MESAS REDONDAS ACADEMICAS

EFECTOS INDESEABLES DE LOS ANTICONCEPTIVOS[1]

I

INTRODUCCION

JORGE MARTÍNEZ-MANAUTOU[2]

COMO CONSECUENCIA de la explosión demográfica mundial, la investigación en biología de la reproducción ha tenido que dar un salto gigantesco, ya que aún sin haberse precisado todo el complejo mecanismo de la ovulación, ha tratado de encontrar los métodos más adecuados para inhibirla; de unos cuantos investigadores interesados en este campo, hay ahora decenas que participan en él.

Es indiscutible que los resultados de la investigación en biología de la reproducción han sido importantes y de gran trascendencia, tanto que los métodos hormonales reguladores de la fertilidad humana descubiertos en los últimos diez años, son usados por casi 20 millones de mujeres en todo el orbe; con este número de usuarias, con el exagerado temor a las hormonas, que no son peores que cientos de medicamentos que consumen millones de seres humanos sin ningún control médico, pero razonando que son usadas por mujeres sanas, se ha desatado una tremenda controversia sobre los efectos hormonales indeseables de los esteroides anticonceptivos.

Al estudiar estos efectos no debemos considerar observaciones aisladas como hechos definitivos; si tenemos en cuenta que muchas de las reacciones adversas atribuidas a los esteroides anticonceptivos se presentan también en mujeres sin ningún tratamiento, para establecer con toda veracidad una relación etiológica se necesita una enorme cantidad de datos y muchos años de investigación, cuyos resultados no pueden, de ninguna manera, generalizarse a otras poblaciones. Ejemplo de esto es la elevada incidencia de alteraciones hepáticas con el uso de esteroides anticonceptivos en los países escandinavos y en Chile, lo cual no ha sido encontrado en otras regiones

[1] Mesa redonda presentada en la sesión ordinaria del 22 de abril de 1970.

[2] Académico numerario. Departamento de Investigación Científica. Instituto Mexicano del Seguro Social.

donde se han realizado estudios similares. El cloasma es un efecto hormonal indeseable muy frecuente en la mujer latinoamericana y muy poco frecuente en la mujer norteamericana y europea. Otro ejemplo es el estudio que presentamos en esta Academia sobre biopsias de hígado en mujeres que tomaban diversos anticonceptivos hormonales. En ese trabajo de microscopia electrónica, se encontraron con todos los tratamientos diversos grados de alteraciones mitocondriales que no aparecían en los casos testigo; si hasta ahí se hubiera llevado la investigación, las conclusiones del trabajo hubieran sido involuntariamente equivocadas. Sin embargo, al continuar el trabajo con el estudio de biopsias de mujeres en el tercer trimestre del embarazo, se encontró el mismo tipo de alteraciones mitocondriales. Aunque la interpretación de estos hallazgos no es fácil, sí pudo sacar una conclusión: tanto las hormonas sintéticas utilizadas en forma de anticonceptivos, como las hormonas naturales producidas durante el embarazo, modifican la estructura mitocondrial. La revisión y la conclusión a que se puede llegar hasta el momento sobre anticonceptivos esteroideos y función hepática, será presentada más adelante.

Un ejemplo más dramático se presenta al tratar de relacionar hormonas anticonceptivas y cáncer genital. Cita Montaño en su artículo sobre carcinoma cervicouterino en el Hospital General de México, la estadística de Maliphaut sobre la frecuencia de esta neoplasia en mujeres vírgenes (1.8%), nulíparas (4%), y multíparas (94%). Estos datos indican que cuando una mujer ha alcanzado la edad de 35 años o más, el riesgo de contraer cáncer del cérvix es el doble si es casada y sin hijos, y diez veces mayor si es multípara. Siendo la mujer multípara la que utiliza los anticonceptivos, se comprenderá claramente lo prolongado de los trabajos de investigación que se requieren para confirmar o descartar una relación de causa a efecto. Algo similar sucede con el cáncer de la mama, donde hasta la fecha se ha tratado de extrapolar al humano la relación entre hormonas y cáncer observada en algunos animales de investigación, cuando de acuerdo con Ross el carcinoma de mama representa a casi la cuarta parte de todos los tumores malignos observados en las mujeres estadounidenses, teniendo una incidencia de 69 × 100,000. Para conocer si existe alguna relación en el humano entre el uso de esteroides anticonceptivos y los carcinomas mamario y cervicouterino, tendremos que esperar los resultados del estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica en 30,000 mujeres durante un período de cinco años.

El único ejemplo que existe por el momento, en el que se ha demostrado la relación de causa a efecto con el uso de esteroides anticonceptivos, es en la llamada enfermedad tromboembólica, en la cual, después de ocho años de estudios en Inglaterra y Estados Unidos se encontró que el riesgo de trombosis es ocho veces mayor en mujeres que usan anticonceptivos hormonales. Sin embargo, es conveniente aclarar que estos estudios fueron hechos en mujeres que ingerían las combinaciones de progestágenos y estrógenos, siendo a este

último esteroide al que se le atribuyen las alteraciones vasculares, quedando hasta ahora el progestágeno libre de estos efectos nocivos.

El objeto de este simposio, organizado por la Academia Nacional de Medicina, es analizar los datos de la investigación científicamente diseñada, olvidándonos de si somos partidarios o enemigos de la terapia hormonal anticonceptiva. Es nuestro deber como profesionistas y como miembros de esta Corporación, la más antigua y la de mayor prestigio científico en el país, analizar honestamente este tema, clasificando nuestras opiniones de acuerdo con nuestra experiencia o la de los demás, la cual debe estar basada en un trabajo científico, sólido, perfectamente diseñado y analizado; o bien confesar con toda honestidad que se trata de observaciones clínicas, aisladas, meramente especulativas, que exigen una corroboración posterior.

Es el deseo de la Academia Nacional de Medicina transmitir, a través de los participantes a esta mesa redonda, los resultados de la experiencia obtenida, siguiendo las estrictas normas de la metodología científica, olvidándonos de nuestras emociones o inclinaciones al respecto de los esteroides anticonceptivos.

II

EFECTOS INDESEABLES DE LOS ESTEROIDES ANTICONCEPTIVOS SOBRE EL HIGADO

BERNARDO SEPÚLVEDA[2]

ANTES de analizar los efectos indeseables de los esteroides anticonceptivos sobre el hígado, manifestados por alteraciones reconocibles clínicamente, es conveniente revisar en forma somera los efectos biológicos que estas sustancias ejercen sobre el funcionamiento hepático, y que no se traducen por cambios patológicos identificables en la actualidad. La conveniencia de la revisión se deriva primero de que las alteraciones clínicas representan en realidad la exageración de algunos efectos biológicos; y segundo, de que fenómenos por ahora carentes de significación patológica, pueden llegar a tenerla con el uso más prolongado de estas sustancias.

I. EFECTOS BIOLÓGICOS, SIN EVIDENCIA DE LESIÓN HEPÁTICA

La relación entre los esteroides anticonceptivos y el hígado es singularmente influyen de manera importante en gran

[1] Académico numerario. Servicio de Gastroenterología. Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

estrecha. Por una parte, estas hormonas número de funciones hepáticas; y por la otra, el hígado es el órgano principal en el metabolismo de las mismas sustancias.

Los efectos biológicos de las hormonas esteroides sobre el funcionamiento hepático se manifiestan de modo diverso, unas veces con el estímulo y otras con la depresión de la actividad funcional. En la tabla 1, se enumeran simplemente las principales funciones del hígado que resultan afectadas por estas sustancias; por razones de espacio, no se intenta analizar estos diversos cambios fisiológicos.

TABLA 1

PRINCIPALES FUNCIONES DEL HIGADO QUE RESULTAN AFECTADAS POR LOS ESTEROIDES

1. Metabolismo de las proteínas.
   — Síntesis de proteínas del plasma y del hígado.
   — Síntesis de enzimas del suero y del hígado.
2. Metabolismo de ácidos nucleicos.
   — Síntesis de ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico.
3. Metabolismo de lípidos.
   — Síntesis de lipoproteínas, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos.
4. Metabolismo de hidrocarbonados.
   — Disminución de tolerancia a la glucosa.*
5. Función excretora.
   — Transformación metabólica y eliminación por la bilis de substancias endógenas y exógenas: pigmentos y ácidos biliares, hormonas esteroides, colorantes y drogas.

* En este fenómeno intervienen otros factores además de la posible alteración de las enzimas glucorreguladoras del hígado.

Es interesante hacer notar que, al final del embarazo normal, se observan cambios en el funcionamiento hepático muy semejantes a los provocados por los esteroides anticonceptivos; con toda probabilidad, tales cambios dependen de la elevada concentración de estrógenos y progestinas circulantes en ese período de la gestación.[1] Asimismo, son muy semejantes los cambios en la estructura ultramicroscópica de la célula hepática, registrados en mujeres bajo el efecto de hormonas esteroides, ya sean naturales (embarazo normal, mola hidatiforme y coriocarcinoma) o sintéticas (anticonceptivos orales). Los estudios de Martínez Manautou, González Angulo y colaboradores han confirmado que, en estas diversas circunstancias, las principales alteraciones se encuentran en las mitocondrias y son similares entre sí; por añadidura, se tiene la impresión de que las mencionadas alteraciones no tienen significado patológico.[2-3]

Al terminar esta somera revisión de los efectos biológicos, conviene mencionar que los únicos que dan lugar a manifestaciones clínicas, son los que

afectan la función excretora del hígado; tales manifestaciones se describen brevemente a continuación.

II. EFECTOS CLÍNICOS

Aun cuando en rigor las alteraciones en las llamadas pruebas de funcionamiento hepático no pueden considerarse manifestaciones clínicas, es necesario primeramente llamar la atención sobre el hecho de que algunas de esas pruebas pueden dar resultados anormales en mujeres sometidas a la administración de anticonceptivos orales (o por vía parenteral),[4] sin que este hallazgo deba interpretarse como signo de daño hepático; y sin que deba considerarse por sí mismo una indicación para suprimir los mencionados anticonceptivos.

La anormalidad más frecuentemente registrada es el aumento en la retención de bromosulfaleína, que se encuentra del 10 al 40 por ciento de los casos.[5-6] La alteración en la prueba es moderada y la cifra no excede el 16 por ciento de retención; asimismo es transitoria y desaparece al suspender el anticonceptivo.[7] Se ha demostrado que los esteroides disminuyen el transporte máximo de la bromosulfaleína por la célula hepática, de la sangre a la bilis; seguramente este defecto en la función excretora del hígado explica la retención anormal del colorante.[8]

En pequeña proporción de mujeres tratadas con esteroides anticonceptivos, puede encontrarse leve aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina[9] y de la aminopeptidasa leucínica del suero,[10] así como de otras enzimas probablemente de origen hepático.[11] Además de leves, estas alteraciones son, como las de la bromosulfaleína, transitorias; y se ha pensado que pueden explicarse por la misma disminución en la función excretora o por modificaciones en la permeabilidad de las membranas del hepatocito.[12]

Estas anormalidades en las pruebas de funcionamiento hepático son semejantes a las que se encuentran en el último trimestre del embarazo, que son asimismo transitorias, ya que desaparecen después del parto.

En cuanto a los efectos indeseables de los anticonceptivos que se manifiestan por trastornos reconocibles clínicamente, puede afirmarse que son raros, reversibles y de curso benigno. Consisten esencialmente en cuadros ictéricos, que se presentan en pacientes con defecto hereditario o adquirido para la excreción de bilirrubina y de sales biliares.[13] La rareza de estos cuadros puede estimarse por el hecho de que se han publicado hasta la fecha unos 100 casos de ictericia provocada por anticonceptivos orales en la literatura mundial; la gran mayoría de estos casos se ha registrado en los países escandinavos y en Chile,[14] lo que hace suponer una predisposición genética para el trastorno.

Se calcula que la ictericia puede presentarse en una mujer de cada 10,000 que toman anticonceptivos; probablemente la proporción es aún menor, al menos en nuestro país, a juzgar por la impresión de varios ginecoobstetras y gastroenterólogos de vasta experiencia, quienes consideran excepcional en nuestro medio la aparición de ictericia provocada por estas sustancias. En apoyo de lo anterior, puede citarse la experiencia del Servicio de Gastroenterolo-

gía del Hospital General del Centro Médico Nacional. Durante el período 1963-1969, se han internado 9 658 enfermos con padecimiento hepático en el Servicio; y sólo hemos identificado con certeza un caso de ictericia por anticonceptivos.

Como regla, el cuadro clínico es el típico de la colestasis intrahepática, es decir de la retención aislada de los elementos de la bilis, sin otros signos de alteración morfológica o funcional del hígado. El trastorno aparece generalmente desde las primeras semanas de administración de los esteroides anticonceptivos; y además de la ictericia, hay prurito intenso, anorexia y náuseas.

En los exámenes de laboratorio, aparte de la hiperbilirrubinemia, puede encontrarse elevación de la fosfatasa alcalina. No hay otros datos clínicos o de laboratorio de insuficiencia hepática y en la biopsia del hígado, sólo se encuentra estasis biliar, con signos mínimos de daño celular hepático.

El cuadro desaparece gradualmente al suspender los anticonceptivos y no queda trastorno residual del hígado; pero vuelve a presentarse si se repite la administración de esteroides.

Nuevamente, hay que insistir en la estrecha semejanza de este síndrome, con el prurito y la colestasis intrahepática recurrentes del embarazo; de hecho, la mitad de las mujeres que han presentado ictericia por anticonceptivos, tienen antecedentes de haber sufrido colestasis del embarazo;[15] y este último cuadro se ha registrado con mayor frecuencia precisamente en los países escandinavos y en Chile, donde, como ya se dijo, los casos de ictericia por anticonceptivos son más numerosos.

