



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.

VI. Capítulo

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA ANTICONCEPTIVAHORMONAL

Dado el hecho de que la anticoncepción hormonal tiene una actividad sistémica, es lógico suponer y deducir que es posible que aparezcan complicaciones funcionales y de ellas deriven otras de carácter orgánicas en diferentes estructuras orgánicas. Al revisar la literatura, es posible encontrar múltiples situaciones patológicas que se han atribuido al uso de la terapia hormonal anticonceptiva, algunas en forma suficientemente fundamentada y otras en forma que requiere mayor análisis para poder determinar si existe o no una relación de causa efecto entre la alteración pesquisada y el uso del procedimiento hormonal.

Este hecho viene a constituir un verdadero desafío para los médicos e investigadores tendiente a determinar si el cuadro patológico a que se enfrentan puede o no considerarse una complicación de la terapia anticonceptivo hormonal.

En los párrafos que siguen, se discutirán algunas complicaciones, suficientemente fundamentadas, que constituyen situaciones relativamente frecuentes durante el control hormonal de la fertilidad, lo que obliga a su conocimiento.

Existen otros cuadros clínicos, que merecen mayor estudio e investigación, y que por éste motivo se han omitido de este texto. A manera de ejemplo señalaremos el carcinoma in situ (Brit. Med. J. 3: 195-200 (July 26 1969); corea de Sydenham (Practitioner 197: 210-211 (Aug. 1966) * etc..

* Síntomas reumáticos (Lancet 1: 571-572 (March 15, 1969)

En Lancet 2: 741 (Oct. 1), 1966, aparece una revisión de complicaciones misceláneas, al. que referimos al lector.

1.- Complicaciones psiquiátricas.-

Difíciles de apreciar, por el desconocimiento del estado psico-emocional previo a la instalación del tratamiento anticonceptivo.

Los elementos sintomatológicos más comunes son cansancio, irritabilidad, aumento de la sensibilidad, depresión. Debe destacarse que todos estos síntomas son frecuentes hallazgos del período inicial del embarazo. El 17% de las usuarias acusan cualquiera de los síntomas señalados o la agravan si los presentaban antes de la prescripción. Mujeres con historia psiquiátrica previa refieren aumento o exageración de su sintomatología, ya que serían más susceptibles de apreciar modificaciones psíquicas.

Un 15% de las usuarias se ven obligadas a suspender la terapia a consecuencia de los síntomas psiquiátricos.

Es indispensable evaluar el estado psíquico antes de la prescripción, para evitarla en casos de antecedentes psicopáticos.

Act. Obst. and Gynec., Scand. 46: 537-556. 1967.

Amer. J. Obst. and Gynec. 102: 1053-1063 (Dec. 1968)

2.- Complicaciones del metabolismo glucídico.-

Cuando se practican test de tolerancia a la glucosa en mujeres que usan algunos anticonceptivos orales, los resultados son sugerentes de prediabetes o diabetes franca. Sin embargo, no hay datos que confirmen que la diabetes sea causada por el uso de ellos. Las alteraciones del metabolismo glucídico son más evidentes y llamativas

en pacientes con historia sugerente de diabetes. Es así como aquéllas que presentan cuadros diabetoídeos por el uso de terapia hormonal, en un 77% tenían historia personal o familiar de diabetes. Cuando no hay antecedentes, no hay diferencia significativa entre valores controles y aquellos obtenidos bajo el efecto de la terapia hormonal.

Se desconoce el mecanismo de aparición de este tipo de complicaciones:

Se ha señalado que los estrógenos prolongan la " vida media" biológica del cortisol, que a su vez interviene potenciando un estado de diabetes química. Por otra parte, la hormona de crecimiento se ha señalado poseer un efecto diabético, ya que falla en antagonizar a la insulina, lo que determina hiperglicemia; como los estrógenos han sido asociados con un aumento de la hormona de crecimiento, los anticonceptivos orales tendrían un efecto diabético similar. Del mismo modo, los estrógenos provocan aumento del PBI circulante; forma de transporte sanguíneo de la hormona tiroídea, cuya participación en cuadros diabetoídeos es indudable.

