

LOS EFECTOS NO DESEADOS DE LOS OVULOSTATICOS *

S. DEXEUS FONT

(Académico Numerario: Coordinador del tema)

OCUPA, primeramente, la Presidencia, el prof. A. Pedro Pons (Presidente), quien dice que va a tratarse, en forma de coloquio, de los efectos molestos o peligrosos —o sea no directos— de los ovulostáticos, hoy día muy utilizados o recomendados.

Justificará la importancia y oportunidad de esta modernísima terapéutica el doctor S. Dexeus Font y, seguidamente, abordarán la cuestión doctrinal los doctores J. Laporte Salas y Ramiro J. Alloza Berdejo.

En la discusión intervendrán los doctores Alfredo Rocha y B. Rodríguez Arias, lamentando que no pueda hacerlo el doctor R. Sarró.

Quizá se formulen, para terminar, unas conclusiones.

Ruega presida la sesión al profesor Víctor Cónill Montobbio, Presidente Honorario y Catedrático Emérito de Obstetricia y Ginecología.

El prof. V. Cónill accede, muy honrado y reconocido.

* * *

Prof. V. Cónill. — Tiene la palabra el Coordinador del tema, doctor Santiago Dexeus Font.

Dr. S. Dexeus Font. — Antes, Sres. Académicos, hay que pensar que el propósito de la Academia, al procurar organizar este coloquio, se basa en el interés notable que tiene actualmente el uso de los ovulostáticos o anti-ovulatorios, que no solamente abren brecha en el terreno del llamado «planning» familiar, sino que constituyen un grupo medicamentoso ampliamente usado por todos los médicos. En el mismo terreno de la ginecología, es interesante que los médicos generales hayan llegado pronto al vencimiento que en ellos tiene un

* Referencia completa de lo expuesto y discutido (tomado en cinta magnetofónica). Sesión del día 28-III-1967.

medio hemostático de primer orden. Actualmente son éstos los que más significado tienen en la propagación de estos productos, de los cuales hay que ver hasta qué punto es o puede ser justificado su empleo. Por esta razón me parece que podríamos entrar ya rápidamente en la exposición en la que el Dr. Laporte nos hablará de la base farmacológica de los ovulostáticos.

Presidente. — El doctor José Laporte Salas nos hablará de la cuestión farmacológica.

Dr. J. Laporte Salas. — Sres. Académicos: Una vez iniciado este coloquio vamos a ocuparnos exclusivamente de las consideraciones farmacológicas, que creo pueden hacerse sobre las acciones indeseables de los anovulatorios.

Dada la brevedad de la exposición, por ser por otra parte un tema, creo yo, muy conocido por todos en sus bases conceptuales, no podemos entrar, por ser por otra parte un tema endocrinológico o ginecológico, en la consideración de unos factores propiamente hormonales, sino que hemos de ceñirnos, como digo, al estudio de la actividad farmacológica, ejercida por los compuestos utilizados como anovulatorios, fuera de la esfera endocrina, pero también de la esfera ginecológica. Desde este punto de vista, es evidente que si damos un repaso a la literatura moderna, que se ocupa de estas

cuestiones, veremos que hay una gran cantidad de artículos dedicados a comunicar o comentar casos de acciones indeseables, producidas por los fármacos anovulatorios.

En cambio, por otra parte, tenemos que considerar que la actividad extrahormonal o extraginecológica de estos esteroides utilizados como anovulatorios, es muy escasa. Estas dos afirmaciones al principio se contradicen. Nosotros tenemos compuestos que definimos como poco activos, pero por otra parte apreciamos que en la literatura médica hay una gran cantidad de publicaciones hablando de acciones extra-genitales o extra-hormonales. Yo creo, sin embargo, que esta contradicción es sólo aparente. Hay muchos trabajos, pero también tenemos que considerar que el número de mujeres que utilizan en todo el mundo estos productos es muy elevado. Cálculos que más bien pecan de moderados fijan que el número aproximado de mujeres que usan los anovulatorios con constancia está por encima de los diez millones. Por lo tanto, yo creo que más que la consideración de trabajos aislados, cosa que sería muy difícil, lo que tenemos que hacer es intentar trazar un breve resumen, en estos diez minutos de que disponemos, de las conclusiones a que han llegado expertos aislados o en forma colectiva, los cuales, naturalmente, han formado Comisiones en todo el mundo para estudiar estas cues-

tiones. Por ejemplo, una comisión de la OMS que ha estudiado recientemente estas cuestiones o problemas; tenemos el Comité de Inglaterra; Comités especiales de la Asociación Médica Americana, etc. Hay mucha literatura de tipo colectivo, en la que vamos a basar nuestras conclusiones y nuestras apreciaciones de tipo puramente farmacológico.

En primer lugar, tenemos que hacer constar que las alteraciones a que nos venimos refiriendo, tienen poco que ver, por no decir nada que ver, con la acción hormonal de los compuestos. Diríamos, en cambio, que sí están estrechamente emparentadas con la estructura química de los mismos. Todos ustedes saben que, en general, los anovulatorios, bien sea de manera simultánea o sucesiva, se componen de dos compuestos: uno estrógeno y otro gestágeno. Ahora bien, si nosotros consideramos brevemente y muy por encima la estructura química de estos compuestos, veremos que es muy parecida, no sólo porque, claro está, ambos derivan del ciclo pentano perhidro fenantreno, sino muy parecida, pues en todos los casos los compuestos utilizados, tanto gestágenos como estrógenos, repito, tienen sus constituyentes en el carbono diecisiete, y es de tiempo conocido, porque está en muchas publicaciones, que los esteroides con grupo alquilo sustituidos en el carbono diecisiete, tienen una determinada acción

tóxica en sistemas, ciertos aparatos y sistemas orgánicos. ¿Cuáles son estos aparatos y sistemas orgánicos? En primer lugar, claro está, el hígado. El hecho de que los esteroides, especialmente por ejemplo los utilizados como anovulizantes, son tóxicos o pueden ser tóxicos para el hígado, es bien conocido desde hace mucho tiempo. Con los fármacos anovuladores nos encontramos con una masa de literatura muy extensa, y, claro está, también contradictoria; es decir, al lado de trabajos que aseguran que han visto en mujeres que toman estos compuestos alteraciones funcionales hepáticas evidentes, hay otros investigadores no menos calificados que los primeros, que nos demuestran en otros trabajos o creen demostrarnos, que no existen tales alteraciones, basadas en pruebas funcionales hepáticas en mujeres normales en edad de procrear que tomen anovulatorios con continuidad.

