

*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 527

**PROGRESOS EN LOS METODOS  
DE REGULACION  
DE LA FECUNDIDAD**

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

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1973

© Organización Mundial de la Salud 1973

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 de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones y Traducción, 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 SWITZERLAND

## INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Contracepción hormonal . . . . .	5
2.1 Efectos metabólicos de los esteroides anticonceptivos . . . . .	5
2.2 Esteroides anticonceptivos de acción prolongada . . . . .	12
2.3 Contracepción después del coito . . . . .	19
3. Dispositivos intrauterinos . . . . .	20
3.1 Modificaciones . . . . .	20
3.2 Mecanismo de acción . . . . .	21
3.3 Relación uso-eficacia y perseverancia en el empleo . . . . .	24
3.4 Cuestiones varias . . . . .	26
4. Las prostaglandinas en la regulación de la fecundidad . . . . .	26
4.1 Naturaleza química . . . . .	26
4.2 Localización y metabolismo . . . . .	27
4.3 Aspectos fisiológicos y acción farmacológica . . . . .	28
4.4 Aplicaciones clínicas . . . . .	30
5. Procedimientos de oclusión tubárica para regular la fecundidad . . . . .	32
5.1 Intervenciones por vía abdominal . . . . .	32
5.2 Procedimientos endoscópicos . . . . .	33
5.3 Intervenciones por vía vaginal . . . . .	33
5.4 Selección de las pacientes . . . . .	34
5.5 Efectos a largo plazo . . . . .	34
5.6 Otros procedimientos quirúrgicos recientes . . . . .	34
5.7 Conclusión . . . . .	35
6. Nuevos procedimientos . . . . .	35
6.1 Esterilización química transvaginal . . . . .	35
6.2 Anillo vaginal silástico . . . . .	36
6.3 Dispositivos hipodérmicos con progestógenos . . . . .	36
6.4 Dispositivos intrauterinos que descargan progestógenos . . . . .	37
7. Recomendaciones . . . . .	37
Anexo 1. Informes de reuniones sobre distintos aspectos de la regulación de la fecundidad publicados en la Serie de Informes Técnicos de la OMS . . . . .	41
Anexo 2. Bibliografía selecta . . . . .	42

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE PROGRESOS  
EN LOS METODOS DE REGULACION DE LA FECUNDIDAD**

*Ginebra, 11-15 de diciembre de 1972*

*Miembros :*

- Dr. E. Diczfalusy, Director del Servicio de Investigaciones sobre Endocrinología de la Reproducción, Consejo Sueco de Investigaciones Médicas, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Presidente*)
- Dr. A. Gutiérrez Najjar, Departamento de Investigaciones, Hospital de la Mujer, México 5, D.F., México
- Dr. D. Mishell, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Sur de California, Los Angeles, California, Estados Unidos de América
- Dr. W. N. Spellacy, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Miami, Florida, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. P. C. Steptoe, Hospital General y del Distrito, Oldham, Inglaterra
- Dr. F. E. Szontagh, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Universidad de Szeged, Hungría
- Dr. M. P. Vessey, Real Cátedra de Medicina, Hospital de Radcliffe, Universidad de Oxford, Inglaterra
- Dr. N. Wiqvist, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia
- Dr. J. Zipper, Instituto de Fisiología, Universidad de Chile, Santiago, Chile (*Vicepresidente*)

*Representantes de otras organizaciones :*

*Federación Internacional de Planificación de la Familia :*

- Dr. J. Porter, Secretario de Asuntos Biológicos, Londres, Inglaterra

*Secretaría :*

- Dr. A. Kessler, Jefe del Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. E. Johannisson, Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra, Suiza
- Dra. I. Manuilova, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Primer Instituto Médico, Moscú, URSS (*Asesora temporera*)
- Dr. S. Tejuja, Consejo Indio de Investigaciones Médicas, Nueva Delhi, India, (*Asesor temporero*)

# **PROGRESOS EN LOS METODOS DE REGULACION DE LA FECUNDIDAD**

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

El Grupo Científico de la OMS sobre Progresos en los Métodos de Regulación de la Fecundidad se reunió en Ginebra del 11 al 15 de diciembre de 1972. En nombre del Director General abrió la reunión el Dr. H. Mahler, Subdirector General.

### **1. INTRODUCCION**

Una característica importante de los progresos realizados en materia de regulación de la fecundidad en los diez últimos años ha sido la rapidez con que aquéllos se han efectuado como resultado de las constantes actividades de la investigación y de la experiencia clínica obtenida con distintos agentes. Por ello la OMS ha considerado útil convocar a intervalos frecuentes reuniones de expertos en diversos aspectos de la regulación de la fecundidad y de sus relaciones con la salud en general y con la planificación de la familia. El Anexo 1 es una lista de los informes de las reuniones correspondientes celebradas por la OMS en los últimos años. El Anexo 2 contiene otras referencias bibliográficas de importancia.

### **2. CONTRACEPCION HORMONAL**

#### **2.1 Efectos metabólicos de los esteroides anticonceptivos**

Muchos de los efectos secundarios de los anticonceptivos orales que han preocupado a los médicos guardan relación con su acción sobre el metabolismo. Al determinar la magnitud y la naturaleza de las modificaciones producidas deben tenerse en cuenta como factores sumamente importantes el tipo de esteroide, la posología, la duración del empleo y las características individuales de la persona que consume el contraceptivo. Sin embargo, la presente sección del informe está limitada a la evaluación de los efectos de los distintos estrógenos y progestógenos y de sus asociaciones sobre el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos, y tratará en particular de los tipos de modificaciones observadas, de su importancia clínica y de los mecanismos responsables.

### 2.1.1 Proteínas

En términos generales, los contraceptivos orales disminuyen la concentración sanguínea de ciertos aminoácidos (prolina, glicina, alanina, valina y ornitina) sin provocar alteraciones importantes de su eliminación urinaria, lo que permite pensar en un aumento de su utilización. Los cambios observados son análogos a los que aparecen en el curso del embarazo. La progesterona reduce también la concentración sanguínea de algunos aminoácidos (treonina, arginina, valina y ornitina) sin modificar la excreción urinaria. Los datos disponibles corresponden en su mayoría a asociaciones de contraceptivos; los efectos independientes de los progestógenos sintéticos no se han estudiado ampliamente y los estrógenos provocan sólo pequeñas alteraciones.

Las modificaciones cualitativas de las concentraciones de las proteínas hemáticas provocadas por los contraceptivos orales son en general análogas a las que se producen en el curso de la gestación, si bien su magnitud suele ser menos notable. Hay cambios de naturaleza análoga, como el aumento de factores de la coagulación (I, VII, VIII, IX, y X), de las « proteínas portadoras » (globulina de fijación del cortisol, transferrina y ceruloplasmina) y de la  $\beta$ -globulina. Aumentan las concentraciones de las pre- $\beta$ -lipoproteínas, mientras permanecen normales las demás lipoproteínas. Asimismo se ha hallado en el suero de las mujeres que utilizan contraceptivos orales la singular globulina  $\alpha_2$  de la « zona del embarazo ». Se observa un aumento de haptoglobina y una disminución de la albúmina. Esos cambios puede producirlos también la administración exclusiva de estrógenos, mientras que los estudios limitados de ciertos progestógenos (acetato de clormadinona y acetato de medroxiprogesterona) muestran efectos escasos. Las asociaciones de contraceptivos orales pueden ejercer efectos sinérgicos. Las modificaciones parecen deberse ante todo a un efecto directo de los estrógenos sobre el retículo endoplásmico del hígado, que altera la producción de proteínas. Una vez interrumpida la administración de esteroides, las proteínas plasmáticas vuelven a sus concentraciones basales, pero en distintos periodos; así, la transferrina tarda unas tres semanas, la tiroglobulina unas cinco semanas y la globulina de la « zona del embarazo » unas ocho semanas. Esas modificaciones de las proteínas pueden afectar los resultados de los exámenes de laboratorio clínico (por ejemplo, las determinaciones en sangre de cobre, hierro, cortisol u hormonas tiroideas), pero en general no constituyen un riesgo médico. Es importante que el médico tenga en cuenta que la anomalía es consecuencia del empleo de contraceptivos orales y no constituye necesariamente una enfermedad. No obstante, se han observado efectos clínicos significativos en dos aspectos :

a) *Presión arterial.* Uno de los efectos de los estrógenos en el hígado es el aumento de la  $\alpha_2$ -globulina (sustrato de la renina plasmática o angio-

tensinógeno), que a su vez aumenta la actividad de la renina y la concentración de la angiotensina II. En condiciones normales se produce una retroacción negativa en el riñón que origina un descenso de la concentración de renina. Hasta el 15 % de las mujeres que utilizan contraceptivos orales presentan hipertensión (PA > 140/90), que desaparece con la interrupción del medicamento. Las mujeres con antecedentes de hipertensión, por ejemplo, en el embarazo, o con un aumento excesivo de peso durante la administración de contraceptivos parecen más predispuestas a ese efecto; quizás se trate de sujetos que no pueden reducir su producción de renina. A causa de ese problema potencial debe determinarse la presión arterial antes y durante la administración de estrógenos.

b) *Coagulación de la sangre.* En un informe anterior<sup>1</sup> se indicó que los contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos provocan múltiples alteraciones en el sistema de coagulación de la sangre, en particular el acortamiento del tiempo de coagulación y del tiempo de protrombina y el aumento de los factores I, VII, VIII, IX y X. Parece que esas preparaciones también aumentan el número de plaquetas, su adherencia y su respuesta a agentes de agregación. En fecha más reciente, algunos investigadores han mostrado que los contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos reducen también la actividad de la antitrombina III.

Parece que todos esos efectos se deben a los estrógenos, pues hasta ahora no se ha observado que los progestógenos solos provoquen efectos nocivos en las plaquetas o en el mecanismo de coagulación de la sangre. Sin embargo, en contraste con los estudios epidemiológicos, que han mostrado la existencia de una relación entre la dosis de estrógeno y el riesgo de tromboembolia, los estudios de laboratorio no han señalado una asociación constante entre las dosis de estrógenos y las modificaciones del sistema de coagulación de la sangre.

En el informe de 1971<sup>1</sup> se indicaba que los anticonceptivos orales de estrógenos-progestógenos aumentan en unas cinco veces el riesgo de tromboembolia venosa en mujeres sanas. Sin embargo, los datos en que se basaba ese cálculo fueron recogidos en una época en que se utilizaban ampliamente los anticonceptivos orales con más de 50 µg de estrógenos. En el Reino Unido, donde casi todos los anticonceptivos orales prescritos en la actualidad contienen sólo 50 µg de estrógeno, puede calcularse que el riesgo aumenta sólo unas 3 ó 4 veces en las mujeres que los utilizan; no obstante, hay que confirmar ese pronóstico. Mientras tanto, interesa señalar que recientemente se ha observado un ligero descenso de la mortalidad por tromboembolia venosa en las mujeres del Reino Unido en edad de procrear.

---

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1971, N° 473.

### 2.1.2 Carbohidratos

Los efectos metabólicos que ejercen los contraceptivos orales sobre el metabolismo de los carbohidratos son los que se han investigado más ampliamente. No obstante, es difícil interpretar los numerosos estudios publicados, a causa de las grandes variaciones existentes en los métodos de experimentación. Algunos planes experimentales han sido prospectivos, otros retrospectivos, otros más transversales, y sólo unos cuantos han tenido controles adecuados. La complejidad de los métodos de ensayo ha variado desde análisis de sangre u orina únicamente hasta pruebas completas de tolerancia de la glucosa, por administración intravenosa o por vía oral, simples o con sobrecarga de cortisona. Se han estudiado los contraceptivos orales de acción sucesiva o de tipo asociado o, por separado, estrógenos o progestógenos, administrados durante periodos variados y en diferentes posologías. Las mujeres que tomaban los medicamentos diferían en características importantes, como son antecedentes familiares de diabetes, edad, peso o paridad. Por otra parte, en muchos estudios no se indican ni analizan por separado esos detalles. Por tanto, aunque actualmente es algo aventurado establecer conclusiones netas, pueden formularse algunas observaciones generales.

