

Publicaciones AMADA

🇮🇹 CONSENSO SOBRE MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Introducción:

La anticoncepción hormonal basa su alta efectividad en la inhibición de la ovulación como mecanismo de acción. El desarrollo de la anticoncepción hormonal en la década del 50 tuvo su origen en el conocimiento de que la ovulación es suprimida durante el embarazo y la progesterona es la responsable de este mecanismo. A fines de esa década, la investigación farmacéutica permitió obtener la síntesis de sustancias progestacionales que, administradas junto con otras sustancias estrogénicas, inhibían la ovulación - mereciendo la denominación de anovulatorios - y por ende prevenir el embarazo; iniciando la era de la anticoncepción hormonal.

Mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales

El claro efecto anovulatorio de los anticonceptivos hormonales combinados -orales, inyectables, parches, anillos vaginales - queda demostrado por el notable efecto bloqueante ejercido sobre la producción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH). Por un lado, se observa una fuerte inhibición de la hormona foliculoestimulante (FSH) ejercida por el estrógeno exógeno y, por otro lado, una inhibición del pico de la hormona luteinizante (LH) por el componente progestínico del anticonceptivo.

Por ende, la administración de anticonceptivos combinados inhiben el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Esta inhibición se ve reflejada en una marcada reducción de la secreción de estradiol ovárico y la ausencia de la producción de progesterona. Respecto a los anticonceptivos con progestágenos solos, el mecanismo de acción presenta una combinación de acciones: provocan un desbalance a nivel de la función hipotálamo-hipofisaria y también a nivel del cuello uterino; modifican, el moco cervical, que se torna espeso, inhibiendo, la penetración espermática a la cavidad uterina.

Podemos afirmar que no hay evidencias científicas sustentables para considerar un efecto antiimplantatorio de los anticonceptivos hormonales.

La progesterona (progestágenos) induce la secreción de sustancias que, como la glicodelina, tiene como misión la diferenciación celular, determinando la formación de pinópodos endometriales y microvellosidades del sincitiotrofoblasto embrionario.

Las modificaciones endometriales producidas por los anticonceptivos hormonales no están asociadas a la reducción de la receptividad endometrial, dado que se demostró que la expresión de $\alpha 5 \beta 3$ integrinas y la formación de pinópodos en el epitelio endometrial -que son considerados marcadores de la maduración endometrial e indispensables para una adecuada receptividad e implantación- no están afectados de manera alguna por las concentraciones hormonales de estrógenos y progesterona contenidas en los anticonceptivos hormonales.

El ser humano, a diferencia de otros mamíferos posee un seguro antiluteólisis, representado por la gonadotropina coriónica humana. Esta hormona, que ya es producida con anterioridad a la implantación por parte del embrión, es capaz de revertir la luteólisis aun cuando la misma sea inducida por prostaglandinas F2?, el más poderoso agente luteolítico conocido en la naturaleza. Esto demuestra que nada podrá impedir la implantación de un embrión que produce gonadotropinas coriónicas en concentraciones suficientes.

Podemos deducir, entonces, que los anticonceptivos hormonales no alteran las condiciones para una adecuada implantación del óvulo fecundado en el endometrio.

Para llegar a estas conclusiones, se realizaron las siguientes actividades científicas:

- Reunión de consenso Asociación Médica Argentina (AMA) del 16 de marzo de 2004 organizada por la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA) y la Sociedad Argentina de Ginecología Infante-Juvenil (SAGIJ), en la que participaron:

Dr. Enrique Bagnati (p.)

