

REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Año XXXIV

JUNIO DE 1967
Número 397
SAN JOSE, COSTA RICA

Tomo XXIV

El Significado Clínico de los Efectos a largo Plazo que se Observan en los Experimentos con 19 - Nor-Anticonceptivos

Por

Dr. Alejandro Lipschutz

INTRODUCCION

En el curso de nuestro trabajo experimental en ratones (cepa BALB/c) sobre la acción prolongada de la 19 nor-progesterona, la progesterona y los 19 nor-anticonceptivos, aparecieron efectos laterales tanto en el ovario como en el útero (Lipschutz, Iglesias y Salinas, 1962 y 1963; Lipschutz, Iglesias, Salinas y Panasevich, 1966). Cualquiera que realice trabajo experimental se convence rápida y plenamente de que la respuesta a los esteroides, tanto naturales como sintéticos, varían grandemente de acuerdo con las diferentes especies y también de acuerdo con las diferentes cepas que se usan en el laboratorio. De este modo se justifica plenamente preguntarse si revisten algún interés clínico algunos de los efectos laterales que se observan en los animales de laboratorio tratados con los esteroides antes mencionados. Desde el principio puede establecerse que los cambios que se observan en el ovario de los ratones que reciben anticonceptivos se sabe que ocurren espontáneamente también en las mujeres. Es el caso para el tumor grande de células granulosas. En verdad, prevalece en los ratones el microtumor producido experimentalmente; pero se han descrito asimismo en mujeres microtumores similares que se originan espontáneamente (Kyank, 1949; Glasunov, 1961, p. 212). En cuanto al útero, hallamos glándulas quísticas y endometriosis en los ratones que reciben progesterona o noretindrón. En nuestros ratones, las glándulas quísticas pueden alcanzar tamaños enor-

* Instituto de Medicina Experimental. Servicio Nacional de Salud.
Santiago, Chile.

mes; pueden llegar a la superficie del útero. También se ha hallado recientemente un cuadro similar en conejos que reciben capronato de hidroxiprogesterona (Meissner y Sommers, 1966). En ratones que reciben progesterona o noretindrona aparece un tumor de células en forma de huso o un sarcoma en el estroma endometrial. En mujeres que reciben agentes 19-nor-pregestacionales una reacción fibrosa del estroma, "células de estroma semejantes a fibroblastos", un "estroma celular que puede ser confundido con un sarcoma endometrial", han sido descritos (Charles, 1964).

Así reviste interés máximo saber si los hallazgos experimentales con 19-nor-anticonceptivos arrojan alguna luz que ayude a evitar accidentes patológicos similares en las mujeres. Basados enteramente en observaciones experimentales, los indicios respectivos se resumen en las secciones siguientes:

1. La duración del tratamiento

Más de la mitad de los animales que recibieron, durante 18 meses, una cantidad esterilizante de 19-nor-etindrona tuvieron tumores de células granulosas.

Tabla I

Ratones que recibieron durante 18 meses 19-nor-etindrona o 19-nor-etimodrel, absorbido, absorbido desde gránulos (pellets) subcutáneos.

| Esteroides usado | ug/día | Total | Número de animales | |
|------------------|-----------|-------|--------------------|--------------|
| | | | con ovar. G | Con ovar G % |
| Nor-etindrona | 7.7 + 0.5 | 25 | 13 | 52. |
| Nor-etimodrel | 5.5 + 0.2 | 24 | 2 | 8.3 |

G = tumor de células granulosas.

Varios de estos tumores eran bifocales, esto es, había dos tumores en el mismo ovario. En otros casos había tumores en ambos ovarios y aún se combinaban los bilaterales con los bifocales. Con 19-nor-progesterona aparecieron tumores de células granulosas aún después de un tratamiento de 13 meses solamente.

Ciertamente estos resultados parecen alarmantes a primera vista y hubo, en nuestros experimentos, pruebas plenas de que es la duración prolongada del tratamiento con un gestágeno esterilizante el que importa peligro. Cuando los animales fueron tratados con cantidades grandes de progesterona durante trece meses, no hubo un solo animal con tumor ovárico; pero cuando el tratamiento con grandes cantidades de progesterona se prolongó 18 meses, un tercio de los animales tuvo tumores de células granulosas (Tabla II).

