

CONTRACEPCION HORMONAL Y TRATAMIENTO HORMONAL

Ana Carmen Marcuello Franco

Médico ginecólogo, Zaragoza

El título del tema que se me ha propuesto desarrollar en estas I Jornadas de la Comisión de Farmacia de AEPI, indica ya que uno de los propósitos de este trabajo es establecer la diferencia entre los preparados farmacéuticos cuya única indicación es la contracepción y otros que pueden ser indicados como tratamiento de diversos procesos ginecológicos. Es interesante la distinción puesto que los Anticonceptivos no siempre son medicamentos y la Anticoncepción no tiene porqué estar ligada a un acto médico: por poner solo algún ejemplo, las máquinas expendedoras de preservativos, el coito interrumpido y en el otro extremo, los métodos naturales de regulación de la natalidad son utilizados sin implicar necesariamente a ninguna profesión sanitaria. En el seno de una reunión cuyo título general es "La objeción de conciencia", pienso que el segundo objetivo debe ser tratar de aclarar los mecanismos de acción de los diferentes preparados englobados en la Contracepción hormonal, distinguiendo entre los que tienen o no un mecanismo abortivo.

Un poco de historia y algunos números

Los métodos empleados para evitar un embarazo no deseado son tan antiguos como la humanidad misma y se tiene constancia escrita de ello desde el papiro de Ebers (1.500

años antes de Cristo), así como de época de Aristóteles (400 años antes de Cristo). Sorano, médico de origen griego que ejercía en Roma, escribe 200 años antes de nuestra era un libro titulado "Gynecia" cuyos conocimientos sobre anticoncepción solo han sido superados en los últimos 80 años. Pero no es hasta fecha muy reciente cuando toda una serie de avances en Fisiología de la reproducción humana y animal demostraron sucesivamente a lo largo de las décadas de 1930 y 1940, la posibilidad de inhibir la ovulación con dosis parenterales u orales de progesterona (P)(Haberlandt, Bickenbach y Paulikovics), después se supo que también los estrógenos (E) solos a dosis altas inhibían la ovulación, pero en ambos casos los efectos secundarios y los diversos riesgos eran considerables. Se estudió entonces la posibilidad de utilizar preparados combinados de E y P y así Pincus y Rock llegaron a demostrar que la administración oral continuada de 300mg de Progesterona combinada con etilbestrol durante 3 meses impedía que la mujer quedara embarazada. El proceso culminó con la realización de una larga experimentación clínica humana controlada, efectuada paralelamente por Pincus, Rock y García en Puerto Rico, y por Tyler en Los Angeles y en 1959 se aprobó el primer anticonceptivo oral para uso humano. El Enovid fue el primer producto lanzado al mercado americano en 1959 y después en Gran Bretaña en 1961: contenía 150 ug de Mestranol y 10 mg de Noretinodrel. Pero ya en 1969 se conocían los efectos cardiovasculares secundarios a la alta dosis de estrógenos y se estableció que 50 ug era el nivel máximo aceptable.

Se comenzó entonces a retirar del mercado los preparados conocidos como píldora "macro", aunque la retirada fue muy paulatina y en nuestro país estuvieron a la venta hasta hace bien poco. Desde casi el comienzo pues, se ha ido a la búsqueda de las mínimas dosis hormonales que aseguren la anticoncepción minimizando los efectos secundarios. En 1984 se vincularon los efectos cardiovasculares secundarios que seguían presentes con la dosis de progestágeno y al final de los 80 existía una tendencia cada vez mayor hacia la utilización de formulaciones de dosis más bajas; en este sentido se desarrollaron también los nuevos gestágenos llamados de tercera generación (GIII) con menores efectos secundarios a nivel metabólico que se han incorporado recientemente a estos preparados (Desogestrel y Gestodeno) y que han sido objeto de reciente polémica por el posible aumento de riesgo tromboembólico.

Su difusión ha sido extraordinaria y aunque se han desarrollado simultáneamente otros sistemas anticonceptivos mecánicos, químicos y últimamente inmunológicos, la píldora sigue siendo el procedimiento reversible más utilizado con 65-70 millones de usuarias en todo el mundo (en términos absolutos el procedimiento más utilizado es la esterilización femenina ó masculina), con diferente incidencia según se trate de Países Desarrollados o en vías de desarrollo.

