

## Artículo de Revisión

# Anticonceptivos hormonales y endometrio

Dr. Julio Luis Pozuelos Villavicencio\*, Dr. Juan Carlos Zea Vega\*\*

### Resumen

La mujer por naturaleza, ha desarrollado fisiológicamente limitaciones en la fertilidad. Lo anterior se demuestra por la cantidad de días fértiles, como consecuencia de la ovulación, proceso que va desde la menarca hasta la menopausia, así como el periodo de lactancia, la infertilidad de la pareja etc; sin embargo debemos reconocer que las técnicas, como el uso de hierbas, soluciones con fines contraceptivos u objetos aplicados por diferentes vías han sido utilizada por diferentes culturas alrededor del mundo.

Los métodos hormonales anticonceptivos, son procedimientos que se utilizan con el objetivo de no producir ovulación en la mujer, por lo que su verdadero nombre debería ser anovulatorios no anticonceptivos, por el proceso fisiológico que siguen; actualmente se encuentran a disponibilidad para su utilización en diferentes vías de administración: Orales, trans-dérmicos, implantes, inyectables combinados (estrógeno-progestágeno), orales e inyectables sólo (progestágeno, drospirenona). O sea que la gamma de anovulatorios y anticonceptivos que actualmente existen es muy variada y utilizada por muchos millones de mujeres, sin embargo ha sido muy controversial su uso, especialmente cuando es tomado el sistema desde el punto de vista semántica y no desde el punto de vista fisiológico de la acción hormonal, ya que para entender el problema debemos estar claros que la ingesta de estrógenos y progestágenos produce un proceso que suprime la producción de hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante, lo que ocasiona que no se produzca ovulación, por lo tanto no hay óvulo presente para ser fecundado por espermatozoide. Este proceso se denomina anovulación no anticoncepción.

**Palabra clave:** anticonceptivo, endometrio

### Abstract

Women, by nature, have developed physiological limitations to fertility. This is evidenced by the number of fertile days, as a result of ovulation, a process that goes from menarche to menopause, as well as the nursing period, and infertility of the partner. However, it is necessary to recognize that a number of techniques, like usage of herbs, contraceptive solutions or objects applied in different ways have been used by different cultures around the world.

Contraceptive hormonal methods are procedures used to prevent the ovulation of a woman; therefore, their name should be anovulants instead of contraceptives, given their physiological process. Currently it is possible to administer them in different ways: oral, trans-dermic, implants, combined injections estrogens - prostagens, oral and injections of only prostagens, drospirenone. Therefore, the range of anovulants and contraceptive is very varied and is used by millions of women. Their use has been controversial, especially when taking into account the semantic point of view instead of the physiological point of view of the hormonal action. In order to understand the problem we need to be clear in that the intake of estrogens and prostagens produces a process that suppresses the production of the stimulant follicle hormone and the luteinizing hormone, which stops the ovulation production; therefore, there is no egg present to be fertilized by the spermatozoid. This process is called Anovulation or Contraception.

**Key word:** cotrception, endometrium

### ALGUNOS DATOS HISTORICOS

Hipócrates, hizo la observación que las mujeres gordas tenían tendencia a ser estériles, desde ese tiempo se advirtió lo que actualmente se conoce como Ovario poliquístico, marcando desde ese entonces la importancia de las fertilidad femenina, en 1798, Thomas Maltus, economista de profesión, fue el primero en utilizar la estadística al crecimiento de la población y el término demografía, público "Essay on the principle of population", donde

\* Dr. Julio Luis Pozuelos Villavicencio  
Maestro de la Ginecología y Obstetricia de America Latina FLASOG  
\*\*Dr. Juan Carlos Zea Vega  
Especialista "A", Departamento de Gineco-obstetricia, Hospital General Juan José Arévalo Bermejo, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

hace la advertencia que "Las poblaciones tienden aumentar más rápido que las posibilidades de alimentación" proponiendo el Matrimonio tardío, estricta castidad pre matrimonial.

