

Informe sobre los Anticonceptivos Orales

(SEGUNDA PARTE)

por

*Comité Asesor sobre Obstetricia y Ginecología,
Administración de Alimentación y Medicina*

PADECIMIENTO TROMBOEMBOLICO.

Existen informes contradictorios en la literatura sobre los efectos de los anticonceptivos orales sobre la coagulación sanguínea. Desgraciadamente, sin embargo, la hipercoagulabilidad no puede ser medida. Aunque pueden indagarse muchos de los factores sanguíneos que intervienen en la formación del coágulo, su elevación no constituye una medida de hipercoagulabilidad. Por ejemplo, aunque el fibrinógeno y los factores VII-X se encuentren elevados durante el embarazo, el tromboembolismo se presenta más comunmente en el puerperio, cuando los niveles de estos factores han retornado a la normalidad. El trabajo más reciente sobre la respuesta de los factores de la coagulación sanguínea a los anticonceptivos orales no muestran ningún efecto de importancia estadística.

De mayor interés son las muertes por padecimiento tromboembólico. En los Estados Unidos, las muertes por embolia pulmonar, idiopática, en mujeres entre 15 y 44 años, oscilan alrededor de 12 por millón por año.

El promedio anual de muertes para las mujeres de la misma edad a causa de embolia y trombosis cerebral es de alrededor de 5 por millón. Con base en estos datos, es de esperarse que, entre los 5 millones de mujeres que se ha calculado estuvieron tomando anticonceptivos orales en 1965, se hubieran producido alrededor de 85 muertes por padecimientos tromboembólico idiopático. El informe de Kohl (apéndice 6) revela 20 de estos casos ocasionados por diversas causas, de los cuales sólo 13 eran idiopáticos. Existen dos posibles explicaciones a esta aparente discrepancia: 1) los anticonceptivos orales protegen contra los padecimientos tromboembólicos; 2) han existido grandes fallas en los casos reportados. La segunda posibilidad parece ser la más lógica, puesto que las muertes reportadas no alcanzan a mostrar el esperado incremento por la quintuplicación en el empleo de los anticonceptivos orales desde 1962 hasta 1965.

El actual sistema para la información de muertes y reacciones adversas confía tanto en la cooperación de los médicos como en la fortuita filtración de los rumores hasta los investigadores.

Resulta evidente que no es posible confiar en este último camino, y el primero no es mucho mejor. Los médicos se están volviendo cada

vez más temerosos de informar sobre muertes o reacciones medicamentosas, a causa de las posibles represalias legales.

Los datos derivados de las estadísticas de mortalidad resultan inadecuados para confirmar o refutar el papel de los anticonceptivos orales en los padecimientos tromboembólicos. Sin embargo, sirven para sugerir que si los anticonceptivos orales actúan como una causa, lo hacen con muy poca frecuencia, en relación con el número de consumidoras. De acuerdo a esto, el comité opina que la única forma en que esta importante cuestión pueda ser resuelta es por medio de estudios estadísticos prolongados y cuidadosamente planeados, del tipo de los que se detallan en el apéndice de este informe.

POTENCIAL CARCINOGENETICO.

El comité dirigió su atención específicamente hacia aquellas lesiones que estaban al parecer relacionadas con el problema, pero sin excluir la posibilidad de una relación con otras lesiones.

Las cifras disponibles sobre la frecuencia y la incidencia del cáncer del cuello uterino, cáncer del endometrio y cáncer de la mama fueron revisadas, a fin de poder establecer las cifras que es dado esperar para estos tipos de cáncer. Se revisaron todos los datos publicados y aquellos que nos fueron proporcionados sobre pacientes que habían recibido cualquiera de las combinaciones estrógeno-progestágeno con propósitos anticonceptivos y terapéuticos durante cierto tiempo. Se estudiaron, asimismo, los estudios clínicos y en animales, publicados y algunos no publicados que utilizaron estas hormonas o agentes similares, en relación con la producción de cáncer o de su influencia sobre un cáncer preexistente. Se efectuaron las siguientes observaciones y conclusiones:

A. CUELLO UTERINO:

Se tomaron en consideración la displasia, el carcinoma *in situ* y el cáncer invasor. Fue bastante evidente la importancia de los factores étnico, socioeconómico y geográfico de la población de muestra. Por ejemplo, la frecuencia del carcinoma *in situ* y del cáncer invasor fue casi seis veces mayor en Puerto Rico que en un grupo metropolitano de Nueva York, compuesto en su mayor parte por mujeres de elevado nivel socioeconómico. Otro factor importante fue la edad promedio de las mujeres que mostraban estas alteraciones: en números redondos, 35 años para la displasia, 40 años para el carcinoma *in situ* y 47 años para el cáncer invasor.