Si hay que hacer caso a las encuestas, a principios de la década de 1990 en Gran Bretaña -considerando solamente un ejemplo- se ha estimado que más del 50% de las mujeres entre los 18 y los 44 años utilizan un método anticonceptivo reversible y el 22% se han esterilizado. Aquellas que utilizan el anticon-

ceptivo reversible, más del 50% utilizan píldora, más del 25% utilizan preservativos y el 12% los dispositivos intrauterinos (DIU); alrededor del 8% realiza el coito interrumpido y el resto utilizan el diafragma, sustancias químicas o el "periodo seguro". La distribución de usuarias de los diferentes métodos varía de un país a otro y así en Francia es más popular el uso del DIU que es utilizado por el 23% de las francesas. El porcentaje de usuarias de píldora es menor en Italia, España e Irlanda. En América, una encuesta entre universitarias muestra el aumento del uso de preservativos en los últimos años (miedo a las E.T.S.) cifrado en torno al 43%. En algunos países, muchas parejas optan por la esterilización, sobre todo desde que se introdujo la laparoscopia: En Gran Bretaña casi el 50% de las mujeres de 35 a 44 años se habían esterilizado ó lo había hecho su pareja; en Alemania, el 36% entre los 41 y 45 años, en Francia habían sufrido esterilización el 12%, en España el 3%... En los EEUU aproximadamente el 40% de las mujeres en edades comprendidas entre los 40 y los 44 años se han sometido a esterilización ó lo ha hecho su pareja y además, más del 20% ha sufrido una histerectomía. (Riphagen, F.E., 1988).

En líneas generales puede decirse que el uso de píldora ha disminuido en las mujeres de más de 35 años y ha aumentado en las menores de 20; el número total de usuarias se estabilizó en la década de los 80.

Las cifras son muy distintas en los países en vías de desarrollo, donde entre mediados de los 60 y mediados de los 80, las tasas de fertilidad disminuyeron de 6,1 a 3,3 hijos por mujer, mientras que el uso de la anticoncepción aumentó desde en 10 a un 50%, según

datos del Fondo para la Población de las Naciones Unidas (UNFPA). Para este organismo, igual que para la IPPF (Federación Internacional de Planificación de la Familia) y para el Banco Mundial el control demográfico en esos países se ha convertido en un objetivo que roza la obsesión: consideran que los usuarios de métodos anticonceptivos en los países en vías de desarrollo deben aumentar de 446 millones de personas en 1994 a 603 millones en el año 2005. Y se afirma que las necesidades anticonceptivas de esos 605 millones de usuarios requerirán: 196 millones de esterilizaciones, 436 millones de colocaciones de DIU, 898 millones de contraceptivos hormonales inyectables, 12.300 millones de ciclos de píldoras y 55.000 millones de preservativos, lo que supone una cifra de 8.100 millones de dólares ... y asegura un mercado en clara expansión (3).

Clasificación de los métodos de contracepción hormonal y descripción

NOMBRE COMERCIAL	ESTRÓGENO	DOSIS mg.	GESTAGENO	DOSIS mg.
NEOGYNONA-OVOPLEX	ETINILESTRADIOL	0,05	LEVONORGESTREL	0,25
EUGYNON	ETINILESTRADIOL	0,05	NORGESTREL	0,5
NEO-LYNDIOL	ETINILESTRADIOL	0,05	LINESTRENOL	2,5
LYNDIOL 2,5	MESTRANOL	0,075	LINESTRENOL	2,5
DIANE 35	ETINILESTRADIOL	0,035	ACETATO DE CIPROTERONA	2
OVORESTA MICRO	ETINILESTRADIOL	0,0375	LINESTRENOL	0,75
MICROGYNON-OVOPLEX 30/150	ETINILESTRADIOL	0,03	LEVONORGESTREL	0,15
TRIAGYNON-TRICICLOR	ETINILESTRADIOL	0,03-0,04	LEVONORGESTREL	0,05/0,075/0,125
MICRODIOL	ETINILESTRADIOL	0,03	DESOGESTREL	0,15
GYNOVIN-MINULET	ETINILESTRADIOL	0,03	GESTODENO	0,075
TRIGYNOVIN-TRIMINULET	ETINILESTRADIOL	0,03-0,04	GESTODENO	0,05/0,07/0,10
SUAVURET	ETINILESTRADIOL	0,02	DESOGESTREL	0,15

1. PILDORA

Su prototipo son los preparados combinados que contienen un estrógeno y un progestágeno en todos sus comprimidos. Existen en la actualidad 3 tipos de formulaciones:

* Monofásicas: Cada píldora activa contiene una dosis constante de E y P a lo largo de todo el ciclo y se dividen según su dosificación en:

- Macro (contienen 100 ug de EE, y están retiradas del mercado español)
- Normo (50 ug de EE)
- Mini (40, 30 ó 20 ug de EE)

* Bifásicas: La dosis de P aumenta en la segunda mitad del ciclo.