Las alteraciones del metabolismo glucídico causadas por la terapia hormonal anticonceptiva son en general reversibles.

3.- Tromboembolismo .-

Ante todo es necesario saber si ciertos pattern de la coagulación sanguínea y fibrinolisis tienen relación con el aumento de incidencia de tromboembolismo. Niveles elevados de fibrinógeno y de factor VIII indican "estado hipercoagulable" y se encuentran aumentados en estados en que hay mayor incidencia de tromboembolismo o trombosis, como sucede en el post-operatorio. La formación de trombos es el resultado de varios factores coincidentes, entre

los cuales los cambios en la coagulabilidad y fibrinolisis son unos de ellos. Sin embargo, hasta ahora no es posible establecer en forma fehaciente relación entre trombosis y los cambios observados en la coagulación sanguínea y fibrinólisis.

Mujeres varicosas experimentan aumento de dolor en el período premenstrual, sea porque retienen líquido, sea porque se expande el volumen sanguíneo, sea por efecto directo de la progesterona sobre la dilatación venosa.

Similares efectos a los que señalamos en el período premenstrual en mujeres varicosas, se han apreciado en el comienzo del embarazo, antes que éste pueda representar un obstáculo mecánico por el aumento del volumen uterino.

Tromboembolismo se ha atribuido a una disminución de la fibrinólisis espontánea, que estaría aumentada con el uso de andrógenos, y disminuida con los estrógenos en aportes extraordinarios, concomitante a una disminución de la hidrólisis del fibrinógeno. Debe señalarse en este mismo rubro el aumento que experimentan las plaquetas con la administración de progesterona. Desde pocos días de iniciado el tratamiento anticonceptivo con productos de terapia combinada, se aprecia aumento del fibrinógeno, del plasminógenos y de la actividad fibrinolítica espontánea, que decrece hacia el final del ciclo.

En la anticoncepción oral, una de las observaciones más constantes lo constituye el aumento del Factor VII o Factor de actividad II, VII y X, medido con el test de protrombina-proconvertina (P and P), reflejando la actividad combinada de Factor II (Protrombina), Factor VII (Proconvertina) y Factor X (Stuart). También se han señalado algunas otras modificaciones de factores que intervienen en los procesos de coagulación, pero en forma constante y aún contradictoria.

No obstante no hay evidencia que el riesgo de tromboembolismo esté asociado con una forma especial de anticoncepción oral, ni con la duración de su uso, parece no haber duda que el causante es el componente estrogénico, por lo que serían aconsejables píldoras sin estrógenos. La asociación de estrógenos y progestágenos produce elevación significativa de los factores VII y X desde el tercer mes en adelante y no es reducida con dosis pequeñas. A favor de la participación de estrógenos en este mecanismo están las observaciones hechas en varones que los reciben por afecciones coronarias o cáncer prostático, en los cuales se ha observado un aumento de este fenómeno y también por el hecho de que el tromboembolismo puerperal es más frecuente en pacientes que han recibido estrógenos, con el fin de provocarles una supresión de lactancia.

En contraposición a lo expuesto, el uso de la clormadinona, derivado progesteronico, no hay elevación de los factores VII y X, que se observan con los estrógenos y aún más, las mujeres que estaban bajo el régimen de terapia combinada acusan dramática reducción de los factores de coagulabilidad que aparecían aumentados al recibir clormadinona y aún se ha descrito, aumento de factores fibrinolíticos.

La anticoncepción oral modifica no solamente los factores de coagulación favoreciendo el tromboembolismo, sino también otros factores, que también tienen intervención en su génesis, tales como la pared de vasos, la distensibilidad venosa y el flujo sanguíneo.