Dra. Eugenia Trumper (AMAdA)

Dra. Analía Tablado (SAGIJ)
Dra. Marisa Labovsky (SAGIJ)
Dra. Mónica Heredia (AMAdA)
Dra. Mirta Gryngarten (SAGIJ)
Dra. Carlota López Kaufman (AMAdA)
Dr. Luis Augé (Soc. Argentina de Endometriosis)
Dr. Edgardo Rolla (Fundación Nicholson)
Dr. Ángel Moggia (AMAdA)
Dra. María Susana Moggia (AMAdA)
Dra. Gabriela Kosoy (SAGIJ)
Dra. María Eugenia Escobar de Fernández (SAGIJ)
Dr. Jorge Charalambopoulos (AMAdA)
Dra. María Teresa Nofal (SAEGRE)
Dra. Ana Coll (SAGIJ)
Dr. Roberto Nicholson (h.) (Fund Nicholson)
Dra. Dora Daldevich (SAGIJ)
Dra. Silvia Oizerovich (SAGIJ)
Dra. Marta Cortelezzi (SAEGRE)
Dra. Stella Lancuba (SAEGRE)
Dra. Lucía Katabian (SAGIJ)
Dra. Susana Gubbay (SAGIJ)
Dra. Mónica Morgante (SAEGRE)
Dr. Juan Mormandi (Asoc. Arg. de Infecciones en Ginecología y Obstetricia - ASAIGO)
Dr. Antonio Tempone (SAEGRE)
Dr. Antonio Saugy (SAGIJ)
Dr. Mario Sebastiani (Asoc. Arg. de Ginecología y Obst. Psicosomática -AAGOP)
Dr. Carlos Fayánas (Sociedad Obstetricia y Ginecología Buenos Aires - SOGBA)
Dr. Nicolás Qualeta (SOGBA)
Dra. Patricia Goddard (Soc. Argentina de Periodismo - SAP - Comité de Adolescencia)
Dra. Silvina Mastaglia (SAEGRE)
Dr. Eduardo Lombardi (SAEGRE)
Dra. María José Iturria (AMAdA)
Dr. Antonio Martínez (SAEGRE)
Dra. Margarita Berkenwald (Soc. Argentina de Salud Integral de la Adolescente - SASIA)
Dra. Inés de la Parra (AMAdA)

En esta reunión se presentaron los tres informes (uno de cada Sociedad organizadora), un informe personal del Prof. Dr. Enrique Bagnati y uno del Prof. Dr. Roberto Nicholson, este último presentado por el Dr. Edgardo Rolla sobre el mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales. Luego se abrió un debate donde se consensuó lo antes expuesto.

• Reunión de consenso realizada en el marco del IV Congreso Argentino y II encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, 19 de abril de 2004, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, donde se invitaron a todas las Sociedades presentes en el consenso anterior.

En esta reunión se invitó a dar una disertación al Dr. Carlos Nagle (ver adjunto un artículo basado en la misma realizado por el autor).



Dra. Inés de la Parra
AMAdA



Dra. Eugenia Trumper
AMAdA



Dra. Marta Cortelezzi
SAEGRE



Dra. Silvia Oizerovich
SAGIJ

Las sociedades abajo firmantes adhieren a esta declaración:

- **Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA)**

Presidente: Dra. Inés de la Parra

- **Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ)**

Presidente: Dr. Silvia Oizerovich

- **Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE)**

Presidente: Dra. Marta Cortelezzi

- **Asociación Médica Argentina (AMA)**

Presidente: Prof. Dr. Elías Hurtado Hoyo

- **Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)**

Presidente: Dr. Carlos Ortega Soler

- **Sociedad Argentina de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires (SOGBA)**

Presidente: Dr. Carlos Fayán

- **Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER)**

Presidente: Dr. Eduardo González Fabbrizzi

- **Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)**

Presidente: Dra. Adriana Seilicovich

- **Sociedad Argentina de Salud Integral del Adolescente (SASIA)**

Presidente: Dr. Cándido Roldán

- **Asociación Argentina de Ginecología y Obstetricia Psicosomática (AAGOP)**

Presidente: Dr. Mario Sebastiani

- **Asociación Argentina para el Estudio de Infecciones en Ginecología y Obstetricia (ASAIGO)**

Presidente: Dr. Juan Mormandi

Bibliografía:

Alvarez F, Brache V, Fernández E, et al. New Insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in woman. *Fertil Steril* 1988; 49(5): 768-73.