* Trifásicas: La dosis de E se incrementa a la mitad del ciclo, mientras que la de P, inicialmente baja, va aumentando a lo largo del ciclo.

El cuadro final esquematiza los preparados de este tipo actualmente existentes en el mercado español.

2. MINIPILDORA

Contiene solo progestágenos a pequeñas dosis. No está comercializada en España

3. PILDORA MENSUAL

Consigue la anticoncepción mediante la acción de un estrógeno de depósito, al que se añade un gestágeno para provocar la menstruación. En España se utilizó el Planocol, actualmente retirado del mercado.

4. INYECCION MENSUAL

Se trata de la inyección de E y P de depósito con un tiempo de eficacia de 25 días aproximadamente. En España se utilizaron el Ovarepos y el Topasel actualmente retirados del mercado.

5. INYECCION CADA 3 MESES

Se utiliza el acetato de medroxiprogesterona (MPA) con una dosis de 150 mg cada 3 meses.

6. IMPLANTES

El sistema Norplant es el más difundido: Son 6 cápsulas de silastic de 34 mm de longitud y 2 mm de diámetro que contienen cada una 36 mg de Levonorgestrel, que se colocan subcutáneamente en el brazo por medio de una incisión de 3 mm y liberan 60-70 mcg/día. Se considera efectivo durante 5 años.

Actualmente Organon está diseñando un implante más pequeño que se inserta mediante un sencillo inyector desechable y se mantendrá activo durante un periodo de 2 a 3 años; estará próximamente en el mercado.

7. CONTRACEPCION POSTCOITAL

En la actualidad predomina la pauta que introdujo Yuzpe en Canadá: Un tratamiento combinado que consiste en administrar un total de 4 pastillas de contenido 5Oug de eti-

nil-estradiol más 0,5 mg de norgestrel cada una (dos se toman no más tarde de 48 horas después del coito y las otras dos 12 horas más tarde). En el mercado español este esquema correspondería al Eugynon; se utiliza de manera similar la Neogynona.

Existen otros dos productos en el mercado europeo, conocidos popularmente como "la píldora de la mañana siguiente": PC4 de Schering que actúa -según el prospecto- impidiendo la implantación del óvulo fecundado en el endometrio; y Myfegine que contiene RU-486 y se conoce como "píldora abortiva", pudiendo ser administrada hasta el día 49 de amenorrea gestacional. Ninguno de estos productos se ha comercializado en España todavía.

8. OTROS PRODUCTOS HORMONALES

El DIU impregnado de progestágeno, que se va liberando en pequeñas cantidades de manera similar a los implantes y cuya eficacia puede superar los 5 años; existe en algunos países europeos y se habla de su pronta comercialización en España.

El anillo vaginal anticonceptivo combinado que se deja colocado durante 3 semanas, dejando una de descanso en la que se produce la menstruación; Organon ha anunciado su pronta salida al mercado.

Mecanismo de acción

Se conoce desde hace tiempo que los Anticonceptivos combinados tienen una alta eficacia anticonceptiva debido al hecho de que actúan simultáneamente sobre diferentes niveles del eje hipotálamo- hipofisis -ovario -endometrio:

ANOVULACION

Es la acción anticonceptiva principal y se deriva de su capacidad de inhibir la ovulación que es próxima al 100% en los preparados que contienen 1 mg. de 17-beta-estradiol (17). La acción anovulatorio depende fundamentalmente del gestágeno aunque se potencian entre sí estrógenos y gestágenos; la inhibición de la ovulación se consigue sobre todo por su efecto de retroacción sobre el eje hipotalámico-hipofisario, que produce una caída en la producción de FSH y LH. Como consecuencia de esta disminución de FSH y LH se produce una caída de los niveles plasmáticos de los estrógenos naturales de la mujer y apenas hay secreción de progesterona; desaparece también su normal secuencia cíclica lo que conlleva unos efectos sobre el resto del aparato genital femenino que nos explican los otros mecanismos de acción anticonceptiva.

Esta acción anovulatoria no siempre se produce y varía no solo según el contenido hormonal de un determinado preparado sino también según la biodisponibilidad para las hormonas de cada mujer; es decir hay notables variaciones individuales. Se sabe que cuando se utilizan preparados que llevan solo gestágenos (minipíldora, implantes, DIU impregnado de gestágenos, etc...) la anovulación no siempre se consigue, así 500 mcg de Lynestrenol inhiben la ovulación en el 85 a 91 % de los casos y con el Norgestrel (50-70 mcg) se consigue la anovulación en un 48-66%.