Aparte del síndrome de retención biliar en mujeres anictéricas, hay que tomar en cuenta la posibilidad de que los esteroides anticonceptivos exacerben un cuadro ictérico preexistente. Esto se ha observado en dos circunstancias diferentes: el síndrome de Dubin-Johnson, o hiperbilirrubinemia conjugada congénita, en que hay defecto constitucional aislado para la excreción de la bilirrubina ya transformada por el hepatocito; y las cirrosis y hepatitis crónicas, en que el trastorno de excreción de los componentes biliares se debe a insuficiencia hepatocelular o a lesiones en los conductillos biliares intrahepáticos; ejemplo de este último caso es la cirrosis biliar primaria.

Para terminar, se resume a continuación el único caso comprobado de ictericia por anticonceptivos que hemos tenido la oportunidad de estudiar en el servicio, y que es particularmente ilustrativo.

Paciente de 27 años, con antecedentes de siete embarazos, en seis de los cuales presentó ictericia y prurito intenso generalizado. Estos síntomas desaparecían unos cuantos días después de terminada la gestación, lo que ocurrió tres veces por operación cesárea y cuatro por aborto. Las pruebas de funcionamiento hepático durante cada uno de los cuadros ictéricos eran típicas de colestasis; la cifra máxima de bilirrubina directa o conjugada fue de 23 mg por ml de suero; la de fosfatasa alcalina fue de 13 unidades Bodansky. Los resultados de las demás pruebas de funcionamiento hepático fueron consistentemente normales. Al desaparecer el cuadro ictérico, terminada la gestación, bilirrubina y fosfatasa alcalina volvían a los valores normales. La colecistografía, practicada en octubre de 1965, cuando la paciente no estaba embarazada ni tenía síntoma alguno, dio resultados normales.

En agosto de 1969, después de un año de evitar la concepción por diversos medios,

período durante el cual no presentó síntoma alguno, principió a tomar píldoras anticonceptivas con mezcla de estrógeno y progestina.*

Dos días después, notó la aparición de dolor en cuadrante superior derecho del abdomen y prurito cutáneo generalizado; seis días más tarde, apareció coluria y posteriormente, ictericia e hipocolia. Todos estos síntomas fueron intensificándose y a las tres semanas de iniciado el cuadro ingresó al Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional. En la exploración física, aparte de la ictericia y huellas de rascado en el cuerpo, sólo se encontró dolor a la palpación en área hepática. La bilirrubina directa fue de 15 mg, el colesterol total de 440 mg y la fosfatasa alcalina de 11 unidades Bodansky por 100 ml de suero; la determinación de transaminasas glutamicopirúvica y glutamicooxalacética, así como de albúminas y globulinas del suero y del tiempo de protrombina, dio resultados normales. La prueba de gonadotrofinas en orina, fue negativa para embarazo en dos ocasiones.

En vista de que el cuadro ictérico persistía con gran intensidad cuatro semanas después de haber suspendido los anticonceptivos, y con el propósito de excluir la posibilidad de obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, se hizo laparotomía exploradora por el doctor Gustavo Baz Díaz Lombardo. En la exploración quirúrgica, se encontró solamente el hígado con caracteres de estasis biliar; la colangiografía transoperatoria demostró vesícula y vías biliares normales; y en la biopsia del hígado, examinada al microscopio de luz por el doctor Jesús Aguirre García, se encontró únicamente acentuada retención de bilis, moderada infiltración linfocitaria y escasos focos de necrosis hepatocelular (Figs. 1 y 2).

El estudio con microscopia electrónica, realizado por el doctor Norberto Treviño García Manzo, confirmó la presencia de los cambios propios de la colestasis en los canalículos biliares: dilatación, pérdida de microvellosidades y bilis en su interior. En los demás organillos celulares, no se encontraron alteraciones de importancia. (Figs. 3 y 4).

* Anovlar:(R) etinilestradiol 0.05 mg, y acetato de noretisterona 4 mg.

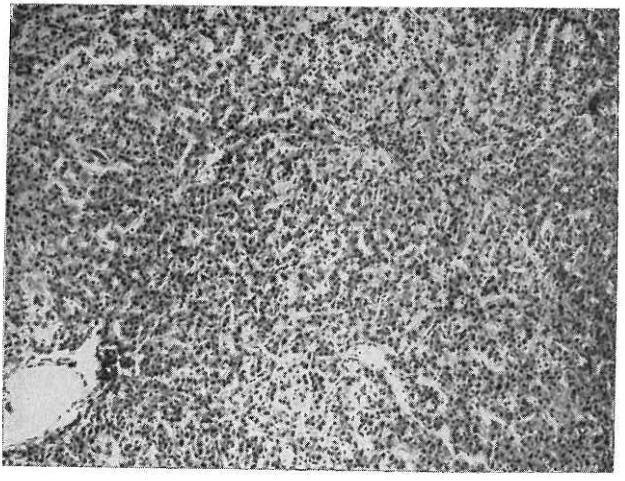

FIG. 1. La arquitectura hepática está conservada; se observan dos espacios porta y una vena centrolobulillar normales. Algunos hepatocitos están hinchados. Hematoxilina y eosina. X 40. (Cortesía del doctor Jesús Aguirre García).

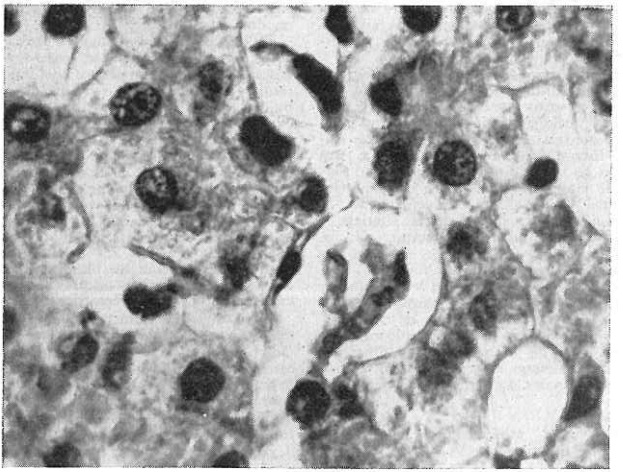

FIG. 2. Hepatocitos normales o con degeneración hidrópica y pigmento biliar en canalículos. Hematoxilina y eosina. X 400. (Cortesía del doctor Jesús Aguirre García).

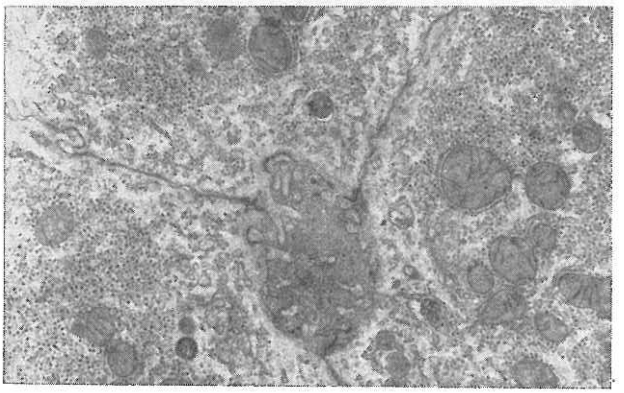

FIG. 3. En esta electromicrografía del mismo caso, se observa un canalículo biliar dilatado y con bilis en su interior. Las microvellosidades del propio canalículo se encuentran disminuidas. X 40000. (Cortesía del doctor Norberto Treviño García Manzo).

FIG. 4. Electromicrofotografía que muestra un canalículo biliar dilatado y con pérdida de sus microvellosidades. También se ve bilis en su interior. Los demás organillos celulares se encuentran normales. X 4000. (Cortesía del doctor Norberto Treviño García Manzo).

Posteriormente, la ictericia y los demás síntomas disminuyeron en forma gradual y al cabo de tres semanas, habían desaparecido por completo; asimismo, se normalizaron las pruebas de laboratorio, por lo que la enferma dejó el hospital a principios de octubre. Desde entonces, fue examinada mensualmente en la consulta externa, donde se comprobó la ausencia de síntomas y la normalidad de las pruebas funcionales hepáticas. En abril de 1970 se internó de nuevo en el hospital para someterla a prueba con acetato de clormadinona, progestina de efecto anticonceptivo. Se le administraron 500 microgramos diarios del producto, durante siete días, sin que hubiera la menor alteración clínica o de laboratorio del funcionamiento hepático. Este resultado permite suponer que las progestinas no han sido responsables del cuadro ictérico inducido por los esteroides anticonceptivos, en la paciente.

El mes próximo, se hará la prueba con el estrógeno, el cual probablemente provocará la aparición del síndrome de colestasis. Como es obvio, se tomarán todas las precauciones para ocasionar el mínimo de molestias a la enferma.*

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Los esteroides anticonceptivos sólo producen manifestaciones clínicas de origen hepático, en proporción mínima de las mujeres que los toman.

2. En la mayoría de los casos con manifestaciones clínicas, el trastorno es

* Efectivamente, después de administrarle 0.08 mg diarios de mestranol por vía oral, durante seis días consecutivos, la paciente presentó el síndrome de colestasis, con los mismos datos clínicos y de laboratorio registrados en los cuadros ictéricos que anteriormente había padecido.

benigno y desaparece al suspender los anticonceptivos; consiste en retención de los elementos de la bilis, sin otra alteración hepática. Las mujeres que lo sufren, tienen frecuentemente antecedentes de trastornos semejantes en embarazos previos. En ocasiones, los esteroides anticonceptivos exacerban ictericias preexistentes, en pacientes con disturbios funcionales u orgánicos del hígado.

3. En consecuencia, la administración de estas substancias está contraindicada en mujeres con antecedentes de prurito o colestasis intra hepática recurrente del embarazo; y asimismo, en casos de padecimientos congénitos o adquiridos del hígado, en que haya defecto de la función excretora, tal como sucede en el síndrome de Dubin Johnson y en la cirrosis biliar primaria.

4. La elevación moderada en la retención de la bromosulfaleína y en la actividad de la fosfatasa alcalina y la aminopeptidasa leucínica del suero, no deben considerarse indicación para suspender la administración de esteroides anticonceptivos; en cambio, éstos deben suspenderse si hay alza importante de transaminasas o aparición de bilirrubina directa en el suero. Obviamente, también deberán suspenderse si se presenta prurito cutáneo o ictericia.

5. A pesar del riesgo mínimo de alteración hepática que representa la administración de estas substancias en mujeres sanas, es necesario estar atentos a la posibilidad, aunque remota, de que aparezcan signos de retención biliar; y es conveniente añadir que se requieren estudios a más largo plazo, para evaluar en definitiva el efecto de los repetidos esteroides anticonceptivos sobre el hígado.

REFERENCIAS

1. Song, C. S.; Rifkind, A. B.; Gillette, P. N. y Kappas, A.: *Hormones and the liver. The effect of estrogens, progestins and pregnancy on hepatic function.* Am. J. Obst. and Gynec. *10:* 813, 1969.
2. Martínez Manautou, J.; Aznar Ramos, R.; Bautista O'Farril, J. y González Angulo, A.: *The ultrastructure of liver cells in women under steroid effect. II. Contraceptive therapy.* Acta Endoc. 1970. (En prensa).
3. González Angulo, A.; Aznar Ramos, R.; Martínez Monter, H.; Bierzwinsky, G. y Martínez Manautou, J.: *The ultrastructure of liver cells in women under steroid effect. Normal pregnancy and trophoblastic growths.* Acta Endoc. 1970. (En prensa).
4. Rodríguez Argüelles, J.: *Estudio de la función hepática en pacientes con anovulatorios de depósito.* Ginec. Obst. Méx. *27:* 107, 1970.
5. Schaffner, F.: *The effect of oral contraceptives on the liver.* JAMA *198:* 155, 1966.
6. Durazo, F. y de la Peña, C. F.: *Estudio de la función hepática en mujeres bajo terapéutica con ovulostáticos.* Presentado en la Sección de Fertilidad de la XIV Reunión Nacional de Gineco Obstetricia. 1966.
7. Ocker, R. K. y Davidson, C. S.: *Hepatic effects of oral contraceptives.* New Eng. J. Med. *276:* 331, 1967.
8. Palmer, R. H.; Gallagher, T. F. Jr.; Mueller, M. N. y Kappas, A.: *The effect of natural and synthetic estrogens on the excretion of BSP by the liver. Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids.* Salhanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press 1969, p. 19.
9. Larrson-Cohn, U.: *Oral contraceptives and liver function tests.* Brit. Med. J. *1:* 1414, 1965.
10. Wilbert, L.; Severidt, E.; Kallman, L.; Himer, T. y Creutzfeldt, E.: *Serum enzyme activity and bromosulphalein retention during use of oral contraceptives.* Germ. Med. Mth. *14:* 45, 1969.
11. Corfman, P. A. (Chairman): *Report of the task force on biological effects. Second Report on the Oral Contra-*

ceptives. Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. Food and Drug Administration. Washington, U.S. Goverment Printing Office. 169, p. 69.

12. Roman, W. y Hecker, R.: *The liver toxicity of oral contraceptives: A critical review of the literature.* Med. J. Aust. *2:* 682, 1968.
13. Arias, I. M.: *Some effects of contraceptive steroids in normal women and in patients with acquired and inheritable defects in hepatic excretory function. Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids.* Salhanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press 1969, p. 30.
14. Popper, H.: *Cholestasis.* Ann. Rev. Med. *19:* 39, 1968.
15. Kreek, M. J.: *Cholestasis of pregnancy and during ethynil estradiol administration in the human and rat. Metabolic effects on gonadal hormones and contraceptive steroids.* Salhanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press 1969, p. 40.

III

EFECTO SOBRE LA COAGULACION DE LA SANGRE. EL PROBLEMA DE LA TROMBOSIS

JAVIER PIZZUTO[1]

DESDE 1962, en que fue descrita por primera vez la posible influencia que los anticonceptivos orales (A.C.O.) podrían tener en la producción de trombosis,[1] hasta la fecha[2-5b] aún no se ha logrado aclarar con la suficiente precisión, el efecto que ejercen los anticonceptivos orales sobre la coagulación de la sangre, ni mucho menos el mecanismo que aparentemente favorecen para la producción de trombosis.