Los cambios en el mecanismo hemostático que se aprecian durante el tratamiento anticonceptivo oral, serían similar a los observados durante el embarazo. Sin embargo, la incidencia de tromboembolismo durante el embarazo es más bien baja; un riesgo mayor de trombosis se ha señalado

durante el puerperio. Esto se ha utilizado como un argumento en contra de que el tratamiento oral tuviera participación en la ocurrencia de tromboembolismo. Sin embargo, en contraposición con el embarazo, el tratamiento anticonceptivo oral, está caracterizado por interrupciones periódicas. Es posible que cuando concentración de factores conectados en la coagulación y fibrinólisis cambian con el tratamiento anticonceptivos, se obtenga un nuevo equilibrio hemostático. Si el tratamiento se interrumpe bruscamente es posible que se tarde algún tiempo en que se logre un nuevo balance, por lo que durante un breve período existiría un desbalance en el mecanismo hemostático. Si durante este período de desbalance, se agregan otros factores que facilitan o predisponen a la trombosis, como inactividad, heridas infectadas, traumas, las modificaciones determinadas en la coagulación y fibrinólisis pueden ser el factor que provoque el trombo.

Desde la introducción de la anticoncepción oral, que ya completó más de 10 años de uso, la mortalidad por trombosis venosa y embolismo pulmonar ha aumentado, a un ritmo mayor en mujeres de 20 a 44 años, comparado con años anteriores o con hombres de la misma edad; para Vessey el embolismo pulmonar sería cuatro veces superior a lo que debía esperarse, señalando entre los 20 y 34 años una incidencia de 1.2/100.000, mientras que sobre los 34 años, la incidencia se elevaría a 3,4/100.000. Este mismo autor señala aumentos con significación estadística para la trombosis coronaria y la cerebral. En cambio Markush no ha encontrado el aumento relativo para muertes por embolismo cerebral, trombosis, flebitis, trombo-flebitis de senos intracraneales, arteriosclerosis coronaria, embolismo, trombosis o infartos mesentéricos. Para él existirían diferencias fundamentales entre la circulación venosa y la arterial, que por la rapidez de la corriente sanguínea en su interior, exigiría factores determinantes diferentes a los existentes en la

circulación venosa, especialmente en extremidades inferiores, donde várices, traumas, embarazos, infecciones y tipo y grado de actividad física son factores bien conocidos. La anticoncepción oral sería un factor asociado a aumento del tromboembolismo venoso.

De los múltiples trabajos que buscan establecer o no una relación entre tromboembolismo y tratamiento anticonceptivo hormonal, merecen citarse algunos, porque demuestra de manera fehaciente la existencia de relación directa entre ambos factores. Entre éstos, el estudio que se realizó en 175 mujeres dadas de altas vivas después de un ataque inicial de tromboflebitis idiopática, embolismo pulmonar o embolismo cerebral, que se compararon con otras 175 pacientes de otros tipos de afecciones; ambos grupos están exentos de condiciones crónicas asociadas con tromboembolismo o constituyentes de factores contraindicantes de embarazo y ambos eran presumiblemente fértiles. En el primer grupo de pacientes un 38,3% había usado anticoncepción hormonal; mientras que en el segundo, sólo había hecho uso de él un 13,1%, de lo que puede deducirse que el riesgo de admisión por tromboembolismo fué 4 o 5 veces mayor en mujeres que había usado terapia hormonal anticonceptiva. (Amer. J. Epidem. 90:365-380. 1969). En otros trabajos el riesgo de tromboembolismo fué 6 a 7 veces mayor en mujeres con anticoncepción hormonal oral.

(Brit. Med. J. 2:651-657. June 14. 1969)

(Brit. Med. J. 2:199-205. Abril 27. 1969)

Respecto a la duración del uso de la terapia anticonceptiva no afecta el riesgo de manera directa, que es significativamente mayor con los esquemas secuenciales.