En cuanto a los métodos combinados (E+P), su capacidad de inhibir la ovulación, que como ya hemos dicho es casi total en los preparados de dosis altas, disminuye conforme disminuye la dosificación aunque desde

luego sigue siendo su mecanismo de acción principal.

Como hemos detallado más arriba los nuevos preparados introducidos en el mercado en los últimos 5 años contienen dosis de Estradiol sensiblemente menores (sub-50 ug) y se combinan con nuevos gestágenos (desogestrel/gestodeno) de manera que su capacidad de inhibir la ovulación disminuye, se mantiene una cierta función ovárica "residual" y se consigue mantener la eficacia anticonceptiva a expensas de su acción sobre el endometrio. Es importante conocer que además del tipo y dosis de la combinación E-P, hay variaciones individuales en la respuesta del eje a las mismas dosis (14).

La Ecografía transvaginal ha permitido investigar la presencia de folículos ováricos y su tamaño a lo largo de ciclos tratados con diferentes Anticonceptivos orales. Por ejemplo el grupo de Egarter C. de la Universidad de Viena publicaba recientemente en la Revista "Contraception" el seguimiento durante dos ciclos de 65 voluntarias divididas en dos grupos: el primero recibió 20 microgramos de EE(Etinil-Estradio 19) + 150 microgramos de Desogestrel (en España correspondería al Suavuret) y el segundo 35 microgramos de EE + 250 microgramos de Norgestimate . Al final del segundo ciclo la presencia de folículos de tamaño preovulatorio era de 14% en cada grupo y se demostraron niveles hormonales característicos de la ovulación en un caso de cada grupo, aunque no se registró ningún embarazo (7).

Que el desarrollo folicular continúa, aunque sensiblemente disminuido, durante el tratamiento con píldora de dosis baja ha sido comunicado por distintos grupos (18) y se ha

demostrado ovulación en porcentajes que varían del 0,5% de la píldora monofásica de dosis alta al 2% de las píldoras multifásicas (Trigynovin, Triminulet) y de dosis más baja (Mycrogynon, Ovoplex 30/150, Microdiol, Gynovin, Minulet...)(8). Para algunos autores este porcentaje subiría al 4% para determinados preparados (EE + Levonorgestrel trifásico: Triagynon, Triciclor...) (2).

La efectividad de estos preparados se mantiene por su efecto a otros niveles del eje y en particular por su acción sobre el endometrio (efecto anti-implantatorio), como a continuación veremos.

ACCION ENDOMETRIAL

La acción sobre el endometrio es variable según los componentes y las dosis de los preparados, aunque todos los combinados producen en mayor o menor grado alteraciones arquitecturales y secretorias, sobre todo de glicoproteínas que hacen al endometrio inadecuado para la nidación. Se produce un marcado asincronismo entre las glándulas y el estroma; el estroma se modifica menos y a un ritmo más lento, mientras que las glándulas responden a los gestágenos pero su secreción es imperfecta y abortiva; hay ausencia de diferenciación de las arteriolas espirales y la insuficiencia global del desarrollo del endometrio es más marcada bajo la acción de los gestágenos (Rozenbaum) (13)

Así se explica la efectividad de los preparados de dosis bajas en los que persiste cierto porcentaje de ovulaciones como lo ha demostrado por ejemplo el grupo de Vazquez Benitez E. de Mexico en un trabajo con 32 pacientes a las que se les administró 30 mcg de EE + 75 mcg de Gestodeno duran-

te 6 ciclos consecutivos (Trigynovin, Triminulet). El estudio endometrial pretratamiento era normal y mostraba los cambios típicos en un ciclo ovulatorio en todos los casos. La valoración histológica incluyendo histoquímica posterior al tratamiento descrito, mostró los cambios típicos de la acción estro-gestagénica, y en concreto una ruptura del balance entre maduración estromal y glandular, además de una disminución y distribución irregular de glicógeno y ARN: En suma un endometrio no receptivo (15).

Hay numerosos trabajos mostrando las alteraciones endometriales producidas por los diferentes gestágenos y un esquema de la cuestión puede encontrarse a propósito del estudio sobre el Gestodeno efectuado por Collins D. en 1993 (4).

