

## AVANCES EN ANTICONCEPCION INTRAUTERINA

Dr. MARIO MEDEL L. (\*)

### INTRODUCCION

Los anticonceptivos intrauterinos, denominados Dispositivos Intrauterinos (DIUs), constituyen en la actualidad el método anticonceptivo de mayor eficacia demográfica, puesto que poseen la más alta tasa de continuación de uso en comparación con cualquier otro método anticonceptivo. Por otro lado, su eficacia clínica, medida en términos de tasa de embarazos iniciados durante el uso del anticonceptivo, sólo es superada por los Gestágenos Combinados. A lo anterior debemos sumar su aplicación relativamente sencilla, factible tanto por personal médico como paramédico (matrona o enfermera-matrona), la que se efectúa en sesión única, requiriendo su uso escasa o ninguna motivación posterior. Permiten a la pareja humana separar la expresión sexual de la reproducción no conciente pues constituyen un método coito independiente. El acto sexual puede desarrollarse sin entorpecimiento alguno. Son, finalmente, de bajo costo, de fácil distribución, de elevada aceptabilidad, sencillo de controlar y sus efectos colaterales son conocidos y de fácil tratamiento.

### HISTORIA

Dispositivos intrauterinos aparecen mencionados ya en escritos hipocráticos y parecen haberse utilizado en la antigüedad numerosos modelos, de diversos materiales y con variados propósitos.

Durante el Siglo XIX, especialmente hacia fines del mismo, se utilizaron dispositivos cérvico-uterinos, conocidos con el nombre de "pesarios", con diversos propósitos terapéuticos que incluían, no siempre en forma declarada, el de controlar la fertilidad. Los modelos eran variados en forma y composición y los nombres de sus autores se han perdido en el lapso del tiempo, posiblemente debido a las furiosas críticas que su uso provocó, en esos años, en parte por sus complicaciones y en parte por su inserción deliberada, para inducir abortos, frecuentemente sépticos (1).

La primera publicación en la literatura médica de un dispositivo totalmente intra uterino es la del Dr. Richard Richter, aparecida en el número de Septiembre de 1909 del *Deutsch Medizinsche Wochenschrift* bajo el título "Ein

(\*) Dpto. de Fisiología y Biofísica. Sede Norte. Universidad de Chile.

Mittel zur Verhütung der Konzeption" (Un Medio de Prevenir la Concepción).

El dispositivo consistía en dos hebras de seda pura (conocido como Crin de Florencia, obtenida de la glándula sedífera o sedígena del gusano de seda sacrificado poco antes de tejer su capullo), enrollado formando un anillo de 2,7 cm. de diámetro que se mantenían unidas mediante un alambre de bronce-aluminio. Este anillo era insertado mediante sonda que poseía una concavidad (sacado), cerca de su extremo anterior para llevar el dispositivo (2).

Aparentemente en desconocimiento de esta publicación, el Dr. Karl Pust publicó en 1923 sus resultados con un anillo, de igual material, que ocupaba la cavidad uterina, continuaba con un tallo intracervical, con envoltura de seda, para terminar en un botón de vidrio que, en su opinión, impedía el ascenso de los espermios (2).

Muchas de las conclusiones obtenidas por Richter en su trabajo son válidas aun hoy día. Ellas fueron corroboradas años más tarde por el Dr. Ernst Gräfenberg que en 1929 publica sus resultados con un anillo, modificación del de Richter, hecho también de hebras de Crin de Florencia, enrolladas conjuntamente con alambre de plata (2).

Sin embargo el interés real en los DIUs se inicia en 1959 con las publicaciones casi simultáneas e independientes de W. Oppenheimer de Israel, que trabajó con anillos de Crin de Florencia, y de A. Ishihama de Japón, que informó del uso de diversos anillos intrauterinos especialmente el de Ota. Este último autor, Dr. Tenrei Ota, fue prácticamente el primero en utilizar la moderna aplicación de plásticos en esta rama de la medicina (1, 3).

