones y en otros exacerbaciones del proceso tumoral. En cambio, en las mujeres que han pasado la menopausia, la administración de estrógenos solos o asociados

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 13.

con progestógenos da lugar con frecuencia a una regresión del cáncer de mama. Es evidente, por tanto, que en ciertos casos las modificaciones endócrinas influyen sensiblemente en la evolución de ese tipo de cáncer.

La práctica admitida en la actualidad es interrumpir la administración de contraceptivos orales de cualquier tipo a las mujeres de edad premenopáusica con cáncer de mama diagnosticado, pero no se sabe todavía si pueden emplearse esos preparados hormonales en los casos de curación presunta ni a partir de qué momento puede autorizarse su administración en los casos citados.

En la especie humana, los efectos de casi todos los compuestos químicos de acción carcinogénica no se manifiestan sino al cabo de un tiempo de exposición prolongado y de un periodo de latencia de unos diez años por término medio. En ese caso está el cáncer de mama, cuyo periodo de latencia es muy largo, sin que se conozcan de momento los efectos del tratamiento cíclico prolongado con esteroides en la patogenia del tumor. Acaso pudiera esclarecerse el problema por medio de estudios sobre la frecuencia relativa de las lesiones mamarias benignas y malignas diagnosticadas por biopsia en mujeres que usan contraceptivos a base de esteroides y en mujeres que no los usan.

Se han emprendido ya estudios en gran escala sobre el efecto del tratamiento cíclico prolongado con esteroides en la incidencia del cáncer de mama entre las mujeres en edad de procrear. Esos estudios permitirán practicar observaciones prolongadas en las debidas condiciones de rigor experimental sobre un grupo que deberá estar integrado por unas 10 000 mujeres. Como la distribución de los cánceres de mama que puedan deberse a la administración de contraceptivos hormonales durante el estudio será probablemente aleatoria, podrá tenerse una idea bastante precisa de los resultados de éste antes de que termine el periodo de observación.

2.4.3 *Efectos generales sobre el metabolismo*

Desde la publicación del informe anterior¹ se han reunido datos suplementarios acerca del efecto de los esteroides hormonales sobre el metabolismo de los hidratos de carbono en mujeres normales. Entre las observaciones comunicadas, cabe citar la relativa al aumento de la concentración plasmática de hormona somatotrópica, acompañado a veces de una hiperinsulinemia de compensación. En algunas mujeres que toman contraceptivos orales se observa también una hiperglucemia en ayunas, estadísticamente significativa, con disminución de la tolerancia de los hidratos de carbono y aumento de los ácidos grasos sin esterificar, de los triglicéridos séricos y de los piruvatos. La insuficiencia de los datos disponibles no permite apreciar con claridad el significado de esas obser-

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326.

vaciones ni hasta qué punto son reversibles las modificaciones mencionadas cuando la administración de contraceptivos orales se mantiene durante largo tiempo. Los estudios de observación ulterior no han durado todavía bastante para que pueda determinarse si esos compuestos ejercen influencia significativa en la aparición de la diabetes mellitus. Tampoco bastan los datos disponibles para sentar conclusiones sobre los efectos de los contraceptivos orales en las mujeres que padecen ese tipo de diabetes.

Se han observado también entre las usuarias de contraceptivos orales las siguientes alteraciones significativas del contenido de proteínas del plasma : aumento de las lipoproteínas séricas y de las globulinas α -1-, α -2- y β y disminución de la albúmina.

2.4.4 Otros efectos endocrinos

Tiroides

Los datos de estudios recientes confirman y completan las conclusiones expuestas en el informe anterior¹ acerca de la acción de los contraceptivos orales sobre el tiroides; no hay ningún efecto apreciable sobre el tiroides normal, pero sí modificaciones de los resultados de algunos análisis de laboratorio importantes para la investigación de la función tiroidea. La modificación fundamental, que causa todas las demás, se produce en la concentración de globulinas de acarreo. La mayor concentración de la globulina de acarreo de la tiroxina eleva el nivel del yodo proteínico y, al contrario de lo que sucede en la tirotoxicosis, esa elevación disminuye la captación resinica de la triyodotironina (T_3) marcada sin que se modifique, en cambio, la captación tiroidea de I^{131} .

Importa evitar interpretaciones erróneas de las pruebas de función tiroidea en los casos de mujeres que toman contraceptivos. Si la práctica de esas pruebas se considera indispensable, debe tenerse en cuenta que los resultados más significativos son los de captación y eliminación del I^{131} . Las demás pruebas de uso común, como la de captación de T_3 por las resinas y la de evaluación de la concentración de yodo proteínico, sólo deben practicarse en las mujeres que lleven por lo menos seis semanas sin tomar contraceptivos. La insuficiencia de los datos disponibles no permite sentar conclusiones precisas sobre los efectos que tendría la administración simultánea de contraceptivos orales en las enfermas sometidas a tratamiento clínico por hipotiroidismo o por hipertiroidismo.