Si bien la anticoncepción oral ha llegado a ser un factor determinante del aumento del tromboembolismo venoso

debe considerarse también que existen otros factores que también interfieren en los procesos de coagulación sanguínea y que actualmente también están aumentados, tales como el uso de cigarrillos, que en las mujeres ha aumentado más que en el hombre, coincidiendo con la introducción a larga mano de la terapia hormonal anti-conceptiva. Hay trabajos experimentales que permiten concluir que el embolismo pulmonar puede ser una ocurrencia clínica normal, que se haría patológica sólo en presencia de una afección cardíaca o respiratoria. El aumento de la mortalidad por embolismo en mujeres jóvenes podría ser la consecuencia de aumento de la prevalencia de enfermedades pulmonares entre jóvenes, que a su vez resultaría de un aumento del consumo de cigarrillos. Se había señalado un relativo aumento de riesgo del tromboembolismo entre las usuarias de anticoncepción hormonal que fuman más de 15 cigarrillos diarios, comparadas con aquéllas que fuman menos o no fuman; si bien no pudo establecerse significación estadística entre los guarismos (Public Health Rep. 85:197-205. 1970). Pero como hecho definitivo no está demostrado que el uso del cigarrillo potencia el rol de la anticoncepción hormonal en la patogénesis del tromboembolismo (Ann. Int. Med. 73:486-487 Sept. 1970)

Como norma de conducta, desde el punto de vista práctico, es prudente utilizar otros procedimientos anticonceptivos en mujeres con historial previo de trombosis, con enfermedades cardíacas importantes o con ciertas disresias sanguíneas.

Se considera prudente substituir los anticonceptivos esteroidales por otro por lo menos seis semanas antes de llevar a cabo intervención de cirugía mayor y por igual período durante el post-operatorio inmediato. Ante la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas: calambres, dolor o edemas de las piernas, migraña o dolor de cabeza persistente y súbito comienzo de dolor en el

pecho o de disturbios visuales deberá evaluarse cuidadosamente la conveniencia de discontinuar el uso de anticonceptivos esteroidales.

Referencias:

- 1) Nilsson Amer. J. Obst. and Gynec. 104: 87-89 May . 1969.
- 2) Vessey Amer. Heart J. 77: 153-157 Feb. 1969
- 3) Markush J. Public Health 59: 418-434 March 1969.
- 4) Bol. Médico I.P.P.F. Vol 2 Abril 1970.
- 5) Reports on Population (Family Planning) Oct. 1969
- 6) Dodds Cl. Pharm and Therap. 10:147-162 March-April 1969.
- 7) Poller and Col. Brit. Med. J. 1:554-556 March 1. 1969.
- 8) Reed and Col. New. Eng. J. Med. 269: 622-624 Sept. 19. 1963.

4.- Ictericia.-

Se ha estimado en un caso por cada 10.000 usuarios, de ictericia por el uso de anticonceptivos orales. Es difícil establecer la relación entre causa y efecto entre ictericia y anticoncepción oral, ya que durante el embarazo, así como durante el tiempo de anticoncepción pueden hacer aparición ictericias que no pueden relacionarse con estas circunstancias. En todo caso, la aparición de ictericia durante el tratamiento anticonceptivo es poco frecuente.

En su aparición juega un rol importante un conjunto de factores hereditarios que explican la existencia de familias, cuyos componentes hacen ictericia con el uso de anticonceptivos. Constituye un dato anamnóstico importante el hecho de que la mayoría de las mujeres que presentan ictericia por anticonceptivos orales han sufrido

prurito o ictericia idiopática durante sus embarazos. Se ha señalado la gran semejanza que existe entre la ictericia por anticonceptivos con la ictericia del embarazo; en ambas se elevan las bilirrubinemias, las transaminasas oxalacéticas y glutámica y las fosfatasas alcalinas; en ambas predomina la colostasis y son reversibles.

