

Informe sobre Anticonceptivos Orales

(tercera parte)

Por el

COMITE ASESOR SOBRE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA
ADMINISTRACION DE ALIMENTOS Y MEDICINA

Metabolismo de los Carbohidratos.

Los datos respecto a los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos en animales de experimentación y en mujeres son contradictorios. Estudios recientes en mujeres que tomaban anticonceptivos, sugieren un posible efecto diabetogénico de estos medicamentos. Se han observado pruebas anormales de tolerancia a la glucosa en hasta el 40% de mujeres que se encontraban ingiriendo anticonceptivos; las pruebas anormales fueron aún más frecuentes en mujeres con historia similar. Los niveles de insulina en el plasma se encuentran por encima de 16 normal en mujeres al parecer normales, sometidas a la administración de anticonceptivos orales. Algunas mujeres diabéticas requieren mayores cantidades de insulina mientras se encuentran sometidas a esta medicación. Todas estas alteraciones tienden a normalizarse al suspender los anticonceptivos y son similares a las que se observan en el embarazo normal. No se sabe con certeza si el embarazo es diabetogénico, aunque la diabetes parece abundar más entre las mujeres que han tenido múltiples embarazos. No se sabe tampoco si los anticonceptivos orales pueden inducir diabetes en las mujeres normales o, cuando menos, en aquellas predispuestas, ni hasta qué grado son reversibles las alteraciones inducidas en la tolerancia a los carbohidratos.

Función Hepática.

Muchas mujeres sometidas a la ingestión de anticonceptivos orales muestran alteraciones en algunas de las pruebas de funcionamiento hepático, especialmente en la de la bromosulfaleína y en la de la transaminasa. Unas cuantas mujeres desarrollan ictericia clínica y signos y síntomas de lesión hepática de mediana importancia, demostrada por la biopsia. Estas lesiones simulan la colestasis del embarazo. En varias mujeres con antecedentes de colestasis, estas alteraciones han sido inducidas por los anticonceptivos orales. Las pruebas anormales del funcionamiento hepático vuelven a la normalidad después de la interrupción del medicamento.

Efecto sobre la Lactación.

Los anticonceptivos orales en dosis elevadas (5 y 10 mg. de progestágeno) tienden a disminuir o interrumpir la lactación en muchas mujeres en el primer o segundo ciclo de su empleo. Estas sustancias aparecen en la leche humana, pero tan sólo en cantidades mínimas (0.004-01 % de la dosis administrada). Sin embargo, a pesar de lo pequeño de estas cantidades, puede aparecer crecimiento de las mamas en los pequeños alimentos al pecho. La administración de esteroide androgénico a animales de experimentación recién nacidos, durante determinados períodos, puede afectar el comportamiento y la diferenciación sexual y ocasionar esterilidad. No se dispone de datos en los seres humanos.

Masculinización.

Los anticonceptivos orales no han producido seria masculinización en las mujeres que los toman, aunque en todas las series grandes se han reportado algunos individuos con síntomas moderados de masculinización. Los compuestos 19-nor tienen un efecto ligeramente más masculinizante que otros progestágenos sintéticos. Estos efectos son moderados, incluyendo acné e hirsutismo. Estas alteraciones experimentan regresión al suspender la medicación. El efecto sobre el feto es de mayor importancia; los progestágenos sintéticos, o las dosis empleadas en el tratamiento de la amenaza de aborto o del aborto habitual, puede producir masculinización superficial de los genitales del feto femenino. Estas anomalías anatómicas son remediables, pero se desconoce el efecto sobre la subsecuente función reproductora y el desarrollo psicosexual.

EFFECTOS ADVERSOS VARIOS.

Complicaciones oftalmológicas.

Se han presentado informes de visión borrosa, e incluso de ceguera, en pacientes que estaban recibiendo anticonceptivos orales. Se piensa que la mayoría de estos efectos son de origen vascular, aunque algunos puede tener una base neurológica. La mayoría de los informes son de casos aislados o de pequeñas series en las cuales no es muy clara la relación etiológica, pero, en algunos casos, la visión mejoró cuando se suspendió el medicamento. En varias series grandes de pacientes sometidas a la administración de anticonceptivos orales, se han presentado "molestias oculares" y anomalías, pero no con gran frecuencia. El problema de los posibles efectos adversos sobre la visión no está de ningún modo completamente resuelto, pero, en la actualidad, no parece haber razón para darle demasiada importancia. Deben, sin embargo, emprenderse estudios cuidadosamente controlados y de largo alcance.