Corteza suprarrenal

Desde la publicación del informe anterior¹ apenas se han reunido datos suplementarios sobre el efecto de los contraceptivos orales en la

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 8.

corteza suprarrenal, pero se ha observado que la baja de la reacción a la metirapona en algunas mujeres que toman esos preparados no va acompañada de modificaciones significativas en los resultados de otras pruebas de función adrenocortical.

Hipófisis

En el informe actual (apartado 2.4.8) se tratan, como en el anterior,¹ algunos aspectos de las modificaciones funcionales del hipotálamo y la hipófisis. Apenas se han estudiado las modificaciones morfológicas de la hipófisis en las mujeres que han tomado contraceptivos, y las observaciones efectuadas son difíciles de interpretar. Los estudios sobre la función de las hormonas tróficas hipofisarias en esas mujeres podrían contribuir al esclarecimiento del problema.

2.4.5 Sistema cardiovascular

Algunos estudios recientes, efectuados sobre todo en la Gran Bretaña, indican ligeros aumentos de la frecuencia de accidentes tromboembólicos y aun de la mortalidad por esa causa en las mujeres que toman contraceptivos. Según se hizo constar en el informe anterior,² la magnitud de ese riesgo no puede evaluarse fácilmente con los datos disponibles, pero no parece muy grande por comparación con el riesgo general inherente a una gestación voluntaria o fortuita. Por lo que respecta a las alteraciones de los distintos factores que intervienen en la coagulación de la sangre, los datos reunidos son discrepantes; en efecto, los factores que pueden determinarse no parecen indicar una hipercoagulabilidad clínicamente apreciable y las modificaciones descritas no guardan relación clara con los accidentes tromboembólicos en las mujeres que toman contraceptivos.

Tampoco ha podido evaluarse la posible intervención etiológica de diferentes compuestos o preparaciones de acción anticonceptiva en ese proceso, por la escasa frecuencia de las tromboflebitis idiopáticas entre las mujeres en edad de concebir y por las proporciones mínimas del aumento de incidencia observado entre las usuarias de contraceptivos orales. Por otra parte, todos los estudios realizados se han hecho sobre grupos muy reducidos y, para obtener resultados estadísticamente válidos, ha habido que sumar unos con otros los resultados obtenidos con distintos contraceptivos. Parece, sin embargo, que no hay ningún motivo para dejar de considerar los antecedentes de tromboembolia como una contraindicación de cualquier esteroide de ese tipo.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 7.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 14.

2.4.6 *Sistema hematopoyético*

No hay ningún indicio de que los esteroides hormonales ejerzan acción directa sobre la hematopoyesis. Ello no obstante, el uso de esos contraceptivos puede ser un complemento útil de la terapéutica específica en las mujeres con anemias carenciales, por la disminución que provocan en la pérdida de sangre menstrual. El efecto de los contraceptivos sobre las pérdidas menstruales presenta además interés clínico en los casos en que la menorragia está producida por ciertas afecciones (trombocitopenia, leucemia, etc.). No quiere decir eso, sin embargo, que puedan usarse los contraceptivos orales como sustitutos del tratamiento específico de las anemias. Es de notar, por otra parte, que los tratamientos anti-coagulantes administrados por causas distintas de las tromboembolias no son una contraindicación del uso de esteroides hormonales con fines contraceptivos.

2.4.7 *Hígado*

La importancia de este órgano en ciertos procesos muy complejos del metabolismo de los esteroides (conjugación, oxhidrilación, deshidrogenación) y en la biosíntesis de las proteínas de fijación de esos compuestos aconseja que se estudien muy a fondo los efectos de la administración de contraceptivos orales sobre la función hepática.

Como se hizo constar en el informe anterior,¹ no parece que esté muy indicado el uso de contraceptivos orales en los trastornos hereditarios de la función excretora del hígado. Los escasos datos disponibles no permiten suponer, en cambio, que se modifique la tolerancia para esos preparados en otras enfermedades hepáticas.

El uso de esteroides contraceptivos está contraindicado asimismo en la ictericia colestática de la gestación, trastorno mucho más frecuente de lo que antes se pensaba.

2.4.8 *Sistema nervioso central*

Los trastornos secundarios motivados por el uso de contraceptivos orales (cefalea, jaqueca, convulsiones, alteraciones de la función visual, aumento del apetito, depresión y modificaciones de la libido; véase el apartado 2.4.12) permiten suponer que esos preparados influyen en las funciones de los centros hipotalámicos y los centros nerviosos superiores, pero los datos clínicos disponibles no demuestran que haya relación de causa a efecto entre la administración del agente contraceptivo y las citadas anomalías funcionales del sistema nervioso central. Será necesario efectuar nuevos estudios clínicos con criterios de la mayor objetividad posible y utilizando grupos testigo de condiciones adecuadas.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 13.

2.4.9 Piel

Resulta ya evidente que la difusión geográfica de los casos de cloasma relacionados con el uso de contraceptivos orales es mayor de lo que se indicaba en el informe anterior.¹ No es raro ese trastorno en Australia, en Nueva Zelanda y en otros países.