La discusión sobre esto podría extenderse mucho, pero de todas formas creo que es mejor señalar, dos hechos concretos; un último «rapport» del Dunlop Comité Británico, explica que en la rata, realmente, los estrógenos y concretamente el mestranol utilizado como anovulatorio en casi todos los preparados, produce unas ciertas lesiones hepáticas y por otra parte parece también que ciertas mujeres, especialmente las de ya una cierta edad, postmenopáusicas, que

no requieren ya por tanto el uso de los anovulatorios, pueden presentar también pruebas funcionales hepáticas alteradas, con el uso continuado de estos productos. Si las mujeres normales, que de hecho es lo que nos interesa, pueden o no ser lesionadas con estos productos aunque sean potencialmente tóxicos por el hecho de tener grupos alquilo en el carbono diecisiete, esto es otra cuestión mucho más discutible. Parece que las lesiones son pocas, si es que se dan; parece que el grupo alquilo que se perfigura en los compuestos que hemos señalado en el carbono diecisiete, en lugar del grupo metilo que figura en la metiltestosterona, y en muchos anovulizantes, es menos tóxico para el hígado que en el caso del grupo metilo. Ahora bien, parece sin embargo cierto que hay una predisposición en determinadas mujeres, es decir, en personas que ya tienen una alteración enzimática, en cuanto a la glucoroconjugación, fenómeno regulado por una serie de sistemas enzimáticos presentes en el hígado. En determinados casos aquéllos pueden ser deficitarios. En estas circunstancias, aparecerá posiblemente el trastorno, que se agravará con la administración del ovulostático.

En íntima relación con ésta, más de lo que parece a primera vista con esta posible alteración de la célula hepática, sobre estos sistemas de conjugación, de glucoroconjugación para metabolizar sustan-

cias, ésta también, según Krüskemper, el segundo de los accidentes graves que se ha imputado al uso de los anovulatorios; me refiero, claro está, como ustedes habrán adivinado, a los fenómenos tromboembólicos. La discusión también se alargaría mucho en este aspecto. Hay muchos trabajos al igual que el caso anterior, publicados, de casos aislados de una trombosis arterial o de un fenómeno pseudo trombótico de mujeres que usan anovulatorios; pero en cambio, las estadísticas hechas concienzudamente por estos organismos especializados a que antes hemos hecho referencia, demuestran que la frecuencia de accidentes tromboembólicos, no es mayor en las mujeres que usan anovulatorios que en las mujeres de grupos comparables de edad y circunstancias que no usan anovulatorios.

Tanto la observación experimental como la clínica, han permitido observar un cierto grado de estasis venoso. Contribuye éste a configurar el cuadro de la tensión premenstrual tan frecuente hoy. ¿Puede esta característica circulatoria constituir un factor a tener en cuenta en la producción de fenómenos trombóticos?

Distinguidos hematólogos, concretamente el sueco Holmgren, ha demostrado que ciertos factores de la coagulación el cinco, el siete, el ocho y el diez, si no recuerdo mal, pueden encontrarse aumentados en casos de mujeres que usan

anovulatorios durante períodos de tiempo considerables. Ahora bien, Krüskemper, como les decía antes, liga este fenómeno con el anterior, es decir, con la alteración hepática. Según él, todo sería consecuencia de una disfunción hepática, de un defectuoso funcionamiento hepático, en estas mujeres que podemos decir ya tienen una predisposición a enfermar desde un punto de vista de la actividad funcional de su hígado. Al fin y al cabo todos sabemos que estos factores de la coagulación son proteínas que se forman en el hígado. Por lo tanto, es hasta cierto punto lógico que también en este aspecto se refleje esta posible alteración en algunos casos que pueda haber. En cuanto a si esta alteración cuantitativa de la composición de los factores de la coagulación puede tener algo que ver con la producción de trombosis, todos los autores están de acuerdo que no, que esto es un fenómeno de laboratorio, que no significa que aquella mujer esté más dispuesta que las otras a la presentación de fenómenos trombóticos; la prueba es que al lado de este aumento de factores de la coagulación, se incrementan también los factores de tipo fibrinolítico, o sea aumenta en estas mujeres al propio tiempo la actividad fibrinolítica y, en definitiva, el fenómeno de la hemostasia, el fenómeno de la coagulación considerado como un todo, no se modifica mucho con

tratamientos de productos de esta naturaleza.

Estos son los dos accidentes principales que queríamos referir, en la extensión que permite el poco espacio de tiempo de que disponemos; al lado de esto creemos que todo lo demás tiene muy poca importancia. Se ha hablado, por ejemplo, de la posible acción carcinogénica de las sustancias utilizadas con los anovulatorios, concretamente de los estrógenos, todo el mundo está de acuerdo en este sentido al señalar que los estrógenos o las sustancias afines pueden favorecer el desarrollo de una neoplasia ya existente, pero en ningún caso, por lo menos esta es la opinión general, no pueden determinar la aparición de una neoplasia en un terreno donde no exista anteriormente. Sobre el riñón, su acción es muy escasa. Ha habido quien señala más que sobre el riñón desde un punto de vista metabólico, aumentos de la retención salina, lo que aporta un cierto aumento de peso. Hay una cierta posible acción también sobre el psiquismo, desde un punto de vista neuropsiquiátrico, con aumento de la reactividad psíquica en estas mujeres semejante, según se ha dicho por algunos, al cuadro de tensión premenstrual que presentan también algunas mujeres, fenómenos normales por otra parte y en cuanto a los alérgicos, fenómenos que también han sido señalados, creemos

que son muy raros y que de hecho la posibilidad es remota.