La necesidad de controlar las familias numerosas y los grandes riesgos de morbilidad de las mujeres por multiparidad, hizo que se continuara en la búsqueda de soluciones firmes y es así como en el siglo XIX se inicien estudios con extractos de gónada para tratar la atrofia uterina cuando se extirpaban los ovarios. Sabotta (1896-1897) describió el proceso de luteinización que seguía a la ovulación y John Beard (1897) y August Prenart(1898) sugieren que la presencia de cuerpo luteo, suprime la ovulación, Brown-Sequard (1889) propuso los extractos de gónadas inyectados para rejuvenecer y Villavueve en Francia utilizó extracto ovárico para tratar la histeria, en 1923 fueron asilados los Estrogenos por Allen y Doisy y en 1929 Allen y Bluer obtuvieron de extractos oleosos crudos de cuerpo luteo, el principio activo de lo que Corner llamo Progestina: como consecuencia de este hallazgo se introdujo el uso farmacológico del Mestranol y es así como nace la Píldora Estrógeno/ Progestágeno, la primera píldora se llamo Enovid, (10 mgs de Progesterona y 150 mgs de Estrógeno) la que fue puesta en el mercado en 1960, debido a su alta concentración y los efectos indeseables hace que se inicie las investigaciones para lograr la reducción de la concentración Estrógeno-Progesterona y es así como para 1979 la píldora había reducido su concentración de Estrógeno a 30 mcgrs y Progesterona a 30mcgrs, los avances en la investigación de la Anticoncepción y su concentración a sido cada día un verdadero reto para los científicos, logrando cada día nuevas sales y nuevas concentraciones que disminuyeron las complicaciones tromboembólicas, así como la reducción del cáncer de endometrio, ovario, enfermedades benignas de la mama, embarazo ectópico así como enfermedad inflamatoria pélvica.

## **BASES FISIOLOGICAS**

Embriológicamente el endometrio, su estroma y el área de transición entre el endometrio y el miometrio son de origen celómico, y morfológicamente, puede dividirse en una capa funcional o transitoria que ocupa los dos tercios superiores, que a su vez se subdivide en una zona compacta subyacente al epitelio luminal y una zona esponjosa la cual es intermedia conteniendo glándulas tortuosas empaquetadas con mayor densidad y una capa basal adyacente al miometrio, que contiene los fondos de las glándulas y la vasculatura de sostén. Funcionalmente, el endometrio es un órgano hormono-dependiente por excelencia, y su actividad está íntimamente relacionada con la producción esteroidogénica del ovario y con el equilibrio que éste tiene con el sistema nervioso central (hipófisis-hipotálamo). La capa funcional es la encargada de preparar el ambiente para la implantación del blastocisto y por lo tanto, es el sitio en el que se lleva a cabo la proliferación, secreción y degeneración, mientras que, la capa basal, es la que provee el sustrato para la regeneración del endometrio luego de cada menstruación.

Muchos autores han intentado explicar la fisiología de la menstruación y por lo tanto del endometrio; para 1891 se

manejaban tres teorías básicas, A) El derrame sanguíneo y la ovulación son independientes, defendida por Beigel en base a dos premisas, la posibilidad de la concepción en el curso de la amenorrea, que prueba la ovulación fuera del drenaje sanguíneo y la posibilidad de derrames sanguíneos periódicos en mujeres cuyos ovarios han sido extirpados. B) El derrame sanguíneo domina la ovulación, esta defendida por Avelling, quien afirmaba que durante el período intermenstrual la mucosa se prepara a recibir el óvulo, cuando el lugar está preparado sobreviene el derrame sanguíneo que provoca "la puesta a ovular". C) La ovulación domina el derrame sanguíneo; ésta era la más aceptada aunque el concepto fisiológico variaba según cada uno de los diferentes autores.

Negríer y Gendrin, afirmaban que la emisión del óvulo fuera de la vesícula de De Graaf era la causa del derrame sanguíneo y éste se producía a la mitad de la época menstrual. Loewenthal opinaba de la misma manera sólo que admitía la puesta del óvulo al principio de la regla. Mientras que Loewenthal la admitía al terminar la regla, indicando que el óvulo iba a fijarse en el útero, permanecía "escondido" en un repliegue, si no se daba la fecundación, este era expulsado por una especie de aborto 3 semanas después (dándose el sangrado). Actualmente se conoce perfectamente la relación entre hormonas ováricas y endometrio, y los cambios que sufre el endometrio según el tipo de estímulo hormonal producido en el ciclo ovárico han sido cuidadosamente estudiados por Noyes y col. (Noyes 1950) y son la base para la evaluación histológica del desarrollo endometrial posovulatorio. Sin embargo, pueden existir alteraciones intrínsecas o del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que alteran la producción esteroidogénica y por lo tanto la morfología histológica del endometrio, así como también la presencia de hormonas exógenas, como las de los anticonceptivos hormonales, que producen cambios en la función endometrial.