También hay abundantes indicios de que las concentraciones elevadas de testosterona y de androstendiona observadas en ciertos tipos de hirsutismo pueden corregirse con la administración simultánea o sucesiva de estrógenos y progestógenos. El acné y el hirsutismo no son contraindicaciones del uso de contraceptivos hormonales; antes al contrario, parece que se alivian con esta medicación.

2.4.10 Desarrollo del esqueleto

No se conoce el efecto de los contraceptivos orales sobre el crecimiento en las jóvenes que todavía no han terminado su desarrollo. La observación de concentraciones plasmáticas elevadas de somatotrofina parece indicar que la secreción de esta hormona aumenta con la administración de contraceptivos orales. También se ha observado una aceleración de la soldadura de las epifisis en algunos casos de ingestión de estrógenos en dosis masivas, pero los datos disponibles sobre ese fenómeno son contradictorios y no todos los autores admiten que los estrógenos produzcan invariablemente el citado efecto, particularmente en las dosis normales de los preparados contraceptivos de administración oral. El aumento constante del uso de contraceptivos orales entre las adolescentes aconseja que se estudie el efecto de los estrógenos y los progestógenos sobre la estatura.

2.4.11 Peso

Ciertas mujeres aumentan de peso cuando toman contraceptivos, unas veces por la retención de líquidos en los primeros ciclos de medicación y otras por la formación de tejido adiposo. Los datos publicados indican que en uno y otro caso el aumento de peso es un efecto de frecuencia significativa con las dosis elevadas de preparados mixtos y que se atenúa cuando se emplean los progestógenos en dosis menores o cuando se administran tratamientos de ingestión sucesiva de estrógenos y progestógenos. De los datos disponibles se desprende que el aumento duradero de peso guarda relación con una exacerbación del apetito en las mujeres susceptibles y que ese fenómeno era más frecuente con los primeros productos utilizados, que contenían mayores proporciones de progestógenos.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326, pág. 16.

2.4.12 *Efectos subjetivos*

Los efectos secundarios de que se quejan con más frecuencia las usuarias de contraceptivos hormonales son los siguientes: náuseas o vómitos, cefalea, aumento de peso, modificaciones de la libido, hemorragias intermenstruales, amenorrea en la interrupción cíclica o prolongada del tratamiento, disminución o aumento de la hemorragia menstrual y mastalgia. En ciertos casos se han observado reacciones de tipo alérgico (urticaria, artralgias y mialgias). Todos esos trastornos suelen desaparecer sin más que cambiar de preparado o con reajustes individuales del tratamiento.

Para evaluar la frecuencia de la mayoría de los efectos citados no hay más remedio que fiarse de las apreciaciones personales de las usuarias de contraceptivos, pero los resultados que se obtengan estarán también muy influidos por la personalidad del observador, por el modo de hacer las preguntas y por la idea que tengan las mujeres interrogadas de la contestación que se espera de ellas. Cualquier determinación de la frecuencia de los efectos secundarios subjetivos será, por tanto, muy poco de fiar y no tendrá gran utilidad para las comparaciones entre grupos de mujeres o entre preparados distintos. Aun cuando llegaran a obtenerse sobre el particular datos verdaderamente fidedignos, no servirían de gran cosa mientras no se estableciera su relación con la frecuencia de molestias comparables entre las mujeres que no usan contraceptivos orales.

Los estudios efectuados por el método de doble anonimato en las condiciones debidas de rigor experimental podrían facilitar datos más precisos que los disponibles en la actualidad, pero aun en ese caso su utilidad no sería enteramente indiscutible.

2.4.13 *Interacciones con otros medicamentos*

Las experiencias de laboratorio han puesto de manifiesto interacciones de nivel enzimático entre las dosis masivas de corticosteroides o de barbitúricos y los esteroides hormonales contraceptivos, pero no hay prueba ninguna de que esos fenómenos sean de temer con las dosis normales de las preparaciones contraceptivas.

No hay datos suficientes sobre la interacción de los contraceptivos orales y los medicamentos administrados para el tratamiento prolongado de enfermedades crónicas. La quimioterapia antituberculosa simultánea no parece influir en la eficacia de los contraceptivos orales que, a su vez, no modifican tampoco la eficacia del tratamiento antituberculoso. No se sabe si las hormonas contraceptivas influyen en la acción de los medicamentos utilizados para el tratamiento de otras enfermedades, como el paludismo y la esquistosomiasis.

2.4.14 Casos especiales

Malnutrición

Habrà que estudiar más a fondo los efectos de los contraceptivos orales en los casos de malnutrición de distintos tipos. Esos estudios serán complicados, por la gran variedad de los tipos de malnutrición y por su distribución desigual en distintos países.