#### 2.1.2.1 Anticonceptivos orales asociados y secuenciales

a) *Glucosa*. De los parámetros sanguíneos del metabolismo de los carbohidratos es el más ampliamente estudiado, pero muchos trabajos se refieren sólo a los valores de glucemia en ayunas. El empleo de los anticonceptivos orales suele acompañarse de una ligera elevación de la glucemia en ayunas, pero pocos investigadores han señalado una incidencia significativamente alta de valores anormales. Se han empleado distintos estímulos en las pruebas de tolerancia. Por lo general, las pruebas de tolerancia a la glucosa oral con sobrecarga de cortisona han dado los resultados más anormales, seguidas de las pruebas de tolerancia oral simple y de las pruebas de tolerancia a la glucosa administrada por vía intravenosa. Ya sea que los resultados estén o no dentro de los límites normales, la mayor parte de los investigadores opinan que hay cierta elevación de la glucemia cuando se emplean esos medicamentos. Entre los 48 estudios publicados que se revisaron, sólo en 13 no hubo aumento de la glucemia, y en siete de éstos se utilizaron contraceptivos orales de tipo secuencial.

Aunque son pocos los estudios de larga duración terminados, parece que la incidencia de resultados anormales en las mujeres que emplean anticonceptivos orales depende también de la duración de su uso. Como la incidencia de anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos aumenta con la edad, este factor debe también tenerse en cuenta en todo estudio prolongado.

b) *Insulina*. El empleo de contraceptivos orales va asociado en general a un aumento de la insulina plasmática circulante medida por inmunováloraación. Los datos recogidos permiten pensar que esos medicamentos afectan a la vez a los mecanismos de liberación de la insulina y a los tejidos periféricos sobre los que actúa la hormona. La insulina plasmática es libre, no unida a las proteínas y así no resulta afectada por las variaciones de las proteínas plasmáticas. No se sabe todavía si toda la insulina en exceso es biológicamente activa, pues los métodos de inmunováloraación miden también la proinsulina, precursor relativamente inactivo. Sin embargo, los datos inéditos preliminares obtenidos en estudios de separación con filtración por gel de Sephadex indican que no aumenta la proinsulina en las personas que emplean contraceptivos orales.

#### 2.1.2.2 *Componentes de los anticonceptivos orales*

a) *Estrógenos*. Muchos estudios efectuados en animales han mostrado que algunos estrógenos pueden afectar el metabolismo de los carbohidratos. La acción es en general difásica, con disminución inicial de la tolerancia y mejoría ulterior. En mujeres menstruantes se ha estudiado la acción sobre los carbohidratos de los dos estrógenos contenidos en los contraceptivos orales. En los pocos estudios publicados sólo se han señalado cambios escasos o inconstantes de la glucosa o de la insulina.

b) *Progestógenos*. Se han realizado relativamente pocos estudios sobre la acción que ejercen en el metabolismo de los carbohidratos los progestógenos que actualmente se administran como contraceptivos orales sin estrógenos. Parece que algunos tienen efectos más intensos que otros; por ejemplo, los derivados de la 19-nortestosterona en relación con los derivados de sustitución del 21-progestógeno. Esos datos, aunque escasos y contradictorios, pueden contribuir a explicar algunas variaciones de los resultados obtenidos con contraceptivos orales que contienen el mismo estrógeno pero distintos progestógenos, así como las diferencias registradas entre los preparados asociados y los secuenciales. Por esto es importante saber qué progestógeno contiene el contraceptivo oral que se considera. Además, puede tener importancia la sinergia entre los dos esteroides.

#### 2.1.2.3 *Mecanismo de los cambios*

Para explicar los efectos de los esteroides contraceptivos sobre el metabolismo de los carbohidratos se han señalado diversos mecanismos: alteración de la función hepática, producción excesiva de cortisol y de hormona del crecimiento y fijación de la insulina. Pero como ninguno de ellos explica completamente todas las observaciones, es necesario proseguir esos estudios.

#### 2.1.2.4 *Importancia clínica*

a) *Identificación de las personas susceptibles.* En muchos casos se ha intentado determinar los tipos de mujeres más susceptibles a cambios del metabolismo de los carbohidratos mientras emplean contraceptivos orales. Se han precisado ciertas características que pueden identificar a una embarazada como diabética potencial o latente, en particular las siguientes : antecedentes de glucemias anormales, antecedentes familiares de diabetes mellitus, parto de niños de excesivo volumen, obesidad o aumento excesivo de peso, edad avanzada y multiparidad. No se puede asegurar que las mujeres con una o más de esas características llegarán a presentar anomalías del metabolismo de los carbohidratos si utilizan contraceptivos orales, pero al parecer corren mayor riesgo de presentarlas que las mujeres sin esas características. Los contraceptivos orales no se deben administrar a mujeres que hayan tenido pruebas de tolerancia a la glucosa con resultados anormales. En las mujeres que presenten alguna otra de las características indicadas, periódicamente debe vigilarse con cuidado la glucemia antes y durante la administración de contraceptivos.

b) *Reversibilidad.* Como muchas mujeres se retiran de los ensayos clínicos con anticonceptivos orales porque quedan embarazadas, cambian de domicilio o pierden interés por el programa de contracepción, son escasos los datos de observación ulterior sobre la reversibilidad de las modificaciones del metabolismo de los carbohidratos. Se han publicado algunos estudios de alcance limitado sobre el problema, en los que parece indicarse que la mayoría de las alteraciones menores desaparecen durante los tres meses siguientes a la interrupción de los medicamentos.

c) *Diabetes mellitus.* Los problemas planteados por la diabetes mellitus y el empleo de contraceptivos orales son de dos tipos principales : los referentes al tratamiento de una diabetes mellitus existente y los relativos a la aparición de la enfermedad.

Sólo existen algunos estudios acerca del empleo de contraceptivos orales en mujeres con diabetes mellitus dependiente de la insulina. Existe la impresión de que en esas enfermas, la regulación de la tolerancia a la glucosa, si bien factible, puede ser más difícil de obtener al principio y teniendo en cuenta la necesidad de que las diabéticas utilicen un método de contracepción muy eficaz pueden utilizarse en ellas los contraceptivos orales asociados.

Parece evidente que con el empleo continuado de dichos contraceptivos hay algún riesgo de aparición de la diabetes mellitus, pero no se conoce su amplitud. Como se trata de un posible problema sanitario y las alteraciones son reversibles si se descubren precozmente en los casos de alteraciones moderadas, se recomienda la vigilancia anual del metabolismo de los carbohidratos en las mujeres que toman contraceptivos orales y están

expuestas a la diabetes (véase la sección 2.1.2.3 a). La vigilancia puede comprender una prueba de tolerancia completa en las mujeres que corren mayor riesgo (por ejemplo, obesas con fuertes antecedentes familiares de diabetes mellitus) o una determinación única de la glucemia (en ayunas o dos horas después de comer) en otros casos. Si se descubre cualquier anomalía, debe interrumpirse la administración de esteroides e iniciar otro medio anticonceptivo.

### 2.1.3 Lípidos

Los estrógenos aumentan la concentración sanguínea de pre- $\beta$ -lipoproteínas. Aunque en algunas mujeres que emplean contraceptivos orales se han observado aumentos de la concentración de colesterol y de ciertos fosfolípidos (v. g., la lisolecitina) es más constante la elevación de las concentraciones en ayunas de triglicéridos plasmáticos circulantes. Ese mismo efecto pueden producirlo los estrógenos administrados solos (mestranol o etinilestradiol) pero no los progestógenos (acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de noretisterona o diacetato de etinodiol). El efecto de los estrógenos es más acentuado aún en mujeres con hiperlipidemias.

En la mayoría de los estudios se ha señalado la posible intervención de dos mecanismos (o de uno solo de ellos) en esa alteración de los triglicéridos: un aumento de la producción hepática de triglicéridos en respuesta a la elevación de la concentración de insulina circulante en el plasma, y un descenso de la tasa de destrucción debido a la menor actividad de la lipasa de la lipoproteína determinada por la prueba de esa lipasa después de la administración de heparina, en la que se determinan las concentraciones sanguíneas de ácidos grasos libres tras la inyección intravenosa de heparina. Estudios más recientes sobre la correlación de las alteraciones de los triglicéridos y de la insulina en la sangre en el mismo sujeto en ayunas, la determinación de las tasas de desaparición de los triglicéridos después de una comida rica en grasas y la realización de la prueba de la lipasa de la lipoproteína con distintas dosis de heparina, parecen señalar todos ellos que acaso intervengan otros mecanismos. En este dominio está indicado realizar nuevas investigaciones.

En general, la hipertrigliceridemia desaparece lentamente una vez interrumpida la toma de esteroides. En el caso excepcional de que la mujer padezca hiperlipidemia congénita, la contracepción oral puede desencadenar un accidente vascular agudo y, en consecuencia, debe intentarse identificar esas pacientes antes de administrar anticonceptivos. Si existen antecedentes familiares de accidentes vasculares prematuros, es conveniente estudiar los lípidos sanguíneos antes de administrar el medicamento. Esas mujeres no deben recibir preparados que contengan estrógenos. No se conocen los efectos finales del aumento de los triglicéridos plasmáticos

sobre la red vascular de las mujeres « normales ». Para ampliar los conocimientos acerca de ese problema fundamental se necesitan estudios prospectivos a largo plazo e investigaciones epidemiológicas transversales.

## 2.2 Esteroides anticonceptivos de acción prolongada

### 2.2.1 Preparaciones inyectables

La medroxiprogesterona (17-hidroxi-6 $\alpha$ -metilpregna-4-eno-3,20 diona) es el contraceptivo más ampliamente estudiado que se encuentra en forma de preparado inyectable de acción prolongada: el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD). Los datos preliminares sobre ensayos clínicos con enantato de noretisterona y con una asociación de acetofenida de dihidroxiprogesterona y enantato de estradiol han probado que también estos esteroides inyectables pueden emplearse como eficaces agentes contraceptivos, pero no se examinarán en el presente informe porque actualmente su distribución es limitada.

#### 2.2.1.1 Eficacia

La mayor parte de los datos publicados conciernen a la administración del AMPD en dosis de 250 mg cada tres meses. Esos estudios se han efectuado en clínicas en todo el mundo y, en conjunto, comprenden más de 14 000 mujeres estudiadas durante más de 150 000 meses de administración. La tasa de embarazos es uniformemente muy baja y supera a la eficacia teórica de las asociaciones de contraceptivos orales. Las clínicas que cuentan con cantidades considerables de pacientes y de meses de administración registran tasas de embarazos de 0 a 0,35 por cada cien años-mujer.

Como la acción anticonceptiva de los 150 mg dura en general más de tres meses, este método ofrece mayor eficacia y las mujeres que se retrasan unas cuantas semanas en la administración de la siguiente inyección pueden quedar protegidas contra un embarazo accidental. Para aumentar la duración del efecto se recomienda administrar el medicamento por inyección intramuscular profunda en la región glútea sin masaje manual. No hay datos publicados sobre la eficacia de dosis inferiores a 150 mg cada tres meses.

Aunque las dosis de más de 300 mg cada seis meses proporcionan protección eficaz, cuando la dosis se reduce a 300 mg o menos parece disminuir la eficacia en el periodo de seis meses. Con la administración de una dosis de 300 mg cada seis meses a más de 15 000 mujeres estudiadas durante más de 30 000 meses-mujer, la tasa acumulativa de embarazos fue aproximadamente de 1,7 % años-mujer.

No se ha podido precisar si el momento de la inyección inicial en relación con el ciclo menstrual influye en la eficacia. Sin embargo, se recomienda mantener la práctica habitual de inyectar el producto al comenzar

el ciclo o el puerperio para tener la seguridad de que no se produce la concepción antes de iniciar la administración.

#### 2.2.1.2 *Mecanismo de acción*

La administración de un producto de depósito implica la existencia de un mecanismo continuo de liberación lenta durante un periodo dado, para mantener una concentración sanguínea farmacológicamente eficaz. Se ha supuesto que el AMPD actúa por lo menos por tres medios distintos :

- i) inhibe la secreción de gonadotropinas (en particular la liberación cíclica de hormona luteinizante) e inhibe así la ovulación ;
- ii) aumenta la viscosidad del moco cervical, y de ese modo forma una barrera natural que impide la penetración de los espermatozoos ;
- iii) altera las características de la secreción del endometrio, con lo cual el medio resulta desfavorable para la implantación del óvulo fecundado.

Sólo en un estudio se determinaron por radioinmunovaloración a intervalos frecuentes las concentraciones sanguíneas del AMPD en tres mujeres después de la inyección intramuscular de 150 mg del producto. En los primeros veinte días siguientes a la administración, las concentraciones fluctuaron en niveles relativamente altos ; éstos disminuyeron más tarde y se hicieron más estables. Todavía no se ha determinado con precisión la duración de esas concentraciones séricas bajas ni de las concentraciones séricas farmacológicamente eficaces después de una sola inyección de 150 mg.

