



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

IV. Capítulo

ESQUEMAS ANTICONCEPTIVOS

Los esquemas anticonceptivos que utilizan algunas de las sustancias que hemos analizados pueden agruparse en aquellos que se administran por vía oral y en los que se aplican parenteralmente. Nos referiremos sucesivamente a cada uno de estos dos grupos.

A. Esquemas anticonceptivos orales1. Terapia combinada por vía oral ("Combined pill")
(Fig. N° 26)

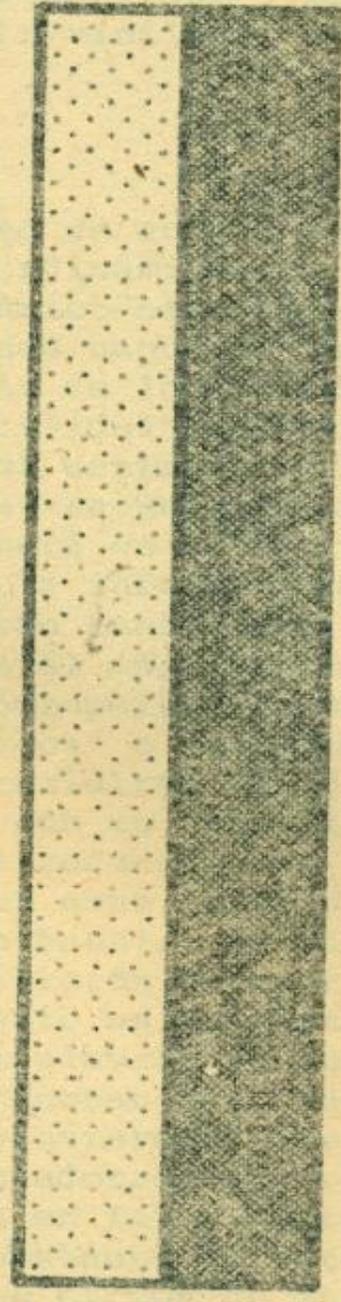
Se practica administrando una píldora que contiene un estrógeno activo y un progestágeno. Se emplea bajo dos esquemas diferentes:

a. administración de la píldora entre los días 5 y 25 de cada ciclo, lo que determina variaciones posibles en la longitud de cada uno de ellos, derivados de la distinta época de la aparición del sangramiento después que cese la administración de la píldora, lo que sucede habitualmente entre 4 a 6 días.

b. administración de la píldora durante plazos fijos de 20, 21 ó 22 días, con un plazo fijo de 7 días de descanso durante los cuales puede o no suministrarse un placebo. A veces se recomienda un "esquema lunar", comenzando con la luna nueva.

Aunque hay innumerables variaciones particulares, en general el componente estrogénico es el etinilestrodíol o el mestranol. El progestágeno es variable según los dis-

TERAPIA COMBINADA



1 5 . 6 25 MENSTRUACIÓN

 ESTRÓGENO

 PROGESTÁGENO

tos específicos: clormadinoma (NOCONCEN); acetato de noretindrona (GINOVLAR, ORTHONOVUM, NORACICLINA, NORLES TRIN); diacetato de etinodiol (OVULEN); norgestrol (PRIMOVLAR OVRAL, NORDIOL 21); noretinodrel (ENAVID, CONOVID); etinilestrenol (LINDION); hidroxiprogesterona (ANOVLAR); vinilestrenol (VESTALIN).

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción como elemento que controla la fertilidad es extraordinariamente amplio. En efecto, a nivel del complejo hipotalámico-hipofisiario agentes esteroidales derivados de las hormonas naturales pueden inhibir la ovulación al perturbar uno o más de los eventos hipotalámicos. Derivados esteroidales antifertilidad inhiben la síntesis y depósito de FSH-RF o de LH-RF, el estímulo primario proporcionado por el "reloj biológico" o el secundario representado por el estrógeno, con la que no encontrará en el hipotálamo los mensajeros necesarios para transmitir la información de la pituitaria, y consecuentemente no se liberarán cantidades ovulatorias de gonadotropinas. Este es probablemente el más importante mecanismo de acción de los esteroides anticonceptivos. De ello ha derivado la denominación de "ovulostáticos" o "antiovulatorios". En esta acción antigonadotrópicas, residiría el alivio de los síntomas climáticos que se logra con su uso. Los estrógenos actuarían directamente provocando reducción de FSH y los progestágenos, hacia la eliminación del acné medio de LH, pero tiene menor efecto sobre su excreción basal. La administración asociada de ambos determinaría inhibición de excreción de FSH y LH lo que es especialmente manifiesto en pacientes que por ooforectomía bilateral tienen una tasa elevada de gonadotropinas y que el recibir algunas de estas sustancias, tales como el enantato de 17 alfa etinil 19 nortestosterona, muestran una caída manifiesta de la excreción de gonadotropinas o bien la desaparición de ellas si se administra en forma mantenida una asociación de ambos esteroides. No obstante lo anterior, se ha logrado establecer que un 6,8% de los ciclos de mujeres que reciben esta asociación son de tipo ovulatorio, sea mediante criterios directos

o indirectos de ovulación, las que sin embargo no embarazan, demostrando que el efecto anticonceptivo se está ejerciendo a otro nivel.

Estructuralmente, se ha visto que con el uso mantenido de estas sustancias en la mayoría de las especies, incluso en la mujer, la degranulación de las células cromófilas y aumento de las cromófobas, lo que podría interpretarse como indicador de la disminución y aún desaparición de la secreción de gonadotropinas. En animales de laboratorio, ratas y lauchas los fenómenos descritos se asocian a hiperemia o hipertrofia de la pituitaria y aún a tumores hipofisarios. Wade Solf, utilizando un mezcla de acetato de etinodiol y mestranol, en proporción de 19:1, durante dos años en forma continua, lo que correspondería en la especie humana al período transcurrido entre la pubertad y la senilidad, no encontró diferencia en la incidencia de tumores pituitarios entre animales tratados y animales testigos. Es preciso destacar la diferencia fundamental entre esta experiencia y la utilización en clínica, que es de tipo cíclico y, por otra parte, que la especie animal utilizada es extraordinariamente sensible a estrógenos y que forma tumores pituitarios en una alta proporción (Metabolism 14:311, 312 (March). 1965). En la mujer, no hay evidencias que estrógenos provoquen hipertrofia ni tumores hipofisarios, pero son capaces de provocar degranulación. Se ha postulado que algunos de los síntomas que provoca la ingestión continuada de estas sustancias, que son similares a los que aparecen durante el embarazo (cefalea, mareos, nauseas, vómitos, etc.), deben relacionarse con un aumento de la pituitaria, más que como manifestaciones de intolerancia.

En realidad, la inhibición de la actividad hipotalámica-hipofisaria viene a constituir un verdadero mecanismo de inhibición gonadal, constituyendo un verdadero factor ovárico.