Tabla II

Ratones que recibieron durante 13 ó 18 meses progesterona absorbida desde gránulos (pellets) subcutáneos.

| Progest. ug/día | Tratamiento en meses | Edad en meses a la Autopsia | Total | Con ovar. G | Con ovar. G% | Con uter. S | Con uter. % | g |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---|
| 117-900 | 18 | 16 | 31 | 0 | 0 0 | 1 | 3 | |
| 59-900 | 13 | 20—21 | 83 | 27 | 33 | 13 | 16 | |

G = tumor de células granulosas. S = Sarcoma
10 de los 83 animales fueron autopsiados a las 23 y 35 meses.

Del mismo modo, hubo sólo un animal con sarcoma uterino en el grupo de 31 animales que se trataron durante 18 meses; pero hubo 13 animales con sarcoma en el grupo de 83 animales tratados durante 13 meses. Por tanto, la incidencia de sarcoma uterino aumentó 5 veces con el tratamiento de duración más larga. El significado clínico de estos resultados aparentemente tan alarmantes cambia en forma radical, sin embargo, cuando se aprecia debidamente el significado en un plazo de 13 ó 18 meses en la duración relativa de la vida del ratón y de la mujer. La duración de vida de nuestras ratones alcanza aproximadamente a 23 meses. Tomando la duración de vida de las mujeres en unos 70 años, un mes en el ratón corresponde aproximadamente a unos 3 años en la mujer. El significado clínico de nuestros resultados puede entonces ser expresado de la manera siguiente: los tumores ováricos aparecieron en los ratones tratados con progesterona o 19 nor-anticonceptivos durante un tiempo equivalente, en las mujeres, a unos 50 años aproximadamente (18 x 3), en nuestros experimentos anteriores con las 19 nor-progesteronas más potentes, los tumores ováricos aparecieron después de un trata-

miento de unos 40 años (13 x 3). Clínicamente hablando, estos datos son más bien tranquilizadores!

2.—Tratamiento continuo y discontinuo

En nuestro trabajo anterior en cuyes con administración prolongada de estrógenos, se obtuvo demostración plena de la acción tumorigena o fibromatogénica del estrógeno que supone continuidad de tratamiento (Lipschutz, Rodríguez y Vargas, 1941). En nuestro trabajo con administración prolongada de progesterona o de 19-nor-anticonceptivos al tratamiento fue continuo. Sería de interés clínico considerable, estudiar experimentalmente la producción de tumores ováricos y uterinos inducidos con progesterona y 18-nor-anticonceptivos pues no presupone sólo tratamiento prolongado, sino también continuo. Me atrevería a decir que, por el momento, debería evitarse todo ensayo clínico con gránulos (pellets) subcutáneos de 19 nor-anticonceptivos.

3.—La cantidad que se debe administrar.

En nuestros trabajos experimentales de cantidad se empleó solamente progesterona como anticonceptivo y los resultados están resumidos en la Tabla III.

Tabla III

Ratones que recibieron durante 18 meses progesterona absorbida de Gránulos (pellets) subcutáneos

| Progester ug/día | Total | Número de animales | | | |
|---------------------|-------|--------------------|------------------|----------------|------------------|
| | | Con ovar. G, | Con ovar. G % | Con uter. S | Con uter. S % |
| 0 | 33 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| 30 | 76 | 3 | 4 | 2 | 3 |
| —900 | 83 | 27 | 33 | 13 | 16 |

El incremento enorme en la frecuencia de los tumores ováricos y uterinos cuando se administraron cantidades mayores de progesterona queda demostrado plenamente y puede servir como un indicio para no sobrepasar el mínimo necesario en el uso clínico de los 19-nor-anticonceptivos.

4.—Dinámica diferencial de la acción anticonceptiva de los distintos esteroides.

Tanto en el trabajo clásico de Pincus (Pincus y Chang, 1953) como en los trabajos consecutivos de distintas autoridades, se identificó, al principio, la acción anticonceptiva con la acción antiovulatoria y antiluteinizante de la progesterona, que es bien conocida. La 19-nor-progesterona sintética, que, desde el principio, se supo que era gestágeno altamente activo, llegó prontamente también a ser conocida como uno de los antiluteinizantes más potentes (Mardones, Iglesias y Lipschutz, 1956; Lipschutz e Iglesias, 1961).