Auletta FJ, Kelm LB. Mechanisms controlling corpus luteum function in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*): inhibitory action of hCG on luteolysis induced by PGF2a. *J Re-prod Fertil* 102: 215-220, 1994.

Castracane VD, Stevens V, Knickerbocker J, Powell J, Randolph M, Gimpel T. Late luteal rescue in the baboon (*papio cynocephalus*). *Human Reproduction Update*: 1998; 4: 383-388.

Creus M, Ordi J, Fábregues F, Casamitjana R, Carmona F, Cardesa A, Vanrell JA, and Balasch. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study. *Human Reproduction* 2003, Vol.18, Nro.4, pp. 683:693,.

McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC.: Luteolysis: A neuroendocrine mediated event. *Physiological Reviews* 79: 263-323, 1999

Mishell Dr Jr y col. El efecto de los esteroides anticonceptivos sobre la función hipotálamo hipofisaria Am. J. Obstet. Ginecol. 1978, 130:817.

Nikas G, Develioglu OH, Toner JP and Jones HW, Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Human Reproduction*, 1999, vol.14, nro.3, pp 787: 792,

Organización Mundial de la Salud. Mechanism of action, Safety and efficacy of intrauterine devices - Report of a Scientific Committee, WHO Technical Report Series 753. (Ginebra: Organización Mundial de la Salud 1987.16.

Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36(1): 37-53.

Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanism of action of intrauterine devices, *Obstet Gynecol Surv* 1996;51 (12):S42-S51.

Rivera R, Yacobson I and Grimes D, MD. The mechanism of action of hormonal contraceptives

and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, November 1999, 1263-1269.

Sillem M, Prifti S, Schmidt M, Rabe T, Runnebaum B. Endometrial integrin expression is independent of estrogen or progestin treatment in vitro. *Fertility and Sterility*, 1997, 877:882.

Simón C, Gimeno MJ, Mercader A, O'Connor JE, Remohí J, Lake Polan M and Pellicer A. Embryonic Regulation of Integrins $\beta 3$, $\alpha 4$ and $\alpha 1$ in Human Endometrial Epithelial Cells in Vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 1997, 2607:2616.

Stouffer RL, Hearn JP, Endocrinology of the transition from menstrual cyclicity to pregnancy in primates. En: *Endocrinology of Pregnancy*. Bazer FW (ed.) New Jersey: Humana Press. 1998. pp. 35-57.

Tom K, Eskes AB. The pill is not an abortive agent. *European Journal of obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997, 72:1-2.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, et al. Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay. *Fertil Steril* 1987;47(2):265-69.

Los nuevos conocimientos debieran poner fin a controversias en anticoncepción hormonal