Resumiendo, y con esto termino, desde un punto de vista farmacológico general, los peligros que los autores coinciden en señalar para el uso continuado de los anovulatorios, son escasos, poco importantes e incluso discutibles y en todo caso dependientes tanto o más del producto que nosotros administramos, de la base metabólica por así decirlo, de la constitución enzimática de la mujer a la cual nosotros administramos el producto; es decir, estas mujeres con antecedentes de tipo hepático, con un funcionalismo diríamos enlentecido que tienen síndromes ictericos más o menos conocidos, que se deben a defectos enzimáticos, como el síndrome de Dubin Johnson que se han descrito actualmente, entre las ictericias familiares no hemolíticas, éstas sí serían candidatas a presentar perturbaciones con el empleo de estos productos, pero la mayoría de los autores y estos comités a que hemos hecho referencia, coinciden en afirmar que en los demás casos no hay peligros mayores con el uso continuado de los ovulostáticos.

Muchas gracias.

Presidente. — Cedo la palabra al endocrinólogo doctor Ramiro J. Alloza Berdejo.

Dr. R. Alloza Berdejo. — Desde el punto de vista endocrinológico

el problema que se plantea ante el hecho de administrar una hormona de tipo periférico como lo son los ovulostáticos, es el de poder provocar la ruptura de un equilibrio hormonal preexistente que esté ya algo comprometido.

Dentro del conjunto de la economía del organismo, el sistema endocrino viene a representar un sistema inductor cuya misión es conseguir que más allá de la gestación el genotipo llegue a su plena expresión fenotípica. Ello significa que, en última instancia, es la periferia lo más importante. Esta misión sólo puede llevarse a cabo si existe un mecanismo de regulación entre la periferia y el sistema endocrino, uno de cuyos eslabones, el más importante desde luego, es el constituido por la hipófisis y cada una de las glándulas periféricas endocrinas, a saber: tiroides, gonadas y suprarrenales. Al administrar una hormona normalmente elaborada por cualquiera de una de estas tres glándulas periféricas en relación a la hipófisis, provocamos un desajuste en el equilibrio existente. En la mayoría de mujeres, ante la administración de un ovulostático el desajuste no tiene traducción clínica, pero si dicho equilibrio era inestable, puede sobrevenir la ruptura y ello tener su correspondiente traducción clínica.

El equilibrio puede romperse al provocar una inhibición hipofisaria, que si bien afecta en primer lugar al sector hipofisario encar-

gado de la elaboración de la glandotrofina homóloga, puede extenderse a las demás y siempre siguiendo un orden de preferencia, de acuerdo con la «resistencia» de cada uno de los diversos factores de la adenohipófisis: en primer lugar las gonadotrofinas, las cenicintas de la hipófisis, después de la tireotropina y finalmente de la adrenocorticotropina.

Interesa aquí que repasemos la experiencia existente acerca del comportamiento de las suprarrenales y de la tiroides ante la administración de ovulostáticos, y cuál es el mecanismo a través del que puede provocarse una alteración de aquél.

Con respecto a las eventuales variaciones de actividad de la glándula tiroides, son muy pocos los trabajos existentes. Merece no obstante destacarse el de Jollander y Jollander, quienes señalan que no han podido detectar alteraciones clínicas, si bien a nivel analítico existe una variación en lo que respecta a la capacidad de las globulinas para la fijación de la tiroxina libre del plasma. Este hecho ya había sido señalado en 1956 por Engstrom en pacientes embarazadas y en aquellas mujeres a las que se administraban estrógenos. Esta mayor fijación de la tiroxina sería capaz de provocar una reacción hipofisaria al objeto de incrementar el nivel plasmático de tiroxina libre y teóricamente provocar una hiperplasia tiroidea. Como

señalan los autores del trabajo que se comenta, ello no ocurrió en ninguna de las pacientes. Mi propia experiencia resulta estar totalmente de acuerdo. No obstante, en dos pacientes portadoras de un nódulo tiroideo, éste sufrió un aumento de tamaño. Ello significa que si el equilibrio hormonal al que hice referencia al principio de la charla es perfecto, nada ha de pasar, pero si se halla comprometido previamente, tal como ocurre en las personas portadoras de un nódulo tiroideo, la introducción de un nuevo factor perturbador puede provocar trastornos clínicos. Es lo mismo que ocurre con la administración de yoduros, tan frecuente en clínica: normalmente no provoca trastornos tiroideos, pero si previamente existe una anomalía en la síntesis hormonal por parte de la tiroides, puede provocarse, ya la aparición de bocio por frenaje de la síntesis hormonal con reacción hipofisaria consiguiente, o bien ponerse en marcha un brote de hipertiroidismo. Por todo ello, creo que en mujeres portadoras de bocio, de nódulos tiroideos o con una historia familiar con trastornos de la función tiroidea, hay que ser cauto y prever la aparición de un bocio por acción de los ovulostáticos.

En lo que concierne a los eventuales trastornos funcionales de la suprarrenal en pacientes sometidas a la medicación ovulostática, los trabajos son más numerosos,

por lo que me limitaré a dar las conclusiones que parecen más evidentes. La administración de ovulostáticos durante cuatro o cinco meses provoca una disminución del tenor en adrenocorticotropina hipofisaria, lo que se evidencia por una menor respuesta a la metopirona, si bien la respuesta suprarrenal al ACTH es normal, lo que evidencia que no se afecta la corteza suprarrenal. Ahora bien, si la administración de ovulostáticos se prolonga más allá de dos años, tanto la respuesta a la metopirona como al ACTH están descendidas, lo que se comprende porque en dicho tiempo la suprarrenal sin el estímulo normal por parte de la adrenocorticotrofina hipofisaria se hace perezosa al estímulo provocado por la misma.