Jaqueca.

Se han comunicado casos de jaqueca de primera presentación, así como algunos con exacerbación de jaqueca preexistente en pacientes que estaban recibiendo anticonceptivos orales. Los estudios muestran que este padecimiento tiende a hacerse patente, pero no a iniciarse, con la administración de anticonceptivos orales a mujeres que tienen alteraciones encefalográficas previas, características de jaqueca.

Factores psicológicos y Emocionales.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios respecto al efecto de los anticonceptivos orales sobre el comportamiento animal y humano. Por el momento, no se dispone de datos precisos.

EFICACIA.

Se revisaron las siguientes aplicaciones, en las cuales se ha proclamado eficacia terapéutica.

A.—Control de la fertilidad.

B.—Amenorrea.

C.—Dismenorrea.

D.—Endometriosis

E.—Hemorragia uterina funcional.

F.—Aborto habitual.

G.—Aplicaciones diversas

A.—Control de la Fertilidad.

La eficacia de los agentes combinados es excepcionalmente alta. Los tratamientos secuenciales recientemente introducidos son también sumamente efectivos para controlar la fertilidad, aunque a un grado ligeramente menor. Las pruebas actuales indican que a la frecuencia de embarazos en las mujeres bajo el tratamiento secuencial permaneció inalterada durante un período de dos años y medio, lo cual viene a apoyar la suposición de que, probablemente, no se presenta tolerancia al medicamento ni se lleva a cabo suspensión del mismo.

B.—Tratamiento de la Amenorrea.

La eficacia de los anticonceptivos orales en el tratamiento de la amenorrea no pudo ser averiguada con precisión, a partir del material del que dispuso el comité, debido al resultado empleado. El tratamiento se consideró adecuado cuando, al suspender el medicamento, se presentó sangrado uterino. Este resultado no mide específicamente la eficacia en el tratamiento de la amenorrea, puesto que la hemorragia por suspensión del medicamento y los períodos menstruales son fenómenos biológicos diferentes. Si se asegura que la medicación es eficaz en el tratamiento de la amenorrea, dicha aseveración debe basarse en pruebas de que los ciclos menstruales se mantienen después de la supresión del tratamiento medicamentoso. No se contó con este tipo de información en el material que nos fue presentado. Sin embargo, si el objetivo del esfuerzo terapéutico es producir sangrado cíclico por supresión en la paciente amenorréica, los anticonceptivos orales pueden ser considerados eficaces puesto que se logró este resultado en el 80 al 90% de las pacientes así tratadas.

C.—Tratamiento de la dismenorrea.

Los comentarios respecto a la eficacia de los medicamentos en el tratamiento de pacientes con dismenorrea fueron similares a los citados en el párrafo anterior. La situación resultó incluso más complicada, debido a la dificultad para cuantificar la variable principal. Se sabe que la dismenorrea desaparece espontá-

neamente, habiéndose obtenido "proporciones de curación" relativamente elevadas con placebos. En el material que se nos proporcionó no se dispuso de datos sobre el control posterior de las pacientes; los informes se referían, por lo tanto, a la evaluación del dolor durante el sangrado por supresión cíclica, en vez de hacerla durante un período menstrual. Aunque los datos sugieren que en ciertas pacientes el agente progestacional puede ser de valor en el tratamiento de la dismenorrea, se requiere mayor información antes de que pueda quedar comprobada la eficacia terapéutica. El material que se nos proporcionó fue considerado insatisfactorio desde el punto de vista estadístico, debido al pequeño número de pacientes en las series individuales. Fue sorprendente encontrar que se había utilizado una muestra muy pequeña en el estudio de un fenómeno tan común. Los miembros del comité se dieron cuenta de las dificultades para planear estudios controlados, puesto que los placebos no evitan la concepción, hecho que no puede ocultársele a la paciente.

D.—Tratamiento de la Endometriosis.