La causa de esta incertidumbre ha sido múltiple, pues a pesar de los muchos trabajos de diferente índole que se han hecho al respecto, tales como clínicos,[6-12] de laboratorio,[2-4, 13-25] y epidemiológicos,[11, 26-33] los resultados no han aclarado ese mecanismo. Además, la falta de una metodología adecuada y uniforme en todos los estudios, el número cada vez mayor de mujeres que reciben anticonceptivos, la carencia de suficientes y adecuados casos testigo y el hecho de que la aparición de trombosis ocurre después de un tiempo de tomarlos, ha hecho más difícil llegar a lograr un concepto coherente.

Sin embargo, es ya de común aceptación que la aparición de fenómenos tromboembólicos en las mujeres que toman anticonceptivos orales, exhibe una posible relación causal, en base a una serie de observaciones clínicas que lo afirman[6-12] y de algunos estudios epi-

[1] Académico numerario. Servicio de Hematología. Hospital General, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

demiológicos recientes que lo apoyan [11, 26, 28-33]

I. RELACIÓN ENTRE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y TROMBOSIS

La demostración de la aparición de fenómenos tromboembólicos de causa desconocida o idiopática en las mujeres sanas que reciben anticonceptivos, o en aquellas que los suspenden por largo tiempo y los vuelven a tomar, es indudablemente una de las bases clínicas más importantes para apoyar la existencia de una relación entre los anticonceptivos orales y la aparición de trombosis.

Igualmente lo es la demostración de que en diferentes países, las mujeres que toman anticonceptivos, en contraste con las que no los toman, desarrollan con más frecuencia fenómenos tromboembólicos,[21, 24, 26, 30-34] habitualmente representados por tromboflebitis superficiales o profundas, embolias pulmonares, trombosis cerebrales en sitios poco comunes, siendo de éstas las más frecuentes las tromboflebitis de los miembros inferiores, como se puede ver en la tabla 1.

Estas observaciones han adquirido mayor solidez con los estudios epidemiológicos realizados principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica, [5a, 11, 30-32] y en Inglaterra,[26, 28, 29, 33] ya que han podido determinar, que la morbilidad y la mortalidad de los fenómenos tromboembólicos en la mujer adulta joven, es de tres a doce veces mayor para el grupo que toma anticonceptivos que para el que no las recibe. Así, en 1967 el Royal College of General Practitioners y el Medical Research Council de Inglaterra,[26] informaron para los accidentes tromboembólicos una morbilidad de 3 a 1, a favor de las mujeres tomando A.C.O. Un año más tarde Inman y Vessey[28] encontraron una mortalidad de 1.3 por 100,000 para las mujeres de 20 a 34 años y de 3.4 por 100,000 para las de 35 años de edad.

Vessey y Doll en 1968[29] encontraron que aproximadamente una de cada 2,000 mujeres bajo acción de A.C.O.

TABLA 1

FENOMENOS TROMBOEMBOLICOS EN MUJERES ADULTAS JOVENES TOMANDO ANTICONCEPTIVOS ORALES. (Sartwel y cols.[13]) (FRECUENCIA)

— Tromboflebitis de extremidades inferiores			115	(66%)
	Superficiales	27 (15%)		
	Profundas	81 (46%)		
	No especificadas	7 (4%)		
— Tromboflebitis en otros sitios			4	(2%)
— Tromboflebitis con embolia pulmonar			19	(11%)
— Embolia pulmonar			18	(10%)
— Lesión vascular intracraneana			13	(8%)
— Lesión vascular retiniana			6	(3%)
Total			175	

se hospitalizaba cada año por fenómenos tromboembólicos de causa desconocida, en contraste con una de cada 20,000, que no los tomaban. Estos mismos autores un año más tarde[33] presentaron un segundo estudio que parece ser uno de los más significativos que se han hecho hasta ahora sobre este tema, con la observación obtenida en 19 hospitales de Londres, revisando todos los casos de tromboembolismo idiopático entre 1964 a 1967 ocurridos entre las mujeres jóvenes. Los resultados obtenidos después del estudio epidemiológico informaron un riesgo relativo para hospitalizarse por tromboembolismo de 6.3, con oscilaciones de 3.4 a 11.6. Además, la posibilidad de que este ingreso fuera por trombosis cerebral fue de aproximadamente 0.5 por cada 1,000 mujeres tomando A.C.O., contra 0.06 por 1,000 de las que no los tomaban. En las tablas 2 y 3, se pueden observar con más detalle los resultados de este estudio en donde resalta que todos los afectados que recibían A.C.O. por los diferentes fenómenos tromboembólicos analizados, eran mayores que los esperados, en contraste con el grupo que no recibía los A.C.O. que siempre fueron menores. El cálculo de estos resultados permitió conocer los diferentes riesgos de desarrollar fenómenos tromboembólicos (3 a 10 por 1) así como el de morir por ellos (5.7 a 8.3 por 1) y con ello poder concluir que los A.C.O. favorecen la producción de trombosis.

Estudios epidemiológicos semejantes fueron realizados en la Unión Norteamericana por Satwell y cols.[31] del Departamento de Epidemiología del Johns Hopkins University, en 1969, en 43 hospitales de seis ciudades norteameri-

TABLA 2

RELACION DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES Y TROMBOEMBOLISMO
ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO (Vessey y Doll.[33])

Fuente de informes	*Total de casos afectados*		*Total de casos estudiados*		*Riesgo con/sin anticonceptivos*
	Con anticonceptivos	*Sin anticonceptivos*			
	Real/(esperado)	*Real/(esperado)*	*Afectados*	*Control*	
Consulta	*Tromboflebitis superficial*				
Médico general	11/(4)	61/(68)	72	144	3.1 a 1
Consulta	*Tromboflebitis profunda y embolia pulmonar*				
Médico general	5/(2)	15/(18)	20	40	3.0 a 1
Hospitalizados	26/(5)	32/(53)	58	116	8.6 a 1
Muerte sin causa aparente	16/(4.2)	10/(21.8)	26	998	8.3 a 1
Muerte con causa probable	9/(6.8)	40/(42.2)	49	998	1.4 a 1

canas, y encontraron que 25% de los casos con tromboembolismo idiopático ocurría entre mujeres que tomaban A.C.O., dando un riesgo relativo de 4.4

TABLA 3

TROMBOSIS CEREBRAL Y ANTICONCEPTIVOS ORALES
ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO (Vessey y Doll.[33])

Fuente de informes	Mujeres afectadas		Número total estudiado de mujeres		Riesgo con/sin anticonceptivos
	Con anticonceptivos Real/(esperado)	Sin anticonceptivos Real/(esperado)	Afectados	Control	
Consulta médico general	1/(0.5)	2/(2.5)	3	6	—
Hospitalizados	5/(1.0)	4/(8.0)	9	116	10.0 a 1
Muertes sin causa aparente	5/(1.5)	5/(8.5)	10	998	5.7 a 1
Muertes con causa probable	0/(1.5)	16/(4.5)	16	998	—

veces mayor a favor de este mismo grupo. Resultados semejantes se publicaron por Siegel y Markush,[32] también del Departamento de Epidemiología del Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos de Norteamérica en 1969. Estos autores comunicaron un riesgo de mortalidad por tromboembolismo con un rango de 3 a 9 veces mayor en las mujeres con anticonceptivos; al igual que Masi y Dugdale,[30] de la Universidad de Tennessee, quienes encontraron un riesgo para desarrollar trombosis cerebral, seis veces mayor en el grupo que tomaba A.C.O. Sin embargo, cuando algunos de estos trabajos se han analizado de acuerdo a la población viviente y siguiendo un estudio estadístico,[11, 30] los resultados no han mostrado diferencias significativas entre la población que toma los A.C.O. y la que no los recibe, máxime que no se ha podido demostrar un aumento de la enfermedad tromboembólica a pesar del aumento progresivo en el uso de dichos A.C.O.[5a]

Tomando en cuenta tal vez estas observaciones y después de hacer su propia revisión, Drill y Calhoan,[27] en 1968, negaron la existencia de cualquier relación entre los A.C.O. y la aparición de trombosis, siendo en realidad los únicos autores que hasta ahora, han hecho una afirmación tan categórica. Como era de esperarse, este trabajo dio lugar a una gran correspondencia editorial en algunas revistas médicas, como el J.A.M.A., por el envío de comentarios de diversos autores, de acuerdo a sus respectivas experiencias. Igualmente motivó una nueva revisión del problema, con la que un año más tarde, en 1969, quedó totalmente aclarada y ratificada la existencia de dicha relación con los tres trabajos epidemiológicos ya mencionados, que son los de mayor significación que se han publicado hasta la fecha; es decir: el segundo informe de Vessey y Doll,[33] en Inglaterra y el de Siegel y MarKush,[32] y el de Satwell y cols.,[31] en los Estados Unidos de América.

A pesar de esta aclaración vale la pena comentar la carta que Hougie[35] de la Universidad de California, escribió a la revista J.A.M.A. antes de que

fueran publicados estos tres últimos estudios epidemiológicos, con objeto de llamar la atención en la necesidad de contar en estos estudios, con un número fiel y adecuado de grupos téstigo, ya que en realidad se les ha dado poco valor, y representan una fuente de error que puede ser importante.

Basa su comentario en que no es fácil hacer el diagnóstico histológico de tromboembolismo, sobre todo cuando hay poco interés para hacerlo.

Esto lo apoya en los trabajos de Freimar y cols.,[36] sobre la frecuencia del tromboembolismo pulmonar en el hombre, en donde refieren haber encontrado el trombo en solo 64% de una serie de 61 casos, y en el trabajo de Morrell y Dunhill,[37] quienes informaron la demostración de embolia pulmonar en el 52% de los casos de un estudio de 263 autopsias; cifra encontrada después de haber hecho un examen muy metódico y minucioso en uno de los pulmones, en contra de sólo 12%, encontrado en el otro pulmón pero examinado en la forma habitual. Es decir, que una autopsia hecha en la forma habitual puede no diagnosticar 75% de los casos con embolia pulmonar. Señala además, que desde 1961 ó 1962, a toda mujer joven que exhibe datos sugestivos de tromboembolismo y toma A.C.O., es motivo de un estudio especial; si por otra parte esta paciente llega a morir, el patólogo busca con gran detalle la presencia de tromboembolismo. De acuerdo con este estudio, dice Hougie, si la mujer muere sin historia de A.C.O., la autopsia se hará en la forma habitual y se encontrará tromboembolismo en sólo 25% de los casos. Esto obviamente falsearía los resultados, no sólo del grupo control que no toma los A.C.O. sino también del que los toma, por dar valores erróneamente altos.

II. ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE POR LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

A consecuencia de la evidencia cada vez mayor de que los A.C.O. pueden favorecer la producción de trombosis, desde 1963,[13] se iniciaron una serie de estudios sobre la coagulación de la sangre, con objeto de encontrar alguna alteración que pudiera explicar el mecanismo que se favorece para producir las trombosis en las mujeres que toman A.C.O.

Desde las primeras experiencias de Egeberg y Owren,[13] en 1963, hasta la fecha, se han publicado una gran cantidad de trabajos sobre el tema,[2-4, 13-25] algunos de ellos con resultados aparentemente contradictorios[17, 19, 23, 38-40] que han originado confusión en el conocimiento de las verdaderas alteraciones de la coagulación producidas con el uso de los A.C.O. Esto se ha debido principalmente al empleo de métodos de estudio y técnicas de laboratorio distintos, al uso de productos diversos administrados por tiempos y dosis diferentes y a la frecuencia con la que se han hecho las tomas de sangre para buscar dichas alteraciones.

Sin embargo, y a pesar de lo anterior, en la actualidad se cuenta con la suficiente información para poder afirmar que estas drogas sí tienen efecto en la coagulación de la sangre, alterando alguno o algunos de sus elementos, de

acuerdo con las dosis y tiempo de los productos usados.[13, 14, 18-20, 22, 24, 25, 34, 39, 40-44.]

Las principales alteraciones de la coagulación informadas hasta ahora, como secundarias al uso de los A.C.O., se han agrupado en 3 variedades: 1. Alteraciones en el número y en la función de las plaquetas. 2. Aumento del nivel circulante de algunos de los factores plasmáticos. 3. Aumento de la actividad fibrinolítica.

1. *Alteraciones en el número y en la función de las plaquetas*

A pesar de la gran atención que en la actualidad se les ha asignado a las plaquetas,[45] por la demostración de su importante papel en la producción y en la profilaxis de la trombosis, son en realidad pocos los estudios que se han hecho a este respecto. Esto se ha debido tal vez, a la poca alteración informada en los resultados de muchas de sus publicaciones,[24, 25, 44] ya que un buen número de ellas no ha encontrado dichas anormalidades;[19, 20, 34, 39] como son: una probable alteración en la movilidad electroforética[44] y un aumento moderado en el número,[24, 44] en la aglutinabilidad plaquetaria[25] y en la adhesividad a las superficies extrañas.[44] Sin embargo, los trabajos de Dugdale y Masi[44] en 1,000 pacientes y los de Igge y cols.[24] en 50, explican con sus resultados en 1969, estas posibles discrepancias, pues ambos trabajos refieren, que el inicio de estas alteraciones no ocurre sino hasta por lo menos tres meses después de recibir los A.C.O., para el caso de la adhesividad; y de seis meses, para el aumento en el número de las plaquetas. Además mencionan Dugdale y Masi,[44] que dicho aumento en el número de las plaquetas, que fue de alrededor del 60-70%, solo lo observaron en 69 pacientes de los 103 estudiados. Por otra parte, la mayoría de los trabajos con resultados negativos, como los de Hilden y cols.[19] y los de Nillsson y Kullander[20] en 1967, se han realizado con un número menor de enfermas o por tiempos de observación más cortos.