ALTERACION DEL MOCO CERVICAL

Los gestágenos tanto cuando actúan solos, como junto a los estrógenos modifican desfavorablemente el moco cervical uterino al que transforman en viscoso, escaso, muy celular, apenas filante, no cristizable en hojas de helecho y en suma en hostil a los espermatozoides. Este es seguramente el mecanismo más constante en la minipíldora y similares.

ACCION TUBARICA

También los gestágenos alteran la fisiología musculo-epitelial de la trompa y por lo tanto dificultan el transporte del óvulo (si la ovulación se ha producido) y la nutrición del embrión (en caso de fecundación) en su camino hacia el endometrio complementando la acción anticonceptiva (en este caso abortiva). Se ha observado una reacción deci-

dual de la serosa y mucosa tubárica, lo que podría explicar la mayor frecuencia de embarazos ectópicos con el uso de minipíldora.

En resumen, puede decirse que la píldora de dosis alta es puramente anticonceptiva, sin efecto inicialmente abortivo al producirse la ovulación en casi el 100% de los casos (Neogynona, Ovoplex, Eugynon, Neo-Lyndiol...). Las píldoras combinadas que contienen menos de 50 ug de Etinilestradiol (Ver cuadro más arriba) pueden implicar un mecanismo abortivo en el 2-4% de los casos en que se sigue produciendo la ovulación; en conjunto un autor calculó en 1989 una frecuencia estadística de un aborto químico por cada 88 ciclos menstruales de una mujer usuaria de píldora combinada; posteriormente se han introducido los nuevos gestágenos y las dosis han disminuido hasta 20 ug de EE por lo que esa frecuencia podría ser más alta (10)

Naturalmente todos los preparados o pautas poscoitales implican un mecanismo antiimplantatorio y por lo tanto siempre abortivo.

Riesgos, Contraindicaciones y Tolerancia

Alrededor de un 60% de las pacientes usuarias de anticoncepción oral discontinúan su uso por alguna razón. Así se desprende de las 10.317 entrevistas a mujeres entre 16 y 30 años realizadas en 5 países (Reino Unido, Francia, Italia, Dinamarca y Portugal). Respecto al cumplimiento en el uso de anticoncepción oral, los resultados son calificados de desalentadores: sólo el 55% no olvidan nunca tomar su píldora diaria, o sea el 45% tiene olvidos más o menos frecuentes y el 19% olvida al menos una pí-

dora en cada ciclo de tratamiento; con ello el grado real de seguridad del método -teóricamente muy alto- desciende. En cuanto al motivo de los abandonos del método (el 20% en el primer año de uso), el 26 % se deben a la aparición de efectos secundarios calificados de "menores": 7% de ganancia ponderal, 6% de náuseas, 5% de cefaleas, 4% de alteraciones de la visión, 2% de vértigos y 2% de excesiva turgencia mamaria. Un 6% argumenta trastornos del ciclo y un 11% refiere "sensación de disconfor" con la toma de estos preparados hormonales. Hay un 14% que dejan de usar la píldora porque finalizan sus relaciones sexuales (Neyro) (5).

Indudablemente los abandonos o las razones para no utilizar píldora tienen estrecha relación con los efectos secundarios y el miedo a posibles riesgos y de ello nos vamos a ocupar brevemente a continuación.

Enfermedad cardiovascular

Como ya hemos mencionado los riesgos cardiovasculares fueron los primeros efectos secundarios importantes que se registraron en relación a la toma de anticonceptivos orales combinados y son los siguientes:

* Tromboembolismo venoso: Diversos estudios, confirmados por un reciente trabajo realizado en colaboración con la OMS, han indicado que estos productos aumentan de 3 a 6 veces el riesgo de tromboembolismo venoso. Se esperaba, pero está sin confirmar, que los preparados minidosis disminuyeran este riesgo; de hecho la introducción en las recientes formulaciones de los nuevos gestágenos (GIII: Gestodeno, Desogestrel...) ha sido objeto de reciente polémica con la noticia filtrada a la prensa de datos proce-

dentados de un informe del British Committee on Safety of Medicine, quien afirmaba que éstos últimos preparados se asocian al doble de riesgo de tromboembolismo que los constituidos por otros gestágenos y en base a ello se estaba estudiando su retirada del mercado inglés. Si los datos se confirman -y ello requiere un análisis cuidadoso porque entre otras cosas, un exceso de confianza ha hecho que se receten a mujeres obesas y fumadoras por ej.- significa traducido a números lo siguiente: La incidencia de enfermedad tromboembólica en mujeres que no emplean anticonceptivos hormonales es de 5/100.000; se incrementa como mínimo a 15/100.000 en usuarias de píldoras que contengan Levonorgestrel; y sería entonces del 30/100.000 en las que utilizan gestágenos de tercera generación (Dueñas).