Fueron difíciles de analizar los datos de los diversos grupos de estudio que utilizaban pastillas anticonceptivas, por las siguientes razones:

- 1.) Fueron admitidas a estudio pacientes con frotis sospechosos y, en otros casos, no se señaló el estado citológico inicial.
 - 2.) Los diversos métodos para tomar muestras citológicas y los factores subjetivos al leer o reportar las alteraciones hicieron difícil la estandarización de los datos.
-

3.) El frecuente fracaso para lograr el control histológico en un caso que resultó sospechoso en el examen citológico.

4.) La concentración de las mujeres que emplean los anticonceptivos en un grupo con edad inferior a los 35 años, da lugar a una incidencia tan baja de la malignidad que hace necesario un gran número de muestras.

5.) El número relativamente pequeño de pacientes controladas regularmente y en forma completa durante 4 años, o más.

Debe hacerse hincapié que todos los carcinógenos humanos conocidos requieren de un período de latencia de, aproximadamente, una década; por lo cual, para poder emitir una opinión válida, deben esperarse datos más precisos sobre un grupo mucho mayor de mujeres estudiadas; por lo menos, durante 10 años. Además, no existen pruebas suficientes para apoyar la idea de que las pastillas anticonceptivas pueden proteger contra el desarrollo de carcinoma del cuello del útero.

Un estudio posiblemente importante mostró apreciable aumento de bacterias cocoides, tricomonas y hongos en mujeres que estaban utilizando pastillas anticonceptivas. Esta alteración en los microorganismos del tracto genital pudiera estar relacionada con el empleo de dichos medicamentos y ser responsable de algunas de las alteraciones señaladas en los informes citológicos.

B. MALIGNIDAD ENDOMERIAL:

El carcinoma del endometrio es, principalmente, una enfermedad de las mujeres posmenopáusicas y únicamente del 5 al 8 por ciento de los casos de este cáncer se presentan antes de los 40 años. En los datos que nos han sido presentados, la escasez de biopsia de endometrio como un procedimiento habitual de control, el limitado número de mujeres con más de 40 años de edad, y la corta duración del control, no permiten deducir ninguna conclusión en relación al efecto, ya sea adverso o benéfico, de estas pastillas anticonceptivas sobre el cáncer del endometrio.

Existen numerosos estudios que sugieren un efecto de la preponderancia de estrógeno, ya sea endógeno o exógeno, en mujeres que posteriormente desarrollan adenocarcinoma endometrial. Sin embargo, aunque no ha sido posible establecer una relación etiológica precisa, todas las mujeres que reciban tratamiento con estrógenos deberán ser cuidadosamente controladas. La administración periódica de un progestágeno a mujeres que están recibiendo estrógenos, a fin de permitir el "despeñe" sanguíneo periódico con base en que así se "evita" el cáncer del endometrio, carece de valor, tanto desde el punto de vista teórico como sobre la base del número tan escaso de pacientes posmenopáusicas tratadas de esta manera. Debe recordarse, además, que los agentes carcinolíticos pueden ser también potencialmente carcinogénicos. Informes recientes indican que los medicamentos progestacionales pueden ejercer un efecto paliativo sobre el cáncer y la hiperplasia adenoamatosa del endometrio. Aunque este problema se encuentra en estudio en diversos centros de investigación,

no existen pruebas, hasta el momento, de que estos medicamentos sean curativos. Debe recordarse, además, que los agentes anticancerosos pueden ser también carcinogénicos.

C. CANCER DE LA MAMA.

Se desconoce la relación de los anticonceptivos orales con el cáncer de la mama en el ser humano. La solución de este problema es dificultado por las siguientes razones:

a) Las mujeres que utilizan anticonceptivos se encuentran predominantemente en los grupos de menor edad, en los cuales el carcinoma de la mama es tan poco frecuente que se hacen necesarias muestras muy numerosas para el estudio de los efectos precoces.

b) Existen muy pocos estudios de control a largo plazo y ninguno de duración suficiente para sobrepasar los largos períodos de latencia necesarios para producir cáncer en el ser humano.

c) Muchos estudios simplemente no se señalan si las mamas han sido examinadas en forma habitual.