Resulta, pues, evidente, que existe una inhibición de la hipófisis, inhibición que parece ser remite a los dos o tres meses de interrumpir la administración de ovulostáticos. No obstante, en alguna paciente la inhibición puede ser más acusada y plantear problemas en caso de situaciones de agresión. Existen diferencias en cuanto al tono hipofisario de unos seres humanos a otros. Recuerdo el caso de una paciente de hábito pícnico afecta de tuberculosis suprarrenal y en quien los niveles basales de 17 ceto y 17 hidrocorticosteroides urinarios eran normales, pero que presentaba una pigmentación extraordinaria como no había visto

en ninguna paciente de hábito asténico que son, precisamente, las predispuestas a la enfermedad de Addison. Llegué a la conclusión de que el gran tono hipofisario compensaba la menor cantidad de parénquima suprarrenal a través de una gran elaboración de adrenocorticotropina a lo que había que achacar la enorme pigmentación. Esto estaría en consonancia con la menopausia tormentosa de las mujeres pícnicas en contraste con la de las mujeres asténicas, mucho más silenciosa, y que cabría achacar al mayor tono hipofisario con el consiguiente incremento en la elaboración de gonadotrofinas, responsable de los trastornos menopáusicos.

Tales hechos nos obligan a ser cautos en la administración de ovulostáticos en pacientes asténicas o en aquellas sometidas a tratamiento con esteroides suprarrenales durante largo tiempo, en quienes hay que admitir un menor tono hipofisario en su sector corticotropo.

Poco más de lo que he expuesto existe acerca de los trastornos endocrinos que la medicación ovulostática puede provocar.

Nos queda por comentar las alteraciones metabólicas que dicha medicación puede comportar. Concretamente, vamos a referirnos a la disminución de la tolerancia a los glúcidos. Los trabajos de Kresber, del año 1963, inician una serie muy numerosa y bastante concordante. El mecanismo a través

del cual tiene lugar dicha menor tolerancia no está bien aclarado y por ello creo oportuno hacer alguna sugerencia personal respecto al particular.

En unos trabajos recientes de Rabinovitch, el hombre que ha creado el concepto de la membranosidad en la diabetes, se expone que al administrar arginina por vía intravenosa, el nivel de hormona de crecimiento en sangre así como el de insulina, es cuatro veces mayor en la mujer que en el hombre. Inyectar arginina supone inundar de aminoácidos, frente a los que la célula debe, una vez captados, utilizarlos para la síntesis proteica. La mayor permeabilidad de la célula a los aminoácidos viene determinada tanto por la insulina como por la hormona de crecimiento. Si admitimos que la diabetes es en primera instancia una falla en la permeabilidad de la membrana celular para los aminoácidos frente a lo que el organismo reaccionaría elaborando mayor cantidad de insulina que sería frenada en su actividad hipoglicemiantes por la sinalbumina de Wallace-Oven, que no es otra cosa que la fracción beta de la insulina, fracción proveniente del desdoblamiento de la insulina a nivel del hígado a impulsos de la hormona de crecimiento, nos es fácil admitir que en la mujer existe a nivel de la periferia una mayor dificultad para la entrada de los aminoácidos en la célula y que sólo sería salvada a ba-

se de aumentar cuatro veces la liberación de hormona de crecimiento e insulina. En esta situación, la administración de un ovulostático, por su fracción estrogénica, acentúa un problema ya existente. Hay ya observaciones antiguas que demuestran una hiperplasia del aparato insular tras la administración de estrógenos y la confirmación clínica de un empeoramiento de la diabetes por los mismos.

Creo, por tanto, que los estrógenos crean un problema de permeabilidad celular y que como la diabetes es seguramente un problema de permeabilidad celular, deben evitarse los ovulostáticos en las mujeres diabéticas, en las sospechosas de estar en fase prediabética, o en aquellas con carga hereditaria.

En esta línea de interpretación patogénica creo debe encajarse el hecho puesto de manifiesto por diversos autores, cual es el de la aparición de fibromiomas por los ovulostáticos. Existen trabajos que señalan que en la mujer que presenta fibromiomas es más alto el nivel de hormona de crecimiento circulante. Si recordamos lo que acabo de señalar al referirme a la disminución de la tolerancia glucídica en la que, como factor patogénico cabía responsabilizar a un incremento de la hormona de crecimiento, resulta sugestivo el iniciar una investigación sobre la tolerancia de los hidrocarbonados en las

mujeres portadoras de un fibromioma.

Si resumimos, pues, lo expuesto en esta breve comunicación, resulta que los ovulostáticos deben darse con mucha precaución a las pacientes con bocio, nódulos tiroideos, o con antecedentes familiares de anomalías tiroideas, y en aquellas mujeres de hábito asténico marcado y, por último, en las diabéticas, prediabéticas o con antecedentes familiares de diabetes. Creo que es lo más que se puede decir sobre el tema.

Presidente. — Manifieste, doctor Dexeus, su pensamiento al respecto.

Dr. Santiago Dexeus. — En realidad señores, ustedes lo saben perfectamente, la ginecología es el gran campo de los ovulostáticos. No solamente el ginecólogo, sino el médico en general puede plantearse unos cuantos problemas, uno de ellos el de la composición de estos ovulostáticos; no es lo mismo dar a una mujer para inhibir su ovulación un preparado de composición siempre idéntica en todo el curso del tratamiento, compuesto de estrógenos y un progestágeno, o bien dar un tratamiento de naturaleza secuencial, en el que en la primera parte se dan los estrógenos y unos progestágenos y en la segunda parte dan única y exclusivamente los gestágenos. Es indudable que esta segunda forma