2. *Aumento del nivel circulante de algunos de los factores plasmáticos*

Los trabajos encaminados a estudiar la coagulación de la sangre propiamente dicha, es decir, la de los factores plasmáticos que participan en la formación del coágulo, son hasta ahora los más numerosos debido principalmente a que este sistema, dentro del complicado mecanismo de la coagulación, ha sido el más conocido y a través del cual, mediante el desarrollo del llamado síndrome de hipercoagulabilidad, también conocido como de coagulación intravascular, se ha pretendido explicar la producción de las trombosis en las mujeres que reciben anticonceptivos.[18, 21, 44, 46, 47]

Las principales alteraciones descritas en este sistema se han demostrado por el acortamiento que producen en la formación del coágulo de algunas de las pruebas de laboratorio más conocidas, como la de los tiempos de protrombina de Quick y de Owren (agregando factor V), el tiempo de tromboplastina parcial, la generación de la tromboplastina, o la generación de la tromboplastina retardada.[34, 39] Esta aceleración se debe al aumento de alguno de los fac-

tores plasmáticos de la coagulación, como el VII,[13, 18, 19, 22, 24, 25, 34, 39] el VIII[34, 41, 44] y el X[13, 18, 22, 24, 25, 44] principalmente, que son los tres factores más grave y comúnmente afectados por los A.C.O. Además, se ha demostrado que los factores VII y X son los que acortan a los tiempos de protrombina[34, 39] de Quick y de Owren y el del factor VIII o globulina antihemofílica al tiempo de tromboplastina parcial.[39] También se ha descrito, aunque más raro, aumento en la concentración de otros factores como el fibrinógeno,[24, 42, 44] la protrombina,[19, 24, 40, 44] el factor V[43] y el factor IX.[44]

El aumento de alguno de estos factores se ha observado no solo en las mujeres normales que toman los A.C.O., sino también en las anormales que tienen deficiencias congénitas.[41, 48, 49] Así, Kasper y cols.[41] (Tabla 4), estudiando a cinco portadoras obligadas de hemofilia clásica y una con enfermedad de von Willebrand, observó aumento espontáneo y progresivo del factor VIII, a medida que progresaba el embarazo. Haber[49] en 1964, (Fig. 1) estudió a una enferma con deficiencia congénita del factor X, que por la aparición de equimosis y hematuria frecuentes, obligaron al uso de transfusiones periódicas de plasma fresco. Dicha deficiencia desapareció espontáneamente cuando estuvo embarazada y después en una forma permanente, cuando se usaron A.C.O., los cuales se tuvieron que mantener en forma ininterrumpida, porque la suspensión intencional fue seguida de una nueva recaida.

Vale la pena mencionar que las alteraciones de este sistema de la coagulación requieren de tiempo para aparecer o desaparecer, una vez que el A.C.O. ha sido suspendido.[22, 42, 44] Además, en algunos casos se han observado variaciones cíclicas en los niveles de algunos de los factores, como la descrita por Igge y cols.[24] para el fibrinógeno. Igualmente se ha observado que si se usan grandes dosis de A.C.O.,[17, 43] tanto de estrógenos (± 40 mg/día), como de

TABLA 4

EFECTO DEL EMBARAZO EN MUJERES PORTADORAS DE HEMOFILIA Y CON ENFERMEDAD DE WILLEBRAND (Kasper y cols.[41])

DOSIFICACIÓN DEL FACTOR VIII (% DE LO NORMAL)

Enfermedad	*Portadoras de hemofilia*						*Von Willebrand*
Nombre de las pacientes	*H.F.*	*M.F.*[1]	*M.F.*[2]	*P.N.*	*L.M.*	*McG.*	*SP*
Antes de Embarazo	47	45	45	45	73	35	20
Primer trimestre	43	—	75	42	—	—	—
Segundo trimestre	145	—	—	96	—	—	46
Tercer trimestre	120	159	100	98	278	148	55
Trabajo de parto	—	125	102	128			44
Parto	—	98	87	90			58
Puerperio 6 a 24 horas	50	85	105	109			—
Puerperio 24 a 48 horas	108	115					74

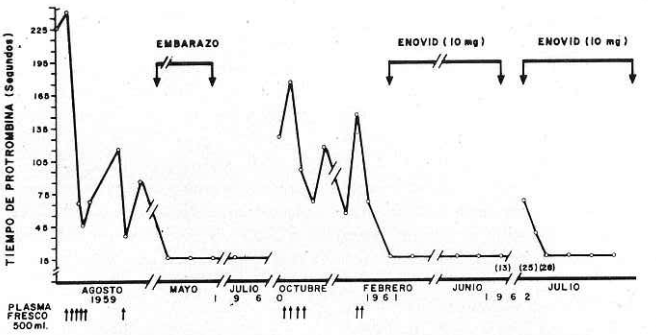

FIG. 1. Efecto del embarazo y de los anticonceptivos orales (Enovid) en una paciente con deficiencia congénita del factor X. (Tomado de Haber[49]).

progestágenos (>10 mg/día), se producen cambios distintos a los observados con las dosis habituales o aún más bajas, como ascensos de los factores V, fibrinógeno y plasminógeno para los estrógenos,[43] y VII, fibrinógeno y plasmógeno para los progestógenos,[17] que son anormalidades raramente observadas con estas hormonas. Esto ha hecho suponer a algunos autores, como Beller y Porges,[17] que el aumento de los factores de la coagulación por los A.C.O., depende más bien del tiempo y de la dosis, que del tipo del anticonceptivo empleado.

3. *Aumento de la actividad fibrinolítica*

El estudio del sistema fibrinolítico en la actualidad es motivo de gran experimentación porque representa no solo a uno de los dos principios básicos del equilibrio homeostático de la coagulación, manifestados genéricamente por la producción y por la destrucción de la fibrina, sino también porque puede constituir un posible recurso terapéutico en la profilaxis y en el tratamiento de algunos de los síndromes de hipercoagulabilidad.[50] En vista de que el desarrollo de estos conceptos es reciente, no se ha estudiado lo suficiente este problema, ya que son pocos los trabajos que se han publicado sobre el particular[14, 17-20, 24, 39, 42, 44] sobre todo si se les compara con los previos. Por otra parte, la interpretación de sus resultados posee los mismos defectos que los mencionados para los factores plasmáticos formadores del coágulo; es decir, muchos de los trabajos refieren anormalidades aparentemente contradictorias que pueden confundir su verdadera interpretación.

Los elementos más afectados en este sistema se han referido a la cantidad de plasminógeno circulante, así como al aumento o disminución de sus activado-

res o de los inhibidores de su activación. La mayoría de los autores están de acuerdo que el resultado final de los A.C.O. sobre el sistema fibrinolítico es la de aumentar su actividad lítica[18, 24, 42, 44] sobre la fibrina. Esto lo han demostrado por el acortamiento del tiempo de la lisis de la euglobulina y por el aumento de la zona de lisis de las placas de fibrina. Este aumento de actividad se ha supuesto debido principalmente, a un aumento de los activadores del plasminógeno[18, 44] que lo convierten de una euglobulina inactiva o plasminógeno a una activa o plasmina, enzima proteolíticamente activa que va a actuar directamente sobre la fibrina del coágulo para acelerar su destrucción.

En relación a las aparentes discrepancias informadas indistintamente por algunos autores sobre el aumento o disminución del plasminógeno, así como de sus activadores o de sus inhibidores, e inclusive a la presencia de una actividad fibrinolítica normal,[14, 17-20, 24, 39, 42, 44] se pueden explicar también, con los mismos argumentos mencionados previamente. Es decir, que la aparición o la desaparición de las anormalidades de este sistema, dependen principalmente de la dosis y del tiempo de administrado el A.C.O., así como de la frecuencia y del tiempo en que se tomen las muestras para analizarlas. Así, Phillips[43] de Nueva York, estudiando estas alteraciones en las mujeres que estaban recibiendo dosis muy altas de A.C.O. (Enovid(R) 10 a 20 mg/día y Premarín(R) 10 mg/día) para suprimirles la metrorragia, y mediante estudios frecuenthes y seriados observó anormalidades opuestas a las descritas o muy raramente informadas con estos productos; como son: disminución de la actividad fibrinolítica y ascenso en los niveles de plasminógeno y de fibrinógeno circulantes, así como de los inhibidores de la activación del plasminógeno. Sin embargo después de 12 días de administrada la droga, apareció aumento de la actividad fibrinolítica, y la normalización del resto de las alteraciones. Harpel,[51] de la Universidad de Cornell, en cambio, demostró experimentalmente en animales, que la liberación de los activadores del plasminógeno del endotelio de las venas y capilares del endometrio, es inhibida por las hormonas sexuales femeninas, pues como se puede ver en la tabla 5, la zona de lisis disminuyó significativamente en todos los casos en donde se agregaron estas drogas. Basándose en estas observaciones, supuso que podría ocurrir lo mismo en el hombre y que estas funciones podrían localizarse en otras regiones del endotelio vascular, además de las propias del endometrio. Sin embargo, Nillsson y Kullander,[20] estudiando en un grupo de mujeres que tomaban A.C.O. la capacidad de desarrollar fibrinolisis, mediante la producción de estasis venosa en sus extremidades superiores, no comprobó esta suposición pues observó que la respuesta era normal.

Conociendo las anormalidades producidas por los A.C.O. en general, y tratando de encontrar el producto más útil e inocuo posible para evitar sus conocidos efectos indeseables, recientemente se han empezado a experimentar únicamente a los progestágenos, ya que

TABLA 5

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA DEL LIQUIDO UTERINO EN RATAS
(Harpel.[51] 1968)

Grupo	*Día*	*Experimentos*	*Lisis de fibrina en placa mm²*	*P*
Control	0	9	213	
	21	8	201	—
	42	5	265	—
Estradiol	0	11	265	
	21	11	50	< 0.001
	42	10	93	< 0.05
Progeserona	0	9	260	
	21	8	0	< 0.001
	42	8	0	< 0.001
Enovid	0	12	278	
	21	12	37	< 0.001
	42	12	57	< 0.001

se ha sugerido que los estrógenos son los responsables de la mayoría de las alteraciones descritas.[8–10] Los pocos estudios que hay al respecto, parecen coincidir en que los progestágenos a dosis bajas no producen alteraciones de la coagulación, salvo aumento en la actividad fibrinolítica del plasma.[25, 38, 44, 52] Sin embargo, ya se ha mencionado que cuando se usan dosis altas de progesterona, sí aparecen algunas de las anormalidades descritas, como ascenso del factor VII, del plasminógeno y del fibrinógeno principalmente. La experiencia que se tiene con este producto es aún muy limitada, por lo que no permite poder precisar aún sus características.

III. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN EL EMBARAZO

Con el objeto de poder interpretar más adecuadamente el significado fisiológico de todas estas alteraciones encontradas en la coagulación de la sangre, se han analizado también los cambios que ocurren en este sistema en las mujeres que están embarazadas, ya que está demostrada su semejanza con los cambios producidos por los A.C.O.

Las alteraciones de la coagulación en el embarazo son muy semejantes a las mencionadas anteriormente para los anticonceptivos[18, 19, 34, 39, 41, 42, 44, 53–55] pero con algunas particularidades: 1) La alteración de los factores plasmáticos de la coagulación es semejante a la producida por los A.C.O., solamente hasta el segundo trimestre del embarazo, porque después el ascenso es mucho más marcado, pues los factores VII y VIII aumentan 2 o 3 veces lo normal,[34, 39] el X hasta 150 a 200%[34] y el fibrinógeno llega a ser de 400 a 700 mg.%;[34] los cambios en los factores V y IX han sido discutidos,[34, 39, 44, 54, 55] y con respecto a las plaquetas parece no haber modificaciones en el número ni en la función, excepto tal vez, en una mayor aglutinabilidad.[44] 2) En el sistema fibrinolítico

en cambio, las alteraciones son opuestas, ya que en el embarazo desaparece la actividad fibrinolítica del plasma (Fig. 2) a medida que progresa su evolución;[18, 19, 42, 44, 53, 55] esto se acompaña a su vez, de un aumento del plasminógeno,[19, 44, 55] así como de los inhibidores de su activación[19, 42] (o de la uroquinasa) y ascenso de las antiplasminas.[44, 55] 3) Unas horas después del parto parece producirse una completa normalización[53] de estas alteraciones, en contraste con la mayor lentitud al suprimir los A.C.O.[18, 42, 44]

IV. Relación entre las alteraciones de la coagulación y la trombosis

Analizando todos estos resultados, se puede aceptar que los A.C.O. tienden a imitar a las alteraciones producidas por el embarazo, pero que éstas son mucho menos pronunciadas (Tabla 6). Por otra parte, las alteraciones de la coagulación presentes en el embarazo normal, y aún las del tercer trimestre, no pueden interpretarse como verdaderas representantes de un estado de hipercoagulabilidad, ya que el embarazo normal no es un estado particularmente peligroso.[42] Aunque debe reconocerse que tiene algunas características que hacen a las mujeres más susceptibles a una serie de agresiones, como la no necesidad de la dosis preparadora de endotoxina para desarrollar el fenómeno de Shwartzman,[56] dudosamente explicado, por bloqueo de la función depuradora del retículo endotelio;[57] la mayor frecuencia de tromboembolismo en com-

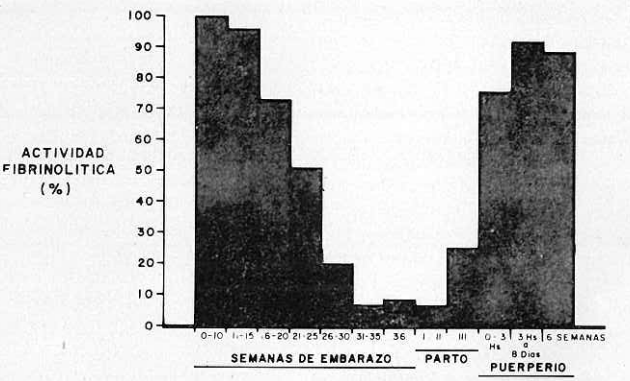

FIG. 2. Actividad fibrinolítica y embarazo normal. (Tomado de Biezenski y Moore[53]).