Los excelentes resultados observados por los autores mencionados, la preocupación por el crecimiento poblacional indiscriminado y el progresivo consenso de que la paternidad responsable es un deber y un derecho humano, permitieron el posterior desarrollo de esta técnica contraceptiva. En 1962 se efectuó la primera Conferencia Internacional sobre Anticoncepción Intrauterina (4). En ella presentaron sus trabajos investigadores de todas partes del mundo (Japón, Israel, Egipto, Taiwan, Chile, Puerto Rico, Inglaterra y los Estados Unidos). Los principales dispositivos utilizados en la década pasada fueron presentados en esta ocasión. La conferencia se repetiría dos años más tarde delineándose con mayor claridad los conceptos que rigen el uso actual de los dispositivos intrauterinos (5).

Un sinnúmero de formas y diseños aparecieron posteriormente. Empíricamente al comienzo, pero más tarde utilizando mediciones anatómicas uterinas, correlacionando diseños con resultados clínicos y solicitando el concurso de bioingenieros. Ello permitió la creación de dispositivos intrauterinos que conforman mejor la cavidad uterina y disminuyen los efectos secundarios de los utilizados hasta ahora. Se buscaba esencialmente aumentar su eficacia, facilitar la inserción y disminuir las expulsiones y los efectos colaterales adversos.

En 1969 el Dr. Jaime Zipper introduce el concepto de DIU "activo" dando comienzo a la era de los dispositivos Medicados. El dispositivo tiende a minimizarse para convertirse en "Vector" de la sustancia activa (6, 7).

## DEFINICION Y CLASIFICACION

Los dispositivos intrauterinos pueden definirse como cuerpos extraños, de composición, forma y tamaño diferente, insertos en la cavidad uterina con el propósito de evitar la iniciación de un embarazo no deseado.

Se les clasifica en **Inertes**, si actúan solamente como cuerpos extraños, y **Activos**, si a lo anterior se agrega la liberación al medio uterino de una sustancia cuya actividad "per se" modifique la fisiología del tracto vaginal genital femenino impidiendo la concepción.

Entre los dispositivos Inertes encontramos una gran variedad. Con fines didácticos podría decirse que, si se deja de lado los diversos tipos de anillos de la era Gräfenberg, existen los siguientes tipos de DIUs plásticos:

1.— **Lineales o primera generación de DIUs:** Entre ellos encontramos todos aquellos en cuyo diseño se emplea una línea al trazar su forma: el Asa de Lippes, el espiral de Margulies, el Moño de Bingberg, el Saf-T-Coil de Robinson, la M de Chaft, el Omega de Malgouat, la T de Tatum, el anillo de Zipper, el anillo de acero inoxidable de Hall y colaboradores, etc.

2.— **Planos o Segunda generación de DIUs:** Se encuentran entre ellos los dispositivos que presentan un plano en su forma y que por ende cubren parte importante de la superficie de la cavidad endometrial. Ejemplos de ellos son: Dalkon, Shield y Antigon F (2, 8).

3.— **Articulados o Tercera generación de DIUs:** Se encuentra en etapas preliminares de estudio. Con ellos se intenta la inserción lineal que va segui-

da de la expansión intrauterina a la manera de los planos: ejemplos, la membrana intrauterina (9).

La gran mayoría de los dispositivos mencionados están fabricados con una mezcla de polietileno y sulfato de bario. La mayor proporción de éste último, además de hacerlos radioopacos, aumenta la flexibilidad del plástico, lo que influye en la incidencia de expulsiones, como se verá más adelante. De otros materiales encontramos el anillo de nylon de Zipper, el de acero inoxidable de Hall, el resorte de acero inoxidable de Majzlin. Excepcionalmente se ha usado polipropileno y polietileno mezclados y en el caso del Dalkon Shield se ha utilizado el sulfato de cobre para hacerlo radioopaco.