renueva mucho más el ciclo fisiológico menstrual que la administración en una sola vez de los dos elementos conjuntos. Las alteraciones que la histopatología revela son netamente distintas cuando la administración es de un tipo o del otro tipo. En el primer caso se ven muy a menudo manifestaciones anárquicas, mientras el endometrio acusa unas determinadas alteraciones, el estroma subyacente no las acusa y hay descamaciones irregulares, hay distintas manifestaciones que probarían un efecto de tipo irregular, mientras que en el tratamiento secuencial parecen tener un cierto paralelismo; la actividad ovárica aparece relajada por un mismo nivel, a un mismo grado en los distintos componentes que son asequibles al análisis del médico, histología o histopatología, determinaciones hormonales, etc. Yo creo que en cuanto a la administración de estas medicaciones tan ampliamente extendidas, tan extensamente prodigadas hoy, hay que pensar en el efecto que pudieran tener estas medicaciones sobre el lote de folículos con sus ovocitos. Si estamos todos tan preocupados por la influencia que pueden tener las radiaciones a pequeña dosis sobre las gónadas es natural que también pensemos lo que puede significar una medicación que anula o por lo menos tergiversa la actividad normal hormonal de aquella gónada a través del factor hipofisario; por lo tanto, es ló-

gico que no olvidemos esta sugere-
ncia. Hasta el momento presente
no ha habido confirmación de esta
sospecha, pero hay que admitir la
necesidad de observar el paso de al-
gunas generaciones para poder afir-
mar algo en este sentido. En este
terreno estamos en una cierta es-
pectación sin posibilidad de hacer
ninguna afirmación concreta. Ya
pisamos un terreno más firme fren-
te a la mujer que por condiciones
patológicas puede necesitar de los
ovulostáticos. Pero sea la que sea
su etapa de evolución sexual, hay
que ser siempre precavido con su
administración. Hay que referirse
a las etapas fisiológicas como son la
menarquia, como son el embara-
zo, como es la lactancia y como es
la menopausia. En cada una de es-
tas circunstancias el médico pue-
de verse tentado a usar de estos
productos. Es indudable que siguen
existiendo aquellos casos de metro-
patía hemorrágica juvenil de niñas
que apenas han pasado la menar-
quia y que reclaman tratamientos
muy intensos, que muchas veces
fracasan; en otras épocas había
que recurrir alguna que otra vez a
la histerectomía; hoy esto no ocu-
rre, y el médico puede inclinarse
por los ovulostáticos. Yo creo que
en esta etapa es cuando hay
que ser, si no receloso, muy pru-
dente en su administración. No
cabe la posibilidad de una terapéu-
tica profundamente activa sobre
estas gonadas de trabajo incipien-
te que puede darnos resultados

desagradables. La misma pregun-
ta me formulo para el final del pe-
ríodo de vida sexual activa en la
mujer. Es innegable que cuando se
administra a una mujer entre los
cuarenta y cinco y cincuenta años
pongo por caso, un ovulostático
con finalidad hemostática, muchas
veces se obtienen bellos resultados
que no habríamos obtenido con
ningún otro producto, pero no na-
da infrecuente, yo lo he observado,
que tras la administración del ovu-
lostático aparezca una amenorrea,
ya definitiva; esta amenorrea ha
sido producto de la medicación o
no lo ha sido, es difícil el afirmarlo,
pero innegablemente la mente
de la enferma siempre ha asociado
un hecho con el otro, y hay que
tener presente que las mujeres,
cuando acuden a nosotros en de-
manda de solución a sus proble-
mas, sobre todo ante problemas
hemorrágicos, tenemos que te-
ner presente, repito, que en gene-
ral no nos piden el cese de las re-
glas, que ellas quisieran conservar,
y esto en una proporción realmen-
te notable de mujeres, y algunas
de ellas con un interés y una in-
tensidad extraordinarias de man-
tener lo que ellas creen que es el
máximo atributo de la vida sexual
activa. Junto a estas etapas deli-
cadas, menarquia y menopausia,
está la lactancia y está también la
existencia del embarazo, en cuyos
casos, como es natural, ya no hay
que pensar en la administración
de ovulostáticos.

En patología femenina, en patología puerperal, existen manifestaciones que indican muchas veces el declive o el sufrimiento del factor hipofisario, y ello en relación con pérdidas hemáticas más o menos importantes. Me refiero muy concretamente a las mujeres gestantes o parturientas que tienen un cuadro hemorrágico grave, y este cuadro hemorrágico algunas veces puede complicarse de necrosis cortical bilateral del riñón y de necrosis hipofisaria, terminando con la muerte. Pero en otras ocasiones puede existir un cuadro endocrino, que ha sido descrito por Sheehan por primera vez. Se piensa que por trastornos del sistema circulatorio porta de la hipófisis, esta glándula mal irrigada entra en decadencia. Con depredación de la actividad hipofisaria, hay que denegar la medicación ovulostática a toda mujer que haya tenido una hemorragia importante en el parto o puerperio. Queda en el terreno de la práctica ginecológica la acusación que se ha hecho ya, y a la que ha aludido el Dr. Laporte, y es la relación que pudiera existir entre los estrógenos y su posible acción cancerígena. Es innegable que pruebas concretas de la acción cancerígena de los estrógenos no se dan en la especie humana, pero sí es posible otro hecho, y es que la sedación que provoca la administración de los ovulostáticos, cree un clima circulatorio especial en el aparato genital femenino.

La disminución de tono en el eje hipofisogonadal consecutivo a la administración de anovulatorios puede conllevar, si no la desaparición de las metrorragias ligadas a una neoplasia maligna, sí su disminución, dando la impresión de una falsa mejoría. El perjuicio que puede alcanzar a la paciente es obvio.

Nos parece, pues, altamente conveniente poner en guardia al médico, muy especialmente al médico general, sobre la utilización de los ovulostáticos en aquellas pacientes con metrorragias. Sin un estudio previo completo que incluya además del examen clínico, la colposcopia, la citología, y, de ser posible, la biopsia, la citada medicación puede representar un desvío diagnóstico con su correspondiente pérdida de tiempo y retraso en la aplicación de la debida terapéutica.