En otros estudios se observó que durante más de 90 días después de la inyección se inhibía la acción de las hormonas luteinizante (HL) y folículoestimulante (HFE) que se registra a la mitad del ciclo menstrual. Las concentraciones diarias de HL y HFE en la sangre presentaron algunas fluctuaciones, pero en general los niveles fueron análogos a los que presentan esas hormonas en la fase luteínica de los ciclos ovulatorios. La ovulación se inhibió y permanecieron bajas las concentraciones de progesterona sérica y de pregnandiolo urinario al estar empleando el AMPD. Los niveles séricos diarios de estradiol mostraron escasas fluctuaciones, correspondientes habitualmente a la gama observada en la fase folicular inicial del ciclo menstrual normal. El moco cervical era escaso y viscoso, pero no se sabe si esa alteración es un efecto primario o secundario.

En mujeres que recibían AMPD, con o sin estrógenos exógenos, se observó que el endometrio aparecía adelgazado, inactivo o atrófico, lo que indica la acción directa del medicamento sobre ese tejido.

#### 2.2.1.3 *Efectos metabólicos*

Se desconoce el destino metabólico del AMPD en la especie humana. Una vez en la sangre parece que se metaboliza principalmente en el hígado

y que la mayor parte se elimina por la bilis. La mayoría de los estudios metabólicos del AMPD se han efectuado poco antes de la siguiente inyección, en un momento en que eran bajas las concentraciones tisulares del producto.

Hay bastantes datos sobre la acción glucocorticoide de ese esteroide en los animales. Sin embargo, no se han registrado manifestaciones constantes de actividad glucocorticoide en la especie humana con las dosis empleadas con fines anticonceptivos.

En la mayoría de los estudios se observa un aumento importante de peso mientras se utiliza el preparado, aumento que depende de la duración del empleo, pero cuyo mecanismo no se ha precisado. Esos datos proceden de distintas partes del mundo y se refieren a mujeres de diversos grupos socioeconómicos.

Aunque sólo se dispone de datos limitados, parece que el AMPD en dosis de 150 mg cada tres meses reduce la tolerancia de la glucosa y aumenta las concentraciones plasmáticas de insulina. No se han observado modificaciones apreciables de las funciones hepáticas ni del metabolismo de los lípidos, ni tampoco alteraciones constantes de la presión sanguínea.

#### 2.2.1.4 *Lactación*

Un problema importante planteado por la contracepción hormonal es su efecto sobre la lactación, especialmente en los países donde la supervivencia de los niños depende estrechamente de la alimentación al pecho. Tres estudios publicados permiten pensar en un probable aumento del volumen de leche, sin modificaciones de su composición, pero es preciso estudiar más este problema. No se han emprendido investigaciones para determinar si el medicamento o sus metabolitos se eliminan por la leche ni para precisar si ejercen efectos adversos sobre el recién nacido.

#### 2.2.1.5 *Efectos sobre el feto*

Los estudios en animales han mostrado que la administración del producto durante el embarazo provoca algunos efectos teratógenos (paladar hendido) y la masculinización del feto. Hasta la fecha no se han observado esos efectos en la especie humana, pero a pesar de ello se recomienda administrar el AMPD durante la menstruación, inmediatamente después de ésta o en el periodo inicial del puerperio (véase la sección 2.2.1.4).

#### 2.2.1.6 *Carcinogenicidad*

Ninguna observación permite pensar que el AMPD provoque un aumento de la incidencia del cáncer de la mama o del aparato genital en la mujer; sin embargo, no se han efectuado estudios epidemiológicos apropiados.

Es sabido que en los perros sabuesos aparecen espontáneamente diversos tipos de nódulos mamarios, benignos y malignos. Los estudios efectuados

en esos animales han mostrado que el AMPD aumenta la incidencia de neoplasias mamarias en comparación con animales testigos. Los sabuesos presentaron nódulos clínicamente palpables en los primeros 40 meses de tratamiento con dosis bajas y altas de AMPD. Se observaron nódulos malignos con metástasis en tres perras que recibieron dosis altas (25 veces superiores a la dosis humana) sacrificadas a los 43 meses de administración del medicamento. No aparecieron nódulos malignos en las perras muertas o sacrificadas antes de 42 meses de administración del medicamento, en ninguno de los animales testigos del ensayo con AMPD ni en los ensayos con ninguno de los demás esteroides contraceptivos que se estudiaron. También se registró un aumento de la incidencia de nódulos mamarios en sabuesos sometidos a la administración continua de acetato de clormadinona, pero no se produjo esa acción con las asociaciones de anticonceptivos que hay actualmente en el comercio. Se desconoce todavía la importancia que tienen en la mujer esas observaciones efectuadas en perros.

En los estudios llevados a cabo en monos rhesus destaca la ausencia de nódulos en los animales testigos y tratados con dosis iguales o diez y cincuenta veces superiores a la dosis de AMPD en seras humanos durante 36 meses.<sup>1</sup>

#### 2.2.1.7 Efectos sobre la menstruación

Se estima en general que una vez iniciada la administración de acetato de medroxiprogesterona queda totalmente alterado el ciclo menstrual normal y aparecen sangrados irregulares a intervalos totalmente imprevisibles. La frecuencia del sangrado tiende a disminuir con el aumento del periodo de empleo y en la mayoría de las mujeres tratadas se presenta la amenorrea. Ese cuadro clínico concuerda con los resultados del estudio histológico de biopsias endometriales obtenidas durante la administración del medicamento. El número real de días de sangrado por mes varía en las distintas pacientes. En los tres primeros meses de administración, el promedio de días menstruales es casi el doble del observado en los testigos. En los seis meses siguientes disminuye y llega a ser aproximadamente igual al número normal. Más adelante se produce una reducción progresiva del promedio de días de sangrado por periodo de tres meses. Cuando hay descarga menstrual, ésta no suele ser excesiva y con frecuencia se limita a « manchas sanguíneas ».

Aunque menos del 10 % de las mujeres que reciben AMPD interrumpen la administración por indicación médica cuando aparecen hemorragias

---

<sup>1</sup> Diczfalusy, E. y Standley, C. C., ed. (1972) *The use of non-human primates in research on human reproduction. Proceedings of a Symposium organized by WHO in collaboration with the Ministry of Health of the USSR, Sukhumi, Georgia, 13-17 December 1971*, Estocolmo, Centro de Investigaciones y Enseñanzas de la OMS sobre Reproducción Humana, Instituto Karolinska.

irregulares o anormales, no se sabe cuántas interrumpen el tratamiento porque consideran que esas hemorragias son socialmente inaceptables o representan un riesgo para la salud; sólo se ha comunicado un caso en que fue necesario practicar un raspado del endometrio por hemorragia intensa.

Para tratar de regular la menstruación, algunos investigadores han añadido la administración cíclica de estrógenos, pero los resultados obtenidos son difíciles de evaluar. Conviene señalar que tanto el personal médico como las pacientes deben tener en cuenta que el sangrado por causas patológicas puede pasar fácilmente inadvertido si todas las hemorragias irregulares se atribuyen a los efectos del medicamento.

Se ha señalado la presencia de amenorrea en 33 a 50 % de las pacientes después de seis meses de administración del medicamento y en 50 a 75 % después de un año. Se ha indicado que ese estado de amenorrea provocada podría ser beneficioso para las mujeres que padecen anemia ferropénica, pero son muy escasos los datos sobre el particular.

#### *2.2.1.8 Reparación de la menstruación, la ovulación y la fecundidad después del empleo*

En los estudios publicados aparecen muy diversos porcentajes de pacientes en las que reaparecen esas tres funciones después de emplear AMPD y de intervalos de tiempo transcurridos antes de identificar esa reparación; los datos recogidos son con frecuencia vagos o inexactos.

Alrededor de la mitad de las mujeres que emplearon AMPD volvieron a tener ciclos menstruales regulares a los 6 meses de interrumpirlo y el 75 % aproximadamente al año. Existen dudas respecto a la existencia de una relación entre el periodo de administración del medicamento y la duración de la amenorrea después de interrumpirlo.

La imposibilidad de predecir la reparación de la menstruación normal y del estado de fecundidad después de cesar la administración del AMPD limita su empleo en las mujeres que desean ulteriores embarazos, a menos que otros métodos anticonceptivos sean inapropiados o estén contraindicados por causas médicas o sociológicas.

#### *2.2.1.9 Empleo sostenido*

La forma de presentar los resultados en la mayoría de los estudios del AMPD dificulta en grado extremo la extracción de los datos sobre las proporciones en que se mantiene su empleo y las causas por las que se interrumpe. Es de esperar que mejore esa situación en futuros estudios empleando los métodos de análisis actuariales, que en la actualidad se usan sistemáticamente para analizar datos sobre dispositivos intrauterinos.

Según los datos existentes varían mucho las proporciones en que se mantiene el empleo de AMPD: en un extremo está un estudio efectuado en los Estados Unidos de América, donde 58 % de las mujeres interrumpieron

la administración del producto después de un año ; en el otro extremo figura un estudio efectuado en Sudáfrica, donde la tasa correspondiente fue sólo de 18 % a los 3 años. En los dos estudios se administraron 150 mg de AMPD cada 3 meses.

Se ha afirmado que las tasas de interrupción más altas aparecen en el periodo que abarcan las dos primeras inyecciones y que cuando se ha sostenido el tratamiento 12 meses o más, se tolera bien. Pero hay pocos datos en apoyo de esa afirmación.

No cabe duda de que la aceptabilidad de ese método de contracepción guarda estrecha relación con factores socioculturales de las colectividades estudiadas, en particular con las actitudes adoptadas respecto a la menstruación, la amenorrea y la aplicación de inyecciones. Sin embargo, para perseverar en el tratamiento es sumamente importante el entusiasmo de los responsables de la asistencia de las pacientes, así como las explicaciones dadas y el apoyo prestado por los mismos.

#### 2.2.1.10 Empleo del AMPD en programas

La decisión de emplear el AMPD inyectable como método anticonceptivo sólo debe tomarse después de un estudio cuidadoso de la relación entre los riesgos y las ventajas que ofrece. No hay suficientes datos estadísticos que permitan hacer cálculos detallados sobre el riesgo relativo de ese método, y la decisión sobre su empleo tendrá que fundarse en la información publicada, teniendo en cuenta las necesidades y circunstancias locales.

### 2.2.2 Preparaciones orales

Sólo se han registrado ensayos clínicos de un esteroide anticonceptivo oral de acción prolongada, formado por un progestógeno y un estrógeno de acción prolongada que se administran al mismo tiempo. El estrógeno (quinestrol o 3-ciclopentiléter de etinilestradiol) tiene prolongada actividad en los animales y el hombre debido a su almacenamiento y ulterior liberación en los tejidos grasos ; permanece en ellos sin sufrir alteraciones y después de su liberación es metabolizado principalmente en forma de conjugados del etinilestradiol. El progestógeno (acetato de quingestanol) es el 3-ciclopentilenoléter del acetato de noretisterona. El estrógeno de acción prolongada sirve para inhibir la ovulación en el ciclo siguiente y el progestógeno para provocar sangrado por supresión después de un breve intervalo. Es relativamente escaso el número de ensayos clínicos publicados sobre el empleo de este método anticonceptivo.

#### 2.2.2.1 Eficacia

El medicamento suele administrarse una vez al mes. Si bien se han empleado diversos regímenes, en la mayoría de ellos se administran 2 mg de quinestrol en el primer día del ciclo o el segundo, y tres semanas más

tarde un comprimido que contiene 2 mg de quinestrol y 2,5 mg de acetato de quingestanol. Ese comprimido se administra en adelante cada cuatro semanas. Como los embarazos accidentales ocurren con más frecuencia en el primer ciclo de empleo, la mayoría de los investigadores aconsejan emplear además otro método anticonceptivo durante ese periodo.

Se han estudiado unas 1600 mujeres durante cerca de 20 000 meses-mujer; las tasas de embarazo han variado de 0,8 a 4 por 100 años-mujer, con tasas menores si se excluye de los cálculos el primer ciclo de empleo. No obstante, los estudios inéditos facilitados al Grupo indican que se han encontrado tasas de embarazo bastante más altas en otros ensayos clínicos con varios cientos de mujeres observadas durante algunos miles de meses-mujer, empleando las mismas dosis. Las tasas de embarazo generales en esos ensayos son, más o menos, de 10 por 100 años-mujer y la mitad aproximadamente de los embarazos resultan de fallas del método.

#### 2.2.2.2 *Mecanismo de acción*

Se ha señalado que el principal mecanismo de acción es la inhibición de la ovulación, pero faltan estudios concluyentes al respecto.