Dr. Carlos Nagle

La etapa reproductiva de una mujer se divide en cinco períodos: El primero abarca desde su menarca hasta su primera relación sexual. El segundo, desde este hecho hasta su matrimonio. El tercero, desde este hasta el nacimiento de su primer hijo. El cuarto período, desde este logro hasta alcanzar el número deseado de hijos y el quinto período, desde ese momento hasta el advenimiento de la menopausia. Durante el segundo y tercer períodos, la mujer se enfrenta a la necesidad de posponer el embarazo preservando su fertilidad. En el cuarto período deberá espaciar los nacimientos, conservando la fertilidad, para decidir cuándo y cuántos hijos tendrá. Finalmente en el quinto período, al cesar el deseo de tener más hijos, la mujer ya no tiene interés en conservar la fertilidad. (1) Este proceder surge del derecho básico de los individuos por el cual deciden libremente el momento y el número de hijos que compondrán su núcleo familiar. Para ejercer este derecho, los individuos recurren a diferentes prácticas anticonceptivas, cuya aceptabilidad está fuertemente influenciada por creencias o mitos acerca del mecanismo de acción del método utilizado. Respecto a la anticoncepción hormonal, los mitos se nutrieron de la poca o nula claridad de los artículos científicos o prospectos farmacéuticos al referirse al mecanismo de acción de los mismos y a la escasa o nula difusión de los beneficios no anticonceptivos de estos preparados. (2,3) Es que el desarrollo de estos métodos se llevó a cabo en modelos animales que presentan diferencias irreconciliables con el ser humano. Así, cualquiera fuera el preparado y el modo de uso, se adjudicaba a este un efecto "luteolítico" o "modificador del componente endometrial de la implantación", lo cual es sinónimo de aborto, por impedir la implantación embrionaria. Para llegar a estas conclusiones no se tuvo en cuenta un hecho fundamental que es que el ser humano, a diferencia de otros mamíferos, posee un seguro antiluteólisis: la gonadotropina coriónica. Esta hormona, producida por el embrión con anterioridad a la implantación, es capaz de revertir la luteólisis aun cuando ésta sea inducida por la prostaglandina F2a, el más poderoso agente luteolítico conocido en la naturaleza. Estos hallazgos demuestran que, con excepción de los agentes antiprogestágenos, nada podrá impedir la implantación de un embrión que produce gonadotropina coriónica en concentraciones suficientes. Aquellos embriones que no lo hacen son inviables y están destinados a ser eliminados espontáneamente.(4)

La más clara demostración de que la anticoncepción hormonal actúa por vía del bloqueo de la producción de gametas lo revela el hecho de que tanto el hombre como la mujer son igualmente susceptibles al efecto, con inhibición de la espermatogénesis y ovulación respectivamente.(5) El evento central en la reproducción humana, la fertilización, es el más susceptible a ser prevenido, tanto de manera natural mediante la abstinencia, como por fármacos o por barreras. Esto se origina en el hecho de que tan sólo 5 días constituyen el período durante el cual es posible el ingreso y transporte de espermatozoides para el encuentro con el óvulo en el lugar en el que ocurre la fertilización (Tabla 1).

Tabla 1: Probabilidad de concepción durante el ciclo menstrual de acuerdo al día en el que tuvieron lugar las relaciones sexuales.

Día respecto Ovulación	Nº de ciclos con coito en este día	Nº de embarazos	tasa de embarazos	Tasa global de embarazo
------------------------	------------------------------------	-----------------	-------------------	-------------------------

			c/coito en un único día	(med±ES)#
- 5	12	1	0,08	0,10 ± 0,08
- 4	24	4	0,17	0,16 ± 0,06
- 3	13	1	0,08	0,14 ± 0,08
- 2	28	10	0,36	0,27 ± 0,07
- 1	38	13	0,34	0,31 ± 0,06
ovulación	14	5	0,36	0,33 ± 0,09

Maximizando la probabilidad en un modelo semiparamétrico utilizando datos de 625 ciclos.

La máxima probabilidad de embarazo se presenta durante las 48 horas que preceden a la ovulación. Las relaciones sexuales anteriores a 5 días previos a la ovulación o posteriores al día de ovulación no determinan embarazos.(6) Estos datos sustentan la práctica y los resultados obtenidos en los métodos naturales de planificación familiar. Si a ellos se superponen los eventos hormonales que preceden y suceden a la ovulación, se concluye que son ellos los determinantes del período fértil de la mujer. Justamente la anticoncepción hormonal en cualquiera de sus formas o regímenes -continuo o de emergencia-, está formulada para modificar el patrón hormonal endógeno, reemplazando en esto al ovario, y así alterar la secuencia responsable del período fértil.(7, 8)

En los últimos años se han profundizado los conocimientos sobre el mecanismo de acción de los progestágenos utilizados como anticonceptivos. Todos ellos actúan vía el receptor de progesterona, considerada la hormona soporte de la vida de un embrión.(9, 10) Por ende, los progestágenos son productos sintéticos con capacidad de ejercer efectos similares o hasta varias veces más potentes que la propia progesterona. Entre los efectos más destacados se encuentran la activación de al menos 156 genes que, a nivel endometrial, inducirán la secreción de sustancias que, como la glicodelina, tendrán como misión: 1°) Impedir la fertilización de todo óvulo que no haya sido fecundado previamente, inhibiendo la unión del espermatozoide a la zona pelúcida. 2°) Favorecer el reconocimiento y diferenciación celular, determinando la formación de los pinópodos endometriales y microvellosidades del sincitiotrofoblasto embrionario. 3°) Nutrir al embrión hasta que se establezca la circulación placentaria.