Al lado de esto, existen otros mecanismos que actúan sobre la gónada misma, prescindiendo del efecto que sobre ella determina la inhibición gonadotrópica. Se ha postulado que esta acción directa se ejercería en varios sentidos:

1. dañando las células germinales. Sin embargo parece no haber diferencias entre el número de folículos en mujeres tratadas y no tratadas, lo que permitiría afirmar que estas sustancias no aceleran la atresia de los oocitos con el correr de los años. Por otra parte, está suficientemente probado que la suspensión del tratamiento anticonceptivo va seguida de rápida recuperación de la fertilidad, a tal punto que el promedio de tiempo entre la suspensión de la terapia y el embarazo se ha calculado en 1,6 meses. Experimentalmente, en ratas tratadas durante tres meses, lo que corresponde a no menos de 5 años en la especie humana, la recuperación de la fertilidad es inmediata.
2. por efecto directo sobre los ovarios. Por efecto directo, los ovarios se harían refractarios a gonadotropinas endógenas, lo que se fundamenta en las normales titulaciones de gonadotropinas no obstante la administración de anti-conceptivos de tipo combinado. Sin embargo, en conejas, especie en que la ovulación se produce 6 a 8 horas después de la cópula por descarga de LH, la inyección de ésta puede provocarla sin necesidad de cópula, lo que se logra aún si es administrada simultáneamente con anticonceptivos, indicando que no hay acción directa de éstos sobre las gónadas. Sin embargo, en ratas hipofisectomizadas, pretratadas con gestágenos, la respuesta de ovarios a gonadotropinas es menos vigorosa que en animales no tratados, lo que permitiría dudar del aserto anterior, o relacionarla como una respuesta dependiente de la especie animal.
3. por inhibición de la ovulación. Con el fin de apreciar si existe o no inhibición de la ovulación, pueden utilizarse criterios indirectos de ella, tales como:
 - a. Curva de temperatura basal: a veces se produce elevación térmica desde el 7 ó 8 día de terapia, pero en general, por contener sustancias progesteronasímiles, la elevación térmica puede hacerse presente desde las 6 horas después de administradas, hasta 48 horas después de suspendidas. De esto se desprende que no sirve para establecer si se ha producido o no la rotura ovular.

- b. la biopsia de endometrio tiene igual limitación por la capacidad progestativa del elemento progestágeno.
- c. el moco cervical deja de cristalizar por efecto del progestágeno ya a las 36 ó 48 horas de administrado.
- d. la eliminación de pregnandiol en general no es constantemente deprimida durante la terapia combinada, lo que podría deberse a la "ovulación escapada" o a la metabolización de esteroides.

En general, puede afirmarse que los criterios indirectos no son suficientes para afirmar, o negar que se haya verificado la postura ovular durante la terapia combinada.

Criterio directo de ovulación consiste en la recuperación del huevo desde las trompas o en la identificación del punto de ruptura ovular y cuerpo lúteo en el ovario; es más satisfactorio pero tiene limitaciones obvias. Fuera de lo que significa una laparoscopia o laparotomía de por sí, está la dificultad aún para cirujanos expertos para reconocer si el cuerpo lúteo que se observa es reciente o atrásico del ciclo anterior o si no está bien desarrollado precisamente por efecto de la terapia. Para salvar esta dificultad, se ha propuesto el estudio de otros ciclos, en lugar del primero durante el tratamiento. De una serie de 19 mujeres laparatomizadas durante la terapia entre los días 11 y 13 del ciclo, 7 mostraron cuerpo lúteo, 11 carecían de él o no lo evidenciaron y 1 fué dudosa.

La obtención de huevos mediante lavados de la cavidad uterina, practicados en días precisos del ciclo constituye otro criterio directo de ovulación; en esta forma, se han obtenido 6 huevos, en 24 lavados practicados a 21 mujeres (Croxatto y col. Amer. J. Obstetric. and Gynec. 112:662-668 (March 1).1972).

Son sugerentes de bloqueo de la ovulación la ausencia de embarazo, las modificaciones hormonales ováricas y el examen de las gónadas, que aparecen pequeñas, lisas pálidas, con fibrosis cortical, ausencia del cuerpo lúteo y folículos maduros.

Existe escaso conocimiento sobre el control endocrino de la función de las trompas en la especie humana. En la mayoría de los mamíferos, los espermios son "capacitados" en el tracto femenino, lo que les permite penetrar a través de la zona pelúcida de la célula germinal. Este proceso puede ocurrir en la cavidad uterina o en las trompas y significaría una reacción en el acrosoma espermático que provocaría entrega de hialuronidasa, que haría posible el paso de espermios a través de la corona radiada (Amer. J. Obstetric. and Gynec. 96:192, 1966). La denudación de la corona radiada no puede obtenerse experimentalmente por adición de hialuronidasa y suspensión de espermios, a no ser que se agregen pequeños trozos de mucosa de la trompa. (Amer. J. Obstetric. and Gynec. 93:465, 1965).

La alteración de esta "capacitación" por modificación funcional del útero y/o de la trompa viene a constituir un mecanismo de control de fertilidad que en la coneja se logra con progesterona y en un ejemplo de cómo actuando sobre las funciones de un sexo el efecto se logra en el sexo opuesto.

Los movimientos peristálticos de las trompas tienen una dirección del ovario al útero, siendo más intensos durante la fase estrogénica. Los estrógenos provocan además cierre de las uniones istmo-ampular y útero-tubal; pero según la dosis, lo que no está establecido, podrían determinar aceleración del transporte tubario con la llegada prematura del huevo al útero, seguida de su degeneración.

Con la ovulación, se atenúa la intensidad de las ondas peristálticas, e incluso aparecen ondas antiperistálticas, que retardarían el transporte ovular, que en condiciones normales dura cuatro días; al quinto día llega al estado de morula al útero.

La terapia combinada determina aumento de las ondas peristálticas, con lo cual se modifica la dinámica tubaria y el transporte del huevo es más rápido, alcanza al útero en un estado inadecuado para la nidación.

El endometrio juega un rol en el proceso reproductivo; por un lado es el asiento de la implantación del blastocisto, para lo cual ha debido sufrir una serie de transformaciones histológicas que se realizan bajo el efecto de estrógenos y progesterona secretadas cíclicamente por el ovario; por otra parte, mediante la actividad de macrófagos jugaría un rol en la sobrevivencia y en la capacitación de los espermios; finalmente, mediante la secreción de blastoquinina, estimula la transformación de la mórula en blastocisto y el aumento y expansión de éste, haciendo posible su nidación.

La combinación de estrógenos y progestágenos, entre los días 5 y 25 de cada ciclo, provoca en el primer día o en los dos primeros días, mantenimiento del tipo proliferativo del endometrio, seguido de rápido desarrollo de caracteres secretorios típicos, de manera que entre los días 6 y 8 de la terapia combinada culmina con la aparición de caracteres similares a los que se observan entre los días 16 o 19 de un ciclo sexual normal. Entre los días 12 y 15 de la terapia, aún se conservan características secretorias. Ulteriormente (día 17 de la terapia), las glándulas endometriales experimentan un mayor o menor grado de involución y concomitantemente, en el estroma se hace presente edema, que a menudo termina en un estado decidual o pseudodecidual. Al término de la terapia combinada, el endometrio aparece como inactivo y las células del estroma se han hecho más pequeñas.