Nada más, señores.

Presidente. — La discusión va a iniciarla el doctor Alfredo Rocha Carlotta, gastroenterólogo.

Dr. A. Rocha. — Sr. Presidente, señores: Creo que entablar discusión no es provocarla, y entablar la discusión no es tampoco discutir lo que se ha dicho, sino también lo que no se ha dicho. Yo, en el terreno de los antioyulantes, no tengo una experiencia personal, como tampoco la tenemos, en general, los médicos españoles, al menos por las publicaciones que se han producido. En cambio, hay países

en que se ha hablado mucho de los efectos nocivos, en el sentido de efectos más bien farmacológicos parahormonales del medicamento, más que sus efectos hormonales en otros órganos. Los órganos que han sido realmente afectados, según dicen, es el hígado y después el aparato circulatorio. Por la parte del hígado, que es lo que yo estoy un poco más fuerte, es donde podré entablar o iniciar esta discusión.

El Dr. Laporte nos ha hablado muy escuetamente y muy claramente de las posibilidades de afectaciones hepáticas en las enfermas que toman antioyulantes. Se ha manifestado de un modo podríamos decir dudoso, es decir, sin aceptarlo del todo, pero sin desecharlo tampoco. Yo creo que es esta la posición que debemos adoptar en realidad los internistas que tratamos sobre todo las enfermedades del hígado. He revisado, para preparar esta comunicación, y procuraré sintetizar la manera cómo un tóxico puede afectar al hígado, para ver si podemos encontrar algún punto de coincidencia entre el efecto del antioyulante y la afectación hepática. Las afectaciones hepáticas se pueden clasificar en tres grandes grupos. El primer grupo es la afectación del hepatocito de la glándula hepática; el segundo grupo es la afectación de las vías de secreción intrahepáticas, los canales biliares, etc.; y la tercera manera de afectar el hígado es la

asociación de ambas; que haya una parte hepatocítica y una parte excretora. En esta parte es donde se encuentran las intoxicaciones mixtas. Ahora bien, el mecanismo de acción del tóxico sobre el sistema hepatobiliar bien lo podríamos resumir paralelamente a esta afectación anatómica en sus tres aspectos: primero, la acción tóxica directa sobre la célula hepática como lo hace el tetracloruro de carbono, como lo hace el fósforo, el cloroformo, etc. Segundo, la acción indirecta sobre la célula hepática. Esta acción actúa como antimetabolitos interponiéndose a la síntesis del ácido nucleínico y de las proteínas elaborando sustancias intermedias inútiles y nocivas. Así actúan los antimicrobianos, productos anticancerosos químicos que producen fenómenos hepáticos, difíciles de diferenciar de la forma de hepatitis viral corriente. También los producen de esta manera indirecta las hidrácidas, los hipoglucemiantes y los relajantes musculares. Esto está ya completamente estudiado, y por fin está, tercero, la acción por mecanismos de hipersensibilidad que se caracteriza en algunos casos por la aparición de fiebre, de leucopenia con eosinofilia y rash. En el momento que aparece no cabe ninguna duda de que es un proceso de hipersensibilización; otras veces no aparece acompañado de estas leucopenias, de eosinofilia, etc., y en cambio van

acompañados de alteraciones en el aparato excretor del hepático, como por ejemplo, la clorpromacina que es la que más parecido tiene con la acción supuesta de los antio-
vulantes. Por tanto, llegamos al extremo final de afectar al hígado. Le afectarían por este procedimiento de la sensibilización de los canaliculos biliares. Pero un hecho sencillísimo es, que los casos que se han descrito como ictericias por antio-
vulantes, tienen el carácter evidentemente obstructivo intra hepático. Es la colestasis intrahepática caracterizada clínicamente por la evolución pruriginosa de la ictericia; son ictericias pruriginosas desde el día que aparece hasta el día que desaparece la ictericia, como es pruriginosa la ictericia de la embarazada porque también es colestática intrahepática. Por lo tanto, de hacer algo los antio-
vulantes sobre el hígado lo hacen sobre esta vía, porque la clínica al menos ha hecho coincidir los casos descritos como ictericias de puro tipo obstructivo intrahepático, o sea pruriginosas desde el primer momento. Pueden estar a veces estas ictericias precedidas de un período de náuseas, de astenia y a veces un ligero estado febril simulando las hepatitis virales, pero es muy raro; lo corriente es de lo que se ha descrito, o sea, que aparezcan fríamente. Únicamente el prurito es el primer síntoma junto con la aparición de la

ictericia, de coluria y de acolia. No está hipertrofiado el bazo y no está hipertrofiado siempre el hígado; el estado general de la paciente se manifiesta bastante aceptable con poca astenia y la evolución ha sido por ahora siempre benigna, es decir, ha tenido su curva de acmé, bilirrubina y su descenso, éste ha sido paulatino y ha sido seguido de la desaparición absoluta paralela del prurito, de la ictericia y la coluria y de la acolia. En las exploraciones hepáticas que se han hecho a estas enfermas se ha demostrado un hecho en todas ellas, la existencia de una alteración hepática obstructiva con la presencia de pigmentos dentro de los conductos biliares que obstruían aparte de que en algunos casos sin estos pigmentos también hay parte obstructiva por alteraciones de las mismas paredes de los conductillos, lo que no se ha encontrado en ningún caso son alteraciones hepatocíticas, esto es muy importante, por lo tanto esto es lo que le asemeja más en caso de que existan a todas las ictericias descritas de manera indudable por la intoxicación por la metiltestosterona; esto es seguro, como lo es por clorpromazina; estos medicamentos neurolépticos, por lo tanto, si acabamos de oír al Dr. Laporte que nos dice que diez millones de mujeres aproximadamente toman antio-
vulantes y un porcentaje tan pequeño tienen ictericias, no vamos a pensar, más bien podríamos pensar es que el anti-