Los hechos característicos de la ictericia por anticonceptivos:

- tiempo variable de comienzo, sea en el primer ciclo o en ciclos posteriores.
- primeros síntomas lo constituyen decaimiento, anorexia, náusea, prurito; seguidos de coluria e ictericia, fiebre rash, artralgias.
- como único hecho objetivo, además de la ictericia, hay leve hepatomegalia.
- exámenes complementarios revelan:
- bilirrubinemias elevadas (he visto un caso con 31 mgrs. %)
- fosfatasas alcalinas elevadas.
- transaminasas con valores entre 100 y 300.
- bromosulfaleína elevada.
- test de floculación, proteinemias y protrombina normales.
- anatómicamente se encuentra ectasia biliar controlobulliar, no inflamatoria; los cuerpos acidófilos (Councilman bodies) serían propios de las hepatitis, o por lo menos, más frecuentes en ellas.
- la suspensión de la droga provoca regresión total en un tiempo variable de semanas o meses.

La causa del daño hepático se considera siempre como una colestasis intrahepática, que puede originarse por una reacción de hipersensibilidad o por un efecto tóxico directo, siendo posible que una sustancia tóxica producida en la bilis pueda dañar la membrana canalicular. No está claro la participación que le cabe sea a los esteroides progestacionales, sea a los esteroides estrogénicos. Estos serían los responsables de la alteración de los procesos de excreción hepática, habiéndose atribuido a las características del anillo A fenólico de los estrógenos la responsabilidad en la alteración de la excreción de bromosulfaleína; mientras que los cuerpos 3-Ketógenos (progesterona, cortisona) no alteran esta función. A diferencia de ellos, los esteroides progestacionales se han demostrado capaces de alterar la función de conjugación hepática, no de la excreción.

El hecho que tanto progestágenos como estrógenos utilizados en la anticoncepción oral sean químicamente 17 alfa alquil substitutos ha sugerido que esta substitución pudiera ser la responsable del trastorno hepático. Al lado de esta teoría tóxica para explicar la ictericia, se ha postulado una teoría inmunobiológica, basada en la presencia de anticuerpos contra el citoplasma de las células ductales en la bilis, cuyo material antigénico también se encontraría en la misma bilis.

Al lado del cuadro icterico franco producido durante la anticoncepción oral, debe señalarse que es posible que existan alteraciones de los test funcionales hepáticos en "mujeres normales" que toman las drogas anticonceptivas; retención elevada de bromosulfaleína se ha encontrado entre el 10 y 40% de las usuarias, en forma transitoria, que desaparece no obstante de continuar con la administración; la elevación de fosfatas alcalinas está presente en menor proporción. Estas alteraciones no indican falla hepática.

Estos hechos le resta valor a una eventual exploración funcional preventiva de las usuarias de anticonceptivos orales, con miras a adelantarse a pesquisar la aparición de la complicación icterica durante la anticoncepción, ya que por sí solas no indican la suspensión de la terapia.

Normas generales de conducta frente al problema:

- mujeres que usan anticoncepción deben ser instruidas en el sentido de tomar precauciones y consultar al presentar prurito y síntomas gastrointestinales vagos.
- no debe darse drogas anticonceptivas a pacientes con historia de ictericia o prurito del embarazo.
- afecciones hepáticas, agudas o crónicas, congénitas o adquiridas, entre otras la cirrosis biliar primaria, contraindican el uso de anticonceptivos orales.
- cirrosis hepática Laennec y hepatitis viral, parecen no ser agravadas por los anticonceptivos orales.
- en toda mujer que presenta ictericia, debe investigarse si ha usado o no anticoncepción oral, ya que su suspensión determina rápida regresión del cuadro clínico icterico.

Referencias:

- 1) Hartley y Col. John Hopkins Med. J. 124:112-118 Feb. 1969.
- 2) Ockner y Col. New Eng. J. Med. 276: 331-334 Feb. 1967
- 3) Borell Int. J. Fert. 13:314 -320 Oct.Dic.1968