Al interrumpir la terapia combinada, aparece el sangramiento proveniente de un endometrio, cuyo aspecto histológico puede variar desde una completa ausencia de secreción intraluminal y mínima o moderada tortuosidad. Pero no se alcanza el aspecto de endometrio secretor completamente desarrollado. Después de algunos ciclos ocurre un adelgazamiento endometrial pero se mantienen modificaciones cíclicas no obstante que se continúe en la terapia.

Las arterias endometriales, del mismo modo no alcanzan un desarrollo completo.

El blastocisto se implanta entre los días 6 y 7 favorecido por la blastoquinina producida por el endometrio, no siendo exigente en cuanto al terreno donde implantarse; pero para que ésto se produzca, el endometrio debe experimentar cambios estructurales, que se alteran con el uso de la terapia combinada, como hemos señalado. La ausencia de nidación del blastocito dependería fuera de las modificaciones estructurales del endometrio, de modificaciones que experimentaría el blastocisto mismo por efecto de la terapia, en forma tal, que llegado a la cavidad uterina en una proporción importante "de saparece".

Se ha resumido la acción de la terapia combinada sobre el endometrio, como factor de control de fertilidad, señalandose que dificulta la nidación al crear un sitio de implantación pobre, debido a la presencia de un endometrio "demasiado maduro" (Amer. J. Obst. and Gynec. 91:110, 1965 y Metabolism. 14:295, 1965).

El canal cervical uterino, cuya secreción experimenta variaciones cíclicas por efecto de hormonas ováricas, no sólo es un receptáculo del semen masculino, sino que también juega un rol en el mantenimiento y en el desarrollo de la actividad espermática. La terapia combinada provoca cambios progestativos característicos, con efectos contraceptivos definitivos por inhibición de la actividad espermática, manifestada especialmente por la supresión de la migración. (F. and S. 17:663, 1966; Act. Obst. and Gynec. Scand. 45: Suppl. 2.1966. Inter. J. Fert. 9:225, 1964).

Indicaciones y contraindicaciones

La terapia combinada es el tratamiento de elección en:

- hipermenorreas, cuando se desea reducir el flujo;
- mastodinia, por el adecuado suministro de progestágenos;
- astenia y delgadez, porque determina aumento de peso;
- climaterio premenopáusico, por el suministro hormonal mantenido y cíclico.

Debe evitarse su uso en hipertensión y en insuficiencia cardíaca y renal; hirsutas, acnéicas y obesas.

Efectos secundarios

Entre los efectos secundarios se han señalado:

- Spotting en 4.1 a 43.2%
- Hemorragia intermenstrual en 21.2%
- Amenorrea en 0,8 a 2,6%

Efectividad

La tasa de embarazos (pregnancy rate) estudiada en 199.066 ciclos se ha calculado entre 0 y 1%. De 47 publicaciones revisadas al objeto, 41 señalaban una tasa de 1 o menos, incluso para 14, la tasa era 0,; 3 publicaciones daban una tasa de 2 y 3, de 3.

Específicos susceptibles de ser usados para prescribir terapia combinada.

1. Progestágeno derivado de la progesterona

1.1. 17 alfa hidroxiprogesterona

Anovlar		4 mgrs	0,05 mgrs E
---------	--	--------	-------------

1.2. Acetato de medroxiprogesterona

Gestovex	Leo	10 mgrs	0,05 mgrs E
Protex	"	" "	" "
Provest	Upjohn	" "	" "
Provestral	"	" "	" "
Zyklo-Farlutal	Farmitalia	5 mgrs	0,075 " E
Nogest	Ikapharm	" "	" "
Ciclofarlutal	Farmitalia	2 mgrs	0,075 mgrs E

E = Etinil estradiol

Estrofarlutal	Farmitalia	2 mgrs	0,075mgrs E
Ostrofarlutal	"	" "	"

1.3. Acetato de megestrol

Ovex Mead	Johnson	5 mgrs	0,1 mgrs E
Ovucal	British Drug		
	House	4 "	0,05 "
Voldys	" "	" "	" "
Validan	" "	" "	" "
Volplan	" "	" "	" "
Planiden	Lepetit	" "	" "
Planovin Novo	Industri A/S	" "	" "
Anova	Teva	" "	" "
Nuvacon	British Drug		
	House	" "	" "
Validan V	" "	" "	" "
Delpregnin Novo	Industri A/S	5 mgrs	0,1 mgrs M
Gynovin	" "	" "	" "

1.4 Acetato de clormadinona

Ovosiston	Jenapharm	3 mgrs	0,1 mgrs M
Aconcen	Merck	" "	" "
Aconcept	Merck	" "	" "
Anconcene	Merck	" "	" "
Nocon	Merck	" "	" "
Noconcen	Merck	" "	" "
Superlutin		5 mgrs	0,1 mgrs M

2. Progestágeno derivado de la testosterona

2.1. Noretisterona

Ortho-Novum	Ortho	10 mgrs	0,06 mgrs M
Ortho Novum	Ortho	5 "	0,075 "
Sophia	Teikoku Hormone"	" "	0,05, "

E = Etilnil estradiol

M = Mestranol

Norluten	Shionogi	5 mgrs	0,05 mgrs M
Conluten	Astra	2 "	0,1 "
Plan	DAK	2 "	0,1 "
Noralestrin	Hormona	2 "	0,1 "
Oralestrin	Hormona	2 "	0,1 "
Nevulen	Johnson & Johnson	2"	0,1 "
Novulen	" "	2 "	0,1 "
Novulon	" "	2 "	0,1 "
Ortho-Novin	Ortho	2 "	0,1 "
Ortho-Novus	"	2 "	0,1 "
Norinyl	Syntex	2 "	0,1 "
Ortho-Novin 1/80	Ortho	1 "	0,08 "
Ortho-Novum 1/80	"	" "	" "
Oralestrin-1	Hormona	" "	0,05 "
Ortho-Novin	Ortho	" "	" "
Ortho-Novum	Ortho	" "	" "
Noriday	Syntex	" "	" "
Norinyl-1	Syntez	" "	" "

2.2. Acetato de noretisterona

Anovlar	Schering	4 mgrs	0,05 mgrs E
Nordioli	"	" "	" "
Anovlar 3	"	3 "	" "
Anovlar Mite	"	" "	" "
Controvlar	"	" "	" "
Gynovlar	"	" "	" "
Etalontin	Parke, Davis	2,5"	" "
Norlestrin	" "	" "	" "
Orlestrin	" "	" "	" "
Orlest	" "	1 "	" "
Norlestrin 1 mg	" "	" "	" "
Anovlar 1 mg	Schering	" "	" "
Minovlar	"	" "	" "

2.3. Diacetato de etinodiol

Ovulen 2 mg	Searle	2 mgrs	0,1 mgrs M
Anovulen	Aster	1 "	" "