Los cambios histológicos y funcionales dependerán de la duración de la exposición, del régimen utilizado, la concentración de esteroides, el tipo de esteroide utilizado y, finalmente, del compuesto esteroideo específico en sí.

## **Anticonceptivos hormonales combinados**

Con el uso de preparados estrógeno-progestágenos existe un patrón frecuente de discordancia entre la actividad estromal y la glandular. Las glándulas endometriales se vuelven más estrechas, se encuentran muy separadas y están revestidas con un epitelio cuboide más delgado. Con los anticonceptivos de dosis altas, el estroma se observaba formado por grandes células con amplio citoplasma y considerable actividad mitótica, dando un estroma de aspecto similar al de la decidua del embarazo, sin embargo con el uso de anticonceptivos de bajas dosis, se observa que el espesor total del endometrio está disminuido y pocas veces se observan figuras mitóticas, dando un aspecto atrófico. Algunas características de la fase secretoria como el sistema de canales nucleares y mitocondrias gigantes no se observan. Disminuye la cantidad de células ciliadas al igual que las microvellosidades de las células epiteliales. El estroma muestra cambios predeciduales que varían según la dosis del progestágeno y del momento en que se realice la observación, incluso pueden observarse células fusiformes en el estroma que pueden dar apariencia pseudosarcomatosa

cuando las píldoras contienen progestágenos de alta potencia.

Pueden observarse áreas esporádicas de edema en el estroma. A diferencia de los preparados monofásicos, en los preparados multifásicos las arterias espiraladas no se desarrollan adecuadamente, existiendo trombosis y distensión capilar que conducen a necrosis hemorrágica focal, lo cual da como consecuencia manchados tipo "spotting" en algunas pacientes. Sin embargo, en casi todos los casos el resultado final es la regularización de los ciclos y la disminución del flujo menstrual especialmente con el uso de preparados monofásicos. Cuando persisten los manchados, un cambio en el progestágeno de la fórmula anticonceptiva puede lograr estabilizar el endometrio.

Debido a los cambios producidos en el ciclo menstrual, además de la acción anticonceptiva estos preparados, tienen efectos beneficiosos por cuanto reducen la incidencia de dismenorrea, regulan el ciclo, ayudan a mejorar el equilibrio hormonal (por ejemplo en el síndrome de ovario poliquístico) y la disminución del sangrado incrementa los depósitos de hierro dando una menor tasa de anemia por deficiencia de hierro.

Algunos autores indican que la hipomenorrea inducida también puede ser un factor protector para enfermedad inflamatoria pélvica, la cual puede verse reducida hasta en un 50%, posiblemente por que reduce el medio para el crecimiento bacteriano y el tiempo de exposición al mismo y por la disminución de la menstruación retrograda. No obstante, existe controversia sobre el papel de los anticonceptivos orales y la enfermedad inflamatoria pélvica. Aunque se ha observado un aumento de la colonización por clamidía en el cuello uterino, secundario al proceso de ectopía favorecido el uso de hormonales, existe una reducción del 40 al 50% en el riesgo de infección pélvica por este microorganismo, lo cual puede deberse al aumento en el espesor del moco cervical y a cambios intrínsecos del ambiente endometrial.

Otro efecto muy importante no anticonceptivo de los hormonales combinados, confirmado por varios estudios, es la prevención del cáncer de endometrio. Esta reducción de riesgo puede darse ya desde el primer año de uso y a los dos años el riesgo relativo ajustado para la edad es de 0.4 -0.5 para el diagnóstico entre los 40 y 55 años, comparado con las no usuarias. Esta protección puede persistir hasta por 15 años en las ex-usuarias. El mecanismo exacto por el cual se da este efecto protector no se conoce por completo, pero se cree es debido a la supresión repetida del crecimiento endometrial bajo el estímulo de la secreción cíclica de esteroides ováricos y el efecto antiestrogénico producido por los progestágenos, aunque no se pueden descartar cambios en la susceptibilidad de la célula endometrial a los potenciales carcinógenos. Con el cambio a anticonceptivos de menor dosis es posible que se disminuya este factor protector ya que los efectos antiestrogénicos de los gestágenos actuales puede que sean distintos a los de antiguos preparados, aunque Voigt y col. han comunicado que esta protección persiste aun con fórmulas con dosis bajas de progestágenos.

### **Anticonceptivos progestágenos**

Los preparados que contiene únicamente progestágenos pueden administrarse por vía oral, subdérmica, intramuscular de depósito o continua mediante un dispositivo intrauterino.