En cuanto a los Activos prácticamente los más conocidos son la T y el 7 de cobre, dispositivos que liberan elementos metálicos, específicamente iones Cobre, al medio uterino (10). Se han empleado además, los siguientes metales: níquel, cobre, zinc, plata y sus combinaciones.

Se han empleado también hormonas esteroidales, como progesterona u otro progestágeno (11). Seguramente nuevas drogas o elementos simples serán empleados en el futuro.

A todo lo dicho hay que agregar que se denominan en la literatura médica dispositivos **cerrados**, como los anillos, aquellos que carecen de extremos en su configuración, y **abiertos** si poseen dos o más extremos en su configuración (p.e. Lippes: con dos, Saf-T-Coll: con tres, LEM: con cuatro etc.) (2).

Además la mayoría de los DIUs están dotados de un apéndice o **cola** que desciende por el canal y asoma uno y medio a dos centímetros en la vagina

permitiendo su fácil detección táctil y visual y que favorece el control y/o remoción del dispositivo. Sin embargo, existen dispositivos **sin cola** que, obviamente, carecen de dicho apéndice y cuya detección y control se hace por otros medios (rayos X, magnéticamente, por sondeo uterino).

### Uso Clínico

El uso en clínica contraceptiva de los dispositivos intrauterinos inertes, ha permitido un conocimiento cabal de los siguientes hechos:

1.— **Embarazos Accidentales:** Constituyen fracaso del método y su incidencia es inversamente proporcional al tamaño del DIU, es decir, mientras más grande es el dispositivo, menor es la tasa de embarazos accidentales.

2.— **Expulsiones:** Deben considerarse también como fracaso de la técnica. Su incidencia es inversamente proporcional al tamaño y rigidez del DIU.

Dispositivos grandes y rígidos son menos expulsados que los pequeños y flexibles.

Mejor retención se ha logrado sin embargo con el uso de dispositivos cuyo mecanismo retención en la cavidad uterina es un verdadero "anclaje" en ella, como es el caso de los DIUs T y 7.

3.— **Metrorragia y Dolor:** Los trastornos de los flujos rojos (hipermenorrea, manchados o gotas intermenstruales, metrorragias, etc.), y el dolor constituyen la principal causa de discontinuación de uso del método. Su incidencia es directamente proporcional al tamaño y rigidez de los DIUs. Por esta razón los dispositivos de mayor tamaño aunque con una mejor eficacia, es decir menos embarazos accidentales,

tienen tasas de continuación menores que la de dispositivos de menor tamaño.

### 4.— Proceso inflamatorio pelviano:

La incidencia de este proceso patológico y el uso de DIUs ha sido siempre objeto de cuidadoso análisis. Actualmente ha cobrado además inusitada preocupación en la literatura no docta en los Estados Unidos. Las múltiples publicaciones existentes sitúan su incidencia en  $2 \pm 0,5$  por 100 usuarias al año de uso y con cifras decreciente en años posteriores.

En nuestra propia experiencia hemos observado cifras similares en grupos de mujeres no portadoras. Sin embargo, la evolución del proceso es levemente más tórpida si se trata con el dispositivo "in situ". La extracción parece recomendable para efectuar el tratamiento adecuado si la magnitud del proceso así lo aconseja. La reinserción meses después no debe descartarse luego de una cuidadosa evolución del caso.

5.— **Tasa de Continuación:** Es el número de mujeres por cada 100 usuarias iniciales que continúan usando el método después de determinado lapso de uso, habitualmente un año, dos, etc. Da una idea bastante clara del impacto demográfico que tiene el método. En general con dispositivos inertes es del  $75 \pm$  por 100 usuarias al año de observación, medida con la técnica del método de Tabla de vida (12), y teniendo en consideración sólo causas de discontinuación relevantes al Método (embarazo, expulsión, metrorragia, dolor, etc.).

De lo señalado aparece claro que la principal limitación en el uso Clínico de los DIUs son sus efectos colate-

rales, metrorragia y dolor y a las expulsiones.