E = Etinilestradiol

M = Mestranol

Ovulen	Searle	1 mgrs	0,1 mgrs M
Ovulene	"	" "	" "
Ovulen-0,5	"	0,5 "	" "

2.4. Noretinodrel

Ebionel	Osfa	10 mgrs	0,15 mgrs M
Neo-Andril	Infan	5 "	0,075 "
Conovid	Searle	5 "	" "
Enavid	"	" "	" "
Enavid Mite	"	" "	" "
Enidrel	"	" "	" "
Enovid	"	" "	" "
Norolen	Rendell	3 "	" "
Kebal	Chinoïn	2,5 "	0,1 "
Sin-Conse	Farbar	" "	" "
Novol	Knoll	" "	" "
Elan	Valeas	" "	" "
Linso vul	Linsa	" "	" "
Anoryol	Limex	" "	" "
Barosin	Mepha	" "	" "
Infecundin	Richter	" "	" "
Previsana	Rousel	" "	" "
Previson	"	" "	" "
Conovid-E	Searle	" "	" "
Enavid-E	"	" "	" "
Enovid-E	"	" "	" "

2.5. Norgestrel

Duoluton	Schering	0,5 mgrs	0,05 mgrs E
Eugynon	"	" "	" "
Promovlar	"	" "	" "
Anfertil	Wyeth	" "	" "
Femenal	"	" "	" "
Gentrol	"	" "	" "
Monovar	"	" "	" "
Ovral	"	" "	" "
Steridil	"	" "	" "
Nordiol	Berlimed	0,25	0,05 "

E = Etilnil estradiol

M = Mestranol

2.6. 17 alfaetinilestrenol: linestrenol

Anaciclina	Ciba	5 mgrs	0,15 mgrs M
Noraclina	"	" "	" "
Lindiol	Organon	" "	" "
Lyndiol	"	" "	" "
Lyndion	"	" "	" "
Cicloovul	Benzon	2,5 "	" "
Nonovul	"	" "	0,075 "
Noraciclina	Ciba	" "	" "
Lindiol 2,5	Organon	" "	" "
Lindiol Mite	"	" "	" "
Ovariostat	"	" "	" "
Lindion 2,5	"	" "	" "

2.7. 17 alfavinilestrenol

Vestalin	Lepetit (Richter)	5 mgrs	0,075 mgrs E
Vestalin	"	1 "	0,1 "

2.8. Acetofénido de dihidroxiprogesterona (inyectables)

Agurin	150 mgrs	10 mgrs EE
Unalmes	120 "	" "

E = Etinilestradiol

EE = Enantato de estradiol

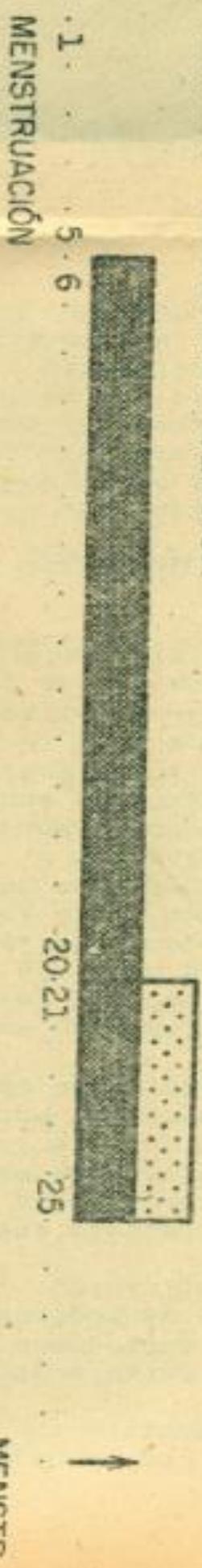
M = Mestranol

2. Terapia secuencial o pseudocíclica o difásica

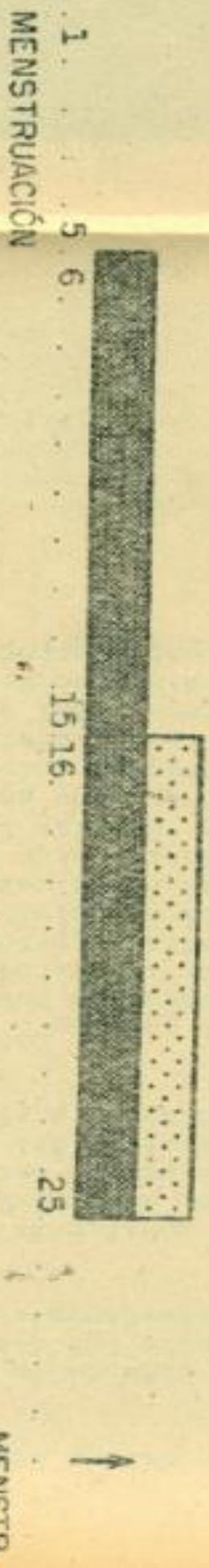
Pretende reproducir la secuencia hormonal de cada ciclo sexual normal mediante la administración inicial de estrógenos exclusivamente, seguida del suministro si multáneo de estrógenos y progestágenos, justificando en esta forma sus diversas denominaciones,

ESTRÓGENO
PROGESTÁGENO

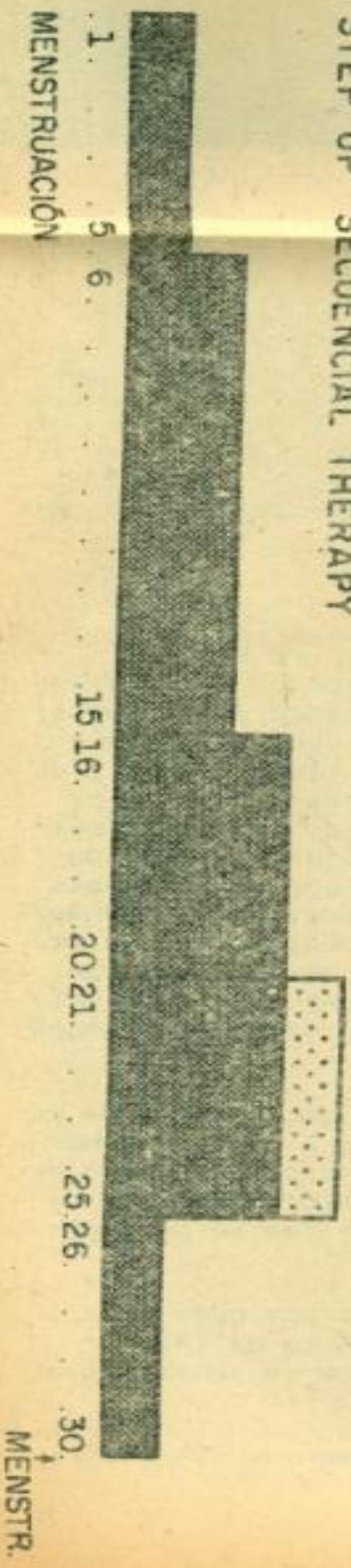
d) TERAPIA SECUENCIAL CLÁSICA



b) TERAPIA SECUENCIAL MODIFICADA



c) STEP UP SECUENCIAL THERAPY



Con el objeto antes dicho, se emplan los siguientes esquemas:

- a. terapia secuencial clásica en la que se administran estrógenos puros entre los días 5 y 20 de cada ciclo y estrógenos con progestágenos entre los días 21 y 25 del ciclo.
- b. terapia secuencial modificada en la que se pretende reproducir con mayor exactitud el ciclo hormonal administrándose estrógenos puro entre los días 5 y 15, es decir durante la primera mitad del ciclo y estrógeno con progestágeno entre los días 16 y 25, es decir, durante la segunda mitad del ciclo.
- c. "stop up secuencial therapy", en la cual la reproducción de las modificaciones hormonales del ciclo normal se hace aún con mayor exactitud, al administrar los estrógenos de la primera fase en forma paulatinamente creciente. Para lograr este objetivo, se suministra estrógeno a pequeñas dosis desde el primer día del ciclo, entre los días 1 y 5, aumentándola entre los días 6 y 15, con un segundo aumento entre los días 16 y 20, para combinar el estrógeno con el progestágeno entre los días 21 y 25 y dar igual dosis de estrógeno puro que los días 1 y 5 entre los días 26 y 30 de cada ciclo. Es decir, se trata de un esquema sensiblemente igual a la terapia secuencial clásica, en la que el suministro de estrógeno se hace en forma creciente y permanente durante todo el ciclo.

Mecanismos de acción

Tal como la terapia combinada, su mecanismo de acción se ejerce a diferentes niveles del tracto genital, si bien como lo señalamos, de una manera más restringida. Valen para la terapia secuencial similares consideraciones de la terapia combinada en lo que se refiere a su efecto sobre el sistema hipotálamo-hipofisiario y su actividad gonadotrópica inhibida por su efecto. Sin embargo, las dosis de 50 a 80 microgramos (0,05 a 0,08 mgrs.) de mestranol no logran abolir el acné

central de LH, pero deprimen la producción de FSH, con lo que no se logra una adecuada evolución madurativa del folículo que lo haga susceptible de responder en el momento oportuno al estímulo representado por el acné central de LH, evitándose en esta forma la ruptura folicular y la ovulación.

De lo dicho se desprende, que deben hacerse extensivo para la terapia secuencial lo que se señaló sobre el efecto sobre los ovarios en el mecanismo de control de la fertilidad de la terapia combinada, y sobre la dinámica de las trompas, ya que el estrógeno administrado en forma exclusiva durante los primeros días provoca intensificación de los movimientos peristálticos tubales y el cierre de las uniones istmo-ampular y útero-tubal, con lo que se altera el transporte del huevo, alcanzando al útero en un estado inadecuado para la nidación.

Sobre el endometrio, la terapia secuencial determina acentuada proliferación, con pseudoestratificación epitelial y abundantes figuras mitóticas. Cuando se agrega el progestágeno aparecen fenómenos secretorios, que sólo son de aspecto precoz, ya que se prolonga la presencia de la vacuola subnuclear, no aparece la dilatación ni tortuosidad de las glándulas, transformaciones predeciduales del estroma y la característica evolución de las arterias esperiladas. El endometrio adquiere el aspecto de un día 18 ó 19 de un ciclo normal, al término de cada ciclo de terapia, lo que constituye una mucosa "demasiado inmadura", inadecuada para la implantación del blastocito. (Fertil and Steril 18: 598, 1967).

La terapia secuencial no tiene efecto anticonceptivo a nivel del moco cervical, hasta que se adiciona el progestágeno, que es en realidad el que crea las condiciones adversas, ya que el estrógeno puro proporciona a la secreción cervical las características biológicas que lo hacen adecuado para la supervida y penetración espermática. (Fertil and Steril 16: 141, 1965; Amer. J. Obst. and Gynec 97: 443, 1967; Obst. and Gynec. 28: 737, 1966).

Indicaciones y contraindicaciones

La terapia secuencial es el tratamiento anticonceptivo de elección en:

- hipomenorreas, cuando se desea aumentar el flujo genital;
- en hirsutas y acnéicas, por el adecuado suministro de estrógenos;
- en ciclos irregulares, porque al reproducir la secuencia hormonal lo regulariza;
- obesas.

Debe evitarse su uso en hipertensión y en insuficiencia cardíaca y renal. Debe tenerse presente que puede provocar inhibición de la lactancia en un 50% de casos y puede haber paso de estrógenos a la leche materna y determinar ginecomastia.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios sobre los sangramientos genitales son de menor proporción que con la terapia combinada. En efecto;

- spotting aparece sólo en el 1,9%
- hemorragia intermenstrual en 1,7%
- amenorrea sólo en el 1,3%

Efectividad

Las tasas de embarazos en 148.998 ciclos estudiados han sido de 1,2; en otras muestras de 24.403 ciclos ha alcanzado sólo a 0,1. En una revisión de 21 publicaciones, 11 revelaron una tasa de 1 ó menos; en 7, la tasa era de 2; en 2, de 3 y en 1 de 4. Puede deducirse que la tasa de embarazo es ligeramente superior a la que se obtiene con la terapia combinada.

Referencias

1. Fertil and Steril 19: 841 - 866 (Nov. Dic.) 1968
2. Amer. J. Obst. and Gynec. 101: 1029-1034 (Dic.1), 1968.

Específicos susceptibles de usar para prescribir terapia secuencial.

1. Terapia secuencial clásica

C-Quens-21	Eli Lilly	0,1 mgr M	14 días
		0,1 " M +	
		1,5 " Cl	7 días
Sekvecon Cidoginor	Lääke Haymann	0,08mgr M	16 días
		0,08 " M +	
		2 " Cl	5 días
Estirona C-Quens Sequems Lutorial Secuentex	Eli Lilly	0,08mgr M	15 días
		0,08 " M +	
	" "	2 " Cl	5 días
	Syntex	"	
Novina		0,075mgr M	15 días
		0,075 " M +	
		1,0 " DAE	5 días
Lutorial (con Estr)	Syntex	0,08 mgr E	15 días
		0,08 " E +	
		2 " Cl	5 días
Secrovin	Brit Drug		
	House	0,1 mgr E	16 días
Oracon	Mead Johnson	0,1 " E +	
Ovin	" "	25,0 " DM	5 días

M = Mestranol

Cl = Clormadinona

E = Etinil estradiol

DM = Dimetisterona

NE = Noretinodrel

DAE= Diacetato de etinodiol

AM = Acetato de megestrol

Ovisec	Brit. Drug			
	House	0,1 mgr E		16 días
Serial 4 x 7	" "	0,1 " E	+	
Serial 28	" "	1,0 " AM		5 días
		Tabletas inertes 7 días		

Feminor Sequential	London Rubber			
	Ind.	0,1 mgr M		15 días
Gynformone	Norma Chemicals	0,075 " M	+	
		5,0 " NE		5 días

Feminor 21	London Rubber			
	Industries	0,1 mgr M		16 días
		0,1 " M	+	
		2,5 " NE		5 días