Más recientemente, diversas autoridades exhibieron pruebas, sin embargo, de que el efecto anticonceptivo de los diversos esteroides no está relacionado necesariamente con la acción antiluteinizante. El tratamiento prolongado de la rata con 19-nor-etinodrel no suprime la producción de cuerpos lúteos (Holmes y Mandl, 1962; Blaquier, 1964; Baker et al, 1965), aunque la producción de cuerpos lúteos puede ser, en verdad, inhibida cuando se administran grandes cantidades de 19-nor-etinodrel (Lakshman and Nelson, 1963; Haller, 1963; Peterson et al. 1964). Los resultados comparativos de nuestras ratas tratadas con progesterona, 19-nor-etindrona y 19-nor-etindronel, se presentan en la Tabla 4.

Tabla IV

Ratones de la capa BALB/c autopsiados a una edad de 20 a 22 meses, después de recibir durante 18 meses diversos esteroides, absorbidos de gránulos (pellets) subcutáneos.

| Esteroides empleado | Edad en días | | N° de animales | | |
|------------------------|--------------|------------------|----------------|----------------|---------------------|
| | ug/día | a la autopsia | Total | Con C. Int. | Con C. Int. % |
| 0 | 0 | 621-655 | 33 | 8 | 24 |
| Progester | 59.0 | 620-632 | 28 | 0 | 0 |
| Nor-etindron | 7.7 | 596-610 | 25 | 5 | 20 |
| Nor-etinodrel | 5.5 | 616-649 | 24 | 16 | 67 |

En hombres normales que se autopsiaron a una edad de 21 a 22 meses, hubo un 24 por ciento de animales con corpora lútea. Es perfecta la acción antiluteinizante de la progesterona con unos 60 ug/día de progesterona. Por el contrario, las cantidades esterilizantes de nor-etindrona, 8 veces más pequeñas, escasamente producen cualquier cambio en los porcentajes de anima-

les con corpora lutea. Con nor-etinodrel dos tercios de las hembras viejas tienen corpora lutea frente a un cuarto solamente de los animales normales.

Se explica fácilmente la esterilidad inducida por la progesterona o la 19-nor-progesterona con la acción antiovulatoria o antiluteinizante de los esteroides, pero ¿cómo puede explicarse la acción anticonceptiva de estos esteroides que no son antiovulatorios ni antiluteinizantes? Es evidente que, comparados con la progesterona o con la 19-nor-progesterona, los esteroides mencionados entran a jugar papel en una etapa más tardía de los cambios rítmicos del ovario. Entran en escena después que han tenido lugar ya la ovulación y la luteinización. Las autoridades han discutido transitoriamente las distintas formas de acción esterilizantes. Pincus (1965, p. 98) se refiere a la posibilidad de que, durante su paso a lo largo de las trompas de Falopio, los huevos se hagan infertilizantes por alguna acción de los esteroides respectivos, pero, según apunta, "los agentes oviqidaes que actúan sobre los huevos no fertilizados son desconocidos de manera conspicua." Otra explicación posible sería la inhibición de la implantación (ver Pincus, 1965, p. 128).

Cuando se aborda el problema de la dinámica de la acción anticonceptiva, no debe prescindirse de que se ha demostrado que tanto la noretindrona como el noretidrel producen cambios en la hipófisis de la rata. (Holmes y Nandl, 1962; Caunders, 1964). Parecería, por tanto, que está abierto el camino para el estudio experimental que dilucide si los esteroides anticonceptivos actúan por intermedio del eje hipotálamo-hipófisis.

Hay otra observación experimental de enorme interés que se relaciona estrechamente con el problema de la dinámica diferencial de la actividad de los esteroides anticonceptivos. Mencionamos los cambios uterinos que incluyen el sarcoma del estroma endométrico y que son inducidos en nuestra rata por la acción prolongada de grandes dosis de progesterona; mencionamos también que estos hallazgos revisten interés clínico muy considerable por cuanto se han visto cambios un tanto similares en las mujeres que reciben anticonceptivos. Se indujeron sarcomos uterinos en nuestras ratas con una cantidad promedio de menos de 8 ug/día de noretindrona en 4 de un total de 25 animales. De consiguiente, la frecuencia del sarcoma uterino es aquí la misma que con cantidades de progesterona 15 a 100 veces mayores (comparar con Tabla III). Por el contrario no hubo entre los 24 animales, ni un solo caso de sarcoma uterino con esterilizantes promedio de menos de 6 mg/día de nor-etinodrel.