#### 2.2.2.3 *Efectos sobre la menstruación*

El sangrado por supresión comienza 1-2 semanas después de la toma del medicamento en unos dos tercios de los ciclos. Según se ha señalado, la duración del ciclo es regular en la mayoría de las mujeres observadas. El periodo de sangrado se prolonga en general durante la administración. En un quinto a un tercio de los ciclos el sangrado por supresión dura siete o más días; además, se ha observado que en un número importante de mujeres es más intenso que antes de la administración; ese sangrado prolongado y considerable es uno de los principales efectos adversos de este tratamiento anticonceptivo. Otro frecuente efecto secundario es el sangrado intempestivo, observado en un estudio en el 79 % de las mujeres; aparece con mayor frecuencia en las fases iniciales del tratamiento y así se observa en la cuarta parte aproximadamente de las pacientes en los primeros ciclos. Igualmente se ha señalado la aparición de amenorrea en un pequeño porcentaje de mujeres.

#### 2.2.2.4 *Otros efectos*

Se han señalado efectos generales análogos a los observados con asociaciones de contraceptivos hormonales de administración diaria. Entre los síntomas adversos destacan por su frecuencia las náuseas, los vómitos u la mucorrea. Suelen observarse también cefaleas e hiperestesia mamaria. La incidencia de esos síntomas ha variado en los distintos ensayos y no se ha tratado de comparar su frecuencia con la observada con otros métodos de contracepción hormonal en la misma población.

Los datos acerca de los efectos metabólicos parecen ser escasos. En un estudio sobre el metabolismo de los lípidos se observó un aumento de las concentraciones de triglicéridos y fosfolípidos, sin variación del colesterol sérico.

#### 2.2.2.5 *Empleo sostenido*

Debido a los métodos empleados en la presentación de los datos es difícil determinar las tasas de perseverancia en los estudios publicados. No se han empleado los métodos actuariales de análisis para determinar con precisión esas tasas. Los trabajos publicados muestran que son satisfactorias, pero los estudios inéditos facilitados al Grupo señalan tasas de perseverancia menos favorables.

#### 2.2.2.6 *Estado actual del problema*

Pese a los resultados generalmente favorables de ese método anticonceptivo, los datos son en la actualidad demasiado limitados para permitir la formulación de recomendaciones concluyentes.

### **2.3 Contracepción después del coito**

Convendría disponer de un agente anticonceptivo postcoital para las mujeres que sólo tienen relaciones sexuales sin protección en forma esporádica, pero es difícil realizar estudios convenientemente controlados. Se han efectuado algunos estudios administrando dosis altas de estrógenos durante breves periodos dentro de los tres días siguientes al coito. Aunque la eficacia de ese método parece satisfactoria, es difícil de determinar porque las muestras han comprendido pocas mujeres y los datos de observación ulterior han sido en general insuficientes. El riesgo de que las dosis altas de estrógenos produzcan secundarios graves, como las tromboembolias; y también manifestaciones leves: náuseas, vómitos y sangrado, limita la utilización de ese método a situaciones de urgencia.

Se desconocen los posibles mecanismos de acción de ese método, pero se han sugerido los siguientes :

- 1) mayor rapidez del transporte tubárico del óvulo fecundado ;
- 2) acción directa sobre el endometrio y, con ello, inhibición de la implantación del óvulo fecundado ;
- 3) activación de la secreción y la síntesis de la prostaglandina  $F_2$  con un posible efecto luteolítico.

Hay dos estudios sobre la administración repetida de progestógenos (norgestrel y acetato de quingestanol) durante todo el ciclo como contraceptivos postcoitales. Los datos preliminares indican la eficacia contra-

ceptiva de esos agentes, pero queda por determinar su mecanismo de acción. No se ha comunicado el empleo de progestógenos en dosis única como método de urgencia.

Es preciso efectuar nuevos estudios con distintos esteroides para conocer mejor la toxicidad, las posologías, el tiempo necesario para lograr una acción eficaz y el mecanismo de acción.

### **3. DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS**

Basándose en la experiencia recogida con los actuales dispositivos intrauterinos, la elaboración de otros nuevos se ha guiado por tres necesidades fundamentales : disminuir aún más la tasa de embarazos, reducir la tasa de expulsiones, y evitar el dolor y los trastornos hemorrágicos que llevan a la extracción de los DIU. Con ese objeto se han introducido modificaciones en el tamaño, la forma y la composición de los DIU.

Sólo unos cuantos de los modernos dispositivos han sido estudiados en múltiples ensayos clínicos, y en el presente informe únicamente figuran datos acerca de esos dispositivos.

#### **3.1 Modificaciones**

##### **3.1.1 Forma y tamaño**

En su mayoría, los DIU están diseñados de modo que fuerzan a la cavidad uterina a ajustarse a su configuración ; se ha señalado que la consiguiente compresión del endometrio puede provocar sangrado patológico. Más aún, el miometrio reacciona a la distensión mediante contracciones que pueden expulsar el dispositivo. Para aumentar la tolerancia del útero se ha diseñado un dispositivo en forma de « T », que se ajusta más a la forma de la cavidad uterina. Análogo principio se ha seguido para diseñar el « protector » de Dalkon, fabricado con un polímero de acetato de etilvinilo, y el dispositivo de doble espiral.

##### **3.1.2 Rigidez**

Existe una correlación significativa entre la rigidez del dispositivo y la tasa de expulsión ; se ha observado que los dispositivos más rígidos presentan la tasa de expulsión más baja y que los dispositivos más plegables dan la máxima tasa de expulsión. Se ha tratado de reducir esa tasa con la introducción de nuevos materiales ; así se ha ensayado en la clínica el bucle de polipropileno (bucle de Shell) y los dispositivos de acero inoxidable que también se han modificado (por ejemplo, el resorte de Majzlin).

### 3.1.3 Composición

Las modificaciones de composición de los DIU obedecen al propósito de obtener un dispositivo que sea tolerado por el útero y portador de una sustancia que altere el medio intrauterino, especialmente alterando los procesos metabólicos del endometrio. El dispositivo en forma de «T», bien tolerado por el útero pero asociado a una alta tasa de embarazos cuando se emplea solo, se ha utilizado como portador de cobre metálico en forma de alambre fino con una superficie total de 200 mm<sup>2</sup> (dispositivo Cu-T 200).

## 3.2 Mecanismo de acción

### 3.2.1 Dispositivos de polietileno

#### 3.2.1.1 *Movilización de leucocitos*

En el informe de 1971<sup>1</sup> aparecen resumidos los datos procedentes de experiencias con animales. Desde entonces se han efectuado también estudios en mujeres, algunos de los cuales muestran que el efecto anti-conceptivo de los DIU guarda relación directa con la presencia de un mayor número de neutrófilos y macrófagos en el endometrio y en las secreciones uterinas. En un grupo de 36 mujeres que utilizaban el bucle de Lippes se examinó el líquido de aspiración del endometrio por microscopia óptica de 2 a 16 horas después del coito, y se llegó a la conclusión de que la mayor parte de los espermatozoos presentes en el líquido eran fagocitados y destruidos en las 16 horas siguientes al coito.

También se observó un aumento del número de células inflamatorias en las piezas de histerectomía de 167 mujeres y en biopsias del endometrio de 202 pacientes. Las piezas, obtenidas desde unas pocas horas hasta cinco años después de la colocación de un DIU, mostraron un aumento de neutrófilos, células mononucleares y plasmocitos en el endometrio. En 38 pacientes se practicaron recuentos leucocitarios en el líquido de lavado uterino antes de la inserción de un DIU y 6 y 18 semanas más tarde. En el examen practicado a las 6 semanas se registró un aumento significativo del número total de leucocitos, y un aumento mayor a las 18 semanas. Por otra parte, los estudios histoquímicos mostraron una mayor actividad de la hidrolasa lisosómica en los leucocitos obtenidos de mujeres que empleaban el bucle de polietileno. Aunque no se observaron signos de fagocitosis de los espermatozoos, se estimó que la mayor actividad enzimática reflejaba el aumento de la capacidad de digestión intracelular de las células reticuloendoteliales presentes en el endometrio. Contra la hipótesis de que la fagocitosis de los espermatozoos podría explicar el mecanismo de acción de los DIU de polietileno se ha observado que no hay disminución de la incidencia

---

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1971, N° 473.

de los embarazos ováricos en las mujeres que utilizan DIU comparadas con la población general.

#### 3.2.1.2 *Efectos locales sobre el tejido endometrial*

Después de colocar un DIU de polietileno, los únicos cambios histológicos o anatomopatológicos observados en el endometrio humano han sido los de tipo inflamatorio. Los estudios bioquímicos secuenciales del tejido endometrial: determinación de las proteínas totales, nucleótidos solubles en ácidos, ARN y fosfatasas alcalinas y ácidas durante el ciclo menstrual, han mostrado un aumento de la actividad de la fosfatasa ácida a mitad del ciclo en las mujeres que llevan un DIU. Por otra parte, la concentración máxima de proteínas totales y de ARN aparece 7 días antes en mujeres con DIU que en testigos, lo que puede indicar un aumento de la actividad proliferativa.

#### 3.2.2 **Dispositivos con cobre**

Pese al aumento de datos procedentes de estudios en mujeres, todavía no se conoce bien el mecanismo de acción de los DIU metálicos. La mayor parte de la información actual, que se resume a continuación, procede de estudios sobre el mecanismo de acción de los dispositivos con cobre.

##### 3.2.2.1 *Tasa de descarga*

La tasa de descarga diaria del dispositivo Cu-T 200 (véase la sección 3.1.3) mostró ciertas variaciones durante el periodo de observación (29-430 días *in utero*). La tasa media de descarga en los 60 primeros días después de la inserción fue significativamente mayor que a partir de ese momento. De los 60 a los 420 días se observó una tasa constante de descarga de 50 µg por día.

##### 3.2.2.2 *Efectos en el endometrio y el moco cervical*

Se observó que el endometrio absorbía en parte el cobre liberado del dispositivo. En los seis primeros meses se halló una mayor concentración de cobre en el endometrio proliferativo y secretorio, mientras que pasados 12 meses sólo se observó ese aumento en el endometrio de secreción. Los valores volvieron a los límites normales en los dos primeros ciclos siguientes a la extracción del dispositivo. La concentración de cobre en el moco cervical fue mayor en la fase proliferativa en los seis primeros meses de presencia del Cu-T 200 en el útero que antes de su colocación; los valores normales reaparecieron poco después de la extracción del dispositivo.

Se calculó que la concentración de cobre en el líquido uterino era cuatro a cinco veces mayor en los seis primeros ciclos que en los ciclos testigos.

Ciertos datos recogidos en estudios *in vitro* permiten pensar que la mayor concentración de cobre en el moco y el líquido uterino puede influir en la movilidad de los espermatozoides.

La concentración de cinc disminuyó significativamente en el endometrio secretorio después de la exposición continuada al Cu-T 200 durante 12 meses. No se observó cambio alguno en la concentración en el moco cervical. La concentración de manganeso mostró un descenso a los seis meses, con valores significativamente inferiores a los registrados antes de la inserción. No se conoce la importancia de esos cambios de concentraciones de cinc y manganeso.

El estudio de las concentraciones de proteínas y ácido nucleico y de la actividad enzimática en el endometrio mostró modificaciones significativas que pueden estar relacionadas con el mecanismo de acción. Se halló un aumento notable de la actividad de la fosfatasa ácida en la fase proliferativa, mientras que hubo un descenso notable de la actividad de la fosfatasa alcalina y de la  $\beta$ -glucuronidasa durante la fase secretoria. Gracias a la determinación citoquímica del ADN por núcleo celular pudo observarse que la colocación del dispositivo Cu-T 200 influye sobre el ADN celular del endometrio provocando un retraso en la aparición de la fase S del ciclo mitótico.

El estudio por microscopia óptica de biopsias del endometrio tomadas en distintas ocasiones en las mismas mujeres, durante 12 meses de presencia intrauterina del Cu-T 200, no mostró ninguna alteración patológica de la mucosa. Con excepción de un ligero retraso en la aparición de la fase media del periodo secretor, no se observaron alteraciones de los cambios endometriales cíclicos. En la fase secretora se probó por medios histoquímicos la presencia de cobre metálico en el endometrio. En unos cuantos casos se observó una infiltración de células inflamatorias en el estroma. Sin embargo, el uso continuado del dispositivo durante un año produjo un aumento de leucocitos en la luz glandular en el curso de la fase secretoria. Los recuentos leucocitarios del líquido de lavado uterino no mostraron aumento alguno en la fase proliferativa. No parece probable que el limitado aumento del número de leucocitos sea el único factor responsable de la acción contraceptiva.

### 3.2.2.3 *Efectos generales*

No se han señalado efectos generales en las mujeres que emplean el dispositivo Cu-T 200. La concentración sérica y plasmática del cobre, así como los niveles intracelulares de cobre calculados en los hematíes de la sangre periférica, permanecieron sin modificarse mientras estuvo el dispositivo en el útero.