Novulon "S"	Johnson & Johnson			
	son	0,08 mgr M		14 días
Ortho-Novin SQ	Ortho	0,08 " M	+	
Ortho-Novum SQ	Ortho	2,0 " NT		6 días
Norquen	Syntex			

Norace-1	Hormona	0,08 mgr M		14 días
		0,08 " M	+	
		1,0 " NT		7 días

2. Terapia secuencial modificada

Lutorial	Syntex	0,08 mgr M		11 días
Ovopausin	Syntex	0,08 " M	+	
Sekental	Syntex	2,0 " CL		10 días
Madinon-S	Teva			

M = Mestranol
NE = Noretinodrel
NT = Noretisterona
E = Etinilestradiol
CL = Clormadinona
AM = Acetato de Megestrol

Duplosyn	Synetx	0,08 mgr M	11 días
		0,08 " M +	
		1,0 " Cl	10 días
Lutestral	Syntex	0,05 mgr E	11 días
		0,05 mgr E +	
		2,0 " Cl	10 días

M = Mestranol
E = Etinilestradiol
Cl = Clormadinona

3. Método de la píldora mensual. "One pill a month"

Consiste en la administración de una píldora que conteniendo un estrógeno potente de acción prolongada, con un progestágeno potente de acción rápida, logra mantener su efecto en forma tal que administrada en un día fijo del ciclo obtiene el efecto anticonceptivo deseado. El estrógeno potente de acción prolongada es el 3 ciclopentil de 17 alfa etinilestradiol, en dosis de 2 a 5 mgrs., que tiene la particularidad de que una vez administrado se deposita en el tejido celular subcutáneo disuelto en el material adiposo dérmico, desde donde es entregado a la circulación; en otras palabras, se crea, en la piel una verdadera "glándula endocrina", que secreta estrógenos. Mediante su acción se obtienen los efectos habituales que estrógenos determinan en el tracto genital y, entre otros, la modificación y proliferación del endometrio, que en esta forma queda preparado para que sobre él actúe el progestágeno de acción intensa, que es la clormadinona, la didrogesterona, (6,17 alfa metil 6 dehidroprogesterona) o el quingestanol. El progestágeno, por su acción rápida e intensa, determina la descamación endometrial y con ello la aparición del sangramiento genital al cabo de 72 horas aproximadamente.

En esta forma, viene a establecerse un esquema similar a la terapia secuencial clásica por el funcionalismo y a la terapia combinada por el hecho de dar en una sola píldora el estrógeno y el progestágeno simultáneamente.

La píldora se administrará entre los días 21 y 25 del ciclo; hay autores que recomiendan día fijo del calendario o día fijo según la fase lunar.

Aún no se dispone para usos clínicos, entre nosotros; en Argentina, el específico "SOLUNA" corresponde a este esquema anticonceptivo.

El mecanismo de acción similar a lo que sucede con otros esquemas se ejerce a diferentes niveles del tracto genital siendo presumiblemente el mismo que el secuencial.

Fundamentalmente, el estrógeno provoca inhibición de la ovulación, sin haberse establecido su eventual participación o no sobre la dinámica tubaría.

La tasa de embarazo, en una serie de 2.240 ciclos fué 2. En otra serie con 7.441 ciclos, la tasa se elevó a 4.

Se han descrito como efectos colaterales. Spotting y hemorragias intermenstruales en el 4,3% de los ciclos, desapareciendo en ciclos sucesivos.

No se ha establecido cuanto tarda en reestablecerse la ovulación después de suspender el tratamiento.

Referencias:

- Maqueo - Topete y Col. Fertil and Steril. 20: 884-891 (Nov. Dic.). 1969.
- Guiloff y Col. Fertil and Steril, 21: 110 - 118 (April) 1970.

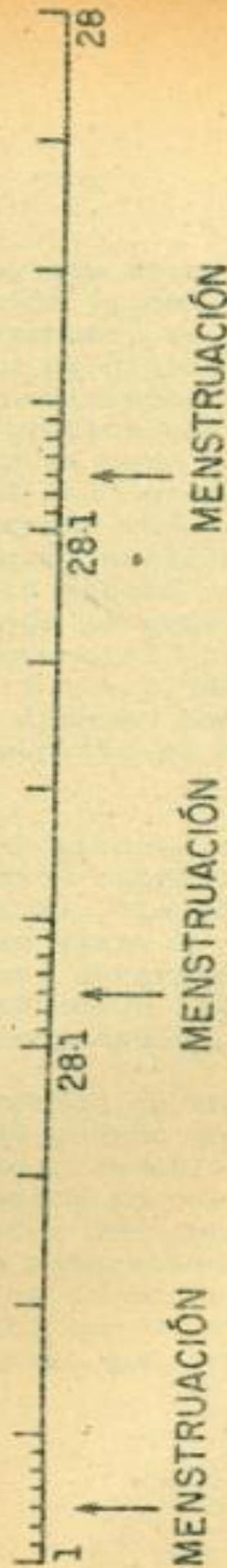
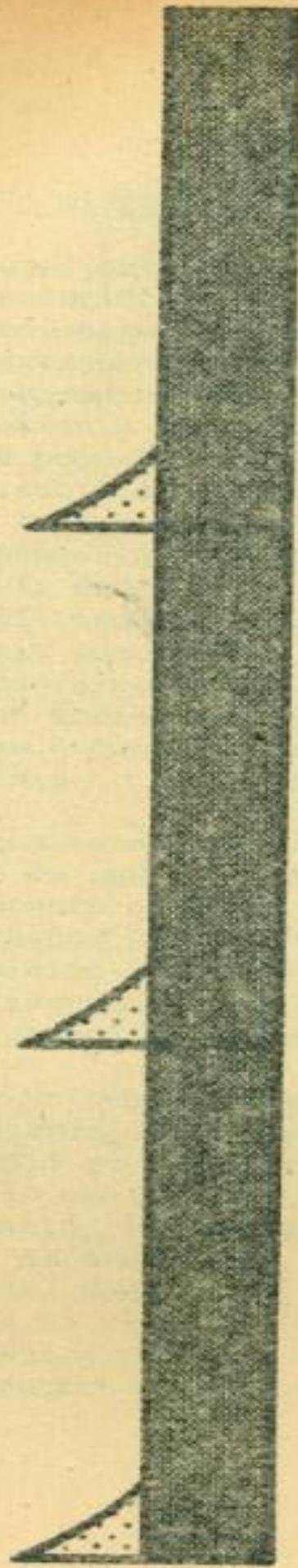
PÍLDORA MENSUAL ("One pill a month")



ESTRÓGENO



PROGESTÁGENO



4. Suplementación luteal o microdosis

Normalmente la mujer durante la segunda mitad del ciclo, después que se ha producido la ovulación y comienzan a secretarse cantidades crecientes de progesterona, se hace refractaria a nuevas fecundaciones de haberse producido una nueva ovulación, indujo a reproducir estas condiciones del tracto genital femenino, mediante la administración continua de progestágenos a dosis pequeñas suficientes para lograr este objetivo. Este hecho sugirió la posibilidad de crear condiciones refractarias a la fecundación durante todo el ciclo sexual al administrar progestágenos en forma artificial en los días que preceden a la ovulación. Este efecto se logra con dosis bajas de progestágenos, dosis que no sobrepasan los 500 mgrs (en terapia combinada y secuencial, la dosis de progestágenos fluctúan alrededor de 2.500 a 4.000 mg), siempre que se administre en forma continua, durante todo el ciclo. Por este motivo este esquema anticonceptivo se conoce con el nombre de microdosis.