Tanto estos parámetros como los embarazos accidentales dependen de las propiedades físicas de los dispositivos. Dispositivos grandes aunque menos expulsados y con menor tasa de embarazo, deben extraerse por metro-ragia y dolor.

Estas limitantes, el mejor conocimiento de la anatomía y fisiología uterinas y avances técnicos, impulsaron el desarrollo de dispositivos cuya configuración, tamaño y flexibilidad permiten esperar un mejor comportamiento clínico (2º y 3º generación de DIUs). Resultados valederos se obtendrán en el curso de los próximos años.

### Modalidades de Inserción

Los DIUs pueden ser insertados en los siguientes momentos del proceso reproductivo de la mujer: (13).

1.— **Post-Menstrual:** Se acepta hasta el décimo día de un ciclo menstrual. Puesto que la implantación ocurre con alta probabilidad alrededor del día 21 de un ciclo, ideal de 28 días, ello da suficiente tiempo como para que se haya puesto en marcha el mecanismo de acción contraceptivo. Esto sería factible aun en casos de ovulación precoz en el ciclo, entendiéndose por tal la que ocurre el 8º día del ciclo.

2.— **Post-aborto:** Puede ser **inmediata** si se efectúa al terminar el legrado instrumental, **mediata precoz**, hasta el tercer día y **mediata tardía** hasta el décimo día del mismo (4).

La inserción inmediata post-aborto es altamente satisfactoria y tiene numerosas ventajas. La mujer está en el hospital, altamente motivada para evitar

un nuevo embarazo, se sabe que la cavidad uterina está limpia y el cuello está dilatado. Las inserciones mediatas deben asegurar ausencia de procesos inflamatorios del tracto genital alto.

Se ha comprobado que las inserciones pueden hacerse tanto en abortos no sépticos. En estos últimos la terapia antibiótica no necesita exagerarse (15, 16).

3.— **Post-Parto:** Puede efectuarse con resultados satisfactorios a partir del 4º día de puerperio y hasta 45 días después. Inserciones inmediatas post-alumbramiento y hasta el tercer día van acompañadas de una elevada tasa de expulsiones, las que se reducen notablemente a partir del día cuarto (13, 17).

Con posterioridad a los 45 días del parto, la inserción puede hacerse en presencia de amenorrea de lactancia siempre que el útero se encuentre en límites normales (histerometría menor de 7 cm.). Si hay cualquier duda es recomendable inducir regla e insertar al tercer día de menstruación comprobada.

Los controles ulteriores en todos los casos deben hacerse al mes, al cuarto mes y al año de uso. Un extendido cervical (papanicolaou), debe hacerse al insertar o en el control de primer mes.

### Mecanismo de Acción

Cuerpos extraños intrauterinos han sido utilizados experimentalmente en una gran variedad de especies, incluyendo aves y mamíferos, entre éstos al hombre (18, 19, 20).

Prácticamente en todas ellas se han observado un efecto contraceptivo cuyo mecanismo(s) de acción es variado. Se ha tratado por ello de buscar un efecto unificador, común a las diversas especies. Al parecer se ha logrado

acuerdo al respecto (21). El DIU provoca en todas las especies una reacción a cuerpo extraño en el endometrio, de modo tal que miles de leucocitos migran hacia la cavidad uterina. A ellos se suman numerosos macrófagos (linfocitos e histiocitos). Se ha comprobado también variaciones en el contenido de proteína, aumento de algunas enzimas, en especial proteolíticas, propias de leucocitos y macrófagos liberadas por lisis de estos elementos, con las consecuencias previsibles de su presencia en la cavidad uterina, vale decir, efecto deletéreo sobre espermios, sobre el blastocito, si es que éste llega a la cavidad uterina, y probablemente sobre la mucosa uterina misma, modificando su fisiología.

Una clara correlación entre efectividad del DIU para impedir la implantación y el número de leucocitos ha sido obtenida por el Sahwi y Moyer en el conejo. Estos autores demostraron que cuando el número de leucocitos es de 3 a 5 por  $\text{mm}^3$  de lavado uterino, las implantaciones son normales, en cambio cuando el número aumenta a 50 por  $\text{mm}^3$  las implantaciones se reducen a cero. Con recuentos intermedios de leucocitos, las implantaciones se ven disminuídas proporcionalmente (21).