### **3.3 Relación uso-eficacia y perseverancia en el empleo**

#### **3.3.1 Utilización general**

Basándose en la amplia experiencia adquirida en el Programa estadístico en colaboración para evaluar los dispositivos intrauterinos en los Estados Unidos de América, se han podido emplear los datos presentados en 1970 como puntos de referencia para evaluar la eficacia clínica de los nuevos DIU. En el Cuadro 1 se presentan los datos publicados acerca de los nuevos DIU, que se han obtenido en ensayos clínicos en varios centros, junto con datos procedentes del empleo del asa de polietileno.

La rigidez del bucle de polipropileno, así como la forma y tensión de los dispositivos de acero inoxidable, han provocado una reducción de la tasa de expulsión. Sin embargo, los últimos presentan una tasa mayor de extracción a causa de la gran frecuencia del dolor y las hemorragias. Por otra parte, la tasa de extracción del bucle de polipropileno rígido por hemorragias o dolor no es mayor que la del bucle de polietileno en forma de « D », y la tasa de embarazos es menor que con el dispositivo de polietileno. No se han determinado si esas diferencias se deben a la rigidez del dispositivo o a su distinta composición. El dispositivo protector de Dalkon presenta una tasa de expulsión menor que la del bucle de polietileno de tamaño « D », pero no inferior a la del bucle de polipropileno. La tasa de extracción, por hemorragias o dolor, del dispositivo protector de Dalkon, es inferior a la de los bucles, pero no lo es la tasa de embarazos. Las tasas de expulsión y extracción por dolor o hemorragias son inferiores en las mujeres que emplean el dispositivo Cu-T 200 que en las portadoras de bucles. Sin embargo, la tasa de embarazos con el dispositivo Cu-T 200 no es significativamente inferior. Se ha observado que un dispositivo análogo en tamaño, forma y composición, llamado el Cu-7, da, para esas mismas tasas y frecuencias, valores comparables a los del Cu-T 200.

#### **3.3.2 Empleo en las nulíparas**

Los ensayos en nulíparas no se han efectuado en múltiples centros. Los datos presentados se refieren a dos ensayos que se hicieron en un solo establecimiento con el dispositivo Cu-T 200 y con el protector de Dalkon. Las tasas de embarazos, expulsiones y extracciones en el estudio del Cu-T 200 en nulíparas son análogas a las halladas en ensayos con el mismo dispositivo en multíparas. En el amplio estudio clínico del protector de Dalkon se observó que las extracciones por hemorragias y dolores son relativamente frecuentes.

Teniendo en cuenta que el dispositivo Cu-T 200 puede utilizarse en nulíparas, deben modificarse en ese sentido las contraindicaciones enume-

CUADRO 1. TASAS NETAS DE EMBARAZOS, PRIMERA EXPULSIONES, EXTRACCIONES POR CAUSAS MEDICAS, INTERRUPCIONES Y TASAS DE PERSEVERANCIA CALCULADAS POR 100 USUARIAS Y POR 100 MESES DE EMPLEO DE UN DIU

Dispositivo Intrauterino	Referencia <sup>a</sup>	Meses-mujer de empleo	Embarazos	Primeras expulsiones	Extracción por causas médicas		Interrupciones Primer segmento	Tasa de perseverancia Primer segmento
					Hemorragias o dolor	Otras		
Bucle de polietileno, tamaño « D »	Tietze, 1971	72.046	2,7	9,5	11,7	3,5	30,5 <sup>b</sup>	69,5 <sup>b</sup>
Bucle de polipropileno, tamaño « D » (bucle de Shell)	Tietze, 1971	12.906	1,0	3,4	8,7	3,7	20,9 <sup>b</sup>	79,1 <sup>b</sup>
Doble espiral	Tietze, 1970 <sup>a</sup>	12.015	2,3	14,1	13,2	3,0	34,2	65,8
Resorte de Majzlin	Tietze, 1970 <sup>b</sup>	14.139	2,2	3,6	18,0	4,8	31,9 <sup>b</sup>	68,1 <sup>b</sup>
Protector de Dalkon	Snowdon y Williams, 1973	6.669	3,8	3,9	4,6	0,8	28,6	71,4
Cobre-T 200 <sup>c</sup>	Tatum, 1972	7.740	2,2	7,2	5,6	4,8	23,5	76,5
Bucle de polietileno, <sup>c</sup> tamaño « D »		5.760	3,0	13,0	9,0	2,5	29,8	70,2

<sup>a</sup> Véase la Bibliografía selecta en la sección 4 del Anexo 2 (págs. 42 a 44).

<sup>b</sup> Calculado con arreglo a las cifras dadas en el original.

<sup>c</sup> Ensayo en varios centros por el método del doble anonimato.

radas en el informe de 1968.<sup>1</sup> No cambian las demás indicaciones y contraindicaciones para el uso de los DIU mencionadas en anteriores informes.<sup>1,2</sup>

### 3.4 Cuestiones varias

Con arreglo a las recomendaciones actuales, la duración de la eficacia contraceptiva de los dispositivos Cu-T 200 es de dos años. Sin embargo, con el progreso de los estudios o la mayor cantidad de cobre que se agregue al dispositivo, es probable que esa duración pueda aumentarse en dos o más años.

Son escasos los nuevos datos relativos a infecciones pélvicas asociadas al empleo de DIU y sobre ese aspecto se necesitan estudios prospectivos.

Se ha señalado una mayor incidencia de perforaciones uterinas después de la inserción del bucle de polipropileno y de los DIU de acero inoxidable. La proporción para el bucle de polipropileno es de 1 : 600, mientras que para el bucle de polietileno, tamaño «D», es de 1 : 1000. Un estudio efectuado en varios centros con el dispositivo protector de Dalkon ha mostrado una tasa de perforaciones de 1 : 350. Se han registrado perforaciones de la pared uterina y del cervix, así como complicaciones en el curso de la extracción, con el empleo del resorte de Majzlin.

No se ha señalado ningún aumento de incidencia del carcinoma endometrial o cervical después de la utilización de los DIU. Pero teniendo en cuenta el tiempo que tarda la aparición de esas enfermedades malignas, parece que es demasiado pronto para deducir conclusión alguna de los datos disponibles acerca de los nuevos DIU.

Tal como se señaló en un informe anterior,<sup>2</sup> los embarazos ectópicos son relativamente más frecuentes cuando la concepción se produce con un DIU *in situ*. La aparición de síntomas de embarazo en una mujer provista de un DIU hará sospechar al médico la posible existencia de una gestación ectópica, problema que también debe tenerse presente siempre que se considere la interrupción del embarazo.

## 4. LAS PROSTAGLANDINAS EN LA REGULACION DE LA FECUNDIDAD

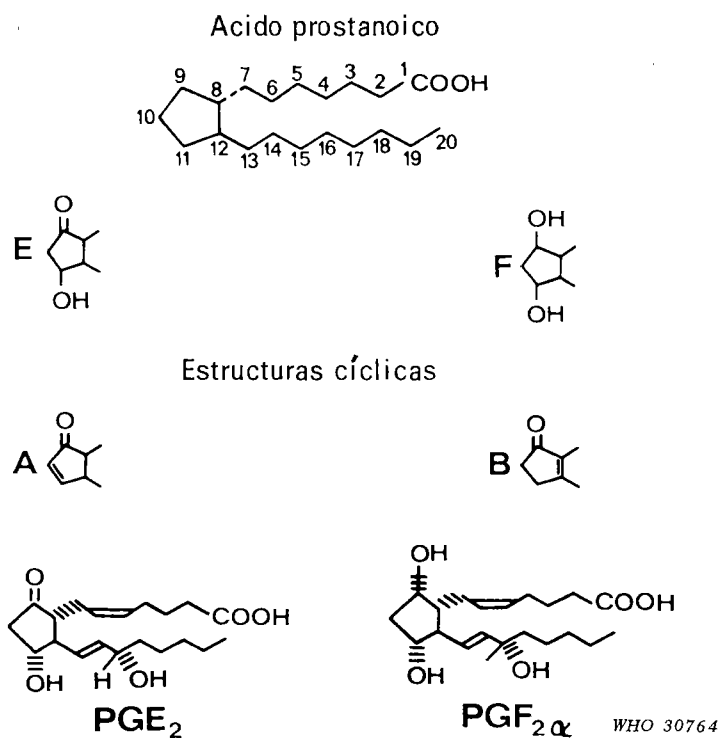
### 4.1 Naturaleza química

Las 14 prostaglandinas (PG) naturales son ácidos grasos no saturados con 20 átomos de carbono dispuestos con arreglo al esqueleto de la molécula

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 397.

<sup>2</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1971, N° 473.

FIG. 1. ESQUELETO DEL ACIDO PROSTANOICO, ESTRUCTURAS CICLICAS FUNDAMENTALES DE LAS CUATRO PROSTAGLANDINAS NATURALES Y CONFIGURACION DE LAS MOLECULAS DE PGE<sub>2</sub> Y PGF<sub>2α</sub>



del ácido prostanoico (Fig. 1). Se han descrito hasta ahora 4 series de prostaglandinas naturales, designadas con las letras E, F, A y B según su estructura cíclica. Los 6 compuestos de las series E y F constituyen las « prostaglandinas primarias », que ofrecen especial interés para la fisiología de la reproducción. Todas las prostaglandinas tienen uno o más dobles enlaces en las cadenas laterales y el número de esos enlaces caracteriza los distintos miembros de cada serie, v.g., E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>, etc. La reducción del grupo cetónico en C9 de la prostaglandina E (PGE) da 2 alcoholes isómeros F<sub>α</sub> y F<sub>β</sub>. El símbolo indica la presencia del grupo hidroxilo C9 por debajo del plano de la estructura cíclica. Es posible sintetizar varios de esos compuestos.

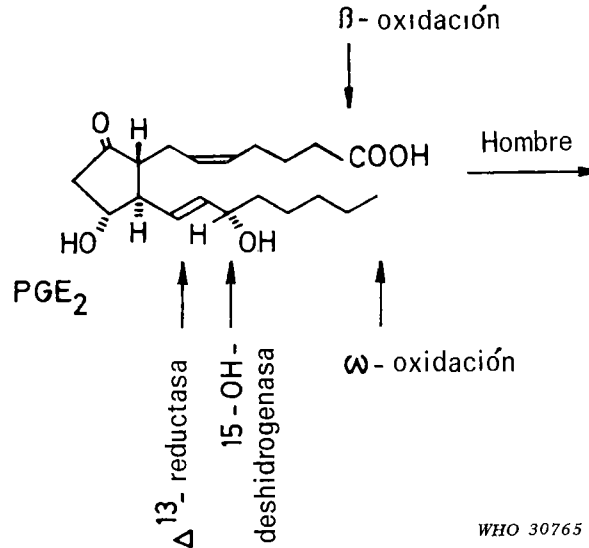
#### 4.2 Localización y metabolismo

Las prostaglandinas se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo. Se han identificado distintas prostaglandinas en la sangre, el líquido seminal, la sangre menstrual, el endometrio, la caduca, el líquido

amniótico, y los vasos umbilicales y placentarios. La concentración es en general muy baja (unos ng/ml o menos), con la excepción del líquido seminal, en donde llega a 100 µg/ml.

Las prostaglandinas primarias se inactivan y metabolizan con rapidez en el organismo humano (Fig. 2). Las prostaglandinas inyectadas por vía intravenosa se inactivan en un minuto aproximadamente y los metabolitos biológicamente inactivos se eliminan con rapidez por la orina.

FIG. 2. ENZIMAS QUE INTERVIENEN EN EL METABOLISMO DE LA PGE<sub>2</sub> EN EL HOMBRE



### 4.3 Aspectos fisiológicos y acción farmacológica

#### 4.3.1 Función ovárica

En estudios recientes en animales e *in vitro* se ha observado que las prostaglandinas pueden desempeñar una importante función en la regulación de la función ovárica mediante distintos mecanismos (esteroidogénesis, inducción de la ovulación y luteólisis). En algunas especies animales, la PGF<sub>2α</sub>, la PGF<sub>1α</sub> y la PGE<sub>2</sub> ejercen una acción luteolítica. Parece también que la PGF<sub>2α</sub> puede reducir la secreción de progesterona del cuerpo lúteo en la mona rhesus, siempre que se inyecte en dosis altas en la aorta en el punto de origen de las arterias ováricas. Sin embargo, no se ha registrado una influencia neta de la administración intravenosa de PGF<sub>2α</sub> sobre la actividad secretora del cuerpo lúteo en la hembra primate no embarazada, cuando la administración se efectúa en la fase inicial o luteínica media del ciclo menstrual. En la mujer, ningún dato concluyente señala una acción

farmacológica de las prostaglandinas sobre el folículo en crecimiento o la esteroidogénesis luteínica. Es muy probable que la infusión intravenosa de dosis altas de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  no ejerza efecto luteolítico alguno durante la fase secretora del ciclo menstrual ni en las primeras semanas del embarazo.