En el último grupo de 24 animales que recibieron cantidades esterilizantes de nor-etinodrel ocurrió otro cambio en el útero que es de interés clínico considerable: en 6 de los 24 animales se halló metaplasia del endometrio o de las glándulas o de ambas, simultáneamente. Este hallazgo resulta todavía más impresionante si se considera que nunca tuvo lugar un cambio similar en nuestro grupo de 25 animales que recibieron, durante 18 meses, cantidades esterilizantes de nor-etindrona ni en nuestro grupo de 83 animales que recibieron cantidades grandes de progesterona. Recientemente se ha afirmado que se puede prevenir en las mujeres el desarrollo del cáncer uterino por la administración prolongada de progesterona (Kistner, 1966).

Se siente uno inclinado a explicar la metaplasia que induce el nor-etinodrel como debida al estrógeno que se origina en el cuerpo a partir de este esteroide anticonceptivo (Okada et al., 1964; Paulsen, 1965). Por otra parte hay el hecho, sin embargo, de que la metaplasia antes mencionada no fue seguida nunca por queratinización, como ocurre en los animales de la misma cepa con un desequilibrio ovario-hipófisis inducido por la castración subtotal. (Lipschutz, 1960).

Cuando se discute la cuestión pertinente de la dinámica responsable de la tumogénesis ovárica y uterina como inducida por progesterona y 19-nor-anticonceptivos, no se puede evitar la referencia a la discusión más interesante de años recientes sobre la dinámica de otro tipo de tumorigénesis ovárica de origen experimental. Desde el trabajo de Biskini (1944) se sabe que se originan tumores de células granulosas en un ovario injertado en el bazo, habiéndose extraído el segundo ovario. La explicación prevalente es que, bajo estas condiciones experimentales, hay un desequilibrio de la función hipofisaria gonadotrófica. Puede deberse el desequilibrio a la falta del ovario intraesplénico que no ejerce control sobre la hipófisis porque hay una inactivación parcial del estrógeno que, siendo producido en injerto de ovario intraesplénico, tiene que pasar a través del hígado antes de alcanzar la circulación general.

La aparición de folículos hemorrágicos en el ovario intraesplénico en la mayoría de los ratones con injertos intraesplénicos de ovario habla decididamente en favor de un desequilibrio de la función hipofisial gonadotrófica.

Consecutivamente, se hallaron también tumores de células granulosas del ovario en los injertos intrarrenales y subcutáneos y se sacó la conclusión de que la tumorigénesis ovárica no de-

pende de un desequilibrio hormonal hipofisario, sino de las condiciones locales (Guthrie, 1959). La evolución del tumor ovárico intrarrenal es diferente, sin embargo, que la del tumor intraesplénico. El tumor intrarrenal se retrasa en su crecimiento cuando se le compara con el intraesplénico: permanece pequeño, como un microtumor solamente, que, sólo, por excepción, alcanza la condición de tumor de células granulosas (Lipschutz, Panasevich y Cerizola, 1964). Cuando se injerta un ovario en el riñón y el otro en el bazo (injertos "combinados"), el tumor que se origina en el último también es un microtumor diminuto y estructuralmente similar al tumor intrarrenal (Lipschutz y Cerizola, 1962, Lipschutz, 1963). Cuando ambos ovarios son injertados en el mismo bazo (injertos "dobles"), ambos se convierten, por el contrario, en macrotumores de células granulosas (Lipschutz, Panasevich y Alvarez, 1964). Estos experimentos comparativos con injertos "combinados" y "dobles" suministran pruebas definitivas de que un factor extraovárico hormonal entra en juego y determina la forma especial de la evolución del tumor en el injerto (Lipschutz, Panasevich, Cerizola y Alvarez, 1964). Con todo esto queda escasamente alguna duda de que la tumorigénesis ovárica de estructura y tamaño variables son la resultante de **desequilibrios diferenciales de las funciones gonadotróficas de la hipófisis**, que favorece el crecimiento del micro o macro tumores, de luteomata o de tumores de células granulosas.

¿Puede aplicarse este esquema, experimentalmente tan bien basado; también a la génesis y a la evolución de los micro a macro tumores de células granulosas del ovario, inducidos por esteroides como la progesterona, la 19-nor-progesterona, 19-nor-anticonceptivos? Por el momento no existen signos inmediatos de un desequilibrio gonadotrófico hipofisario en animales tratados con los esteroides mencionados; están ausentes los folículos hemorrágicos en la mayoría de estos animales, en tanto que están presente en la mayoría de los animales con injertos intraesplénicos.