De los estudios efectuados en Ceilán se desprende que, juzgando por el peso, el 60% de las mujeres que toman contraceptivos padecen malnutrición general, y que en la mitad de ese grupo del 60% hay un aumento significativo del peso durante el tratamiento anticonceptivo. En México, donde abundan los casos de hipoproteinosis, se ha observado que la ingestión de contraceptivos no tiene efecto desfavorable en las mujeres afectas de esa deficiencia. En una población mexicana se comprobó que la ingestión insuficiente de proteínas iba acompañada con frecuencia de enfermedades hepáticas crónicas, pero las valoraciones de la retención de bromosulfoftaleína y de la concentración de transaminasa practicadas antes del uso de contraceptivos y al cabo de 4 a 6 años de administración de esos preparados no pusieron de manifiesto ninguna alteración significativa.

Lactancia

En muchas partes del mundo, la lactancia adecuada tiene importancia capital para la supervivencia y el crecimiento normal de los niños. En varios estudios de alcance limitado ha podido observarse que la ingestión de contraceptivos durante la lactancia disminuye en función de las dosis y que lo mismo ocurre con la duración y la abundancia de la lactación. No se han señalado efectos importantes en la calidad de la leche, pero será necesario disponer de datos más completos a este respecto. El problema de la acción de los estrógenos y los progestógenos en la lactación tendrá que estudiarse más a fondo en todos sus aspectos.

Las mujeres lactantes eliminan en parte los esteroides contraceptivos y sus metabolitos en la leche, y para evaluar los posibles efectos de esas sustancias en el niño convendría determinar sus propiedades químicas y biológicas y las cantidades eliminadas.

2.5 Indicaciones y contraindicaciones

2.5.1 *Indicaciones*

En ciertos trastornos ginecológicos (dismenorrea o hipermenorrea, por ejemplo) es preferible utilizar esteroides hormonales en vez de otros métodos anticonceptivos, siempre que la enferma no se oponga. En las mujeres con pérdidas menstruales excesivas por su volumen o por su

duración se observa, por lo general, una mejoría más acusada con los contraceptivos mixtos que con la administración sucesiva de estrógenos y progestógenos. Cuando deba evitarse el embarazo por razones clínicas de gran importancia, el empleo de contraceptivos orales es también preferible a cualquier otro método, siempre que sea aceptable para la interesada y que no haya contraindicaciones especiales (véase lo que sigue).

En las poblaciones sobre las que hay datos comparables, las estadísticas indican que el uso de contraceptivos orales de cualquiera de los dos tipos es en la actualidad el método más eficaz para evitar pasajeramente la concepción. En los países donde la planificación familiar apenas empieza a difundirse, los datos sobre la aceptación de ese tratamiento y sobre su eficacia práctica son insuficientes y no permiten afirmar que el uso de contraceptivos orales sea preferible a otros métodos.

2.5.2 *Contraindicaciones*

Según se ha señalado ya, los tratamientos contraceptivos con preparaciones hormonales de administración simultánea o sucesiva están contraindicados en los casos de cáncer de mama. Por falta de los datos necesarios no es posible determinar con precisión si el uso de contraceptivos orales es o no desaconsejable en los casos de cáncer del aparato genital tratados por métodos que no merman la aptitud reproductiva (por ejemplo, en ciertos casos de carcinoma intraepitelial del cuello uterino).

Como se ha indicado en una sección anterior, también está contraindicado el uso de contraceptivos orales en caso de antecedentes de enfermedad tromboembólica o ictericia colestática del embarazo y en otros trastornos de la coleresis.

La difusión cada vez mayor de los contraceptivos orales da posibilidades también mayores de observar casos de posible intervención de los contraceptivos en la etiología de distintas enfermedades, que se enumeraron en un informe anterior. Las observaciones practicadas desde la publicación del citado informe permiten suponer que fundadamente no existe tal intervención en la mayoría de esas enfermedades, por no decir en su totalidad, pero no debe descuidarse la vigilancia de las mujeres que toman contraceptivos orales por si uno u otro de los repetidos síntomas fuera en realidad una reacción secundaria a la ingestión de esteroides.

2.6 **Difusión del uso de contraceptivos**

No es fácil determinar cuántas mujeres toman contraceptivos orales en el mundo entero, pero los datos disponibles indican que la difusión

de esas preparaciones varía considerablemente de unos países a otros. Las variaciones observadas podrían deberse en buena parte a factores sociales, culturales y religiosos, al coste del medicamento y a la actitud de las autoridades públicas respecto de la regulación de la fecundidad. En algunos países la venta de contraceptivos orales está prohibida, en otros muchos se exige para despacharlos prescripción facultativa y en un tercer grupo es posible procurárselos directamente sin intervención de ningún médico.

Los datos disponibles sobre el aumento del número de usuarias de contraceptivos orales en los países donde esos preparados empezaron a emplearse hace algunos años son más útiles que las evaluaciones del total de mujeres que los utilizan. Las cifras del Cuadro 1 dan idea de la rápida generalización del uso de contraceptivos orales y las del Cuadro 2 indican la difusión de esos preparados en distintos grupos de edad de la población de Estados Unidos. Huelga decir que todavía no se sabe si en los países donde el uso de contraceptivos ha empezado en fecha reciente se producirá una evolución comparable a la indicada en el Cuadro 1, pues los datos disponibles no permiten establecer previsiones fidedignas. Tampoco hay datos precisos sobre los porcentajes de mujeres que toman contraceptivos a distintas edades y en distintos grupos socio-económicos de países diferentes.