#### **4.3.2 Trompa de Falopio**

La inyección intravenosa de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  estimula la motilidad tubárica en la mujer, mientras que la  $\text{PGE}_2$  produce relajación. Se han obtenido efectos análogos mediante la aplicación directa en la luz tubárica de dosis muy bajas (del orden de nanogramos), lo que indica la posible acción de las prostaglandinas sobre el transporte del óvulo.

#### **4.3.3 Utero**

Las prostaglandinas ejercen un poderoso efecto estimulante sobre la contractilidad uterina, que se manifiesta durante toda la gestación y también en las mujeres no embarazadas. La  $\text{PGE}_2$  es unas ocho veces más activa que la  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Una sola inyección intravenosa provoca un rápido aumento del tono uterino, según la dosis administrada, tono que vuelve después progresivamente al nivel normal. La perfusión intravenosa constante de las prostaglandinas a lo largo de varias horas altera la actividad uterina aumentando la frecuencia y la amplitud de las contracciones tanto en las mujeres gestantes como en las no embarazadas.

Para obtener un estímulo intenso de la actividad uterina en el primer trimestre de la gestación o en el segundo se necesita la perfusión intravenosa de dosis altas de prostaglandinas, con las que muy a menudo aparecen efectos secundarios, especialmente náuseas, vómitos y diarrea. Puede obtenerse una disminución significativa de la frecuencia de esos efectos mediante la administración local de las sustancias, por instilación en la bolsa amniótica a través de una punción abdominal o por administración extraamniótica entre la pared uterina y las membranas fetales por medio de un catéter cervical. La administración intraamniótica ocasiona una elevación progresiva del tono uterino y luego potentes contracciones coordinadas que duran de 10 a 20 horas, según sean el producto y la dosis inyectada. Las inyecciones extra-amnióticas repetidas provocan resultados análogos. En cambio, el efecto de una sola inyección extraamniótica de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  o  $\text{PGE}_2$  dura únicamente de 2 a 4 horas.

#### **4.3.4 Otros aparatos**

Se ha observado que las prostaglandinas ejercen múltiples acciones, en particular sobre la musculatura lisa de los aparatos cardiovascular, gastrointestinal y respiratorio, así como efectos sobre la secreción gástrica y la termorregulación.

## 4.4 Aplicaciones clínicas

### 4.4.1 Inducción del aborto

En la actualidad se dispone de prostaglandinas primarias que pueden emplearse como abortivos. Como resultado de amplias contracciones del músculo uterino sobrevienen la dilatación cervical y la expulsión del producto de la concepción ; sin embargo, no se conoce bien el mecanismo de producción de la excitación uterina.

#### 4.4.1.1 Administración general

La administración intravenosa de prostaglandinas actúa con más o menos eficacia para provocar el aborto según sean las dosis y la duración de la perfusión. Se han utilizado dosis del orden de 50 a 100  $\mu\text{g}$  de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  o de 5  $\mu\text{g}$  de  $\text{PGE}_2$  por minuto. El intervalo transcurrido entre la inducción y el aborto varía considerablemente y la perfusión tiene que mantenerse durante 24 horas o más en un número importante de casos. Las dosis intravenosas de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  o de  $\text{PGE}_2$  necesarias para provocar el aborto en el primer trimestre y en el segundo se acompañan con gran frecuencia de efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales, pero también se observa pirexia, escalofríos y cefalea, así como eritema local en el punto de la inyección. La elevada frecuencia de esos efectos secundarios, así como la necesidad de una prolongada perfusión intravenosa, son inconvenientes importantes que en general impiden el empleo de ese método de administración. También se han aplicado las prostaglandinas naturales por vía vaginal ; pero pasan a la circulación general y la frecuencia de efectos secundarios es todavía demasiado alta para resultar admisible.

#### 4.4.1.2 Administración extraamniótica

La aplicación de prostaglandinas en el segmento uterino inferior, entre la pared del útero y las membranas fetales, produce un estímulo local del miometrio. Ese método de administración elimina la necesidad de obtener una alta concentración de las sustancias en el organismo. En consecuencia, la dosis total necesaria para provocar el aborto por el método extraamniótico es de la décima a la vigésima parte de la dosis intravenosa ; por otra parte, las náuseas, los vómitos y la diarrea son poco frecuentes.

Esta vía de administración se emplea sobre todo entre la 12ª y la 15ª semana de la gestación. Las inyecciones repetidas de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  (250–750  $\mu\text{g}$ ) o  $\text{PGE}_2$  (50–200  $\mu\text{g}$ ) se efectúan cada dos horas con una sonda autofijadora de Foley introducida por el cervix en el segmento uterino inferior. El manguito de la sonda de Foley se llena con 20 ml de solución salina normal. Se deja la sonda *in situ* a lo largo de toda la inducción ; por término medio, se necesitan unas 10 inyecciones. El aborto se produce en el 85 a 90 % de

los casos, pero en la mitad de ellos aproximadamente es incompleto. El intervalo medio entre la inducción y el aborto es de unas 20 horas.

El método presenta los inconvenientes de tener que aplicar inyecciones repetidas y, en particular, si después resulta indispensable la evacuación quirúrgica, de mantener una sonda intrauterina fija, con el riesgo consiguiente de infección uterina.

La principal ventaja del método es la posibilidad de aplicarlo al comenzar el segundo trimestre, cuando es difícil interrumpir la gestación por los demás métodos hoy en uso.

#### 4.4.1.3 *Administración intraamniótica*

El mejor método de administración de prostaglandinas para provocar el aborto al final del segundo trimestre es probablemente la inyección intraamniótica. La punción transabdominal de la bolsa amniótica entre la 15ª y la 20ª semana del embarazo es en general un método sencillo y la introducción de un catéter fino de polietileno a través de la aguja sirve para inyectar repetidas veces el medicamento. Se han utilizado distintas posologías con objeto de disminuir el número de inyecciones y de obtener resultados óptimos. Una dosis de 25 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , repetida a las 24 horas si es necesario, da una tasa de abortos de 95 %, aproximadamente, con un intervalo medio entre la inducción y el aborto de 28 horas; por lo menos 40 a 50 % de los abortos son completos. La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales es del orden de dos episodios por aborto. Una segunda dosis administrada 6 horas después de la primera inyección, en lugar de 24 horas, da la misma elevada tasa de éxitos y reduce el intervalo medio inducción-aborto a 18–20 horas. Pero casi se duplica la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. También se han efectuado ensayos clínicos con una sola inyección de 40–50 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . La tasa de éxitos es alta, pero se dispone de escasos datos acerca de los efectos secundarios. El método de la dosis alta ofrece la ventaja de practicarse con una sola inyección, pero tiene que ensayarse en un grupo más numeroso de mujeres.

#### 4.4.2 **Sustancias afines de las prostaglandinas**

El empleo de sustancias afines de las prostaglandinas, con modificaciones estructurales destinadas a retardar la degradación metabólica y aumentar su especificidad en los órganos sobre los que actúan, permitiría disminuir la frecuencia de la administración y la incidencia de efectos secundarios. La 15-deshidrogenasa específica de las prostaglandinas no inactiva los 15-metil-derivados (véase la Fig. 2) de las prostaglandinas primarias  $\text{E}_2$  y  $\text{F}_{2\alpha}$ . Los recientes estudios clínicos de esas sustancias permiten pensar en la presencia de una mayor actividad y duración de su acción. Los datos iniciales señalan la posibilidad de reducir significativa-

mente el número de inyecciones extraamnióticas y de inducir el aborto mediante una sola inyección intraamniótica, con menor incidencia de efectos secundarios. Todavía es limitada la disponibilidad de esas sustancias afines de las prostaglandinas porque se necesita efectuar previamente amplios ensayos clínicos y toxicológicos.

#### **4.4.3 Dilatación preoperatoria del cervix**

El raspado sigue siendo el método de elección para interrumpir los embarazos en el primer trimestre. Sin embargo, las complicaciones aumentan en la evacuación instrumental primaria al final del primer trimestre, especialmente cuando el útero es grande y son inciertos los datos sobre el periodo de amenorrea. La administración extraamniótica repetida de  $\text{PGE}_{2\alpha}$  durante un breve periodo en dosis de 300–500  $\mu\text{g}$  provoca la dilatación cervical preoperatoria en las últimas semanas del primer trimestre. La evacuación quirúrgica del útero después de ese tratamiento es sencilla y se acompaña de una hemorragia mínima.

#### **4.4.4 Empleo de las prostaglandinas después de la concepción**

Se han efectuado ensayos de regulación de la fecundidad mediante la administración de  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  en un periodo hasta de cuatro semanas después de la ovulación, pero los resultados obtenidos no son alentadores.

### **5. PROCEDIMIENTOS DE OCLUSIÓN TUBARICA PARA REGULAR LA FECUNDIDAD**

Los procedimientos modernos de oclusión tubárica para regular la fecundidad deben compararse con técnicas quirúrgicas clásicas, en particular por lo que respecta a sus complicaciones y su eficacia. Por desgracia, la documentación obtenida en el pasado no da datos satisfactorios.

#### **5.1 Intervenciones por vía abdominal**

Las técnicas corrientes efectuadas por vía abdominal son la operación de Madlener (tasa de fracasos de 1,4 %), la ligadura de Pomeroy (tasa de fracasos de 0,4 %) y la resección del istmo tubárico (tasa de fracasos de 0,2 %). Esas y otras técnicas exigen la inmovilización de la mujer en un servicio quirúrgico durante varios días, y se acompañan de tasas de morbilidad del 5 al 10 %. La mortalidad es extremadamente baja. Se ha tratado con éxito de reducir al mínimo esas desventajas por los siguientes procedimientos :

- 1) utilización de la vía abdominal en la fase inicial del puerperio ;
- 2) esterilización «intergravídica» (no puerperal) a través de una pequeña incisión suprapubiana, levantando el útero y los istmos tubáricos por medio de una cánula que se fija en el útero por vía vaginal ; la estancia en el hospital queda reducida a un mínimo de dos o tres días ; la eficacia de esta técnica mejora si se practica la sección diatérmica de las trompas bajo el control directo de la vista ;
- 3) medidas para evitar la práctica de la esterilización cuando existe una infección confirmada o presunta ; en los casos dudosos debe considerarse el empleo de la quimioterapia profiláctica.

## **5.2 Procedimientos endoscópicos**

Con estos procedimientos se reducen al mínimo las molestias de las pacientes ; en manos hábiles y experimentadas dan resultados satisfactorios por las vías abdominal (laparoscopia) y vaginal (culdoscopia). Se pueden aplicar en la consulta externa o con una hospitalización de menos de 24 horas, pero hay que disponer siempre de instalaciones quirúrgicas completas. La culdoscopia no requiere habitualmente anestesia general pero la laparoscopia sí, pues los intentos de practicarla con anestesia local sola, aumentan los riesgos de complicaciones graves. La esterilización por laparoscopia y diatermia tubárica ha dado resultados excelentes ; puede efectuarse en asociación con el aborto terapéutico, y desde el tercer día del puerperio. La diatermia tubárica sola no es suficientemente eficaz. La culdoscopia se limita en general a los casos «intergravídicos» y es preferible que vaya acompañada de la culdotomía. La precisión visual que proporciona el culdoscopio permite efectuar una oclusión eficaz por ligadura, cauterización o aplicación de grapas de tantalio, aunque todavía no se ha determinado la eficacia a largo plazo de este último procedimiento. En las técnicas endoscópicas es indispensable que la pelvis esté exenta de inflamaciones activas y, en el caso de la culdoscopia, que el fondo de saco rectovaginal no presente ningún signo patológico. Tanto la laparoscopia como la culdoscopia exigen escasa preparación preoperatoria de la enferma. Por otra parte, el cirujano debe conocer bien esas técnicas y el instrumental debe estar bien cuidado y conservado. La creación de centros quirúrgicos bien equipados para recibir pacientes por una jornada y dotados de personal adiestrado en técnicas endoscópicas, sería un complemento importante a los métodos establecidos de regulación de la fecundidad.