Al evaluar el material en el cual se llegó al diagnóstico de endometriosis mediante examen histológico, el comité llegó a la conclusión de que el tratamiento progestacional continuado y prolongado (6 a 12 meses) resulta de valor para el manejo conservador de la paciente afectada. En los casos bien estudiados es razonable esperar una respuesta favorable en 75 a 90% de las pacientes. Sin embargo, debe señalarse que puede esperarse recidiva en una proporción apreciable de pacientes después de la supresión del medicamento. En contraste, la eficacia terapéutica resultó incierta en pacientes en las cuales el diagnóstico de endometriosis se efectuó por exploración física o historia clínica solamente. Este grupo comprende, indudablemente una gran variedad de enfermedades las cuales no es dable esperar que mejoren durante el tratamiento con agentes progestacionales.

E.— Tratamiento de la hemorragia Uterina funcional.

Las aseveraciones de eficacia terapéutica en el tratamiento de la hemorragia uterina funcional se enfrentaron a críticas similares a las aplicadas al tratamiento de dismenorrea y amenorrea. El comité considera inadecuado reunir una variedad de alteraciones bajo el título de "hemorragia uterina funcional" debido a que las enfermedades individuales reconocen causas diferentes y específicas. Por lo tanto, el índice de eficacia general puede no reflejar los resultados favorables logrados en ciertas categorías o, por lo contrario, puede crear la impresión de eficacia terapéutica en padecimientos que no son susceptibles al tratamiento. Los

períodos menstruales irregulares responderán al tratamiento, en un elevado porcentaje de casos si la hemorragia cíclica por supresión es considerada como sinónimo de menstruación, mientras que la menorragia puede, tal como acontece, ser considerablemente más resistente al tratamiento propuesto. Las pacientes con hipermenorrea presentan períodos más cortos y menos pérdida de sangre cuando se les somete a tratamiento, cíclico con estos medicamentos. Fue manifiesta la dificultad para establecer el resultado característico, en cada una de las categorías, puesto que la mayoría de los trastornos que ocasionan hemorragia funcional curan espontáneamente.

F.—Aborto Habitual

El comité no encontró datos que indiquen que cualquiera de los anticonceptivos orales son efectivos para alterar la historia natural de pacientes con aborto habitual. Aunque no se conocen las causas del aborto habitual, con frecuencia es debido a alteración citogenética en el embrión. Por lo tanto, las causas no resultarían beneficiadas por el tratamiento con esteroides. Es evidente que se deberá evitar el empleo de aquellos progestágenos sintéticos, que se sabe poseen propiedades androgénicas, en el tratamiento de la amenaza de aborto o del aborto habitual.

G.—Aplicaciones diversas.

No pudo precisarse el valor de anticonceptivos orales en el tratamiento de padecimientos tales como "síndrome menopáusico", Acné, infecciones vulvares crónicas y trastornos psiquiátricos, debido a que los informes de que se disponía eran de naturaleza preliminar.

RECOMENDACIONES:

Para hacer las siguientes recomendaciones, el comité ha puesto cuidadosa atención a este problema, el cual resulta único, debido al gran número de mujeres sanas que toman los anticonceptivos orales durante períodos muy prolongados, la baja incidencia de serios efectos colaterales, las alteraciones metabólicas que se provocan, la pobreza de requisitos estadísticos y datos científicos y, finalmente, los beneficios sociales y para la salud que de ellos se derivan. Estos factores han impuesto la necesidad de normas de seguridad sin precedente; han exigido la investigación de secuelas que con frecuencia son remotas y poco frecuentes; han sometido a la crítica los métodos existentes de vigilancia y reco-

lección de datos, y han hecho necesario diseñar experimentos estadísticos sumamente refinados.

Como el caso que nos ocupa es nuevo y único en la historia de la terapéutica, hemos tenido que meditar bastante antes de hacer las siguientes recomendaciones.

I. UN GRAN ESTUDIO (RETROSPECTIVO) DE LA POSIBLE RELACION DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES CON EL TROMBOEMBOLISMO.

Este estudio debe seguir los métodos desarrollados en un ensayo piloto que se describe en el apéndice 7 de informe. En vista de los resultados obtenidos en el ensayo piloto, tal estudio constituye una necesidad. Dicho estudio debe incluir un número considerable de hospitales, los cuales deben ser de gran tamaño y elevados estándares clínicos, así como contar con excelentes registros médicos. Debe explorarse la posibilidad de aprovechar procedimientos ya existentes en la Administración de Alimentos y Medicinas para mantener colaboración unificada y sistemática con dichos hospitales. Más importante es que la investigación quede bajo competente supervisión estadística.