De los estudios efectuados en varios países se desprende que la difusión mayor o menor de un contraceptivo determinado se debe en gran parte a circunstancias fortuitas, pero depende hasta cierto punto del momento en que la preparación se pone a la venta y de la propaganda que se hace en su favor.

CUADRO I
DIFUSION DEL USO DE CONTRACEPTIVOS ORALES EN DISTINTOS PAISES *

País	Número de « envases monofásicos » ^a vendidos anualmente por 1000 mujeres fértiles.							
	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966 ^b
Australia			122	349	937	1 707	2 346	2 796
Bélgica				31	140	230	485	781
Brasil				7	24	109	228	383
Colombia				11	78	224	375	682
España						6	42	72
Estados Unidos de América	16	22	79	251	409	812	1 178	1 524
Francia				20	25	34	79	134
Italia						1	20	59
Reino Unido			4	25	72	251	426	500
República Federal de Alemania				24	31	201	279	378

* Según van Keep, P. A. (1967) *Advanc. Fert. Control*, 2, 1.

^a Envase con el número de píldoras necesario para un ciclo menstrual.

^b Evaluación provisional.

CUADRO 2

DIFUSION DEL USO DE CONTRACEPTIVOS ORALES ENTRE LAS MUJERES CASADAS EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, 1965 *

Categoría	Evaluación aproximada en miles de mujeres y en porcentajes en los grupos de edad que se indican											
	Menos de 45 años		Menos de 20 años		20-24 años		25-29 años		30-34 años		35-44 años	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Mujeres que usan contraceptivos o los han usado :												
Los usan	3 815	15,5	258	28,5	1 241	30,5	1 042	22,4	628	13,3	646	6,3
Los han usado y acaso vuelvan a usarlos	1 341	5,4	89	9,8	419	10,3	373	8,0	206	4,3	254	2,5
Los han usado y no volverán a usarlos	1 232	5,0	42	4,6	246	6,1	311	6,7	326	6,9	307	3,0
Mujeres que nunca han usado contraceptivos :												
Podrían usarlos más adelante	4 676	19,0	261	28,8	852	21,0	1 050	22,6	931	19,7	1 582	15,4
No piensan usarlos nunca	12 794	51,9	242	26,7	1 188	29,2	1 795	38,6	2 502	52,8	7 067	68,7
No conocen el método	787	3,2	13	1,4	119	2,9	75	1,6	143	3,0	437	4,2
Total	24 645		905		4 065		4 646		4 736		10 293	

* Según Ryder, N. B. y Westoff, C. F. (1966) *Science*, 153, 1199; datos del Servicio de Censos de los Estados Unidos (1965) *Population characteristics*, Washington, D.C. (Ser. P-20, Publication N° 144). Los datos corresponden a mujeres casadas que viven con sus maridos.

3. OTROS TRATAMIENTOS HORMONALES DE ACCION CONTRACEPTIVA

3.1 Administración oral de progestógenos solos

Un adelanto reciente e importante es la administración ininterrumpida de progestógenos en pequeñas dosis diarias. Se han emprendido ya ensayos clínicos de numerosos progestógenos administrados por ese procedimiento pero todavía no es posible evaluar con precisión los resultados.

El mecanismo de acción de los progestógenos solos no se conoce muy bien (véase el apartado 2.2); es verdad que en algunos casos la ovulación se inhibe pero un 30% o más de las mujeres que toman esos preparados siguen ovulando, por lo menos en algunos ciclos. La obser-

vacación del endometrio y los estudios sobre la eliminación de pregnandiol indican que la ovulación no queda inhibida en todos los casos.

Pueden intervenir en la acción contraceptiva las variaciones de la capacidad de penetración del espermatozoides por el moco cervical, pero en algunas mujeres que toman progestógenos solos se han encontrado espermatozoides móviles en el fondo del útero.

Parece, por consiguiente, que la acción del tratamiento continuo con dosis bajas de progestógenos es una suma de efectos de distintos fenómenos que influyen en el desprendimiento del óvulo, en el transporte tubárico, en su implantación y en la penetración de los espermatozoides en el cuello uterino.

Sólo se dispone de datos sobre la eficacia práctica de una sola preparación, el acetato de clormadinona, administrado por vía oral en dosis diarias de 500 µg. En 26 000 ciclos de empleo, el índice de concepciones fue de 3,3 por 100 mujeres y por año.

El único efecto secundario sobre el que se conocen datos significativos es la hemorragia, que se observó aproximadamente en el 18% de los ciclos estudiados. También parece que la duración del ciclo varía más de lo corriente.

Todavía son insuficientes los datos reunidos sobre la toxicidad y las indicaciones y contraindicaciones de los progestógenos administrados sin interrupción en dosis bajas, pero las primeras observaciones indican que los efectos sobre la duración y la abundancia de la lactación son escasos o nulos.