Existe también el hecho sobresaliente de que la evolución estructural del tumor de células granulosas inducido por los esteroides citados es fundamentalmente diferente del tumor de células granulosas que se presenta en los injertos intraesplénicos o en otros injertos ováricos. En el injerto el tumor comienza, en la mayoría abrumadora de los casos, a partir de la proliferación luteomatosa de las células del estroma ovárico. Por el contrario, el tumor ovárico inducido por esteroides es siempre, desde el principio, un tumor de células granulosas aún cuando sólo sea de estructura minúscula.

No obstante, todas las dificultades de explicación que se han discutido hasta ahora, pensamos, sin embargo, que no sería prudente abandonar la idea de extender el concepto de *desequilibrios diferenciales* de la hipótesis también a los tumores ováricos inducidos por la progesterona o la 19-nor-anticonceptivos.

Para terminar, déjenme decirles francamente, que nunca en mi carrera experimental que abarca más de medio siglo, se habían hecho evidentes antes tantos significados clínicos como en nuestro trabajo con la administración prolongada de progesterona y 19-nor-anti-conceptivos.

REFERENCIAS

- BAKER, B. L., Kahn, R. H., and BESEMER, D., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 119:527, 1965.
- BISKIND, M. S. and BISKIND, G. S., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 55: 176, 1944.
- BLAQUIER, I. A., *Acta Physiol. Lat. Amer.* 14: 235, 1964.
- CHARLES, D. J., *Clin. Pathol.* 17: 205, 1964.
- BLASUNOV, M. F., *Tumours of the Ovary, russ. 2nd ed. Leningrad*, 1961.
- GUTHRIE, M. J. *Nature* 184: 916, 1959.
- HALLER, J. J., *Reprod. Fertil.* 5: 297, 1963.
- HOLMES, R. L., and MANDI, A. M. *J. Endocrinol.* 24: 497, 1962.
- KISTNER, R. W. 1966; quoted *The Observer*, 30. X. 1966, p. 3.
- HYANK, H. *ZBL. Gynakol.* 71: 250, 1949. quot. Glasunov.
- GAKSHMAN, A. B. & NELSON, W. O. *Nature* 199: 608, 1963.
- LIPSCHUTZ, A. *Acta Un. Internat. Cancer* 16: 149, 160.
- LIPSCHUTZ, A., V. Panamer. Congr. Endocrinology (Lima), 1963, p. 205.
- LIPSCHUTZ, A. and CERISOLA, H. *Nature* 193: 145, 1962.
- LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., PANASEVICH, V. I. and SALINAS, S., *Brit. J. Cancer*, to be published.
- LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., and SALINAS, S. *Nature* 196: 946, 1962.
- LIPSCHUTZ, A., and IGLESIAS, R. *Acta Physiol. Lat. Amer.*, 11 210, 1961.
- LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., SALINAS, and SALINAS, S. *J. Repr. Fertil.* 6: 99, 1963.
- LIPSCHUTZ, A., IGLESIAS, R., SALINAS, S., and PANASEVICH, V. I. *Nature* 212: 686, 1966.
- LIPSCHUTZ, A., PANASEVICH, V. I., CERISOLA, H. and ALVAREZ, A., *C. R. Acad. Sc. (París)* 259: 4829, 1964.

- LIPSCHUTZ, A., PANASEVICH, V. I. and ALVAREZ, A. *Nature* 202: 503
1964.
- LIPSCHUTZ, A., PANASEVICH, V. I. and CERISOLA, H. *Brit. J. Canc.*
18: 655, 1964.
- LIPSCHUTZ, A., RODRIGUEZ, F. and VARGAS, L. *Endocrinology* 28: 664
1941.
- MARDONES, E., IGLESIAS, R. and LIPSCHUTZ, A. *Endocrinology* 58:
212, 1956.
- MEISSNER, A. and SOMMERS, S. C. *Cancer Research* 26: 474, 1966.
- OKADA, H., AMATSU, M., ISHIHARA, S. and TOKUADA, G. *Acta En-
doocrinol.* 46: 31, 1964.
- PAULSEN, A. *Metabolism* 14: 313, 1965.
- PETERSEN, D. L., EDGREN, R. A. and JONES, R. C. *J. Endocrinol.* 29:
255, 1964.
- PINCUS, G. *The Control of Fertility*. Academic Press, New York, 1965.
- PINCUS, G. and CHANG, M. C. *Acta Physiol.* 3: 177: 2963.
- SAUNDERS, F. J. *Recent Progress Horm. Res.* 29.S 20: 395, 1964.
-