No es razonable aducir, para quitar importancia a estos riesgos que el embarazo conlleva también un riesgo de tromboembolismo (en concreto la incidencia se calcula en mujeres embarazadas en un 60/100.000); Puede que un embarazo no sea deseable en una concreta circunstancia, y tendremos que aconsejar sobre el mejor método en ese caso, pero no tiene por qué ser una píldora mini-dosificada...

* Infarto de miocardio. El riesgo en conjunto aumenta aproximadamente de 3-5 veces en las usuarias de anticonceptivos orales y ello varía en relación al hábito de fumar y a la edad. Entre las fumadoras usuarias de píldora el riesgo de muerte por problemas circulatorios es de 1/10.000 hasta los 35 años. Entre 35 y 44 años el riesgo aumenta en las fumadoras de 1 entre 2.000 mujeres, mientras que para las no fumadoras el riesgo se man-

tiene por debajo de 1 cada 6.000. Por encima de los 45 años, las cifras respectivas son 1 en 550 para las fumadoras y 1 en 2.500 para las no fumadoras. Está claro el motivo por el que hay una contraindicación absoluta de anticonceptivos orales combinados en mujeres fumadoras de más de 35 años.

Faltan estudios espécíficos concluyentes sobre los preparados de dosis bajas diseñados para disminuir los riesgos.

* Accidente vascular cerebral. El anticonceptivo oral combinado duplica el riesgo de ictus hemorrágico. El riesgo de ictus agudo trombótico aumenta varias veces con un índice conjunto de mortalidad de 1 en 10.000 mujeres aproximadamente y un riesgo de ictus agudo no fatal entre 2 y 4 por 10.000 mujeres año.

* Hipertensión. Estos preparados causan un aumento de la tensión en la mayoría de las mujeres, aumento que se señala entre 4,5 y 9 mm Hg para la tensión sistólica y entre 1,5 y 5 mm para la tensión diastólica. Aproximadamente un 4-5% de usuarias de este tipo de anticoncepción desarrollarán una hipertensión más o menos grave en un periodo de 5 años, comparado con el 2% de hipertensión entre las no usuarias

Cancer

Se ha concluido que existe un ligero aumento de riesgo para carcinoma de cervix, pero dado que esta entidad se comporta como una E.T. S. es imposible estar seguro de que los efectos de un método que no es de barrera no se deban a la confusión introducida por los hábitos sexuales en estas mujeres.

Hay controversias sobre su influencia en la aparición de otro tipo de cánceres como el

cancer de mama: en conjunto parece que el riesgo no está aumentado. Pero se ha prestado una particular atención a las mujeres menores de 25 años y a las que no habían tenido un embarazo a término todavía. En conjunto se observa una tendencia al aumento de riesgo en este grupo, especialmente en mujeres que habían utilizado anticonceptivos hormonales durante un periodo de 4 años antes de su primer parto: aumenta en ellas el riesgo de padecer cancer de mama en periodo premenopausico. Hay que esperar para saber si las dosificaciones más bajas de las recientes píldoras disminuyen esta tendencia.

El coriocarcinoma es también una entidad que se ha relacionado con los anticonceptivos orales, pero no hay nada concluyente. A pesar de ello se recomienda que las mujeres que han padecido mola hidatidiforme no deben tomar estos preparados.

Respecto al melanoma, se creyó que aumentaba por el uso de anticonceptivos orales, pero estudios recientes no han confirmado este punto, y el número de casos investigados es demasiado pequeño para respaldar conclusiones.

Más conocido es el hecho de que los anticonceptivos orales combinados aumentan el riesgo de adenoma hepatocelular y carcinoma. Ambas entidades son raras: la incidencia del adenoma es como mucho del 2/100.000 usuarias y año (12).

Beneficios e Indicaciones

Entre los anticonceptivos hormonales descritos más arriba hay algunos cuya única indicación es exclusivamente la anticoncepción misma y no se utilizan habitualmente como tratamiento de ninguna patología gine-

cológica. Es el caso de las píldoras minidosificadas (sub-50 ug de EE) sean monofásicas o trifásicas, la minipíldora de solo progesterona, los implantes, etc.

Sin embargo los preparados con más de 50ug de EE suelen utilizarse con mayor o menor acierto en algunas patologías: Dismenorrea, trastornos menstruales, quistes ováricos funcionales, hirsutismo - sobre todo las que incluyen como gestágeno la ciproterona que es también un antiandrógeno-, etc. Es el caso del Diane 35, Neolyndiol, Ovoplex, etc. También se utilizan formulaciones con menos EE, pero que asocian el Levonorgestrel en vez de los nuevos gestágenos, como por ejemplo el Mycrogynon.