3.2 Administración de estrógenos solos

La administración cíclica de estrógenos solos, que es el método más antiguo de contracepción hormonal, apenas se emplea en la actualidad.

Se ha emprendido un estudio para evaluar la eficacia contraceptiva de las dosis elevadas de estrógenos administradas después de la ovulación, pero los datos disponibles no permiten sentar conclusiones precisas sobre el mecanismo de acción, la seguridad, la aceptación, la inocuidad y las indicaciones y contraindicaciones del método, que, según parecen indicar las experiencias sobre animales, impide la implantación del óvulo.

3.3 Preparaciones orales de acción prolongada

Se han iniciado los estudios preliminares sobre un preparado que contiene un estrógeno de acción prolongada y un progestógeno, y que se administra a razón de una píldora por mes. Los resultados que se conocen son todavía demasiado incompletos.

3.4 Preparaciones inyectables de acción prolongada

También se han emprendido ensayos clínicos con preparaciones inyectables de progestógenos de acción prolongada solos o asociados con ésteres de estrógenos de efecto duradero. El tratamiento parenteral se completa en algunos casos con la administración oral de estrógenos a intervalos regulares. Los datos iniciales de los estudios basados en la administración intramuscular de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona en suspensión acuosa cada 90 días dieron un índice de concepciones del orden del 0,5% en 14 000 ciclos. Se han utilizado también pautas de administración diferentes, con inyecciones mensuales o semestrales de otro progestógeno solo o asociado con un estrógeno. Los datos reunidos parecen indicar que las preparaciones inyectables de acción prolongada tienen verdadera eficacia anticonceptiva.

Entre los efectos secundarios inmediatos de esas preparaciones el más importante es la aparición de metrorragias irregulares. La dificultad principal es la imposibilidad de determinar con precisión el tiempo que media entre la interrupción del tratamiento y la reanudación de la función ovárica y de la ovulación; en algunos casos ese intervalo puede llegar a los 14 meses.

La aceptación que tengan estos tratamientos anticonceptivos dependerá probablemente de las preferencias de las mujeres que los sigan; para las que quieran tener descendencia al cabo de algún tiempo será un inconveniente la indeterminación del periodo de infecundidad consiguiente a la interrupción del tratamiento. Por el contrario, las mujeres que hayan renunciado definitivamente a concebir pueden considerar el método aceptable.

El mecanismo de acción de los preparados inyectables de efecto prolongado no se conoce con precisión ni se dispone de datos suficientes sobre la absorción del anticonceptivo después de la inyección. Los factores que determinan la duración del intervalo entre la interrupción del tratamiento y la reaparición de las reglas son enteramente desconocidos.

4. ORIENTACIONES PARA EL USO Y EL ESTUDIO DE LOS ESTEROIDES CONTRACEPTIVOS

4.1 Uso clínico

En algunos países, la difusión del uso de contraceptivos orales y la prohibición de venta de esos preparados sin prescripción facultativa han permitido la aplicación de ciertas medidas de salud pública a un número cada vez mayor de mujeres. Es frecuente en muchos lugares que el médico establezca una historia clínica completa de la enferma y prac-

tique un examen físico detallado antes de recetar los contraceptivos. El resultado es que las posibilidades de diagnóstico del cáncer (por el examen de las mamas o por el estudio de las células de descamación del cuello uterino, por ejemplo) han sido mayores que en otras circunstancias. En esos mismos países, la regla generalmente admitida es que las usuarias de contraceptivos orales deben someterse a examen médico cada seis meses o cada año, lo que permite repetir regularmente la exploración de las mamas y el estudio de las células del cuello uterino. Esos exámenes se consideran necesarios, no porque las mujeres tomen contraceptivos orales, sino como simple medida sanitaria de carácter general.

Aun en las regiones en que la asistencia médica ha llegado a ese grado de desarrollo, los médicos recetan los contraceptivos orales a sabiendas de que los conocimientos disponibles sobre sus efectos inmediatos y tardíos son muy insuficientes. Es posible que las orientaciones señaladas en el presente informe tengan que modificarse para permitir el uso de esteroides hormonales con fines contraceptivos en países, regiones o localidades de costumbres y condiciones diferentes y, en ese caso, convendrá evaluar los riesgos de la contracepción con esteroides en relación con los inherentes a otros métodos contraceptivos y con el riesgo de concepción. También debería estudiarse la posibilidad de emplear personal paramédico para la vigilancia del uso de contraceptivos; si se resuelve hacerlo, habrá que dar a ese personal la preparación necesaria y dirigir debidamente su trabajo.