En la especie humana, Sagiroglu y Sagiroglu han determinado que el número de leucocitos, especialmente macrófagos, adheridos a un Asa de Lippes recientemente extraída de la cavidad uterina, alcanza a 50,000 por placa de extendido, calculando en millones el total de macrófagos por cavidad uterina. Algunos de ellos mostraron cabezas fagocitadas, al igual que otros signos de fagocitosis activa (22).

S Rozin et al, han demostrado además que la capacidad volumétrica de la cavidad uterina aumenta al insertarse un DIU y que este aumento es proporcional al tamaño del DIU insertado. De este modo no sólo tenemos un medio uterino alterado sino que, además, éste se encuentra en mayor cantidad que lo normal debido a la mayor capacidad de la cavidad uterina, por lo que disminuyen las posibilidades de sobrevivida de los gametos masculinos y el blastocito (2).

Por otra parte, Amiya Kar (24) ha demostrado alteraciones químicas del medio luterino: aumento del contenido proteico, de compuestos no proteicos y de algunas enzimas. De igual modo se han demostrado modificaciones bioquímicas en el endometrio mismo (25).

Aunque se han recuperado espermios de trompas de mujeres portadoras de DIUs, aparentemente su número es inferior al de mujeres normales, no habiendo sido posible determinar si ellos son fisiológicamente normales. Persiste también sin explicación, el hecho de que los embarazos ectópicos en la población de usuarias de DIUs es inferior a lo observado en la población de no usuarias normales.

En resumen, podemos decir que el mecanismo más probable de acción de los DIUs, en la especie humana, es una marcada alteración en la cantidad y composición del medio uterino el que es el deletéreo para los gametos masculinos y claramente blastóxico (hecho demostrado en rata). Modifican por lo tanto la fisiología espermática, alterando quizás los índices de fertilización (aunque esto es poco probable ya que la incidencia de embarazos tubo-ováricos en portadoras corresponde a lo es-

perado (26), y la implantación, tanto normotópica como ectópica.

#### DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS MEDICADOS

Conocedor de las limitaciones del uso de dispositivos inertes, el Dr. Jaime Zipper concibe en 1965 la idea de disponer de dispositivos activos. Con sus colaboradores demuestra en el Conejo que Cobre y Zinc son potentes agentes contraceptivos (6). Sus resultados son corroborados en la Rata y Hamster por Chang et al.

Ellos demostraron utilizando una larga lista de metales, que los más eficaces, entre los menos tóxicos, son cobre y zinc (27).

Zipper et al, inician la aplicación clínica de su hallazgo en 1967. Utilizaron como vector del metal activo el dispositivo plástico en T desarrollado por el Dr. Howard Tatum, por tratarse de un dispositivo con una baja eficacia (18 embarazos por 100 usuarios al año de uso, lo que permitiría evaluar la acción del cobre) y con bajos índices de expulsión y de efectos colaterales. Inicialmente agregaron 30 mm<sup>2</sup> de superficie de cobre para progresivamente llegar hasta 340 mm<sup>2</sup>, (28).

Dos años después iniciaron estudios con otro vector, el 7, cuya principal ventaja es su menor diámetro de inserción, lo que lo hace muy adecuado para nuligestas (29).

Los resultados obtenidos de la observación de varios grupos de portadoras de estos dispositivos ha permitido enunciar las siguientes conclusiones:

1° La tasa de embarazo accidental decrece al aumentar la superficie intrauterina de cobre hasta 200

m<sup>2</sup>, en que es de 2,2 por 100 usuarias al año de uso. Aumentos sobre esa superficie no logran disminuir significativamente dicha tasa. (Tablas 1, 2 y 3).