Por otra parte, con esta dosis no se produce inhibición de la ovulación, con lo que la producción natural de hormonas durante el ciclo ocurre en forma normal. La administración de progestágenos durante todo el ciclo viene a constituir, en esta forma, una adición a las hormonas naturales, lo que justifica el nombre de esquema de suplementación lútea con que también se conoce este procedimiento anticonceptivo.

Su administración no inhibe la excreción de LH, por lo que no se inhibe la ovulación, lo que se ha puesto en evidencia mediante la culdoscopia que demostró la presencia de cuerpos lúteos en un 74%, lo que ha sido confirmado por biopsias ováricas. Por otra parte, los endometrios demuestran aspecto secretorio entre el 67,4 a 79,7%, sin alteración de la relación estroma-glandular, con lo que no se interfiere con la nidación. En conejas, se ha visto que perturban el transporte y la capacitación espermática tubaria, al paso que actuaría también modificando el transporte del huevo.

Los efectos más evidentes como mecanismos de acción residirían en las modificaciones de las características del moco cervical, que se hace más viscoso, de menor filancia y menor capacidad de cristalización. En esto se basaría la alteración de la migración espermática observada en cerca del 97% y la dificultad para la recuperación de espermios en trompas; en efecto, mientras que habitualmente es posible recuperar espermios en una 96%, bajo la influencia de la suplementación luteal, la recuperación sólo se logra en el 10%. La alteración del moco cervical sería muy similar a la que se logra con la terapia combinada.

La suplementación luteal constituye tratamiento de elección en todos aquellos casos en que debe evitarse la administración de estrógenos.

La tasa de embarazo en 28.159 ciclos estudiados es de 1 con clormedinona. Con acetato de megestrol, en 238 pacientes que completaron 1.290 ciclos, hubo 15 embarazos al ser administrado en tabletas, mientras que 152 pacientes que completaron 599 ciclos tuvieron 1 embarazo al recibirlo bajo la forma de cápsulas aceitosas.

Para lograr estos objetivos, se dispone en clínica de acetato de clormadinona, en tabletas de 0,5 mgr. (NON - STOP, NACENYL, RETEX) y acetato de megestrol en tabletas y cápsulas de 0,5 mgr. (si bien para éste todavía no se dispone de un específico).

5. Mini-microdosis de progestágenos.

Como lo indica su denominación, consiste en la administración de un progestágeno, similar en su indicación o forma de uso a la suplementación lútea, es decir, continúa, sin interrupciones, pero a una dosis extraordinariamente baja. En efecto, mientras en la suplementación lútea, se usan los gestágenos, clormadinona o acetato de megestrol a dosis de 0,5 mgr. diarios, lo que corresponde a 500 microgramos, el gestágeno en este esquema se usa en dosis de 0,075 ó 0,05 mg. diarios, es decir, 75 ó 50 microgramos diarios. La dosis de

0,05 mgrs. representa sólo 1/200 avas partes de la cantidad de los progestágenos potentes que se utilizaban en la anticoncepción oral original. Estos estudios que sólo están en etapas preliminares, se han realizado en norgestrol o Wy 3707, cuerpo químico totalmente sintético. El norgestrol usado en estudios preliminares es una mezcla de los isómeros dextrógiros y levógiros; como sólo la forma dextrógira es la activa puede ser posible obtener una potencia anticonceptiva similar usando aún dosis más reducidas, de 25 - 35 microgramos de d-norgestral.

El mecanismo de acción de este procedimiento residiría en una alteración de la capacitación espermática, que se traduciría en dificultad del avance intracervical de los espermios; esta hipótesis se fundamenta en que es posible encontrar espermios activos, sin cambios hostiles o letales en el moco cervical, sin embargo no se recuperaban mediante la aspiración intrauterina. (Fond S 21: 211-216 (March) 1970).

Otros autores suponen la acción sobre el endometrio el que alcanzaría la fase lútea rápidamente, con lo que estaría "fuera de fase". Por otra parte, la fase lútea alcanzada precozmente determinaría cambios en el moco cervical mismo, que se presentaría con poca filancia y cristalización. Finalmente, podría determinar alteración del funcionalismo tubario, lo que no es aceptado por autores que lo han ensayado.

En dos series estudiadas, la tasa de embarazo ha sido cero. En otra serie que incluyó 188 mujeres con 2.250 ciclos, la tasa de embarazo fué de 1.1, usando 30 gamas de d-norgestrel en 1.260 meses/uso, hubo 1 embarazo, lo que representa un índice de Pearl de 0.95.

Se han descrito como efectos colaterales, spotting en 5,7% y hemorragia intermenstrual en 16% de los ciclos.

Referencias:

- Tyler. Int. J. Fertility 13: 460-465 (Oct. Dic.), 1968.
- Roland J. Reprod. Fert. Suppl. 5 (1968). 173-177.
- Roland F and S 21: 211-216 (March) 1970.

- Hurtado y Col. Rev. Peruana de Ginec. y Obst. 16: 119-126 (Agosto) 1970.
- Foss y Col. Brit. Med. J. 4: 489-491 (Nov. 23) 1968.

6. Terapia oral postcoital o "a morning after pill."

Se practica administrando una dosis elevada de estrógenos, durante 4 ó 5 días (no es solamente la píldora del día siguiente) después de la fertilización o del coito, especialmente si éste ha tenido lugar en el tiempo en que se espera que se produzca o se haya producido la ovulación. Se utiliza en este esquema 5 mgrs. de dietilestilbestrol por 5 veces durante cinco días o bien 1 mgr. de etinilestradiol por 2 veces durante cinco días.

El mecanismo de acción, aún en estudio, se ha atribuido a una modificación del equilibrio hormonal requerido para la regulación de la dinámica de la unión it no-ampular de la trompa. Como ya hemos mencionado no están establecida las dosis que acelerarían el transporte ovular y que por ello determinarían su llegada prematura resultante en su degeneración ni aquella que retrasaría su transporte, por cerramiento tubario.

Otra posibilidad fisiopatológica sería la provocación de un sangramiento endometrial por supresión, que ocurriría algunos días después que ha cesado la administración del estrógeno.

Finalmente se ha pensado que el efecto anticonceptivo podría radicar en una dificultad en la implantación del huevo, sea por el daño mismo del blastocito o bien por la modificación de la velocidad de transporte tubario a que hacíamos referencia. La posible alteración del blastocito mismo significa una limitación de su eventual aplicación, porque podría determinar el nacimiento de fetos defectuosos de no lograrse la anticoncepción.