Los gestágenos de depósito como la MDP 150 mg i.m. se utilizan en determinadas patologías tumorales.

Se ha insistido ultimamente en los llamados beneficios del uso a largo plazo de la anticoncepción hormonal y ello merece un comentario. Se incluyen aquí las siguientes entidades:

* Embarazo ectópico. Se habla de una reducción del riesgo del 90% y se compara con el aumento que producen otros métodos, en concreto el DIU (7%); pero hay que valorar el lógico sesgo introducido por la disminución global de embarazos en las usuarias de píldora.

* Cancer de ovario. Al menos una docena de estudios de caso-control han mostrado que las antiguas usuarias de píldora tienen una disminución del riesgo: su riesgo relativo es el 0,6 de la de los controles. El mecanismo biológico que fundamenta este efecto protector no está del todo estudiado. Se supone que la supresión de la ovulación al

eliminar el crecimiento folicular y la rotura ovulatoria, reduciría también los crecimientos "desordenados".

* Cáncer de útero. También aquí se ha demostrado que el riesgo relativo en las usuarias es el 0,6 respecto al grupo control. La posible explicación es que se evita un estímulo estrogénico prolongado, que en las usuarias de las píldoras combinadas está sistemáticamente contrarrestado por el gestágeno.

* Enfermedad inflamatoria pélvica. El anticonceptivo oral combinado no confiere protección contra los agentes víricos de transmisión sexual tales como el herpes genital o el VIH (más bien al contrario habida cuenta del cambio en los hábitos sexuales introducidos por la píldora: inicio temprano de relaciones, más frecuente cambio de pareja, promiscuidad, etc...). Pero se habla de su efecto protector para infecciones bacterianas transmitidas sexualmente (E.T.S.) que disminuirían en un 50%; aunque esta protección desaparece muy pronto al dejar de tomar el anticonceptivo ya que está ligado a las modificaciones del moco cervical que se comporta como una barrera bajo la acción de los gestágenos. Aún con todo se sabe que por ej., la infección por *Chlamydia* aumenta de 2 a 3 veces entre las usuarias de píldora, lo que en realidad parece reflejar el tipo de actividad sexual ya comentado, más que un efecto directo de estos preparados hormonales.

* Fibromiomas. Hay un estudio que atribuye una reducción del 17% de riesgo de fibromiomas por cada 5 años de uso de un anticonceptivo oral combinado. Es una conclusión inicialmente sorprendente, ya que el crecimiento de los miomas es estrogénico-dependiente, pero parece que la cantidad

total de estímulo estrogénico bajo píldora un largo tiempo, es menor que la cantidad normal del ciclo menstrual, lo que refuerza el uso de dosis bajas de EE. Todo ello se mueve en el terreno de hipótesis que necesitan ulterior confirmación.

Con todo hay que saber que no se ha hecho ninguna recomendación de uso prolongado de píldora como profilaxis de ninguna de las entidades citadas, puesto que todavía hay que confirmar resultados, aclarar controversias y sopesar esos posibles beneficios con los bien conocidos y documentados riesgos.

Comentario final

Médicos, farmacéuticos y otros profesionales sanitarios se encuentran implicados en el uso de fármacos con importantes consecuencias científicas y éticas que deben conocer.

El artículo 10 del Código de Ética y Deontología médica dice " Si el paciente, debidamente informado no accediera a someterse a un examen o tratamiento, o si exigiera del médico un procedimiento que éste, por razones científicas o éticas, juzga inadecuado o inaceptable, el médico queda dispensado de su obligación de asistencia". Tal desacuerdo puede nacer -como comenta G. Herranz- del rechazo del paciente, ya sea por razones económicas, religiosas o de simple opinión al plan diagnóstico o al tratamiento propuesto por el médico; o porque el médico rechaza por inaceptable la demanda del paciente, por ejemplo un aborto quirúrgico o una medicación abortiva (9).

El artículo 25.1 dice " No es deontológico admitir la existencia de un periodo en que la

vida humana carece de valor. En consecuencia el médico está obligado a respetarla desde su comienzo. No obstante no se sancionará al médico que dentro de la legalidad, actúe de forma contraria a este principio". Aquí se impone claramente la obligación de respetar la vida humana desde su concepción. El último párrafo viene impuesto por la disociación entre deontología y legalidad que surge de las leyes despenalizadoras del aborto.