TABLA 6

ALTERACIONES DE LA COAGULACION POR LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS

Sistemas efectados		*Embarazo Trimestres II*	*III*	*Anticonceptivos orales*	
Factores plasmáticos	VII	↑	↑ ↑ ↑	VII	↑
	VIII	↑	↑ ↑	VIII	↑
	X	↑	↑ ↑	X	↑
	I	±	↑ ↑	I	±
Plaquetas		(?)	(?)		± ↑
Fibrinolisis		↓	↓ ↓		± ↑

paración con la mujer normal no embarazada e inclusive tomando A.C.O.;[5a, 26, 44, 52, 58] la posibilidad de complicaciones por abortos, o cesáreas. Sin embargo, no por eso deja de ser un estado totalmente fisiológico, aunque no se pueda comprender el significado de muchas de sus alteraciones.

Esta suposición está basada en varias observaciones: 1) En que la presencia de tromboembolismo durante el embarazo es relativamente poco frecuente, ya que su incidencia, de acuerdo con Villasanta,[58] varía de 0.18 a 2.9 casos por cada 1,000 partos. 2) En que esta baja incidencia unida a las alteraciones encontradas en la coagulación, y a la existencia relativamente frecuente en la mujer embarazada, de venas varicosas, de aumento de la presión en las venas ilíacas con la consecuente producción de estasis en la sangre venosa de las piernas, o de obesidad, hacen difícil aceptar que dichas alteraciones de la coagulación correspondan a un verdadero estado patológico. 3) En que la mayor parte de la tromboflebitis se han descrito en el puerperio y en las complicaciones del embarazo,[58] como la amenaza de aborto, la placenta previa, la mola hidatiforme, la ruptura precoz de las membranas, la preeclampsia. 4) En que la mayor incidencia de las tromboflebitis en el puerperio contrasten notablemente con la existencia de una coagulación normal. Lo cual contribuye, una vez más, a rechazar que las alteraciones de la coagulación observadas en el embarazo, sean por la existencia del llamado síndrome de hipercoagulabilidad.[59, 61] 5) Finalmente conociendo el aumento de los niveles circulantes de algunas hormonas como cortisol y tiroxina, sin aumento de su actividad, y de otras proteínas como la transferrina, que ocurren en el embarazo y durante el uso de A.C.O.,[5b] y considerando la no existencia de hipercoagulabilidad, se puede suponer que el ascenso de los factores plasmáticos se debe solo a un desequilibrio entre su producción y su destrucción con el resultado de aumentar sus niveles circulantes para disminuir el sangrado agudo del parto.

Con todo lo anteriormente mencionado y en vista de que las alteraciones de la coagulación producidas por los

A.C.O. son aún menos graves que las del embarazo, y además, que generalmente dichas alteraciones se acompañan de aumento de la actividad fibrinolítica, hacen muy difícil aceptar también, para el caso de los A.C.O., una relación entre estas alteraciones y la producción de trombosis. En mayor apoyo a lo anterior, Wessler y Yin[61] demostraron que lo que hace a un plasma ser más coagulante, no es tanto el aumento en la concentración de los factores de la coagulación, sino la existencia de factores activados. Esto lo deran que la hipercoagulabilidad no está en realidad relacionada con la cantidad de los factores de coagulación circulantes no activados, sino más bien, con la presencia de productos activados o de sus intermediarios, que normalmente no se encuentran circulando y que pueden ser producidos en el sistema intravascular o ser liberados por los tejidos. Cuando esto llega a ocurrir, rápidamente se desencadena un mecanismo compensador muy intenso también, que es el que evita, que por la formación de un coágulo anormal, se

TABLA 7

EFECTO TROMBOGENICO DE LA INFUSION DEL FACTOR X ACTIVADO EN UNA VENA CON ESTASIS POR COMPRESION, EN CONEJOS
(Wessler y Yin.[61])

NO ACTIVADO		*ACTIVADO*	
Infusión (Unidades)	*Trombosis (Estasis)*	*Infusión (Unidades)*	*Trombosis (Estasis)*
2.5	0	2.5	0
5.0	0	5.0	+
50.0	0	10.0	+
158.0	0	20.0	+
315.0	0	30.0	+
630.0	0	50.0	+

demuestran inyectando en la vena de un conejo a la que se le ha producido estasis por compresión, hasta 630 unidades del factor X no activado, sin lograr producir la formación de un coágulo (Tabla 7). En cambio, cuando se inyectaron cantidades tan pequeñas como 5 unidades, pero de factor X activado, resultaron absolutamente trombogénicas, pues se produjo la formación del trombo. Por tanto consi-

pierda la fluidez de la sangre. Esto se lleva a cabo a través de liberar activadores del plasminógeno de las células del endotelio vascular, para desencadenar la fibrinolisis, la cual se va a encargar de lisar dicha fibrina, y mediante sus productos líticos, frenar la hipercoagulabilidad inhibiendo a la trombina, al factor X y a las plaquetas principalmente.[59]

Es por ello que la técnica conside-

rada hasta ahora como la más demostrativa de la existencia de hipercoagulabilidad sea precisamente la de Merskey,[62] porque dosifica la cantidad de productos líticos de la fibrina circulante, que normalmente no existen y que representan una evidencia real, aunque indirecta, de una aceleración anormal en la producción de trombos de fibrina y con ello, la demostración del síndrome de hipercoagulabilidad.

Por tanto es posible que con la dosificación de los productos líticos se obtenga un nuevo enfoque, no intentado hasta ahora, para el estudio del mecanismo de producción de las trombosis favorecidas por los A.C.O., ya que va a permitir aclarar, en una forma precoz, si existe o no hipercoagulabilidad.

V. ENFERMEDAD DEL ENDOTELIO Y TROMBOSIS

Buscando mayor información para explicar el eterno debate de los A.C.O., o sea el mecanismo etiopatogénico de la trombosis; y sabiendo que los fenómenos tromboembólicos más frecuentes ocurridos en las mujeres con A.C.O. son precisamente los venosos, excepto los cerebrales que son únicamente arteriales y en lugares característicos y poco comunes,[5a, 5b] se ha pretendido explicar esta actividad a través de suponer una alteración localizada[5a, 44, 61] fundamentalmente al endotelio vascular y a las plaquetas, cuya acción conjunta fuera la iniciadora de la formación del trombo, y los factores de la coagulación sirviera tan solo para la fijación y el mejor desarrollo de dicho trombo.[61]

Aparejada con estas suposiciones, recientemente Spaet[63] del Hospital Montefioro de Nueva York, mediante la demostración de la existencia de células del endotelio en la circulación, ha pretendido explicar a la trombosis como una enfermedad del endotelio vascular, porque al despegarse sus células por la existencia de alguna lesión, dejan al descubierto a la colágena, cuyo efecto trombogénico[64] ya ha sido demostrado por favorecer la formación del trombo inicial o plaquetario y dar lugar a la producción de trombosis. Desgraciadamente no se tiene ninguna experiencia de esta suposición por la reciente descripción de la técnica y porque todos los trabajos que habían buscado alguna lesión vascular, tanto histológica, como funcional,[19, 46] habían proporcionado datos normales. Esto incluye la observación al microscopio de luz y al electrónico, del estudio hecho por Penick[46] en los vasos de una paciente histerectomizada con púrpura cíclica mensual por hipoestrogenismo, cuya púrpura desapareció al darle estrógenos y en donde la búsqueda de la lesión responsable de la púrpura no pudo encontrarse.

Sin embargo, recientemente Irey y cols.,[5] del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas en Washington, han pretendido demostrar tres tipos de lesiones vasculares como aparentemente características de los fenómenos tromboembólicos de los A.C.O., ya que las pudieron demostrar únicamente en los vasos de las mujeres tomando los A. C. O. y no en los controles. Además, por la observación de que dichas lesiones las encontraron, en los vasos trombosados y en los no trombosados, les hizo

suponer que éstas se desarrollaban antes de que el trombo se produjera. Las lesiones descritas estaban caracterizadas por cambios estructurales e histoquímicos de la íntima y de la media, así como por proliferación del endotelio y engrosamiento de la íntima, tanto de los vasos arteriales y venosos, como los de pequeño y de grande calibre. De confirmarse nuevamente estas observaciones, será sin duda uno de los mayores avances que se darán en este extraordinario campo de la investigación, ya que pueden representar el principio de lo tan afanosamente buscado, y que confirmaría en parte, las suposiciones hechas últimamente a este respecto: la de la existencia de una enfermedad del endotelio.

Es indudable que posteriormente a lo supuesto se volverían hacer nuevas preguntas; preguntas que de hecho son las que prevalecen, pero orientadas más hacia el endotelio, que hacia las trombosis. ¿Por qué aparecen estas lesiones vasculares que son las responsables de las trombosis? ¿Qué será lo que a estas mujeres las hace susceptibles? ¿Serán factores genéticos[65] como se había supuesto para la trombosis o será alguna otra enfermedad de las incluidas dentro de las llamadas tromboembólicas idiopáticas raras,[66] que estuviera siendo enmascaradas por los anovulatorios? Estas y otras muchas preguntas se podrán seguir planteando, mientras no se tenga un conocimiento más completo acerca de los A.C.O., que permita conocer con más precisión, no tanto las manifestaciones de sus efectos, sino más bien, el mecanismo o los mecanismos que utiliza para producirlos.

VI. RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Con la experiencia clínica obtenida hasta ahora y por los estudios epidemiológicos más recientes realizados en diferentes países, se puede considerar como indudable, la existencia de una relación entre la producción de trombosis y el uso de anticonceptivos orales.
2. Se ha determinado que las principales alteraciones de la coagulación producidas por los anticonceptivos orales, son el aumento de algunos de los factores plasmáticos como el VII, VIII y X principalmente, así como el aumento de la actividad fibrinolítica del plasma, y en algunos casos, del número y de la función de las plaquetas.
3. Se ha demostrado que algunas de estas alteraciones pueden variar de acuerdo con la dosis y con el tiempo de administración de los anticonceptivos. Es posible que la progesterona produzca menos alteraciones, pero se requiere de mayor información.
4. Las alteraciones de la coagulación producidas por los anticonceptivos orales son muy semejantes a las observadas en el embarazo, pero en menor intensidad y con la diferencia característica de tener una actividad fibrinolítica aumentada, en contraste con la del embarazo que está disminuida o inhibida.
5. La interpretación de las alteraciones de la coagulación producidas por las hormonas sexuales femeninas no permite considerarlas como

verdaderas manifestaciones de hipercoagulabilidad. Por tanto, no son suficientemente útiles para explicar el mecanismo de producción de las trombosis en las mujeres tomando anticonceptivos. Se discute la posibilidad de un desequilibrio entre la producción y la destrucción de los factores de la coagulación para aumentar su nivel circulante y posiblemente, disminuir el sangrado agudo del parto.

6. La reciente descripción de lesiones vasculares probablemente características del tromboembolismo por anticonceptivos, hace más significativa la suposición de que existe una enfermedad del endotelio vascular como responsable.

7. Se sugieren algunas investigaciones futuras, como la dosificación de los productos líticos de la fibrina y la búsqueda de células del endotelio que podrían ser útiles para aclarar la verdadera existencia de hipercoagulabilidad y/o la de enfermedad del endotelio. Además, intensificar el estudio clínico y experimental y estandarizar su metodología, ya que esto ha sido uno de los principales obstáculos para interpretar adecuadamente las diferentes alteraciones producidas por los anticonceptivos orales, y por tanto la de encontrar la correcta explicación a la producción de trombosis.

8. Finalmente, conviene recalcar la opinión de Sartwell: "Hasta ahora no hay suficientes datos para modificar las recomendaciones del uso de los anticonceptivos orales".

REFERENCIAS

1. Lorentz, I. T.: *Parietal lesion and Enovid.* Brit. Med. J. *2:* 1191, 1962.
2. Astrup, T. y Wright, I. S.: *Blood coagulation, trombosis and female hormone.* En: J. F. Mitchell Foundation Symposium. Washington, 1968.
3. Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. Food and Drug Arministration: *Second Report on the oral contraceptives.* U.S. Government Printing Office. Washington, 1969.
4. Salhanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L.: *Metabolic effect of gonadal hormones and contraceptive steroids.* New York, Plenum Press, 1969.
5. Irey, N. S.; Manion, W. C. y Taylor, H. B.: *Vascular lesions in women taking oral contraceptives.* Arch. Path. *89:* 1, 1970.

5a. Masi, A. T. y Dugdale, M.: *Cerebrovascular diseases associated with the use of oral contraceptives. A review of the English-language literature.* Ann. Int. Med. *72:* 111, 1970.

5b. Elgec, N. J.: *Medical aspects of oral contraceptives.* Ann. Int. Med. *72:* 409, 1970.

6. Ask-Upmark, E.: *Thromboembolism and oral contraceptives: post or propter.* Acta Med. Scand. *179:* 463, 1963.
7. Chambers, J. S. W. y Goodbody, R. A.: *Portal phlebothrombosis in the puerperium: A report of three cases.* Brit. Med. J. *2:* 1104, 1963.
8. Stamler, J.; Pick, R.; Katz, L. N.; Pick, A.; Kaplan, B. M.; Berkson, D. M. y Centrury, D.: *Effectiveness of estrogens for therapy of myocardial infarction in middle-age men.* J.A.M.A. *183:* 632, 1963.
9. Daniel, D. G.; Campbell, H. y Turnbull. A. C.: *Puerperal thomboembolism and suppression of lactation.* Lancet *2:* 287, 1967.
10. Tindall, V. R.: *Factors influencing puerperal thromboembolism.* J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. *75:* 1324, 1968.

10a. Kilpatrick, Z. M.; Silverman, J. F.; Betancourt, E.; Farman, J. y Lawson, J. P.: *Vascular occlusion of the colon and oral contraceptives. Possible relation.* New Eng. J. Med. *277:* 438, 1968.

11. Heyman, A.; Arons, M.; Quinn, E. y Camplong, L.: *The role of oral contraceptive agents in cerebral arterial occlusion.* Neurology *19:* 519, 1969.
12. Brindle, M. J. y Henderson, I. N.:

Vascular occlusion of the colon associated with oral contraception. (Carta al editor). Canad. Med. Ass. J. *100:* 681, 1969.