Cada uno de ellos tendrá invariablemente efectos sobre el endometrio, y aunque pueden variar dependiendo del tipo de progestágeno utilizado y su vía de administración, en general, en dosis bajas es más importante el tiempo de uso para determinar cuáles serán sus efectos sobre el endometrio.

Al iniciar el uso de progestágenos se puede observar un patrón secretor, puede presentarse un sangrado irregular hasta por un año en el 50% de las usuarias, debido a que las redes capilares se encuentran distendidas y se da un desarrollo incompleto de las arteriolas espiraladas. Estos cambios se observan en forma similar, independientemente de la vía de administración (oral, inyectado de depósito o subdérmico). Sin embargo, con la administración prolongada, se observa un patrón similar al de las pacientes que utilizan preparados combinados y luego de 6 meses de uso se presenta un endometrio atrófico en la mayoría de las usuarias, con disminución del volumen menstrual que puede reducirse hasta en un 87%. Con el uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito, al año de uso el 80% de las mujeres presentan amenorrea.

Asimismo, se han observado efectos beneficiosos no anticonceptivos con el uso exclusivo de progestágenos. Con la administración de acetato de medroxiprogesterona de depósito se ha demostrado disminución del riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, así como reducción significativa en el riesgo de cáncer endometrial, mayor o equivalente al que se observa con el uso de anticonceptivos orales este efecto protector, persistió como mínimo, 8 años después de suspender el uso del medicamento (WHO). Sin embargo, los progestágenos no son adecuados como tratamiento alternativo del cáncer endometrial ya instalado ya que a pesar de inducir atrofia, no se logra disminuir la invasión del carcinoma.

### **Anticonceptivos Antiprogestágenos:**

La mifepristona (RU 486) es un potente antiprogestágeno, que al parecer actúa a nivel pituitario, actuando como un antagonista de la progesterona para suprimir la secreción de gonadotropina y hormonas esteroideas, más que evitando la ovulación.

Además de su función a nivel central, tiene potentes efectos sobre el endometrio por lo que puede actuar como anticonceptivo aún en dosis que no evitan la ovulación. Esto se debe a que el endometrio es muy sensible a la mifepristona, y en pequeñas dosis puede evitar el desarrollo endometrial en la fase lutea, reduciendo el edema del estroma, aumentando el diámetro venoso y alterando la actividad enzimática y de citoquinas provocando la degradación de la matriz extracelular con la eventual disruptión de la capa superficial del endometrio.

### **Dispositivos endocavitarios**

Los dispositivos que contienen progestágenos de liberación local, también producen cambios atróficos alrededor del dispositivo, con la reducción de la cantidad de glándulas, disminución del grosor del epitelio glandular durante la fase proliferativa y cambios predeciduales en el estroma. Estudios recientes han demostrado una disminución en la actividad de los receptores de estrógenos y progestágenos aunque este efecto pareciera revertirse luego de 6 a 12 meses post inserción,

a la vez que, pareciera existir expresión de receptores androgénicos. La actividad hormonal es mayor cerca del dispositivo ya que el esteroide y sus metabolitos se acumulan alrededor del dispositivo y penetran poco en las capas endometriales más profundas. Esto da como resultado menor erosión de la superficie epitelial asociado a menor microtrombosis de los capilares, lo cual podría explicar la menor incidencia de manchado en las usuarias de este método y una menor perdida menstrual la cual puede reducirse hasta en un 94%, incluso en pacientes con hemorragia uterina disfuncional. La actividad hormonal del dispositivo liberador de progestágeno y su capacidad de controlar la hemorragia uterina anormal puede llegar a ser comparable con la resección endometrial por histeroscopia según los estudios de Crosignani, por lo que es uno de los métodos reversibles de largo plazo más eficaces para el tratamiento de la hemorragia disfuncional.