Existen datos en apoyo, aunque no definitivo, de ambos extremos del problema.

EN PRO:

Existen pruebas clínicas y experimentales que indican una relación entre los estrógenos endógenos y exógenos.

Existe evidencia experimental de que estrógenos íntimamente relacionados con los utilizados en los anticonceptivos orales que se encuentran en el mercado producen carcinoma de la mama al ser administrados continuamente a perras y a hembras de otras especies animales. En varios, pero no en todos los experimentos, la dosis se estableció sobre la base de la terapéutica en los seres humanos.

EN CONTRA:

Aunque se han utilizado, cada vez más, los estrógenos durante un período prolongado y ha ido en aumento el empleo de los anticonceptivos orales durante 6 años, no ha habido aumento en la mortalidad por carcinoma de la mama.

Los archivos de la Administración de Alimentos y Medicinas contienen tan sólo un caso de carcinoma de la mama en una paciente que se encontraba tomando anticonceptivos orales.

El carcinoma de la mama es menos frecuente en las mujeres multíparas que en las nulíparas, aunque cada embarazo induce una elevación en el estrógeno endógeno.

Todas estas pruebas han sido cuidadosamente tomadas en cuenta por el comité.

En la actualidad, parece ser que si los anticonceptivos orales son todos ellos carcinogénicos para la glándula mamaria humana, no es posible que sean potentes, y la ocurrencia de carcinoma de la mama debido a esta causa debe ser sumamente rara. Sin embargo, son obligatorias la precaución y la evidencia prolongada. Siempre que se emplee anticonceptivos orales, deberán examinarse periódicamente no sólo los órganos pélvicos sino también las mamas.

D. OTROS CANCERES:

Se han encontrado en animales lesiones malignas en la hipófisis, ovarios, médula ósea y riñones después del tratamiento con ciertas hormonas sexuales, pero, en la actualidad, no se pueden sacar conclusiones respecto al ser humano.

E. ESTUDIOS EN ANIMALES:

Se ha demostrado que los esteroides sexuales, especialmente los estrógenos, producen lesiones malignas y afectan en forma adversa los tumores existentes en el ratón, la rata, el conejo, el criceto y el perro. Estos neoplasmas han tenido su asiento en diversos órganos, como el cuello del útero, los testículos, el endometrio, los ovarios, las mamas, la hipófisis, los riñones y la médula ósea. Las observaciones en animales a los que se les administra progesterona y los nuevos progestágenos han resultado contradictorias; sin embargo, estos agentes por sí solos y en combinación con otros esteroides sexuales han provocado neoplasia o crecimiento metastásico en unos cuantos casos. Un ejemplo reciente es un estudio efectuado durante 52 semanas en seis perras que recibieron dosis masivas de una combinación de mestranol y etinerone (M.K-665, un progestágeno experimental). Cuatro de los animales presentaron lesiones mamarias; una fue un carcinoma *in situ* con invasión precoz; la segunda fue un carcinoma *in situ*; la tercera era una hiperplasia atípica; y la cuarta fue un papiloma benigno intraductal.

Los estudios en animales, en los cuales se emplean ciertas especies y razas susceptibles y en los que las dosis son excesivas y continuas, no pueden ser transferidos directamente a los seres humanos. Debe advertirse, sin embargo, que un medio endócrino alterado en los tejidos humanos puede dar lugar a una expresión anormal o potenciación del crecimiento, como en el caso de los animales experimentales. En efecto, siempre ha existido la suposición de que los tejidos humanos y los de los animales de experimentación siguen, en este aspecto, las mismas leyes biológicas, pero no se dispone de datos concluyentes. El prolongado período de latencia en los seres humanos expuestos a carcinógenos conocidos constituye una gran dificultad para obtener una respuesta digna de confianza. Los futuros estudios estadísticos deben estar completamente conscientes de este hecho.