13. Egeberg, O. y Owren, P. A.: *Oral contraception and blood coagulability.* Brit. Med. J. *1:* 220, 1963.
14. Pilgeram, L. O.; Amundson, B. A. y Lofgren, P. E.: *Evidence of steroid control of the metabolism of profibrinilysis.* Thrombos. Diath. Haemorrh. *11:* 94, 1964.
15. Donayre, J. y Pincus, G.: *Effects of Enovid on blood clotting factors.* Metabolism *14:* 418, 1965.
16. Hougie, C.; Rutherford, R. N.; Banks, A. L. y Coburn, W. A.: *Effect of a progestin-estrogen oral contraceptive on blood clotting factors.* Metabolism *14:* 411, 1965.
17. Beller, F. K. y Porges, R. F.: *Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during cyclic and continuous application of progestional agents.* Am. J. Obstet. Gynec. *97:* 448, 1967.
18. Brakman, P.; Albrechtsen, O. K. y Astrup, T.: *Blood coagulation, fibrinolysis and contraceptives hormones.* J.A.M.A. *199:* 105, 1967.
19. Hilden, M.; Amris, C. J. y Strup, J.: *The haemostatic mechanism in oral contraception.* J. Acta Obst. Gynec. Scand. *46:* 562, 1967.
20. Nillsson, I. M. y Kullander, S.: *Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens.* Acta Obst. Gynec. Scand. *46:* 286, 1967.
21. Bailo, V. y Finzi, C.: *L'emocoagulazione durante il trattamento con contraccettivi oralli.* Minerva Gynec. *20:* 1879, 1968.
22. Poller, L.; Tabiowo, A. y Thomson, J. M.: *Effects of low-dose oral contraceptives on blood coagulation.* Brit. Med. J. *3:* 218, 1968.
23. Sobrero, A.; Fenich, R. L. y Singher, H. O.: *Effects of a progestin-estrogen preparation on blood coagulation.* J.A.M.A. *185:* 136, 1963.
24. Igge, I.; Brody, S.; Korsan-Bengtsen, K. y Nilsson, L.: *Changes in blood coagulation and fibrinolysis in women receiving oral contraceptives. Comparison between treated and untreated women in a longitudinal study.* Am. J. Obstet. & Gynec. *104:* 87, 1969.
25. Poller, L.; Thomson, J. M.; Tabiowo, A. y Priest, C. M.: *Progesterone, oral contraception and blood coagulation.* Brit. Med. J. *1:* 554, 1969.
26. Royal College of General Practitioners: *Oral contraception and thromboembolic disease.* J. Coll. Gen. Pract. *13:* 267, 1967.
27. Drill, V. A. y Calhoun, D. W.: *Oral contraceptives and thromboembolic disease.* J.A.M.A. *206:* 77, 1968.
28. Inman, V. H. W. y Vessey, M. P.: *Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age.* Brit. Med. J. *2:* 193, 1968.
29. Vessey, M. P. y Doll, R.: *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease.* Brit. Med. J. *2:* 199, 1968.
30. Masi, A. T. y Dugdale, M.: *Cerebrovascular diseases associated with the use of oral contraceptives: A review of the literature.* En: *Second Report of the Oral Contraceptives.* Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. Food and Drug Administration. Washington, U.S. Government Printing Office. 1969.
31. Sartwell, P. E.; Masi, A. T.; Arthes, F. G.; Greene, G. R. y Smith, H. E.: *Thromboembolism and oral contraceptives: An epidemiologic case-control study.* Am. J. Epid. *90:* 365, 1969.
32. Siegel, D. G. y MarKush, R. E.: *Oral contraceptives and relative risk of death from venous and pulmonary thromboembolism in the United States.* Am. J. Epid. *90:* 11, 1969.
33. Vessey, M. P. y Doll, R.: *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report.* Brit. Med. J. *2:* 651, 1969.
34. Owren, P. A.: *Blood coagulation, thrombosis and contraceptive hormones.* En: *Blood coagulation thrombosis, and female hormones.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 11.
35. Hougie, C.: *Thromboembolic disorders and oral contraceptives.* (Carta al editor). J.A.M.A. *208:* 865, 1969.
36. Freiman, D. G.; Suyemoto, J. y Wessler, S.: *Frequency of pulmonary thromboembolism in man.* New Eng. J. Med. *272:* 1278, 1965.
37. Morrell, M. T. y Dunhill, M. S.: *The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population.* Brit. J. Surg. *55:* 347, 1968.
38. Acevedo y Pérez-Salazar, L.; García, G. G. y Oviedo Rodríguez, A.: *Pruebas de coagulación sanguínea durante el empleo de la microdosis continua de*

acetato de clormadinona. Ginec. Obst. Méx. *25:* 211, 1969.

39. Owen, C. A.; Thompson, J. H.; Bowie, E. J. W.; Didisheim, P. y Spittell Jr., A.: *Coagulation studies during pregnancy and hormone treatment.* En: *Blood coagulation thrombosis and female hormone.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 24.
40. Sise, H.: *Anovulatory hormones and blood coagulation.* En: *Blood coagulation, thrombosis and female hormone.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 19.
41. Kasper, C. K.; Hoag, M. S.; Aggeler, P. M. y Stone, S.: *Blood clotting factor in pregnancy: Factor VIII concentration in normal and A H.F-deficient women.* Obst. Gynec. *24:* 242, 1964.
42. Brakman, P.: *Fibrinolysis, in blood during pregnancy and hormone treatment.* En: *Blood coagulation, thrombosis and female hormone.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 27.
43. Phillips, L. L.: *Fibrinolysis and thrombosis during pregnancy and hormone treatment.* En: *Blood coagulation, thrombosis and female hormone.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 33.
44. Dugdale, M. y Masi, T.: *Effects of the oral contraceptives on blood clotting.* En: *Second report on the oral contraceptives.* Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology, Food and Drug Administration. Washington, U.S. Government Printing Office. 1969.
45. Brinkhous, K. M.; Wright, I. S.; Soulier, J. P.; Roberts, H. R. y Hinnom, E.: *Platelets: their role in hemostasis and thrombosis.* En: International Committee on Haemostasis and Thrombosis. Chapel Hill, North Carolina, U.S.A., 1966.
46. Penick, G. D.: *Hormones, hemostasis and hypercoagulability.* En: *Blood coagulation, thrombosis and female hormone.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968, p. 38.
47. Fumarola, D. y Giordano, D.: *Studio sperimentale sul comportamento del processo emocoagulativo in corso di trattamento con l'associazione progestativo estrogenica.* Haematologica *52:* 93, 1967.
48. Schiffman, S. y Rapaport, S. I.: *Increased factor VIII levels suspected carriers of hemofilia A taking contraceptives by mouth.* New Eng. J. Med. *275:* 599, 1966.
49. Haber, S.: *Norethynodrel in the treatment of factor X deficiency.* Arch. Int. Med. *114:* 89, 1964.
50. Soulier, J. P. y Prou-Wartelle, O.: *Effects de l'injection de staphylocoagulase chez le lapin. Essais de prévention du syndrome de défibrination.* Nouv. Rev. Fr. D'Hemat. *7:* 779, 1967.
51. Harpel, P. C.: *Effects of female sex hormones on uterine fluid fibrinolytic and acid phosphatase activity.* En: *Blood coagulation, thrombosis and female hormone.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 42.
52. Editorial: *Oral contraceptives and thromboembolism.* Brit. Med. J. *1:* 187, 1968.
53. Biezenski, J. J. y Moore, H. C.: *Fibrinolysis in normal pregnancy.* J. Clin. Path. *11:* 306, 1958.
54. Todd, M. E.; Thompson, Jr. J. H.; Bowie, E. J. W. y Owen, C. A.: *Changes in blood coagulation during pregnancy.* Mayo Clin. Proc. *40:* 370, 1965.
55. Nillsson, I. M. y Kullander, S.: *Coagulation and fibrinolytic studies during pregnancy.* Acta. Obst. Gynec. Scand. *46:* 273, 1967.
56. Brakman, P.: *Effect of contraceptive hormone preparations on plasma fibrinolytic activity.* En: *Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptive steroids.* Salhanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press, 1969. p. 619.
57. McKay, D. G.; Margaretten, W. y Rothenberg, J.: *Blockade of the reticuloendothelial system induced by dietary lipids.* Arch. Path. *13:* 54, 1964.
58. Villasanta, U.: *Thrombosis in pregnaucy.* En: *Blood coagulation, thrombosis and female hormones.* J. F. Mitchell Foundation Symposium. Astrup, T. y Wright, I. S. (Eds.) Washington, 1968. p. 46.
59. Fletcher, A. P. y Alkjaersig, N.: *Thromboembolism and contraceptive medication: Incidence and mechanism.* En: *Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptives steroids.* Sal-

hanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1969. p. 539.
60. Coopland, A.; Fletcher, A. P. y Alkjaersig, N.: *Reduction of plasma factor XIII (fibrin stabilizing factor) concentration during pregnancy.* J. Lab. Clin. Med. (En prensa).
61. Wessler, S. y Yin, E. T.: *Hypercoagulability.* En: *Metabolic effects of gonadal hormones and contraceptives steroids.* Salhanick, H. A.; Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press, 1969. p. 586.
62. Merskey, C.; Kleiner, G. J. y Johnson, A. J.: *Quantitative estimation of split products of fibrinogen of human serum, relation to diagnosis and treatment.* Blood *28:* 1, 1966.
63. Spaet, T. H.: *Thrombosis, a disease of endothelium.* En: Meeting of Subcommittee on Hemostasis and Thrombosis. American Society of Hematology. Twelfth Annual meeting. Cleveland, 1969.
64. Hovig, T. y Holmsen, H.: *Release of a platelet-aggregating substance (adenosine diphosphate) from rabbit blood platelets induced by saline "extract" of tendons.* Thrombos. Diathes. Haemorrh. *9:* 264. 1963.
65. Jick, H.: *Thromboembolic disease and ABO blood type: A cooperative study.* Lancet *1:* 539, 1969.
66. Levine, J. y Swanson, P. D.: *Non-atherosclerotic causes of stroke.* Ann. Int. Med. *70:* 807, 1969.

IV

EL PROBLEMA DEL EFECTO CARCINOGENICO POTENCIAL DE LOS ESTEROIDES ANTICONCEPTIVOS

ROY HERTZ[1]

POCO DESPUÉS de la demostración del efecto progestacional de ciertos derivados esteroides administrados por vía oral[1, 2] se hizo patente el mérito indiscutible de Pincus y sus colaboradores, Celso García y John Rock, para usar, con fines anticonceptivos, esteroides activos por vía oral.[3, 4] Sin embargo, desde un principio, se aceptó que ésta, como toda medicación nueva, implicaba cierto grado de peligros entre los cuales se encontraba la posibilidad de que el uso prolongado del componente estrogénico de estas nuevas mezclas de estrógenos progestágenos aumentara la frecuencia del cáncer, en especial de la mama y del útero. Así, Pincus y colaboradores incorporaron en sus estudios el análisis de este riesgo y la Sociedad Americana del Cáncer apoyó tales investigaciones, realizadas bajo la dirección del propio Pincus aportando al efecto, de 1961 a 1967, la cantidad de 594 mil dólares.

En un principio, se encontraron datos de un efecto favorable de los anticonceptivos orales en las fases precoces del proceso canceroso del cérvix uterino.[5] Más tarde, se reconoció que no había respuestas de importancia a di-

[1] The Population Council, Rockefeller University. New York.

chos medicamentos en las fases iniciales del cáncer cérvico-uterino.[6] Por desgracia, estas investigaciones iniciales carecieron del enfoque y la base epidemiológica rigurosas indispensables para aportar respuestas definitivas ante este tipo de problemas.

No obstante, el problema demográfico era de gran magnitud y urgencia y se aplicaron presiones industriales que condujeron a un empleo festinado de estos poderosos fármacos. Tales influencias permitieron el apoyo rápido y benévolo hacia la "píldora" por parte no sólo de las agencias encargadas de la vigilancia de su empleo sino también de grupos responsables dedicados al problema del control de la natalidad. Se creó así un entusiasmo prácticamente mundial hacia la "píldora" que hasta el momento ha impedido establecer de manera objetiva, imparcial y completa sus ventajas e inconvenientes.

Es de interés señalar que poco antes de que la Administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos acepta la píldora dicho cuerpo había persuadido a un alto funcionario, Arthur Fleming, para que ordenara a todos los productores avícolas a supresión de estrógenos para la engorda de pollos. Esta orden era congruente con la enmienda Delaney al Acta de Alimentos y Cosméticos Puros que prohíbe el empleo de cualquier sustancia en los alimentos que produzca cáncer en animales, lo que, incidentalmente, constituyó la base legal para la reciente exclusión de los ciclamatos en los alimentos. De modo paradójico, la Administración de Drogas y Alimentos aprobó poco después la píldora para su empleo diario por vía oral aun cuando una píldora contiene 100,000 veces más estrógenos que un pollo de asador alimentado con la hormona. Esta diferencia se justificó aduciendo que la píldora sería prescrita por un médico y no era suministrada de modo subrepticio al consumidor en alimentos en los que no se hacía la menor indicación de su contenido.

Esta prohibición oficial de los estrógenos tiene gran relevancia sobre el tema que ahora tratamos puesto que la decisión de Fleming se basó en un número aplastante de pruebas y de estudios experimentales en animales que demostraron la carcinogenicidad de los estrógenos en ratones, ratas, conejos, hamsters y perros. Los estrógenos producen tumores en la mama, el útero, los riñones, los ovarios, los testículos la glándula pituitaria y la médula ósea.[7, 8] Un trabajo reciente de Dunn, del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, demostró que una de las mezclas comerciales de uso común produjo con gran frecuencia cáncer del cérvix en ratones que recibieron por vía oral dicho producto.[9]

También debe señalarse que todas las sustancias químicas que producen tumores en el hombre, como los colorantes de anilina, el arsénico, el alquitrán, y el torio, también producen tumores en los animales de experimentación y con gran frecuencia incluso en la misma localización.[10] Por ejemplo, los colorantes de anilina que provocan tumores de la vejiga en los obreros de la industria de colorantes también producen tumores vesicales en los perros.[11] Por lo tanto, es razonable considerar

que las mujeres podrían compartir con los animales la posible respuesta carcinogénica que muestran éstos a la medicación que contiene estrógenos. Tal efecto, en las mujeres, aparecería de modo especial después de la exposición prolongada durante todo el período reproductivo.