- 2° La tasa neta de embarazos decrece al segundo, tercer, etc. años de uso. Este decremento es significativamente mayor cuando se utilizan más de 300 mm<sup>2</sup> de cobre. (Tablas 4 y 5).
- 3° El uso de cobre endocervical tiene una eficacia inferior al del cobre endouterino.
- 4° Las expulsiones disminuyen con el uso de cobre endouterino hasta los 120 mm<sup>2</sup>, pero aumentan levemente con superficies mayores.
- 5° La incidencia de expulsiones aumenta si el cobre se ubica en la rama transversal del 7 o de la T. Por lo tanto el metal debe ubicarse en la rama vertical.
- 6° La incidencia de alteraciones de los flujos rojos o dolor no es modificada significativamente por el cobre.
- 7° Durante el uso endouterino del cobre no se han detectado efectos colaterales atribuibles al metal salvo dos casos de alergia cutánea, la que desapareció al extraer el dispositivo.
- 8° La recuperación de la fertilidad es inmediata y total al extraer el cobre endouterino, siguiendo un patrón similar al observado después del uso de dispositivos inertes.
- 9° No se ha evidenciado alteraciones morfológicas endometriales hasta con 4 años de uso de cobre endouterino. (Tabla N° 6).
- 10° Tampoco se han evidenciado alteraciones de la citología cervical, la

TABLA N° 1  
TASAS ACUMULADAS DE EVENTOS Y CIERRES POR 100 USUARIAS POR TIPO DE  
TERMINO PARA EL T Cu 200. CUATRO AÑOS DE USO

EVENTOS	AÑOS			
	1	2	3	4
Embarazo	2,2	4,1	5,3	5,6
Expulsión				
Primera	3,6	4,2	4,5	5,2
Posterior	0,3	0,5	0,5	0,5
Extracción				
Metrorragia	1,9	3,3	3,9	4,3
Dolor	0,6	0,9	1,6	1,8
P. I. D.	1,0	1,8	2,1	2,5
Otras R. Médicas	2,7	4,7	5,2	6,1
Pers. Relevantes	0,6	1,4	1,4	2,2
Pers. no Relevantes	0,8	1,4	2,2	2,4
Proyecto Embarazo	3,1	11,7	17,9	20,1
Elección Invest.	0,5	1,1	1,1	1,1
Cierres Relevantes				
Embarazo	2,2	4,1	5,3	5,5
Expulsión				
Primera	2,1	2,3	2,6	2,8
Posterior	0,3	0,4	0,4	0,4
Extracciones				
Metrorragia	1,8	3,2	3,7	4,2
Dolor	0,6	0,9	1,6	1,8
P. I. D.	1,0	1,8	2,1	2,5
Otras R. Médicas	2,3	3,9	4,8	5,4
Pers. Relevantes	0,6	1,4	1,4	2,2
Total Cierre Relevante	10,9	18,0	21,9	24,8
Tasa Continuación	89,0	82,0	78,0	75,2
Meses mujer uso	8.924,0	15.914,5	21.334,5	24.028,5
Total inserciones	850			

que por el contrario, se modifica favorablemente con el paso del tiempo. (Tabla N° 7).

- 11° Embarazos accidentales con dispositivos de cobre "in situ" seguidos a término, no han mostrado malformaciones congénitas, las que conociendo el manejo fisiológico que el organismo tiene del cobre, son difíciles sino imposibles de temer.
- 12° La durabilidad física y clínica del alambre de cobre 0,2 mm de diámetro se extiende hasta este momento por cuatro años con conti-

nua disminución de la tasa neta anual de embarazos como se indicó antes. Por otro lado dispositivos extraídos con dicho lapso de uso, muestran que ha habido sólo un 30% de pérdida de peso del alambre, lo que indica que el dispositivo continuará activo por varios años más. Nótese que un pequeño aumento del diámetro del alambre resultará en una marcada prolongación de este tiempo útil de uso.