## **5.3 Intervenciones por vía vaginal**

En algunos centros se han practicado ampliamente intervenciones de acceso a la cavidad pélvica por incisión vaginal anterior o posterior. Las

variaciones de técnicas y métodos de registro dificultan la evaluación de las tasas de morbilidad, mortalidad y fracasos señaladas. Sin embargo, el examen de los datos disponibles permite pensar que esos métodos ocasionan una tasa de morbilidad del 0,5 % al 10 % y una tasa de fracasos hasta de 1 %.

Teniendo en cuenta esos resultados, es necesario examinar con cuidado la adopción de esta vía, teniendo en cuenta las condiciones locales y la disponibilidad de personal bien preparado en cirugía vaginal.

#### **5.4 Selección de las pacientes**

Estas técnicas deben practicarse sólo en pacientes que desean la esterilización permanente y no tienen ninguna ginecopatía que pueda requerir la histerectomía. La exclusión de estas pacientes reducirá la incidencia de la morbilidad postoperatoria que exige una histerectomía ulterior.

#### **5.5 Efectos a largo plazo**

Una oclusión tubárica eficaz obtenida por las técnicas antes señaladas ofrece probablemente muy poca reversibilidad; ésta, en efecto, supone el restablecimiento de la fecundidad. Hasta ahora, la selección de pacientes que desean la oclusión tubárica sólo ha dejado a los investigadores un número muy pequeño de operadas que piden la reconstrucción tubárica. No se conoce todavía el éxito relativo de esa reconstrucción y es preciso efectuar estudios en colaboración internacionales para reunir suficientes casos y obtener conclusiones. Es posible que la oclusión de los oviductos por aplicación de grapas de tantalio sea un paso importante hacia la reversibilidad auténtica.

Sobre la incidencia de menorragias después de la esterilización hay pocos estudios retrospectivos, que además abarcan un pequeño número de casos y técnicas variadas. Parece ser que la incidencia llega a ser de 30 %, aproximadamente, después de la oclusión tubárica; convendría hacer nuevos estudios de prospección.

#### **5.6 Otros procedimientos quirúrgicos recientes**

En algunos centros se practica la oclusión tubárica en la parte intersticial de las trompas por medio de un histeroscopio. Este instrumento puede hacerse pasar por el cervix bajo anestesia local y los oviductos pueden cauterizarse controlando la operación directamente con la vista. No se sabe lo suficiente acerca de los peligros y los problemas que se plantean, del grado de electrocoagulación necesario ni de la tasa de éxitos a largo

plazo. Es posible, no obstante, que se trate de un procedimiento muy interesante de esterilización porque puede efectuarse con anestesia local, en poco tiempo y como técnica ambulatoria, aunque requiere instrumental y formación especiales. Teniendo en cuenta que los procedimientos histeroscópicos pueden ofrecer ciertas ventajas en relación con las técnicas ciegas de coagulación intrauterina, se recomienda la evaluación de las dos técnicas en ensayos en diversos centros.

### **5.7 Conclusión**

Nunca se insistirá demasiado en la necesidad de que los cirujanos posean conocimiento adecuados de las técnicas endoscópicas operatorias y de diagnóstico. Es conveniente establecer centros de formación y grupos móviles de capacitación con objeto de introducir sin riesgo esas técnicas en las colectividades donde se necesitan.

La oclusión tubárica ideal será la que pueda efectuarse mediante una técnica sencilla en la consulta externa y que sea fácil y totalmente reversible. Todavía no se ha logrado esa técnica, aunque se ha alcanzado un adelanto considerable con la introducción de los métodos endoscópicos.

## **6. NUEVOS PROCEDIMIENTOS**

### **6.1 Esterilización química transvaginal**

Se han empleado diversos agentes químicos para producir la oclusión tubárica. En los primeros días del periodo postmenstrual, en dos ciclos consecutivos, se ha instilado por vía transvaginal una suspensión acuosa que contiene 1,5 g de clorhidrato de mepacrina en 5 ml de agua. Se instilan a presión mínima de 2 a 4 ml de esa suspensión, mediante una jeringa a una cánula de biopsia. En 93 % de las 134 mujeres estudiadas se logró la oclusión tubárica por insuflación de las trompas. Hasta ahora se han registrado pocos embarazos en ese grupo de mujeres y no han aparecido gestaciones ectópicas. Dada su simplicidad, ese procedimiento merece estudiarse más ampliamente por lo que se refiere a la frecuencia de administración, medios de aplicación y empleo de nuevas sustancias.

El gelatina-resorcinol-formaldehído, sustancia adhesiva empleada en cirugía, se ha aplicado experimentalmente en animales para obtener una oclusión tubárica permanente, pero no hay datos sobre su utilización en mujeres.

Para obtener el bloqueo mecánico de las trompas de Falopio en la mujer se ha introducido por vía transcervical una preparación líquida de silástico, pero la experiencia recogida es muy limitada.

## 6.2 Anillo vaginal silástico

Desde la publicación del informe de 1971 <sup>1</sup> sólo se han efectuado estudios clínicos limitados acerca del anillo de material silástico con progestógenos que se coloca en la vagina. En dos de esos estudios se introdujo el dispositivo durante tres semanas por mes con objeto de inhibir la ovulación. El dispositivo empleado contenía 100 mg de acetato de medroxiprogesterona. En un periodo de ensayo de 6 meses se observó que las cantidades absorbidas del producto bastaban para inhibir la ovulación en casi todos los ciclos estudiados. Los dispositivos se extrajeron para permitir el sangrado de supresión, que en general se produjo unos días después de la extracción y fue análogo en volumen y duración a las reglas normales. Las hemorragias intempestivas, de volumen corriente o en manchas, fueron menos frecuentes que con el empleo de progestógenos orales en dosis bajas, y los demás efectos secundarios generales fueron mínimos. En algunas mujeres en las que se colocaron dispositivos de tamaño uniforme aparecieron úlceras vaginales superficiales, que curaron espontáneamente en una semana. En un estudio ulterior sobre dispositivos de distintos tamaños, ajustados inicialmente por un médico, no se observaron esas úlceras. En los dos estudios, tras la inserción inicial, las pacientes se pudieron colocar y quitar los dispositivos por sí mismas. No se registró dispareunia y las parejas aceptaron bien el dispositivo.

También se ha estudiado en algunas mujeres la utilización de dispositivos de distintos diseños que contenían acetato de clormadinona, elaborados con el propósito de evitar el embarazo sin inhibir la ovulación mediante la eliminación cotidiana del medicamento. Los resultados de ese estudio preliminar han sido prometedores y alientan a emprender nuevos ensayos con dispositivos vaginales que eliminen una dosis baja de distintos estrógenos durante periodos de varios meses sin extraer el dispositivo.

## 6.3 Dispositivos hipodérmicos con progestógenos

Desde la aparición del informe de 1971 sólo se han publicado unos cuantos estudios sobre este medio anticonceptivo. Los experimentos se han realizado introduciendo en un punto del tejido subcutáneo 4 ó 5 cápsulas de dimetilpolisiloxano, cada una con unos 25 mg de acetato de megestrol. En las mujeres con 4 implantaciones, la tasa de embarazos fue de 6 a 12 por 100 años-mujer y el efecto duró de 9 a 12 meses. Con 5 implantaciones, la tasa de embarazos fue de 1 a 3 por 100 años-mujer y el efecto anticonceptivo se extendió a 15 meses. El principal efecto secundario consistió en la aparición de hemorragias intermenstruales que, aunque fre-

---

<sup>1</sup> *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1971, Nº 473.

cuentas en la fase inicial, disminuyeron después de algunos ciclos y rara vez tuvieron la importancia suficiente para que las pacientes pidieran la extracción de las cápsulas. La restauración de la fecundidad pareció producirse poco después de la extracción. En una clínica se observó un aumento de la incidencia de embarazos ectópicos, pero en otros estudios no se registró ningún caso de ese tipo. Como han sido alentadores los resultados de los ensayos iniciales, se han emprendido nuevos estudios sobre la administración hipodérmica del acetato de megestrol y de otros progestógenos.

#### **6.4 Dispositivos intrauterinos que descargan progestógenos**

Desde el informe de 1971 sólo se han publicado algunos estudios clínicos sobre los dispositivos que descargan progestógenos ; aunque limitados, esos trabajos han estimulado la elaboración de un dispositivo en forma de « T » que elimina progesterona en la cavidad uterina a razón de 50 µg por día. En la actualidad se efectúan ensayos clínicos de ese dispositivo.

### **7. RECOMENDACIONES**

#### **1. Análisis de datos**

a) Conviene emplear los métodos actuariales de análisis siempre que sea posible ; su uso *no* se limita al estudio de los dispositivos intrauterinos.

b) Es preciso estudiar las causas de las notables diferencias existentes en los resultados obtenidos en distintos centros, especialmente en las investigaciones realizadas en colaboración en varios establecimientos sobre contraceptivos orales y dispositivos intrauterinos.

#### **2. Metabolismo y mecanismo de acción**

a) Conviene repetir todos los estudios examinados en el presente informe y hacerlos extensivos a numerosas poblaciones que viven en diferentes condiciones nutricionales y socioeconómicas.

b) Deben estudiarse en particular :

i) los distintos progestógenos C<sub>18</sub> y C<sub>21</sub>, los estrógenos (mestranol y etinilestradiol) y sus diversas combinaciones en diferentes posologías y periodos de administración, con objeto de determinar su acción sobre el metabolismo de las proteínas, los carbohidratos, los lípidos, las vitaminas, los oligoelementos y ciertas hormonas, especialmente la

prolactina. Es necesario evaluar con más precisión la reversibilidad de esos efectos ;

- ii) las repercusiones clínicas de los cambios metabólicos observados ;
- iii) los efectos de los contraceptivos orales sobre la hipertensión y las alteraciones del sistema renina-angiotensina ; y
- iv) los efectos de los distintos tipos y dosis de estrógenos sobre los factores de la coagulación sanguínea y la incidencia de tromboembolias.

### **3. Esteroides anticonceptivos inyectables de acción prolongada**

Conviene estudiar más ampliamente los aspectos siguientes :

a) Efectos del AMPD y de otras preparaciones inyectables sobre el volumen de leche materna y la curva de crecimiento de los recién nacidos alimentados al pecho. Eliminación por la leche materna de los esteroides inyectados y de sus metabolitos.

b) Metabolismo del AMPD, particularmente durante las ocho semanas siguientes a la inyección, y efectos de ese esteroide sobre el metabolismo de los lípidos y la actividad de los glucocorticoides.

c) Investigaciones epidemiológicas sobre la frecuencia de neoplasias en mujeres tratadas con AMPD y sobre los posibles efectos teratogénicos de ese esteroide.

d) Aceptabilidad de la amenorrea, las hemorragias intempestivas y las pérdidas de sangre uterina, especialmente en poblaciones predispuestas a la anemia ferropénica.

e) Reparación de la fecundidad después de cesar la administración del medicamento.

f) Elaboración y evaluación de otros medicamentos y preparaciones del grupo de los esteroides anticonceptivos inyectables de acción prolongada.

### **4. Anticonceptivos orales de acción prolongada**

a) Deben efectuarse nuevos ensayos clínicos para determinar la eficacia y la aceptabilidad de los anticonceptivos orales de acción prolongada.

b) Es preciso estudiar más a fondo los efectos metabólicos a corto y a largo plazo de los estrógenos de acción prolongada.

### **5. Anticonceptivos postcoitales**

a) Es necesario efectuar estudios debidamente controlados para determinar si son eficaces y aceptables los estrógenos como medios anticonceptivos de urgencia después del coito.

b) También debe estudiarse la eficacia de los progestógenos como anticonceptivos postcoitales, atendiendo en particular a la dosis, el momento y la frecuencia de la administración.

c) Es necesario investigar más ampliamente el mecanismo de acción de los estrógenos y progestógenos cuando se emplean como agentes postcoitales.

## 6. Dispositivos intrauterinos

Es necesario estudiar :

a) La eficacia anticonceptiva y el mecanismo de acción de los diversos tipos de DIU, y en particular la influencia de los distintos copolímeros empleados en los DIU y la acción de los DIU sobre los espermatozoos.

b) Las secreciones del aparato genital, en particular de las prostaglandinas, en las mujeres que emplean DIU.

c) La citología, en particular el cariotipo del endometrio y el cervix, tras el uso prolongado de DIU.

d) La incidencia de inflamaciones pélvicas y enfermedades venéreas en las mujeres que emplean DIU y en las que usan otros contraceptivos.

e) La duración de acción de los actuales dispositivos con cobre y de los nuevos modelos.

f) La absorción y la distribución del cobre descargado de los dispositivos intrauterinos en comparación con las del cobre ingerido.

g) La importancia de las variaciones de concentración de los oligoelementos en el endometrio y el plasma de las mujeres que utilizan DIU con cobre.

h) La presencia de oligoelementos en el endometrio y el miometrio cuando hay un dispositivo de acero inoxidable *in situ*.