Al aceptar esta posibilidad, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, bajo la sugerencia de su Comité de Asesoría en Obstetricia y Ginecología obliga a los productores que ensayen o vendan un anticonceptivo oral a manifestar sus pruebas para determinar los efectos a largo plazo de tales mezclas y sus ingredientes respectivos en perros y monos cuando menos por un período de siete años. Al momente, tres de tales preparados, etinerona, neonovum y clormadinona, previamente ensayados en mujeres en pruebas clínicas, han sido retirados del terreno del estudio a causa de que han provocado tumores mamarios en perras. El componente estrogénico de dos de esos productos es idéntico al que contiene la mayor parte de las preparaciones a base de las combinaciones comunes del mercado y el compuesto progestacional está estrechamente relacionado con los progestágenos de las formas comerciales de amplia venta. El empleo clínico y las pruebas de ensayo concomitantes prosiguen, suponiendo que a causa de la vida más corta de los perros y de los monos, los tumores pueden reconocerse mucho más precozmente en los animales de prueba que en las mujeres. El desenlace final de esta carrera entre los perros, los monos y las mujeres, aun siendo un testigo muy bien informado, sólo puede ser motivo de gran preocupación y temor.

Más aún, las sustancias químicas que producen cáncer en los seres humanos requieren cerca de una década para manifestar de modo completo su potencialidad carcinogénica. Este período de latencia a menudo se presenta después de la suspensión total de la exposición inicial a la sustancia carcinogénica.[10] Por lo tanto, cualquier investigación enfocada a determinar el potencial carcinogénico de una sustancia dada en los seres humanos no puede dar resultados satisfactorios antes de diez años de observación de los casos.

Volviendo ahora a las observaciones clínicas más directas en relación con el papel de los estrógenos en ciertos cánceres femeninos, es importante enfocar la atención al cáncer de la mama y del útero en vista de las conocidas dependencias hormonales de estos dos tipos de tumor.

Desde 1896 se sabe que las mujeres jóvenes con cáncer de la mama mejoran si se les extirpan los ovarios, en cerca de la mitad de los casos.[11] De la misma manera, las mujeres que sufren ovariectomía antes de los 40 años de edad muestran una incidencia menor de cáncer mamario.[12] Se acepta que estos efectos se deben al descenso de la producción de estrógenos de origen ovárico, ya que la administración de estrógenos a dichas mujeres se acompaña de signos de una exacerbación del padecimiento en la mayoría de los casos.[13-15] De modo paradójico, algunas mujeres jóvenes y cerca de la mitad de las mujeres de mayor edad, postmeno-

páusicas, con cáncer de la mama, pueden mostrar mejoría después de que se les administran estrógenos.[15, 16]

En vista de estos efectos contradictorios de la ovariectomía y de los estrógenos en las mujeres jóvenes, se ha convertido una práctica aceptada universalmente la de no dar estrógenos a mujeres jóvenes con cáncer mamario bien identificado. Más aún, se sabe que el cáncer mamario puede existir en algunos casos años antes de que se le reconozca clínicamente.[17] Sin embargo, como una mujer de cada 20 en algún momento de su vida desarrollará un cáncer mamario, es obvio que al usar la píldora estamos exponiendo, cuando menos a esta parte de la población femenina al estímulo que pueda provocarle la aparición de un cáncer mamario preexistente. Por el momento, no sabemos cuál pueda ser el efecto de estas sustancias sobre el cáncer mamario en la fase de desarrollo o preclínica de la enfermedad.

Es bien sabido que las mujeres que han tenido hijos, tienen menos cánceres mamarios que las que no los han tenido. La alimentación al pecho también coincide con una menor frecuencia de cáncer mamario, aun cuando no sea de la magnitud observada para el caso del embarazo.[18] Como los estrógenos aumentan considerablemente durante el embarazo, existen opiniones en el sentido de que los estrógenos podrían inclusive proteger a las mujeres contra el desarrollo del cáncer de la mama. Otros autores señalaban que como la píldora produce algunos de los efectos hormonales del embarazo estas sustancias podrían proteger también contra la aparición del cáncer mamario. Sin embargo, estos son conceptos demasiado simplistas de la complejidad hormonal del embarazo y de la lactancia que comprenden numerosos efectos adicionales de origen ovárico, placentario, fetal e hipofisario. Estos factores agregados no se presentan en general entre las mujeres que consumen la píldora pero de cualquier modo pueden tener gran importancia en la reducción de la frecuencia del cáncer de la mama en las mujeres en su época sexual activa.

Al valorar cualquier posible efecto de la píldora en el cáncer mamario debe tenerse en cuenta que el efecto protector del embarazo es más notorio en las mujeres que han tenido su primer embarazo antes de cumplir los 20 años de edad.[19] Por lo tanto, las mujeres que retrasen su primer embarazo, por cualquier procedimiento, correrán un riesgo mayor de padecer cáncer mamario. El efecto inherente a tal retraso para procrear hijos debe tomarse en cuenta al comparar los riesgos del cáncer mamario entre las personas que toman la píldora que entre las mujeres que utilizan otros anticonceptivos o que no recurren a ningún sistema de anticoncepción.

Cerca de la mitad de los casos de cáncer mamario se reconocen clínicamente, en su principio, entre mujeres que han pasado la menopausia. Este hecho ha causado la idea, entre algunos médicos, de que al tener tales mujeres niveles estrogénicos muy bajos en ese momento de su vida, lo más posible es que dicho factor hormonal no desempeñe ningún papel importante

en el desarrollo del cáncer de la mama.[20] Esta suposición no intervendría en el concepto de que el proceso patológico muestra una fase de desarrollo muy prolongada, la cual, además, es alterada durante toda la vida, por sucesos iniciales, como son los embarazos previos.

El cáncer mamario ocurre con mayor frecuencia entre las mujeres europeas y norteamericanas que entre las japonesas y otras mujeres africanas o asiáticas.[21] Existe, asimismo, un mayor riesgo de cáncer mamario entre las hijas y las hermanas de mujeres que han padecido dicho afección.[22] Estas observaciones sugieren que pueden entrar en juego factores genéticos que influyeran sobre los efectos definitivos de los anticonceptivos orales en las mujeres. Como es bien sabido que algunas razas genéticas de animales son más susceptibles a los efectos carcinogenéticos de los estrógenos que otras, sería ingenuo esperar que una población de mujeres genéticamente heterogénea pudiera responder de la misma manera. Es obvio que algunas determinantes genéticas para los grupos sanguíneos específicos pueden proteger o, por el contrario, predisponer, a las mujeres bajo medicación anticonceptiva oral, a la aparición de reacciones tromboembólicas.[23] La distinta susceptibilidad de las mujeres de diversos grupos étnicos o familiares para contraer cáncer mamario sugiere la conveniencia de no esperar tales uniformidades en las respuestas.

Las mujeres que empiezan a tomar la píldora se quejan a menudo de sensación de plenitud y dolorimiento en los pechos. En la mayoría de los casos estos síntomas desaparecen al continuar su empleo, pero en ciertas mujeres los datos persisten e inclusive se pueden acompañar de aumento real del tamaño de las mamas. Estos fenómenos indican que ocurre cierto tipo de reacción tisular; sin embargo, no es práctico el estudio minucioso de este fenómeno por medio del análisis microscópico, excepto en pacientes en quienes deben practicarse biopsias mamarias por otras razones, mientras están bajo el medicamento. En tales casos, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, requiere de los médicos tratantes que anoten con todo cuidado el que dichas muestras provienen de personas que están tomando la medicación anticonceptiva. Esto es de importancia porque ayuda al patólogo a interpretar desviaciones discretas de lo normal frecuentemente reconocidas en dichas biopsias. Algunos autores han descrito casos con cambios estructurales más notorios que no tienen naturaleza maligna pero que no se han descrito entre mujeres no consumidoras de la píldora.[24] Estas observaciones son aún muy limitadas para tratar de establecer alguna asociación definida entre ellas y el empleo de anticonceptivos orales. Sin embargo, estas alteraciones tisulares requieren estudios y análisis más detallados y profundos, antes de desecharlas como importantes.

Consideremos, ahora, el papel de los factores hormonales en la génesis del cáncer del cuello o del cuerpo del útero, es decir los tipos cérvico-uterino y del endometrio, respectivamente. El primero es accesible al examen pélvico y en sus primeras fases de desarrollo

puede reconocerse con facilidad por medio del examen microscópico del exudado vaginal, o estudio de Papanicolaou. Este examen debe ir seguido de la confirmación por medio del examen histopatológico del tejido tomado del cuello uterino. Los cambios iniciales pueden adoptar la forma de las llamadas displasias que en muchas ocasiones llegan a transformarse en cánceres verdaderos. Los estudios más recientes indican que el desarrollo de un cáncer en sus comienzos tarda en general cerca de 4 años, oscilando entre 1 y 7 años, según el grado de alteraciones observadas en los primeros frotis.

Como ya se mencionó atrás, los primeros informes de Pincus y García sugirieron un efecto benéfico de la píldora sobre las alteraciones iniciales de tipo canceroso en el cuello uterino. Sin embargo, sus observaciones ulteriores, más amplias, hechas con Rocamora, determinaron que no era posible identificar ninguna alteración importante entre las mujeres que consumían la píldora. Por desgracia, el pequeño número de mujeres estudiadas y lo corto del período de observación privó de todo crédito a estas investigaciones.

Wied[25] tampoco encontró cambios de importancia después de períodos de uno a dos años de empleo de la píldora. Más recientemente, Melamed y colaboradores[26] del Hospital Memorial de Nueva York encontraron "una diferencia discreta pero estadísticamente significativa entre las mujeres que emplean diafragma y las que usan esteroides anticonceptivos". A causa de la multiplicidad de factores sociales y económicos que pueden influir sobre la frecuencia del cáncer cérvico-uterino, los mismos autores concluyeron que "no es posible establecer una razón para dicha diferencia, basados en los datos que se estudiaron". De la misma manera, la Administración de Drogas y Alimentos, en su segundo informe sobre la píldora,[27] estableció que "estos hallazgos no demuestran que los anticonceptivos orales tengan algún efecto carcinogénico" pero sirvieron para poner énfasis en "la necesidad de hacer investigaciones urgentes en este campo".

Los datos clínicos señalados, junto con las alteraciones del epitelio cervical observadas en mujeres bajo medicación anticonceptiva por vía oral, permiten concluir que el tejido uterino se modifica a consecuencia del estímulo hormonal. Por el momento, no puede establecerse el significado pronóstico de estas modificaciones. Por estas razones, la Administración de Drogas y Alimentos ha recomendado en sus folletos que las mujeres sostenidas con la píldora deben someterse periódicamente a examen de frotis vaginales por el método de Papanicolaou. Ya se mencionó antes el requisito impuesto por dicho cuerpo administrativo en el sentido de que los médicos deben identificar con todo cuidado los frotis o las biopsias procedentes de mujeres que tomen la píldora, lo que permitirá la mejor interpretación de cambios discretos observables al microscopio. En algunos casos las alteraciones encontradas en el cuello uterino serán tan marcadas que adopten la apariencia de verdaderos pólipos, o serán tan discretos que sólo puedan considerarse como "erosiones".[28, 29] El examen microscópico permite al patólogo

establecer las desviaciones de lo normal, y además, reconocer al cáncer entre todas las otras alteraciones. Sin embargo, no es posible saber qué hubiera pasado con dichas modificaciones histológicas si se hubiera seguido con el estímulo proporcionado por los anticonceptivos orales.

Atendiendo a todo lo dicho, la mejor vigilancia de una persona que emplea la píldora puede residir en la práctica de un frotis de Papanicolaou cada 6 a 12 meses. Es obvio que las facilidades clínicas y de laboratorio existentes aun en los medios más preparados de los países desarrollados son insuficientes para atender a todas las mujeres que tomen la píldora en un momento dado. En países menos avanzados, este desideratum es aún más inalcanzable.

El cáncer del endometrio o del cuerpo uterino es más difícil de reconocer por el examen ginecológico pero en algunos casos aparece al estudio citológico. Se origina en un tejido muy susceptible al equilibrio hormonal femenino. El hecho de que los anticonceptivos orales perturban este equilibrio se reconoce fácilmente al examen microscópico de las muestras del tejido. Este efecto también se refleja en los cambios menstruales reconocidos en las consumidoras de la píldora, como son las menstruaciones progresivamente más escasas, el sangrado intermenstrual y la falta de menstruación entre los ciclos de consumo del medicamento o una vez que éste se ha suspendido por completo.[31] En la literatura médica[37] existen numerosos ejemplos de anormalidades estructurales y funcionales, ampliamente documentadas.

Un factor de cierta tranquilidad sobre el significado de estos cambios tisulares podría ser el dato de que los estudios microscópicos muestran la desaparición bastante rápida de las alteraciones estructurales después de suspender la ingestión de la píldora.[30] Sin embargo, la confianza no puede ser total a causa de que, como ya se dijo atrás, los tejidos expuestos a carcinógenos comprobados a menudo muestran estructuras normales hasta por más de una década. Más aún, existen casos en los que la atrofia del endometrio provocada por los medicamentos ha persistido por largos períodos y que aquella, además, se acompaña de un lapso de infertilidad y de falta de menstruaciones.[31]

Es importante reconocer que el revestimiento epitelial uterino, al renovarse, lo hace a partir de los restos del mismo epitelio que sufrió previamente dichos cambios profundos. Por lo tanto, el impacto de tales alteraciones es transmitido a los tejidos que se originan y renuevan constantemente por todo el resto de la vida de la mujer.