ovulatorio lo que evita es la hepatitis y es la ictericia porque la proporcionalidad del pueblo sano que no está tomando antiovlutorios es mucho mayor de hepatitis que las mismas ictericias, por lo tanto esto abonaría en contra de lo que Laporte decía y de lo que dicen también los autores, de que hace falta una predisposición o una labilidad hepática para desencadenar la intoxicación hepática sobre estas enfermas; esto tampoco lo comprendo muy bien porque lo que caracteriza a estas enfermas es la integridad de su funcionamiento hepático, es la integridad de la parte funcional. La bromosulfo es normal cuando ha acabado la ictericia, nunca se da el caso de que sean prolongadas en el período anictérico, o incluso en el período icterico que se puede hacer la administración de la bromosulfo con la modificación de Pedro Pons; se puede tener también un concepto y sin embargo esta prueba, que si hoy día es aceptada para demostrar la integridad funcional hepática, se ha encontrado siempre normal en el curso de la enfermedad icterica atribuida al antiovlutorio. De la literatura existente, las publicaciones comentaron en Inglaterra en el 64 y casi todas en la British Medical Journal, por Palbalan, Nostalan, Taylor, Breuan y Mirabel en la Presse Medicale; estos son la bibliografía europea, pero en la bibliografía americana, no Norteamérica es Sud América y eso también choca, en

Chile es donde hay mayor porcentaje de ictericias descritas o publicadas al menos, y es muy posible como me decía el Dr. Medina que es el que ha publicado en colaboración con Alonso Vázquez, Sánchez y Parga que le reúnen diez casos de ictericia por antiovlutores y aseguran que son por antiovlutores por el hecho de que han sido sobrevenidas en plena medicación y que han sido sometidas a punciones hepáticas, el prurito es el que ha predominado en toda sintomatología y no han tenido nada que ver con los síntomas y la evolución de la hepatitis viral que podía muy bien haberse confundido o injertado en una persona, en una mujer que tomara los antiovlutores. Hay que creer por tanto que existe una hepatitis o una alteración hepática, intoxicación de origen antiovlutorio; es seguro que por el grupo que decía el Dr. Laporte que es el grupo C17 porque en cuanto se da en cambio Proponato de Testosterona no se producen alteraciones hepáticas y estamos en plena condición para que pueda actuar de la misma manera que actúa la metiltestosterona hasta ahora indudable en la producción de la ictericia. Por tanto, resumiendo, creo que no podemos desechar en absoluto la idea que existe la ictericia en el antiovlutorio. Por su forma clínica especial de tipo tóxico no de tipo viral y sobre todo porque hay que aclarar que es una afección tan poco

frecuente mientras no se demuestre lo contrario, la hemos de aceptar a priori, pero quizá sin el convencimiento máximo que podíamos tener.

Presidente. — El Dr. Dexeus quiere aportar unos nuevos datos.

Dr. S. Dexeus. — Invité al Dr. Martorell, pero no tiene ninguna experiencia de los accidentes venosos en relación con estas medicaciones y esta impresión tiene gran importancia a la que podemos añadir que nosotros tampoco hemos visto accidentes en la mujer gestante con trastornos venosos, es de señalar un trabajo del Dr. Grosset, endocrinólogo que estudiando la literatura mundial dice que existen 21 casos de accidentes mortales trombóticos debidos a los anovulatorios, dato que merece importancia por venir de una fuente bien informada.

Presidente. — Va a hablarnos, por su calidad de neurólogo, el doctor Belarmino Rodríguez Arias.

Dr. B. Rodríguez Arias. — Quiero intervenir, leyendo una corta nota muy personal, en la discusión suscitada.

El neurólogo teme, y propugna a la vez, el uso racional y frecuente de los ovulostáticos.

En muchas ocasiones, los posibles efectos no deseados le llegan

a inhibir del todo para aconsejar legítimamente su empleo como medio anticonceptivo, es decir, profiláctico, al evitar la gestación.

Bastantes neuropatías, genéricamente estimadas, justifican se sortee de lleno la natalidad.

Muy a menudo, sin embargo, pacientes que ya toman «píldoras» —de forma espontánea casi siempre— y que manifiestan un estado depresivo o bien se quejan de súbitos paroxismos nerviosos de variable condición, reclaman una terapéutica global de la dolencia que les atenaza.

La mayoría de autores sostiene que la inminencia potencial de una tromboembolia, la evolución franca de un hipertiroidismo o de una diabetes y los síndromes depresivos (mixtos u organoneuróticos, acaso reactivos), también la jaqueca esencial, contraindican el anticonceptivo, por vía oral, que se decida tomar eventualmente.

Quizá sea auténtico y lógico el inconveniente. Quizá necesitemos más tiempo (10-12 años representan poco en la vida de la ciencia), para enjuiciar el problema.

Con todo, yo no me atrevería a dar ovulostáticos «larga manu», v. gr., a portadores de arteriopatías viscerales y periféricas, fuera cual fuera el tipo de lesión encontrada y su patogenia.

Tampoco llegaría a prescribirlos en disturbios metabólicos constituidos de evolución harto inexorable.

Opuestamente, la típica afección neurológica paroxística (migraña, epilepsia, asma, etc.), es factible que mejorara temporalmente, mientras durara el freno ovulatorio, parejo del embarazo.

Los intentos, en este sentido, no resultan —todavía— concluyentes y alentadores.

Finalmente, la sintomatología depresiva, fisiógena y psicógena, con ostensible perturbación visceral y emotiva, suele simbolizar un escollo o un recelo.

Asociar dos planes farmacológicos, fortuitamente de signo contrario, habría de llevarnos sin más a posiciones oscuras, no siempre veniales o fútiles.

Una metabolopatía, que el procrear agrava y latentemente es origen de secuelas, no favorece nunca la utilización reglada de estrógenos y progestágenos.

Trastornos confusos que exigen el uso de psicodrogas, de timolépticos modernos (imipraminas, iproniacidas, etc.), intensa y latamente, no reivindican que se siga, por encima de todo, con los ovulostáticos.