Al utilizar dispositivos intrauterinos inertes o con contenido de cobre, el endometrio responde inicialmente con infiltración de leucocitos polimorfonucleares, la cual es mayor en los dispositivos que contiene cobre. El estroma es comprimido por la presencia del cuerpo extraño produciendo fibrosis e infiltración de células plasmáticas. Estos cambios inflamatorios pueden extenderse por todo el endometrio. En los dispositivos que contienen cobre, éste se libera del dispositivo acumulándose en las capas superficiales del endometrio donde afecta la función de proteína de las enzimas y receptores esteroideos contribuyendo a la alteración endometrial, influyendo en la viabilidad de los gametos principalmente y, eventualmente, en el desarrollo embrionario y la implantación. Se cree que estas alteraciones asociadas a la actividad fibrinolítica inducida por el cuerpo extraño son las causantes de la menorragia vinculada con el uso de dispositivos intrauterinos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Persaud TVN. Embriología del tracto genital y las gónadas femeninas. En: Ginecología Copeland y colaboradores, Eds. Buenos Aires, Panamericana, 1994. pp. 33-44.
2. Oehninger S, GD Hodgen. Eje hipotálamo-hipófisis-ovárico-uterino. En: Ginecología Copeland y colaboradores, Eds. Buenos Aires, Panamericana, 1994. pp. 81-112.
3. Speroff L, RH Glass, NG Kase. The uterus. In: Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Sixth ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1999. pp 123-157
4. Wynn RM. Histology and ultrastructure of the human endometrium. In: Wynn RM. Biology of the uterus. New York, Plenum Publishing, 1977. pp 341-376
5. Strauss III J, Coutifaris C. Endometrio y miometrio: regulación y disfunción. En: Yen y colaboradores, Eds. Buenos Aires, Panamericana, 2001. pp 232-272
6. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating of the endometrium biopsy. Fertil Steril 1:3, 1950.
7. Helsa JS, Kurman RJ, Rock JA. Histologic effect of oral contraceptives on the uterine corpus and cervix. Semin Reprod Endocrinol 7:213, 1989.
8. Ermini M, Carpino F, Petrozza V, Benagiano G. Distribution and effect on the endometrium of progesterone released from a Progestasert device. Hum Reprod 3:221, 1989.
9. Crosignani PG, Vercellini P, Moscón P, et al: Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol 90:257-263, 1997
10. Balasch J, González-Merlo J. Riesgos, beneficios, dosis y prescripción de los contraceptivos combinados orales. Progr Obstet Ginecol 1995; 38 563-566  
Voigt LF, Deng Q, Weiss NS. Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer. Cancer Causes Control 5:227, 1994
11. Center for Disease Control. Combination oral contraceptives use and risk of endometrial cancer. JAMA 257:976, 1987
12. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. Obstet Gynecol 85:793, 1995
13. World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. Int J Cancer 49:186, 1991
14. Kaunitz AM. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. Am J Obstet Gynecol 170:1543-1549, 1994
15. Kaunitz AM. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: An update for U.S. clinicians. Int J Fertil Womens Med 43:73-83, 1998
16. Wolner-Hanssen P, Echenbach DA, Paavonen J, et. al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptives. JAMA 263:54, 1990
17. Dhar Kalyan K, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas Robert P. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature. Gynecol Oncol 97:294-297, 2005
18. Irvine GA, Campbell-Brown MB, Lumsden MA, et al. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic

19. menorrahagia. Br J Obstet Gynaecol 105:592-598, 1988
20. Bergqvist A, Rybo G. Treatment of menorrhagia with intrauterine release of progesterone. Br J Obstet Gynaecol 90:255-258, 1983
21. Ober, WB. Effects of oral and intrauterine administration of contraceptives on the uterus. Hum. Pathol. 8:513, 1977
22. Deligeoroglou E, Michailidis E, Creatsas G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. Annals of the New York Academy of Sciences, Nov 2003, vol. 997, pp. 199-208
23. Collins JA, JJ Schlesselman. Perimenopausal use of reproductive hormones effects on breast and endometrial cancer. Obstetrics and gynecology clinics of North America, Sep 2002, 29:3, p. 511-25
24. Sarkar NN. The potential of mifepristone (RU486) as a female contraceptive drug. Int J of clinical practice, Mar 2002, 56:2, p. 140-4
25. Danielsson KG, Marions L, Bygdeman M. Effects of mifepristone on endometrial receptivity. Steroids, Nov 2003, 68:10-13, p. 1069-75
26. Papp C, et.al. Biological mechanisms underlying the clinical effects of mifepristone (RU 486) on the endometrium Early pregnancy (Online), Oct 2000, 4: 4, p. 230-9  
Andersson K. The levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. Europ J contracep & reprod health care: Jan 2001, 6:1, p. 15-22
27. Jones RL, Critchley HO. Morphological and functional changes in human endometrium following intrauterine levonorgestrel delivery. H Reprod, Aug 2000, 15:3, p. 162-72