La falta de suficientes datos de los efectos de la píldora sobre el cáncer de la mama, del cuello y del cuerpo del útero se parece a la situación que prevalecía hace unos años con respecto a las relaciones de la píldora y los fenómenos tromboembólicos por la falta de estudios epidemiológicos adecuadamente controlados. En rigor, estamos llegando al momento en el que es indispensable contar con un número suficiente de pacientes, sometidos por el tiempo prolongado necesario de exposición y latencia para poder establecer las bases

de una investigación significativa. Ya se sabe que los estudios en períodos cortos y con números escasos de mujeres no tienen ninguna importancia. Un estudio sobre la incidencia del cáncer mamario con un período de observación de sólo 4 años, hecho en mujeres de 20 a 39 años de edad requeriría una muestra de 15,000 a 20,000 pacientes para poder reconocer, con seguridad, un aumento precoz del riesgo al doble. Las necesidades para un estudio semejante en el cáncer cérvico-uterino serían de la misma magnitud. Por el momento, no se cuenta con la casuística que se acerque a estas cifras y a estos períodos. Sin embargo, la Administración de Drogas y Alimentos y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Estados Unidos han programado la realización de tales estudios que ya están en marcha al momento.

En vista de la ausencia de datos objetivos debemos depender de los relatos de tipo anecdótico hechos por la gran mayoría de médicos que han empleado los componentes estrogénicos de la píldora en los últimos 25 años. La impresión clínica dominante es la de que no hemos apreciado un efecto carcinogénico de los estrógenos en sus pacientes. La experiencia epidemiológica demuestra que estas impresiones anecdóticas a menudo son erróneas e inaplicables al problema en estudio. La mayor parte de estos médicos ha tratado mujeres de edad avanzada, postmenopáusicas y en general por períodos muy cortos, con poco tiempo de observación ulterior.[20, 32-35] Los escasos estudios estadísticos que existen en esta área, aun combinados, sólo proporcionan una muestra inadecuada tomada de una población seleccionada de mujeres de edad avanzada. Estos datos arrojan muy poca luz sobre el problema que puede afectar a una población de mujeres más jóvenes y no seleccionadas, que pueden recibir el tratamiento por un largo período de su vida.

En rigor, nuestros conocimientos son tan inadecuados para establecer una correlación entre los estrógenos y el cáncer femenino que se parecen a los que teníamos para relacionar el cáncer del pulmón con el tabaquismo antes de que los amplísimos estudios epidemiológicos pudieran hacer notoria esta correlación altamente significativa.

Muchos de los conceptos emitidos atrás se refieren al componente estrogénico de la píldora. Se ha invocado que la aplicación combinada o secuencial del progestágeno contenido en la píldora podría neutralizar algunos de los efectos atribuibles a los estrógenos. Este punto de vista se basa en el hecho de que los estrógenos y los progestágenos se antagonizan entre sí en muchos de sus efectos biológicos. Sin embargo, no conocemos la mezcla óptima de cada componente que pudiera producir un resultado perfectamente balanceado. De modo parecido, ciertos estudios recientes hechos en Inglaterra demuestran que, para el efecto tromboflebítico, el componente estrogénico es crítico. En el caso del cáncer uterino provocado por sustancias químicas en los conejos, se ha demostrado que los progestágenos neutralizan el efecto estimulador del cáncer obtenido con los estrógenos. Más aun, los progestágenos suprimen los

cambios premalignos observables en el endometrio de las mujeres, así como regresión de cánceres endometriales preexistentes en las propias mujeres. Los partidarios de la píldoras dicen que se puede confiar en que el contenido de progestágenos de los anticonceptivos orales suprima la acción carcinogénica del componente estrogénico mientras que, de manera paradójica, se niega categóricamente la existencia de tal potencialidad carcinogénica.[36] En realidad, para cada tipo de respuesta tisular, el resultado de la interacción entre los estrógenos y el progestágeno debe determinarse por medio de experimentos directos. El hecho de que las combinaciones de estrógeno-progestágenos así como la administración de progestágenos exclusivamente produzcan tumores en perros y ratones indica que la esperada neutralización de la carcinogénesis simplemente no ocurre con estas mezclas definidas en estas especies animales. La pregunta que aún no tiene respuesta es la de si ocurren o no estos efectos neutralizantes en la mama y el útero de la mujer.

Los preconizadores de la píldora también afirman que en vista de que las mujeres que usan anticonceptivos orales son vigiladas frecuentemente por medio de frotis vaginales, el empleo de esta medicación va a favorecer el descubrimiento precoz del cáncer de la matriz, cuando aún está en etapa de curabilidad.[36] ¿Por qué vamos a arrojar sobre la mujer esta carga adicional cuando debieran hacerse los estudios citológicos con regularidad, esté o no usando alguna forma de método anticonceptivo?

Para terminar conviene establecer algunos puntos generales.

Es axiomático que en la valoración de cualquier medicamento sus riesgos deben sopesarse con todo cuidado contra sus ventajas. El paso esencial en este sentido es el de la determinación precisa del riesgo implicado. En el caso de los anticonceptivos orales, la determinación crítica resulta incompleta con referencia al problema del posible efecto carcinogénico en el útero y la mama. Aparentemente, la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos acepta que un efecto carcinogénico demostrable en la mama y el útero de los animales de prueba implica ciertos peligros para la mujer y, por estas razones, se han suspendido los ensayos clínicos con etinerona, neonavum y clormadinona. Esta medida implica la aceptación de que los datos obtenidos en animales tienen una importancia directa con respecto al problema del cáncer en la mujer.

En vista de estos peligros, los efectos benéficos de la píldora en relación con las ventajas de otros anticonceptivos se deben valorar de manera muy cuidadosa. La ventaja especial de cualquier medida anticonceptiva es la de impedir la ocurrencia de un embarazo no deseado. Estas ventajas significan asuntos tan diferentes para personas tan distintas en situaciones de la vida tan variables que cualquier afirmación o negación de las virtudes de la píldora para alguno o todos los posibles usuarios de ella llega a carecer de sentido. Sin embargo, en vista de la disponibilidad general de métodos anticonceptivos quizá menos efectivos pero a veces más

prácticos, fácilmente suplementados por la interrupción quirúrgica, hecha por cirujanos calificados de embarazos no previstos, sólo en circunstancias rarísimas se podría recomendar el empleo de mezclas de estrógenos-progestágenos con fines anticonceptivos. Por el momento, baste decir que se necesita hacer estudios más ampilos de los tejidos de animales tratados con progestágenos exclusivamente, antes de establecer un juicio razonable sobre la potencia carcinogénica para el hombre de estas preparaciones libres de estrógenos.

REFERENCIAS

1. Hertz, R.; Tullner, Wm. W., y Raffelt, E.: *Progestational activity of orally administered 17 - alpha - ethinyl - 19-nor - testosterone.* Endocrinology *54:* 228, 1954.
2. Hertz, R.; Waite, J. H. y Thomas, L. B.: *Progestational effectiveness of 19-nor-ethinyl testosterone by oral route in women.* Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. *91:* 418. 1956.
3. Rock, J.; García, C. R. y Pincus, G.: *Synthetic progestins in the normal human menstrual cycle.* Rec. Prog. in Hormone Research *13:* 323, 1957.
4. Pincus, G.; García, C. R.; Rock, J.; Paniagua, M.; Pendleton, A.; Laraque, F.; Nicolas, R.; Borno, R., y Paen, V.: *Effectiveness of an oral contraceptive.* Science, *130:* 81. 1959.
5. Pincus, G. y García, C. R.: *Preliminary findings on hormonal steroids and vaginal, cervical, and endometrial histology.* Int. Union Against Cancers. Mexico, 1964.
6. García, C. R.; Rocamora, H. y Pincus, G.: *Advances in planned parenthood.* Excerpta Medica I.C.S. No. 138, 1967, p. 53.
7. Gardner, W. U.; Pfeiffer, C. A., y Trentin, J. J.: *Hormonal factors in experimental carcinogenesis.* En: *Physiopathology of Cancer,* 2a. ed. Homburger, F. y Fishman, W. H. (Eds.) New York, Harper & Row Publ. 1959, p. 152.
8. Jabara, A.: *Induction of canine ovarian tumors by diethylstilbestrol and progesterone.* Aust. J. Exp. Biol. and Med. Sci. *40:* 139, 1962.
9. Dunn, T. B.: *Cancer of the uterine cervix in mice fed a liquid diet containing and anti-fertility drug.* Jour. Nat. Cancer Inst. *43i* 671, 1969.
10. Hueper, W. C.: *Occupational Tumors and Allied Diseases.* Springfield, Charles C. Thomas, 1942.
11. Beatson, G. T.: *On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mammae.* Lancet *2:* 104, 1896.
12. Feinlab, M.: *Breast cancer and artificial menopause: A cohort study.* Jour. Nat. Cancer Inst. *41:* 315, 1968.
13. Pearson, O. H.; West, C. D.; Hollander, V. P. y Treves, N. E.: *Evaluation of endocrine therapy for advanced breast cancer.* J.A.M.A. *154:* 234, 1954.
14. Hall, T. C.: *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer.* Pincus, G. y Vollmer, E. P. (Eds.). New York, Academic Press. 1960, p. 487.
15. Kennedy, B. J.: *Massive estrogen administration in premenopausal women with metastatic breast cancer.* Cancer *15:* 641, 1962.
16. Kennedy, B. J. y Nathanson, I. T.: *Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer.* J.A.M.A. *152:* 1135, 1953.
17. Gershon-Cohen, J. y Hermel, M. B.: *Modalities in breast cancer detection: xeroradiography, mammography, thermography, and mammometry.* Cancer *24:* 1226, 1969.
18. Seidman, H.: *Cancer of the breast. Statistical and epidemiological da.a.* Cancer *24:* 1226, 1969.
19. Cole. P. y MacHahon, B.: *Oestrogen fractions during early reproductive life in the estiology of breast cancer.* Lan cet *1:* 604, 1969.
20. Gray, L.: *Role of the physician in the diagnosis of breast cancer.* Cancer *24:* 1183, 1969.
21. Doll, R.; Payne, P., y Waterhouse, J.: *Cancer Incidence in Five Continents.* New York, 1966.
22. Lillienfeld, A. M.: *The epidemiology of breast cancer.* Cancer Res. *23:* 1503, 1963.
23. Jick, H.: *Venous thromboembolic disease and ABO blood type.* Lancet *1:* 1969.
24. Goldenberg, V. E.; Wigenstein. L.. y Mottet, N. K.: *Florid breast fibroadenomas in patients taking hormonal oral contraceptives.* Am. J. Clin. Path. *49:* 52, 1963.
25. Wied, G. G.: *Statistical evaluation of the effect of hormonal contraceptives*

on the cytologic smear pattern. Obst. & Gyn. *27:* 327, 1966.
26. Melamed, M. R.; Koss, L. G.; Flehinger, B. J.; Kelisky, R. P. y Dobrow, H.: *Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women using the diaphragm or contraceptive steroids.* Brit. Med. J. *2:* 195, 1969.
27. *Second Report on Oral Contraceptives.* Food and Drug Administration, August, 1969.
28. Taylor, H. B., Irey, N. S. y Morris, H. J.: *Atypical endocervical hyperplasia in women taking oral contraceptives.* J.A.M.A. *202:* 637, 1967.
29. Candy, M. y Abel, M. R.: *Progestogen-induced adenomatous hyperplasia of the uterine cervix.* J.A.M.A. *203:* 323, 1968.
30. Goldzieher, J. W.; Rice-Wray, E.; Schulz-Contreras, M. y Aranda-Rosell, A.: *Fertility following termination of contraception with norethindrome.* Am. J. Obst. & Gyn. *84:* 1474, 1962.
31. Shearman, R. P.: *Investigation and treatment of amenorrhea developing after treatment with oral contraceptives.* Lancet *1:* 325, 1968.
32. Wallach, S. y Henneman, P. H.: *Prolonged estrogen therapy in post menopausal women.* J.A.M.A. *171:* 1637, 1959.
33. Mustacchi, P. y Gordon, G. S.: *Frequency of Cancer in Estrogen-Treated Osteoporotic Women.* St. Louis, C. V. Mosby Company, 1958, p. 163.
34. Wilson, R. A.; Brevetti, R. E., y Wilson, T. A.: *Specific procedures for the elimination of the menopause.* Western J. Surg. *71:* 100, 1963.
35. Geist, S. H.; Walter, R. K., y Salmon, V. J.: *Are estrogens carcinogenic in the human female?* Am. J. Obst. & Gynec. *41:* 29, 1941.
36. Kistner, R. W.: *The Pill. Facts and Fallacies about Today's Oral Contraceptives.* New York. Delcorte Press, 1969.
37. F. D. A.: *Report on the oral contraceptives.* 1966. Apéndice 5, p. 49.

V

CONCLUSIONES

JORGE MARTÍNEZ-MANAUTOU

ES EVIDENTE que nos encontramos ante una situación sin precedente en la investigación médica, olvidándonos del aspecto político en la manera de abordar el problema de la llamada explosión demográfica mundial; el hecho de que cerca de 20 millones de mujeres reciban terapia anticonceptiva hormonal, indica claramente el deseo de controlar su fertilidad usando drogas de las cuales desconocemos muchos de sus efectos metabólicos, tal como sucede con las hormonas elaboradas por nuestro organismo y con muchos otros fármacos de uso y abuso común.

Es evidente que la medicación hormonal anticonceptiva no está exenta de efectos indeseables tal como sucede con muchas otras drogas que provocan que el 6% del total de las admisiones en los hospitales norteamericanos sea debido a reacciones adversas provocadas por diversos medicamentos.

Está fuera de discusión la ya imperiosa necesidad de desarrollar mejores

[1] Académico numerario. Departamento de Investigación Cientfica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

métodos de regulación de la fertilidad que no sólo tranquilicen y mantengan libres de efectos indeseables peligrosos a millones de mujeres que los consumen sino que vengan también a suplir al más indeseable y usado de todos los métodos, el aborto criminal. Se calculan 40 millones de abortos inducidos en el mundo cada año.

No queda más que desear que la ciencia que conquistó el espacio logre un mejor conocimiento de los mecanismos de la reproducción humana, y nos de una de las más grandes y más necesarias contribuciones de este siglo, el descubrimiento de mejores métodos de regulación de la fertilidad.