Y la medicación de naturaleza antiparoxística, perpetua, pasajera o instantáneamente tomada, ha de interferir forzosamente la acción ovulostática establecida a priori.

No debe extrañarnos, pues, que al ladear una contraindicación surjan los efectos no deseados de los ovulostáticos, molestos o nocivos.

Efectos, desde luego, que la porfiada mezcla de fármacos, abusiva e ilógica, agrava más y más.

En conclusión, si el embarazo inspira un gran respeto por la metabolopatía determinada y por la protección del feto, los ovulostáticos, básicamente, plagian un hecho normal.

Yo obvio tales efectos, los soslayables, no mezclando jamás tipos heterogéneos de medicación.

Presidente Dr. Víctor Cónill. —

Está en el ánimo de todos que existe malestar en la clase médica, en la sociedad y sobre todo en el Vaticano; malestar más profundo de lo que a nivel académico se pueda discutir, porque el médico que sigue una moral estricta, no sabe, sin haberse pronunciado todavía el Vaticano, si está autorizado a recomendar a una señora que tome anovulatorios. Por otra parte, el Vaticano se reserva y ha anunciado Su Santidad varias veces entrar en liza y manifestar la opinión fundamentada en su autoridad. Sin embargo, rehuye; quiere todavía más información de las organizaciones de San Cosme y San Damián, por ejemplo, de criterio católico y salen siempre sugerencias para que llevemos al Vaticano una información exhaustiva que ustedes creen que puede ser realmente categórica. Está en el ánimo de ustedes lo que es bueno o lo que es malo; lo que es moral o lo que no lo es. Este es un caso único,

porque todo lo que sea aconsejar a una mujer que haga fraude en la generación, un médico que sea delicado y moral no lo puede proponer. Por otra parte, todo lo que sea espermicida o capaz de interrumpir la buena comunicación del ovario con los órganos externos, con la cópula, está terminantemente prohibido. En este punto no se ha divagado nunca y sin embargo no es solución, porque hay que reconocer que son muchos y estamos en una Academia de caballeros y además que está en el ánimo de todos, que hay mujeres muy devotas que no pueden o no deben tener más hijos, lo cual no deja de ser otro imperativo, no solamente médico sino social, y claro está, no tienen en su vida matrimonial aquella corrección que debieran y se alejan un poco, sobre todo en algunos pueblos, de la autoridad eclesiástica, porque saben que no aprobarán su conducta. Todo lo que sea no permitir que se una el espermatozoide con el óvulo, está prohibido. En cambio, esto no. Aquí no hay nada que sea agresivo; un preparado que sitúa la hipófisis en calma, equivale tanto como decir que la hipófisis no segrega las hormonas gonadotropas, habida cuenta que no hacen falta, toda vez que el organismo de una manera artificial se ha dado ya la dosis, la cual, de no existir, trabaría la hipófisis para el ovario. Pero si se encuentra que artificialmente se han dado ya gestágenos

y estrógenos, que es lo que necesita la mujer mediante la hipófisis, la primera que descansa es precisamente la hipófisis. En segundo lugar, el ovario. Aquí ocurre que llegan algunos óvulos cerca de la dehisencia, pero no hay tal dehisencia y corre la suerte de otros ocho o diez del corpus folliculari que son los que mantienen la secreción interna de la feminidad, de modo que no hay obstáculo y sin embargo el mecanismo es idéntico al embarazo. Por ejemplo, la hipófisis gravídica no funciona porque la placenta fabrica todas aquellas hormonas que cuando se rebajan, la hipófisis mueve al ovario. Ahora bien, creo que hemos de llegar a la conclusión de lo que se discute porque tal vez no está bien calibrado. Los estrógenos son cancerígenos, esto lo sabemos, sobre todo en el endometrio. Hay un experimento de un autor que en cien ratas hembras y en otro grupo de cien ratones de cepas ya cancerígenas, el 70 % de las primeras que están castradas hereditariamente, tienen cáncer de mama y ninguno de los cien ratones, en cambio, tienen cáncer; pero si a estos ratones se les trata con estrógenos tienen la misma proporción del 70 % de cáncer de mama como las otras. Me explico y se entiende bien esto, que no se puede negar cierta acción estrógena, pero tiene que ser constante, tiene que ser antimédica, o sea, francamente iatrógena, que es lo que el médico da con evidente

error o evidente esfuerzo. No se puede comparar la acción de los anovulatorios con las radiaciones ionizantes, porque éstas tienen una acción que sería un poco larga de exponer aquí, y que no tiene nada que ver con una hormona cuyo efecto no es largo, si no obra exclusivamente de momento. No se puede comparar. Ahora bien, yo creo que en resumen estamos discutiendo sobre una línea demasiado categórica y absoluta y otra que en cuanto a la moral es demasiado absoluta también. La línea media es la mejor. Lo mejor a mi juicio tendría que ser que la mujer usara estos anovulatorios circunstancialmente durante un mes, dos, etc. Naturalmente que entonces no podría ser dañino. Y otro, y en esto me adelanto tal vez de una manera excesiva, que se acordara por las altas esferas del Vaticano, que se ensancharan un poco las indica-

ciones de la endometriosis, de la dismenorrea, etc. Todo esto va muy bien, y que también se unan a éstos los trastornos nerviosos, psíquicos, incluso los casos sociales del matrimonio que no puede tener ni un piso, ni tampoco llegan con sus cabales a tener más de dos o tres hijos. A mi juicio, nosotros, los médicos, por lo tanto, si hemos de aconsejar algo respecto al particular, es que no sea persistente cada mes. Con el beneficio de los anovulatorios se puede pedir al matrimonio que se abstengan durante un mes y al otro mes que vuelvan, o sea una línea media. Esto en cuanto a la parte médica, y en cuanto a la parte moral, que se diera una cierta expansión a las indicaciones de los anovulatorios.

* * *

Muy agradecido a todos, levanto la sesión.