- 13° Las tasas de continuación por nosotros obtenidas con los DIUs T Cu

TABLA Nº 2

TASAS ACUMULADAS DE EVENTOS Y CIERRES POR 100 USUARIAS POR TIPO DE TÉRMINO PARA EL 7 Cu 200 VERTICAL. CUATRO AÑOS DE USO

Tipo de término	AÑOS			
	1	2	3	4
Eventos				
Embarazos	2,3	3,5	5,3	6,1
Expulsión				
Primera	4,7	5,4	5,4	5,8
Posterior	0,4	0,4	0,4	0,4
Extracción				
Metrorragia	1,4	2,6	2,9	3,6
Dolor	0,2	0,7	1,3	1,3
P. I. D.	0,2	0,5	1,1	1,1
Otras R. Médicas	1,0	1,5	1,5	1,5
Pers. Relevantes	0,8	2,1	2,4	2,8
Pers. no Relevantes	0,0	0,0	0,3	0,7
Proyecto Embarazo	2,7	9,9	15,8	22,4
Elección Investi.	1,0	2,3	2,3	2,3
Cierres Relevantes				
Embarazo	2,3	3,5	5,3	6,1
Expulsión				
Primera	3,3	4,1	4,1	4,5
Posterior	0,4	0,4	0,4	0,4
Extracciones				
Metrorragia	1,4	2,6	3,0	3,6
Dolor	0,2	0,7	1,3	1,3
P. I. D.	0,2	0,5	1,1	1,1
Otras R. Médicas	1,0	1,5	1,5	1,5
Pers. Relevantes	0,8	2,1	2,5	2,8
Tasa Continuación	90,4	84,4	80,7	78,6
Meses mujer uso	5.599,5	9.969,0	13.084,5	17.554,0
Nº Pacientes	516			

200 y 7 Cu 200 exceden de 75 por 100 usuarias al 4º año de uso. Ellas son muy superiores a las encontradas para cualquier dispositivo inerte, al menos en nuestro país. (Tablas 1 y 2).

14º Determinaciones histoquímicas de cobre en la mucosa endometrial demostraron que el cobre es detectado únicamente en el período secretorio, en estrecha asociación con el material secretorio de las células glandulares (30).

15º La asociación de cobre y zinc (30 mm<sup>2</sup> en cilindro y 47 mm<sup>2</sup> en alambre respectivamente), ha sido la única que ha producido 0 embarazos al año de uso. Embarazos accidentales con esta combinación metálica aparecieron al décimoquinto mes de uso cuando ya no queda alambre de zinc, cuya solubilidad es mayor que la de cobre.

16º La adición de 40 mm<sup>2</sup> de plata al 7 Cu-200 produjo una reducción de

TABLA N° 3  
TASAS ACUMULADAS DE EVENTOS Y CIERRES POR 100 USUARIAS POR TIPO DE  
TERMINO PARA LA Tcu — 340 mm. DOS AÑOS DE USO

Tipo de término	AÑOS	
	1	2
Eventos		
Embarazo	2,3	2,6
Expulsiones	5,5	7,5
Primaria	0,9	1,3
Posterior		
Extracciones		
Metrorragia	2,2	2,9
Dolor	0,6	0,6
P. I. D.	1,6	2,3
Otras R. Médicas	1,3	2,0
Personal Relevante	0,0	0,3
Personal No Relevante	0,0	0,0
Proyecto Embarazo	1,7	6,0
Elección Investigación	0,0	0,0
Cierres Relevantes		
Embarazo	2,3	2,6
Expulsiones		
Primera	2,6	3,3
Posterior	0,3	0,7
Extracciones		
Metrorragia	2,2	2,9
Dolor	0,6	0,6
P. I. D.	1,6	2,3
Otras R. Médicas	1,0	1,7
Personal Relevante	0,0	0,3
Total Cierres Relevantes	10,6	14,4
Tasa de Continuación	89,4	85,5
Meses Mujer de Uso	3.402,0	5.901,5
Total de Inserciones	345	