Simultáneamente, por acción del complejo progestágeno-receptor se inactivan al menos 377 genes de lo cual resulta: a) La supresión del complejo mayor de histocompatibilidad, subunidad II. b) La supresión de la señales relacionadas a la activación del TGF-β. Ambos hechos permitirán el injerto embrionario evitando el rechazo inmunológico.(4, 11, 12)

Un embrión vital y normal se implanta aunque se practique una histerectomía como maniobra de anticoncepción de emergencia para evitarlo.(13)

En medicina, interpretaciones equivocadas acerca del mecanismo de acción de determinado producto inciden fuertemente en su aceptabilidad. La aceptabilidad de un fármaco es patrimonio del paciente y está basada exclusivamente en la eficacia y en la ausencia de efectos no deseados del mismo. Cuando intervienen creencias o mitos que afecten uno de estos dos puntos, el individuo modifica su aceptabilidad y puede recurrir a alternativas distantes de la verdad médica. La práctica anticonceptiva en los aproximadamente 36 años de la etapa reproductiva de una mujer no debiera estar expuesta a este riesgo, porque de ello resulta justamente lo que se debe evitar, la esterilidad, la esterilización y el aborto.

Referencias

1. Forrest, JD. Timing of reproductive life stages. *Obstet Gynecol* 82:105-111, 1993.
2. Belchetz PE. Drug Therapy: Hormonal treatment of postmenopausal women *N Engl J Med* 330:1062-1071,1994.
3. Cagnacci A, Paoletti A M, Renzi A, Orru M, Pilloni M, Melis G B and Volpe A. Glucose Metabolism and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome during Therapy with Oral Contraceptives Containing Cyproterone Acetate or Desogestrel. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 88(8): 3621 - 3625 2003.

- 4.** Norwitz ER, Schust DJ and Fisher SJ. Implantation and the survival of early embryo. *N Engl J Med* 345: 1400-1408, 2001.
- 5.** Handelsman DJ. Hormonal Male Contraception. Lessons from the east when the western market fails. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 559-561, 2003.
- 6.** Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995;333: 1517-1521.
- 7.** Alvarez F, Brache V, Faundes A, Tejada AS, Thevenin F. Ultrasonographic and Endocrine Evaluation of Ovarian Function Among Norplant® Implants Users with Regular Menses, *Contraception* 54: 275-279, 1996.
- 8.** Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women, *Contraception* 65: 21-27, 2002.
- 9.** Graham JD, Clarke CL. Physiological Action of Progesterone in Target Tissues *Endocr. Rev* 18: 502 - 519, 1997.
- 10.** de Ziegler D, Bulletti C. Progesterone: A natural, life-supporting hormone. *Human Reproduction* 15, Supplement 1, 2000.
- 11.** Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, Osteen K, Taylor RN, Lessey BA, Giudice LC. Global Gene Profiling in Human Endometrium during the Window of Implantation. *Endocrinology* 143: 2119 - 2138, 2002.
- 12.** Seppälä M, Taylor RN, Koistinen H, Koistinen R, Milgrom E. Glycodelin: A Major Lipocalin Protein of the Reproductive Axis with Diverse Actions in Cell Recognition and Differentiation *Endocrine Reviews* 23 : 401-430, 2002.
- 13.** Wiesenfeld HC, Guido RS. Intraabdominal pregnancy after hysterectomy. *N Engl J Med* 349, 1534, 2003.