- II. CONTINUACION Y SOSTENIMIENTO DE ESTUDIOS COMO LOS QUE ESTAN SIENDO LLEVADOS A CABO POR EL GRUPO PERMANENTE KAISER EN CALIFORNIA Y EL GRUPO DE LA UNIVERSIDAD DE PITTSBURGH EN LAWRENCE
- III. SOSTENIMIENTO DE MAYORES ESTUDIOS SOBRE EL CONTROL DE LA POBLACION, UTILIZANDO GRUPOS DE MUJERES EN LOS CUALES SEA POSIBLE EFECTUAR CONTROL A LARGO PLAZO, COMO LAS EMPLEADAS CASADAS DE COUNTY, PENNSYLVANIA.

ALGUNAS GRANDES INDUSTRIAS Y ENFERMERAS GRADUADAS.

Aunque tales estudios enfocados hacia el futuro son difíciles y requieren grandes poblaciones, pueden proporcionar el único método factible para contestar la pregunta sobre una relación entre los anticonceptivos orales y el carcinoma, así como sobre el efecto de estas sustancias sobre el crecimiento y desarrollo de los productos subsecuentes.

- IV. CONTINUACION Y REFORZAMIENTO DEL ACTUAL SISTEMA DE VIGILANCIA DE LA ADMINISTRACION DE ALIMENTOS Y MEDICINAS.

V. REVISION DEL MECANISMO DE ALMACENAMIENTO, RECUPERACION Y ANALISIS DE LOS DATOS DE LA VIGILANCIA.

Si este sistema ha de cumplir su principal propósito, o sea la advertencia oportuna, se tendrá que instituir un sistema mucho más eficiente de "retroalimentación".

VI. SE DEBE LLEVAR A CABO UNA CONFERENCIA ENTRE LA ADMINISTRACION DE ALIMENTOS Y MEDICINAS Y LAS FIRMAS FARMACEUTICAS RESPECTIVAS ACERCA DE LA UNIFORMIDAD Y AUMENTO DE LA EFICACIA DE LOS INFORMES.

Es evidente que las firmas farmacéuticas están ansiosas de cooperar con la Administración de Alimentos y Medicinas, y entre ellas mismas, para lograr una vigilancia más eficiente y datos de mayor importancia.

VII. SE DEBE DAR PRIORIDAD AL SOSTENIMIENTO DE INVESTIGACIONES DE LABORATORIO RELATIVAS A TODOS LOS ASPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.

VIII. UNIFORMIDAD EN LOS MARBETES DE LOS MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS.

IX. SUPRESION DE LAS LIMITACIONES EN EL TIEMPO DE ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS ANTICONCEPTIVOS.

No existe justificación científica para las presentes restricciones. Son frecuentemente violadas y sirven unicamente para afectar a las poblaciones bastante indigentes.

X. SIMPLIFICACION DE PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS PARA PERMITIR LA REDUCCION EN LA DOSIS DE LOS PRODUCTOS YA APROBADOS.

Una vez que se ha comprobado la inocuidad, la reducción en la dosis requeriría unicamente una prueba mínima de eficacia, o sea, tres o cuatro ciclos sin que se produzca embarazo.

CONCLUSION

Las anteriores consideraciones han sido formuladas para dirigir la atención de la profesión médica y de la Administración de Alimentos y Medicinas hacia aquellos aspectos de nuestros conocimientos, así como de nuestra ignorancia, que pueden ser

importantes para nuestra evaluación de la inocuidad y riesgos comprendidos en el empleo de estos medicamentos.

El comité no encuentra, en la actualidad, adecuados datos científicos que comprueban que dichos productos son peligrosos para utilizarse en humanos. Sin embargo, se ha tomado completamente en cuenta la presentación de efectos colaterales un poco frecuentes, pero bastante serios, así como de los posibles riesgos teóricos sugeridos por los datos de experimentación en animales y por algunas de las alteraciones metabólicas en los seres humanos.

En último análisis, cada médico debe evaluar las ventajas y los riesgos de este método de anticonceptivos en comparación con otros métodos disponibles o con la ausencia total de anticonceptivos. El Médico puede hacer esto únicamente cuando se le presentan los datos disponibles del conocimiento científico desapasionado.