4.2 Estudios preclínicos

Extrapolar al caso de la mujer los resultados obtenidos con animales de experimentación en los estudios sobre duración y pautas del tratamiento anticonceptivo sería un proceder de validez discutible que podría inducir a error, sobre todo cuando no se dispone de una base adecuada para la comparación interespecífica de las dosis y de la vida normal. Por todas esas razones, la interpretación de los resultados obtenidos en animales es difícil en extremo. No hay ningún dato que justifique la importancia atribuida últimamente a las presuntas ventajas de los estudios sobre hembras de primates o sobre perras. Es de importancia capital que en el estudio de los contraceptivos hormonales no se determinen las condiciones de ensayo ni las especies animales que deban utilizarse para la experimentación sin tomar parecer de técnicos competentes.

4.3 Ensayos clínicos

Todos los ensayos clínicos deben organizarse con arreglo a los imperativos fundamentales de la estadística y orientarse a objetivos precisos (por ejemplo, la determinación de la eficacia práctica, la aceptación, la

inocuidad, etcétera). También se dedicará la atención necesaria a la formación del personal que deba encargarse de la experimentación. En los ensayos de farmacología clínica se observarán los principios de la experimentación controlada y se tendrá muy en cuenta la necesidad de observar grupos bastante numerosos para que los resultados sean estadísticamente significativos. La importancia de esas distintas consideraciones varía mucho de unos casos a otros, según la finalidad de los estudios, que pueden orientarse a la determinación de pequeñas diferencias en fenómenos relativamente raros o, por el contrario, a la evaluación de las variaciones observadas en fenómenos frecuentes.

4.4 Vigilancia epidemiológica

Son pocos los lugares donde se ha organizado la vigilancia epidemiológica de las reacciones secundarias provocadas por los contraceptivos hormonales y los datos reunidos en esa actividad no son todavía completos ni enteramente fidedignos. En esas condiciones, es evidente la necesidad de seguir estudiando los efectos de los contraceptivos.

Lo mejor sería que las actividades de vigilancia permitieran descubrir a tiempo la necesidad de adoptar medidas especiales; es de advertir, sin embargo, que los sistemas de vigilancia sencillos no dan nunca la certeza de que una reacción nociva determinada se deba al uso de contraceptivos, ni siquiera de que las observaciones señaladas sean completas y exactas. Para determinar la exactitud de los datos reunidos sobre los efectos perjudiciales de los contraceptivos es necesario aplicar criterios rigurosos de análisis estadístico.

Hay que procurar que mejore la notificación de los efectos secundarios, reuniendo en todos los casos los datos indispensables, que son el número de reacciones observadas y el número total de usuarias del contraceptivo de que se trate (es decir, el numerador y el denominador de la fracción que expresa la frecuencia de casos). También se tomarán los datos correspondientes de un grupo testigo de mujeres que no usen la preparación estudiada. Es necesario mejorar cuanto antes los métodos seguidos para el acopio y la interpretación de esos datos.

5. INVESTIGACIONES QUE SE RECOMIENDAN

En distintos lugares del presente informe se ha hecho alusión a problemas que exigen investigaciones más completas. Todos esos problemas deberían ser objeto de estudios a corto y a largo plazo en distintas poblaciones. Para mayor facilidad de referencia se enumeran a continuación investigaciones indispensables, por un orden que no indica su grado de prioridad.

1) Perfeccionamiento de nuevas preparaciones y pautas de administración más inocuas, de acción más específica, mejor toleradas y más aceptables.

2) Estudio del metabolismo de los esteroides contraceptivos, especialmente por lo que respecta a la absorción, a las concentraciones plasmáticas, a la distribución en los tejidos, al catabolismo y a la eliminación.

3) Estudios morfológicos, bioquímicos y fisiológicos sobre el aparato genital de las mujeres que llevan más o menos tiempo utilizando contraceptivos orales y más especialmente de las que interrumpen el tratamiento.

4) Determinación de las concentraciones normales de la hormona foliculoestimulante (HFE) y la hormona luteinizante (HL) y variación de esas concentraciones con la ovulación.

5) Estudio de la frecuencia de la amenorrea primaria, secundaria y puerperal en mujeres en edad de concebir de distintas poblaciones.

6) Esclarecimiento de los mecanismos endocrinos que intervienen en la amenorrea consecutiva a los tratamientos anticonceptivos.

7) Estudios sobre la fecundación o la eliminación de los óvulos desprendidos del ovario en antiguas usuarias de contraceptivos.

8) Estudio a largo plazo sobre la patogenia y la evolución de las neoplasias malignas de la mama y del aparato genital en las usuarias de contraceptivos hormonales.

9) Efectos generales de los esteroides contraceptivos en el metabolismo, principalmente el de los hidratos de carbono, los lípidos, las proteínas y los minerales.

10) Estudio de los mecanismos causantes de la trombosis vascular, incluso los factores de predisposición.

11) Estudios completos sobre los efectos de los esteroides hormonales en el hígado.

12) Estudio de la acción de los esteroides hormonales sobre el sistema nervioso central y sobre la función hipofisaria, principalmente por lo que respecta a los mecanismos secretores del hipotálamo y a los efectos en centros nerviosos superiores.

13) Estudio controlado sobre problemas psicosociales relacionados con el uso de esteroides contraceptivos.

14) Estudio sobre posibles efectos de los contraceptivos hormonales en el desarrollo del esqueleto de las adolescentes.