Cito por último el artículo 27.1 que dice "Es conforme a la Deontología que el médico, por razón de sus convicciones éticas o científicas, se abstenga de la práctica del aborto o en cuestiones de reproducción humana o de trasplante de órganos. Informará sin demora de las razones de su abstención, ofreciendo en su caso el tratamiento oportuno al problema por el que se le consultó. Siempre respetará la libertad de las personas interesadas en buscar la opinión de otros médicos".

En la cuestión que nos ocupa ya hemos visto las características principales desde el punto de vista científico de los anticonceptivos hormonales, y que por lo tanto hay casos de clara contraindicación o que apoyarían un consejo negativo respecto a su uso. También se ha expuesto en qué medida los diferentes preparados son potencialmente abortivos, lo que justificaría la abstención médica o farmacéutica desde el punto de vista deontológico.

Por último tiene interés remitir al Capítulo VIII del Código que habla de "las relaciones con otras profesiones sanitarias": El respeto y la colaboración, las buenas relaciones con los demás profesionales de la sanidad presiden este capítulo, siendo un rasgo esencial de la cooperación el respeto a

la autonomía técnica y ética de todos los que participan en el trabajo común.

(Ponencia presentada en las Jornadas sobre Objeción de Conciencia, organizadas por la Comisión de Farmacia de la Asociación Española de Bioética, en Zaragoza, enero 1997)

BIBLIOGRAFIA

1. ABPI Data sheet compendium. Datapharm Publications Ltd., London, 1994-95: 148 1
2. BROOME M., CLAYTON J., FOTHERBY K. "Enlarged follicles in women using oral contraceptives". *Contraception*. 1995 Jul. 52 (1). P 13-6
3. BROWN, S. "Control del crecimiento demográfico " *Orgyn n° 1*, 1.995
4. BURKMAN R. "Desogestrel: A progestin for the 1.990's" *Am J Obstet Gynecol* 168 (3) Part 2 P 1010-52
5. CANO, A. "Compliance y anticoncepción hormonal oral". *Rep. Horm. Gin.* 1, 4: 17-18 (1993)
6. COLDITZ y cols. *N.Engl. J. Med.* 1995, 332: 1589-1593
7. EGARTER C., PUTZ M., STROHMER H., SPEISER P., WENZL R., HUBER J. "Ovarian function during low-dose oral contraceptive use" *Contraception*. 1995 Jun. 51 (6). P 329-33
8. GRIMES DA., GODWIN AJ., RUBIN A., SMITH JA. LACARRA M. "Ovulation and follicular development associated with three low-dose oral contraceptives: a randomized controlled trial". *Obstet Gynecol.* 1.994 Jan. 83(1). P 29-34.
9. HERRANZ G. "Comentarios al Código de Etica y Deontología Médica" EUNSA. Pamplona, 1992
10. KIPPLEY J. "The Pill and Early Abortion" *All about Issues*, Aug-sept. 1989: 22-23
11. MacCRYSTAL P. "¿Qué clase de receta? El dilema ético de los fármacos abortivos" *Cuadernos de Bioética* 1996/3^a

12. OWEN DRIFE, J. "Beneficios y riesgos de los anti-conceptivos orales". The Partenon Publishing Group.Inc. New York 10965, USA.
13. PHILIPPE E. "Contraceptifs oraux et endométre" *Reproduction humaine et hormones*, 1989, volume 2 -n° 3, p 66-70
14. SONG JY., FRASER IS. "Effects of progestogens on human endometrium" *Obstet Gynecol Surv.* 1995 May. 50(5).P 385-94
15. VAZQUEZ BENITEZ E., SERENO COLO JA., ANDRADE SANCHEZ A., VAZQUEZ MARTINEZ JE., CHAVEZ LOPEZ A., BRUCIAGA MONTES V. "Effect of a combination of gestoden-ethylene estradiol on the endometrium *Ginecol Obstet Mex.* 1993 Sep. 61 P 265-7.
16. WEISBERG E. "Prescribing oral contraceptives" *Drugs* (1.995) vol 49; pags 224-231
17. WENZL R., BENNIK HC., Van BEEK A., SPONA J., HUBER J. "Ovulation inhibition with a combined oral contraceptiva containing 1 mg micronized 17 beta-estradiol" *Fertil. Steril.* 1993 Oct. 60 (4).P 616-9
18. YOUNG RL., SNABES MC., FRANK ML., REILLY M. "A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the impact of low-dose and triphasic oral contraceptives on follicular development" *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Sep. 167 (3). P 678-82