Se han estudiado pequeñas series humanas, de las cuales en una que comprendió 72 mujeres, que recibieron la hormona desde 48 horas después del coito, sin lograrse embarazos.

El gran inconveniente del procedimiento radica en la intolerancia gástrica que se manifiesta en náuseas y vómitos. Con el fin de evitarlas se aconseja el uso de antieméticos antes de cada dosis.

B. Esquemas anticonceptivos parenterales

1. Terapia combinada inyectable.

Se practica mediante la inyección de una ampolla que contenga estrógenos y progestágenos aplicada entre los días 5 y 8 de cada ciclo. El componente estrogénico es generalmente un éster de acción prolongada del 17 alfa estradiol, tal como el valerianato de estradiol (Fig. 24) o el enantato de estradiol (Fig. 25). El componente progestacional, también de acción prolongada, es el caproato de 17 alfa hidroxiprogesterona, o el acetato de medroxiprogesterona (Fig. 6) o el acetofénico de 16 alfa, 17 alfa dihidroxiprogesterona (Fig. 4).

Entre nosotros, se dispone de los específicos llamados AGURIN y UNALMES, que contiene 10 mgrs. de enantato de estradiol y 150 mgrs. de acetofénico de dihidroxiprogesterona. La tasa de embarazo es de 9,4.

Utilizando una ampolla que contenga 50 mgrs. de Depo-provera (medroxiprogesterona) y 10 mgrs. de 17 beta ciclopentil propionato de estradiol cada 5 semanas, durante 1.155 ciclos, se ha logrado una tasa de embarazo de 0.

Sin embargo, con este procedimiento se ha presentado amenorrea en el 14 por ciento de los casos, que se ha prolongado hasta 10 meses después del término de tratamiento y que se ha atribuido a atrofia endometrial. También se ha observado polimenorrea en el 15 por ciento de los casos. (Amer. J. Obst. and Gynec. 107: 1147-1155 (Aug. 15) 1970).

El mecanismo de acción es homologable a lo señalado para la terapia combinada.

2. Terapia de progestágenos puros

Aplicados en forma de pellete subcutáneo o en inyecciones, que se repiten en intervalos variables según la dosis utilizada. Generalmente se utiliza la medroxiprogesterona en dosis e intervalos que se indican:

- 150 mgrs., cada 2 meses (Mac Daniel. B ol. I.P.P.F. N° 3. Agosto 69.
- 150 mgrs., cada 3 meses (Loc. Amer. J. Obst. Gynec. 104: 130 (May) 1969.
- 300 mgrs., cada 6 meses (Int. J. Fert. 13: 415-426 (Oct.-Dec.) 1968.
- 400 mgrs., cada 6 meses (Mac Daniel. Loc. cit.)
- 250 mgrs., cada 6 meses (Zañartu y col. Fertil and Steril. 21: 525-533 (July) 1970.

Respecto al mecanismo de acción de este procedimiento, estudios realizados mediante laparotomía practicada entre 2 y 6 meses en 13 casos después de la última inyección o 7 a 14 meses en 14 casos después de la última inyección, permiten deducir que la maduración folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo son inhibidos. Sin embargo, el crecimiento folicular hasta la formación del folículo de Graaf persiste, ya que se encuentra este tipo de folículos y también luteinización de la teca interna de folículos atrésicos o quísticos.

El crecimiento folicular y la luteinización de la teca interna permiten asumir que FSH y LH persisten, pero no en cantidades suficientes como asegurar la maduración folicular completa y la ruptura folicular con la ovulación; es decir, no se presentaría el peak de LH.

Por otra parte modifica los cambios secretorios que se necesitan a fin de preparar el endometrio para la nidación del huevo.

La penetración espermática en moco cervical fué positiva en todos los test post-coito, pero no se recuperaron espermios en las trompas. (Fertil. and Steril. 21: 525-533 (July), 1970).

La tasa de embarazo es de 2,7 para Zañartu.

Los inconvenientes del procedimiento derivan por un lado de la imposibilidad de interrumpir el tratamiento en un día u otro, dada la incapacidad de recuperación de una solución inyectada subcutánea o intramuscularmente. Derivado del mecanismo a través del cual ejercen su acción las inyecciones de progestágenos, la atrofia endometrial determina en una proporción importante, variable según los autores, la aparición de períodos de amenorrea, que bien pueden enmascarar la iniciación de una gestación indeseada. Para obviar este inconveniente, se ha recomendado la administración periódica de estrógenos, que por un lado provocan una mejor proliferación endometrial y evitan la atrofia, y por otro determinan la aparición de hemorragia genital por supresión o privación del estrógeno, con el beneficio psicológico que significa para la paciente que al presentar la hemorragia genital, se sabe no embarazada. El suministro de estrógeno se puede hacer el día fijo del mes o en día fijo según la fase lunar. Con este objeto se utiliza el dietilestilbestrol en dosis de 0,5 mgr., durante diez días a contar de uno u otro procedimiento señalado para su iniciación.

Del mismo modo que se puede originar la amenorrea, a que recién nos referimos, los sangramientos genitales se hacen imprevisibles, lo que constituye del mismo modo un inconveniente, muchas veces de mayor significación psicológica. Se evita este problema, con el uso de estrogenoterapia cíclica ya mencionada.

Doce meses después de la última inyección, todos los endometrios son secretorios, lo que presupone que se ha restablecido la ovulación normal; sin embargo, al 92% de las usuarias, a los 6 meses de discontinuar el método, presentan menstruaciones de carácter normal, embarazándose el 44% de las que lo discontinuaron durante este período. En general, se estima que dentro de los 9 meses que siguen a la suspensión el efecto de la aplicación ha cesado. La fertilidad se estima recuperada entre 7 y 18 meses, plazo al que se reestablece la ovulación.

Este método parece indicado en poblaciones rurales, de baja condición socio-económica, porque requiere pocos controles y consultas para la repetición de la aplicación hormonal anticonceptiva; es indispensable si la explicación de la eventual amenorrea, haciéndose muchas veces necesaria la administración de estrógenos, según la reacción de la mujer ante la falta de la hemorragia genital. También se indica en mujeres, que no sólo desean planificar su familia, sino que más bien han completado la familia deseada debido al hallazgo de intervalos prolongados e impronosticables antes de la reanudación de la ovulación espontánea.

Debe evitarse su uso en mujeres hirsutas, acnéicas u obesas, porque habitualmente exagera estas condiciones.

Entre nosotros, se dispone del específico denominado Depoprodasone 150 Upjohn, que se presenta en frasco-ampolla conteniendo 150 mgrs. de acetato de medroxiprogesterona (50 mgrs. por ml), pudiendo administrarse en intervalos variables, según los esquemas recomendados por diferentes autores señalados; en general, es recomendable el uso de 150 mgrs. cada tres meses.

Algunos autores han ensayado el uso de acetato de clormadinona; en inyecciones cada tres meses, en dosis de 200 mgrs., lo que no ha rendido resultados satisfactorios, ya que su tasa de embarazo es extraordinariamente elevada, motivo por el cual estos estudios no han prosperado.