CONSIDERACIONES ESTADISTICAS:

Un cambio sustancial en la incidencia de ciertas enfermedades, tales como el cáncer, puede ser difícil de descubrir, incluso con muestras muy grandes. Por ejemplo, en un estudio de la incidencia del cáncer de la mama con 4 años de control sobre mujeres entre 20 y 39 años de edad, se requeriría una muestra de 15 a 20 mil mujeres, o entre 60 y 80 mil años-persona, para tener una oportunidad razonable (del 90%) de descubrir (a un nivel de probabilidad del 95%) un aumento al doble en el riesgo. Naturalmente, se necesitaría estudiar un grupo más o menos similar de control para poder descubrir dicho cambio. Los cambios en la incidencia del cáncer cervical pueden ser descubiertos con muestras de más o menos el mismo tamaño. Los cambios en la incidencia del cáncer del endometrio requerirían muestra 6 a 8 veces más grandes que las necesarias para el cáncer de la mania. No ha sido comunicado ningún estudio que se aproxime siquiera a estas cantidades. Puesto que la duración a la exposición constituye un factor crítico, únicamente aquellas mujeres expuestas al medicamento durante períodos prolongados proporcionan información adecuada. No existen datos científicos para justificar la imposición de trabas respecto al tiempo de administración de los anticonceptivos orales.

EFFECTOS ENDOCRINICOS Y METABOLICOS

Función hipofisario-ovárica.

Un número considerable de estudios indican que los anticonceptivos orales inhiben la ovulación por un bloqueo a nivel de la hipófisis, específicamente por inhibición de la síntesis o de la liberación de L. H. Durante tal inhibición, los ovarios tienden a disminuir de tamaño, habiéndose descrito alteraciones sugestivas de fibrosis del estroma cortical. Tras la interrupción del medicamento, generalmente sobreviene rápida recuperación, reasumiéndose la ovulación en 4 a 8 semanas en la mayoría de los casos. En algunas ocasiones la reaparición de la ovulación cíclica puede verse retrasada varios meses. La fertilidad es normal inmediatamente después de la interrupción de los anticonceptivos orales, aunque un número pequeño y desconocido de pacientes permanecen amenorréicas. El resultado del embarazo se ha observado que viene a ser más o menos igual que en la población tratada, con respecto a abortos, prematuridad, anormalidad y anomalías. No existen, sin embargo, prolongados estudios de control para precisar el desarrollo y crecimiento de las criaturas nacidas después de la interrupción de dicho tratamiento. No existen pruebas de que la supresión prolongada de la ovulación en nulíparas o multíparas afecte la futura fertilidad. Sin embargo, no se conocen los efectos de la supresión prolongada de la ovulación, requiriéndose mayor investigación.

Función Hipofisiario-Suprarrenal.

El aumento de la fijación del cortisol por las proteínas del suero bajo la influencia de los anticonceptivos orales tiende a oscurecer el bloque de la ACTH hipofisiaria que se lleva a cabo. El empleo prolongado de los anticonceptivos reduce la reacción a la metopirona, pero no a la ACTH, indicando una inhibición de la ACTH hipofisiaria, más que inhibición de la actividad adrenocortical. La recuperación de la capacidad para la reacción se presenta dentro de los dos meses que siguen a la interrupción del medicamento. No se ha encontrado una reacción disminuída frente al esfuerzo en mujeres sometidas a la administración de los anticonceptivos orales. No se dispone de datos suficientes para establecer el efecto de estas sustancias en mujeres con insuficiencia suprarrenal.

Función Tiroidea

En la mayoría de las mujeres sometidas a las administración de anticonceptivos orales se ha notado un aumento en la globulina fijadora de la tiroxina. La mayoría de los investigadores comunican una elevación del yodo unido a la proteína y un descenso en la excreción de T3-RBC. Estos cambios se presentan rápidamente y se mantienen durante todo el tiempo que dura la medicación, regresando a los niveles normales antes del tratamiento, en alrededor de dos meses. Las alteraciones son secundarias al aumento de las proteínas fijadoras producido por los estrógenos y son similares a las que se presentan durante el embarazo normal. El nivel yodo unido a la proteína (PBI) puede estar dentro de los límites de hipertiroidismo, pero sin evidencia clínica de dicho padecimiento. Si se bloquea la TSH (hormona estimulante del tiroides) a nivel de la hipófisis, dicho bloqueo puede verse enmascarado por el aumento de las proteínas fijadoras. No se dispone de datos precisos en relación con este punto.