15) Análisis detenido de la influencia del uso de contraceptivos hormonales en la frecuencia, la patogenia y la evolución clínica de distintas enfermedades, particularmente la diabetes, las parasitosis, las neoplasias, distintos tipos de malnutrición, las infecciones venéreas, las enfermedades de la pelvis y los trastornos psíquicos.

16) Estudios detenidos sobre la acción recíproca entre contraceptivos hormonales y otros medicamentos.

17) Estudio detenido de los efectos sobre la lactación de las cantidades de esteroides hormonales eliminados en la leche, de la composición química de los metabolitos y de las posibles consecuencias para los niños criados al pecho. En el estudio se procurará diferenciar entre los efectos de los estrógenos y los progestógenos administrados aisladamente y los del tratamiento mixto y, en este último caso, se investigarán asimismo los de distintas pautas, con proporciones variables de ambos agentes.

18) Perfeccionamiento de métodos epidemiológicos para la evaluación de la inocuidad de los contraceptivos orales, sus efectos a corto y a largo plazo, su eficacia práctica y su aceptación.

19) Investigaciones clínicas y epidemiológicas sobre los problemas fundamentales de la fisiología de la reproducción humana; la insuficiencia de los datos disponibles sobre esta cuestión es una de las causas principales del conocimiento deficiente que se tiene de todos los factores relacionados con el uso de esteroides contraceptivos.

El Grupo Científico reitera además las recomendaciones formuladas en el informe anterior¹ y encarece la necesidad de fomentar con más eficacia los programas de formación de investigadores especializados en fisiología de la reproducción humana.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, 326.

Anexo

CONTRACEPTIVOS ORALES DISPONIBLES EN EL MERCADO

A. PREPARACIONES MIXTAS

<i>Progestógeno</i> (mg)	<i>Estrógeno</i> (mg)
Acetato de etinodiol ¹ 1,0	mestranol ² 0,1
linestrenol ³ 5,0 2,5	mestranol 0,15 0,075
acetato de medroxiprogesterona ⁴ 10,0 5,0 5,0	etinilestradiol ⁵ 0,5 0,5 0,075
acetato de megestrol ⁶ 4,0 2,0	etinilestradiol 0,05 0,1
acetato de megestrol 5,0	mestranol 0,1
noretisterona ⁷ 10,0 5,0 2,0 1,0	mestranol 0,6 0,075 0,1 0,05
acetato de noretisterona 4,0 3,0 2,5 1,0	etinilestradiol 0,05 0,05 0,05 0,05
noretinodrel ⁸ 10,0 5,0 2,5	mestranol 0,15 0,075 0,1
norgestrel ⁹ 0,5	etinilestradiol 0,05
norgestrienona ¹⁰ 2,0	etinilestradiol 0,05

(Notas: véase la pág. 31)

B. PREPARACIONES PARA TRATAMIENTO DE ADMINISTRACION SUCESIVA

<i>Composición</i>	<i>Días</i>
acetato de clormadinona ¹¹ y mestranol :	
mestranol 0,08 mg	15
mestranol 0,08 mg + acetato de clormadinona 2 mg	5
dimetisterona ¹² y etinilestradiol :	
etinilestradiol 0,1 mg	16
etinilestradiol 0,1 mg + dimetisterona 2,5 mg	5
acetato de megestrol y etinilestradiol :	
etinilestradiol 0,1 mg	16
etinilestradiol 0,1 mg + acetato de megestrol 5 mg	5
comprimidos sin acción	7
noretinodrel y mestranol :	
mestranol 0,1 mg (días 5-19)	15
mestranol 0,075 mg + noretinodrel 5 mg (días 20-24)	5

¹ Denominación común internacional (DCI) propuesta para el diacetato de 19-nor-17 α -pregn-4-en-20-in-3 β ,17-diol.

² DCI propuesta para el 17-etinil-3-metoxi-1,3,5(10) estratrien-17 β -ol.

³ DCI propuesta para el 19-nor-17 α -pregn-4-en-20-in-17-ol.

⁴ DCI propuesta para el acetato de 17 α -hidroxi-6 α -metilpregn-4-en-3,20-diona.

⁵ DCI propuesta para el 17-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol.

⁶ DCI propuesta para el 17-hidroxi-6-metilpregna-4,6-dien-3,20-diona.

⁷ DCI propuesta para el 17 α -etinil-17 β -hidroxiestr-4-en-3-ona.

⁸ DCI propuesta para el 17-hidroxi-19-nor-17 α -pregn-5(10)-en-20-in-3-ona.

⁹ DCI propuesta para el 13-etil-17-hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona.

¹⁰ DCI propuesta para el 17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9,11-trien-20-in-3-ona.

¹¹ DCI propuesta para el acetato de 6-cloro-17-hidroxipregna-4,6-dien-3,20-diona.

¹² DCI propuesta para el 6 α ,21-dimetil-17-etinil-17 β -hidroxiandrost-4-en-3-ona.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100