## 7. Prostaglandinas

Es preciso efectuar estudios bajo control de las cuestiones siguientes :

a) Concentraciones de prostaglandinas y de sus metabolitos en el plasma y el tejido uterino durante el embarazo, el ciclo menstrual normal, y en las mujeres que toman inhibidores de las prostaglandinas.

b) Influencia de las prostaglandinas endógenas y de sus metabolitos sobre la función ovárica.

c) Evaluación y estudio de los antagonistas sintéticos y naturales de las prostaglandinas y de su función en la regulación de la fecundidad.

d) Empleo de las prostaglandinas y de sus compuestos análogos como agentes reguladores de la fecundidad en el periodo previo a la implantación.

e) Empleo de las prostaglandinas y de sus compuestos análogos como abortivos por vía intraamniótica, en comparación con otros productos abortivos, como el suero salino, la urea, el formaldehído, etc.

f) Factores de la coagulación sanguínea en los abortos espontáneos y en los provocados por el suero salino o las prostaglandinas.

### **8. Oclusión tubárica**

Deben investigarse las cuestiones siguientes :

a) Mecanismo de acción de la mepacrina y productos análogos para provocar la oclusión tubárica.

b) Posibilidades de empleo de los dispositivos intratubáricos en la regulación de la fecundidad.

c) Empleo de grapas de tantalio aplicadas por laparoscopia o por otros métodos.

d) Comparación de la técnica histeroscópica de instilación de productos químicos para ocluir las trompas con la electrocoagulación y la llamada técnica « ciega ».

e) La función ovárica después de la oclusión de las trompas por técnicas quirúrgicas.

f) Estudios prospectivos sobre la morbilidad, la mortalidad y los efectos secundarios de los métodos quirúrgicos de esterilización.

## Anexo 1

### INFORMES DE REUNIONES SOBRE DISTINTOS ASPECTOS DE LA REGULACION DE LA FECUNDIDAD PUBLICADOS EN LA SERIE DE INFORMES TECNICOS DE LA OMS

#### *Informes de Grupos Científicos de la OMS*

- Nº 334 (1966) Aspectos inmunológicos de la reproducción humana
- Nº 360 (1967) Biología de la regulación de la natalidad por la continencia **periódica**
- Nº 386 (1968) Esteroides hormonales y contracepción
- Nº 397 (1968) Dispositivos intrauterinos : aspectos fisiológicos y clínicos
- Nº 424 (1969) Estudios recientes sobre la evaluación de la fecundidad
- Nº 435 (1969) Factores biológicos de la reproducción humana
- Nº 442 (1970) Aspectos sanitarios de la planificación familiar
- Nº 461 (1970) Aborto espontáneo y provocado
- Nº 473 (1971) Métodos de regulación de la fecundidad : progresos recientes de las investigaciones y los estudios clínicos

#### *Informe de un Comité de Expertos de la OMS*

- Nº 476 (1971) La planificación de la familia en la acción sanitaria

## Anexo 2

### BIBLIOGRAFIA SELECTA \*

#### 1. Efectos metabólicos de los esteroides anticonceptivos (sección 2.1)

- Adams, P. W. y Wynn, V. (1972) The effects of a progestogen, megestrol acetate, on carbohydrate and lipid metabolism, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, **79**, 744
- Hazzard, W. R. y cols. (1972) Oral contraceptives and triglyceride transport: acquired heparin resistance as the mechanism for impaired post-heparin lipolytic activity, *J. clin. Endocr.*, **35**, 425
- Kalkhoff, R. K. (1972) Effects of oral contraceptive agents and sex steroids on carbohydrate metabolism, *Ann. Rev. Med.*, **23**, 429
- Poller, L. (1973) Oral contraception, blood coagulation and platelets. En: Poller, L., ed., *Recent advances in thrombosis*, Churchill-Livingstone, pág. 181
- Seal, U. S. y Doe, R. P. (1969) Effects of gonadal and contraceptive hormones on protein and amino acid metabolism. En: Salhanick, H. A. y cols., ed., *Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids*, Nueva York, Plenum Press, pág. 227
- Spellacy, W. N. (1973) Effects of oral contraceptives, estrogens and progestogens on protein, carbohydrate and lipid metabolism. En: Hafez, E. S. E. & Evans, T. N., ed., *Human reproduction: conception and contraception*, Hagerstown, Harper & Row, en prensa
- Song, C. S. y cols. (1970) The influence of pregnancy and oral contraceptive steroids on the concentration of plasma proteins, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **108**, 227
- Stokes, T. y Wynn, V. (1971) Serum lipids in women on oral contraceptives, *Lancet*, **2**, 677
- Vessey, M. P. (1973) The epidemiology of venous thromboembolism. En: Poller, L., ed., *Recent advances in thrombosis*, Edimburgo, Churchill-Livingstone, pág. 39

#### 2. Esteroides anticonceptivos de acción prolongada (sección 2.2)

- Bloch, B. (1971) Depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) as a contraceptive preparation, *S. Afr. med. J.*, **15**, 777
- El Mahgoub, S. y cols. (1972) Effects of injectable progestogens on the immunologic power of breast milk, *Int. J. Gynaec. Obstet.*, **10**, 48
- El Mahgoub, S. y Karim, M. (1972) The long-term use of injectable norethisterone enanthate as a contraceptive, *Contraception*, **6**, 21
- Mackay, E. V., Khoo, S. K. y Adam, R. R. (1971) Contraception with a six-monthly injection of progestogen. 1. Effects on blood pressure, body weight and uterine bleeding pattern, side effects, efficacy and acceptability, *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaec.*, **11**, 148
- Maqueo-Topete, M. y cols. (1969) A pill a month contraceptive, *Fertil. and Steril.*, **20**, 884
- Mishell, D. R. y cols. (1972) Estrogenic activity in women receiving an injectable progestogen for contraception, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **113**, 372

\* Para comodidad del lector, las referencias aparecen agrupadas bajo los epígrafes correspondientes a ciertas secciones del informe.

- Powell, L. C. y Seymour, R. J. (1971) Effects of depo-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **110**, 36
- Rubio, B., Mischler, T. W. y Bergman, E. (1972) Further experience with a once-a-month oral contraceptive : quinnestrol-quingestanol, *Fertil. and Steril.*, **23**, 734
- Sammour, M. B. y cols. (1971) A clinical evaluation of a once-a-cycle injectable contraceptive, *Int. J. Gynaec. Obstet.*, **9**, 61
- Scutchfield, F. D. (1971) Medroxyprogesterone acetate as an injectable female contraceptive, *Contraception*, **3**, 21

### 3. Contracepción después del coito (sección 2.3)

- Haspels, A. A. (1972) Post-coital oestrogen in large doses, *Int. Planned Parenth. Fed. med. Bull.*, **6**, 3
- Kuchera, L. K. (1971) Postcoital contraception with diethylstilbestrol, *J. Amer. med. Ass.*, **218**, 562
- Morris, J. M. y Van Wagenen, G. (1966) Compounds interfering with ovum implantation and development. III. The role of estrogens, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **96**, 804
- Rubio, B. y cols. (1970) A new postcoital oral contraceptive, *Contraception*, **1**, 303

### 4. Dispositivos intrauterinos (sección 3)

- Bernstein, G. S. y cols. (1972) Clinical experience with the Cu-7 intrauterine device, *Contraception*, **6**, 99
- El Sahwi, S. y Moyer, D. L. (1970) Antifertility effects of the intrauterine foreign body, *Contraception*, **2**, 1
- Hagenfeldt, K. (1972) Intrauterine contraception with the copper-T device. 1. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma, *Contraception*, **6**, 37
- Hagenfeldt, K., Johannisson, E. y Brenner, P. (1972) Intrauterine contraception with the copper-T device. 3. Effect upon endometrial morphology, *Contraception*, **6**, 207
- Moyer, D. L. y Mishell, D. R. (1971) Reactions of human endometrium to the intrauterine foreign body. II. Long-term effects on the endometrial histology and cytology, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **111**, 66
- Snowdon, R. y Williams, M. (1973) The use-effectiveness of the Dalkon Shield in the United Kingdom, *Contraception*, **7**, 91
- Tatum, H. J. (1972) The first year of clinical experience with the copper-T intrauterine contraceptive system in the United States and Canada, *Contraception*, **6**, 179
- Tietze, C. (1970a) Evaluation of intrauterine devices: Ninth progress report of the Cooperative Statistical Program, *Stud. Fam. Plann.*, **1**, 1
- Tietze, C. (1970b) Experience with new IUDs, *Contraception*, **1**, 73
- Tietze, C. (1971) Polypropylene loops : a research report, *Stud. Fam. Plann.*, **2**, 19

### 5. Las prostaglandinas en la regulación de la fecundidad (sección 4)

- Anderson, G. G. y cols. (1972) Midtrimester abortion using intra-amniotic prostaglandin Fed, *Prostaglandins*, **1**, 147
- Brenner, W. E. y cols. (1972) Vaginal administration of prostaglandin F<sub>2α</sub> for inducing therapeutic abortion, *Prostaglandins*, **1**, 455
- Bygdeman, M. y cols. (1972) Intrauterine administration of 15(S)-15-methyl-prostaglandin F<sub>2α</sub> for abortion, *Lancet*, **1**, 1336

- Horton, E. W. (1972) *Prostaglandins*, Berlin, Springer
- Karim, S. M. M. (1972) Prostaglandins and human reproduction: Physiological roles and clinical uses of prostaglandins in relation to human reproduction. En: Karim, S. M. M., ed., *The prostaglandins*, Oxford, Medical & Technical Publishing, pág. 71
- Wiqvist, N. y cols. (1972) Induction of abortion by extra-amniotic prostaglandin administration, *Prostaglandins*, **1**, 37

## 6. Oclusión tubárica (sección 5)

- Clyman, M. J. (1968) Operative culdoscopy, *Obstet. and Gynec.*, **32**, 840
- Duncan, G. W. y cols. (1972) *Female sterilization: Prognosis for simplified outpatient procedures. Proceedings of a workshop on female sterilization held at Ailie House, Aslie, Virginia, December 2-3, 1971, Battelle Population Study Centre*, Nueva York, Academic Press
- Lindemann, H. J. (1971) Eine Untersuchungsmethode für die Hysteroskopie, neue *Endiscopy*, **4**, 194
- Márquez, H., Gutiérrez Najar, A. y Casasola, J. (1972) Histological studies on Fallopian tubes with tubal occlusion with tantalum clips (Hemoclips), *Fertil. and Steril.*, **23**, 823
- Mastroianni, L., Jr (1962) The structure and function of the Fallopian tube: a correlative review, *Clin. Obstet. Gynec.*, **5**, 781
- Moss, H. C. (1971) Vanadium clips for sterilization operations, *J. Amer. med. Ass.*, **215**, 639
- Steptoe, R. M. y Prager, D. J., ed. (1972) *Human sterilization, Proceedings of the Conference held on 28-31 October 1969, Cherry Hill, N. J., USA* Springfield, Ill., Charles Thomas
- Steptoe, P. C. (1969) Laparoscopic sterilization during termination of pregnancy, *Proc. roy. Soc. Med.*, **62**, 833
- Steptoe, P. C. (1970) Recent advances in surgical methods of control of fertility and infertility, *Brit. med. Bull.*, **26**, 60
- Steptoe, P. C. (1972) Problems of laparoscopic sterilization, *Lancet*, **1**, 1115
- Steptoe, P. C. y Imran, M. (1969) Combined procedure of operation termination and laparoscopic sterilization, *Brit. med. J.*, **3**, 751
- Wheless, C. R., Jr (1969) A safe, inexpensive and effective method of surgical sterilization by laparoscopy, *J. reprod. Med.*, **3**, 65
- Whiteley, P. F. (1972) Laparoscopic sterilization in the puerperium, *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, **79**, 166

## 7. Nuevos procedimientos (sección 6)

- Coutinho, E. M. y cols. (1972) Further studies on long-term contraception by subcutaneous silastic capsules containing megestrol acetate, *Contraception*, **5**, 389
- Croxatto, H. y cols. (1971) Contraceptive action of megestrol acetate implants in women, *Contraception*, **4**, 155
- Mishell, D., Lumkin, M., y Stone, S. (1972) Inhibition of ovulation with cyclic use of progestogen-impregnated intravaginal devices, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **113**, 927
- Zipper, J., Stachetti, E. y Medel, M. (1970) Human fertility control by transvaginal application of quinacrine on the fallopian tube, *Fertil. and Steril.*, **21**, 581