TABLA N° 4  
TASAS NETAS ANUALES POR 100 USUARIAS PARA LA T Cu 200.  
CUATRO AÑOS DE USO

Eventos	AÑOS			
	1	2	3	4
Embarazos	2,2	1,9	1,2	0,3
Expulsión	3,6	0,6	0,3	0,7
Hemorragia				
Dolor	2,5	1,7	1,1	0,6
Total de Cierres Relevantes	10,9	7,9	3,9	2,9
Tasa de Continuación	89,0	92,9	96,1	97,1
Tasa acumulada de				
Continuación	89,0	82,0	78,0	75,2
Meses Mujer de Uso	8.924,0	6.990,5	5.420,0	2.694,0
Primeras Inserciones	850			

TABLA N° 5  
TASAS NETAS ANUALES POR 100 USUARIAS PARA EL 7 Cu 200 V.  
CUATRO AÑOS DE USO

Eventos	AÑOS			
	1	2	3	4
Embarazo	2,3	1,2	1,8	0,8
Expulsión	4,7	0,7	0,0	0,4
Hemorragia				
Dolor	1,6	1,7	0,9	0,7
Cierres Relevantes	9,6	6	3,7	2,1
Tasa de Continuación	90,4	94,0	96,3	97,9
Tasa acumulada de Continuación	90,4	84,4	80,7	78,6
Meses Mujer de Uso	5.599,5	4.369,5	3.115,5	2.469,5
Primeras Inserciones	516			

TABLA N° 6  
EVALUACION HISTOLOGICA DE BIOPSIAS ENDOMETRIALES DE MUJERES PORTADORAS  
DE 200 mm<sup>2</sup> DE COBRE ENDOUTERINO O MAS

Diagnóstico Histológico	Meses de uso de Cobre						Totales
	1-6	7-12	13-24	25-36	37-48	48+	
Proliferativo Temprano	7	5	7	4	0	1	24
Proliferativo Tardío	19	21	52	6	5	1	104
Proliferativo Atípico	2	3	6	1	0	0	12
Secretorio Temprano	22	16	74	9	2	0	123
Secretorio Tardío	16	15	70	7	4	1	63
Secretorio Atípico	15	7	16	3	2	0	43
Progestativo Avanzado	17	5	22	4	1	0	49
Endometrio Menstrual	1	2	2	1	0	0	6
Hiperplasia Simple (*)	3	1	0	0	0	0	4
Metaplasia Escamoso (*)	0	0	1	1	0	0	2
Hiperplasia quística (*)	3	1	0	1	0	0	5
Tejido corial o Presuntivo de Embarazo	17	9	9	4	3	0	42
TOTALES	122	85	209	41	17	3	477

(\*) En estos casos el control clínico no mostró alteraciones de ninguna especie. En algunos se tomó biopsia de control que fue normal.

la efectividad contraceptiva, obteniéndose una tasa de embarazos de 6 por 100 usuarias al año de uso. (Tabla N° 8).

17° Del mismo modo no hemos logrado reducir la tasa de embarazos al utilizar una aleación de cobre y zinc. Posiblemente esta aleación, bronce, entregue cantidades insu-

ficientes de ambos cationes al medio uterino. (Tabla N° 9).

El Dr. E. Kesserü ha obtenido aumento de eficacia con el empleo de una combinación de cobre y níquel (31).

Actualmente orientamos nuestras investigaciones al empleo de cobre y zinc en diversas combinaciones de superficie y a la minimización del vector a

TABLA Nº 7

EVALUACION DE EXTENDIDOS CERVICALES (PAPANICOLAOU) DE MUJERES PORTADORAS DE 200 mm<sup>2</sup> DE COBRE ENDOUTERINO O MAS

Meses de Uso de Cobre	Diagnóstico Citológico				
	PAP 0	I	II	III	IV
0 - 3	19	763	32	7	0
4 - 12	5	221	5	4	0
13 - 24	7	392	7	1	0
25 - 36	3	173	5	0	0
37 - 48	1	42	3	0	0
TOTAL	35	1.591	52	12	0

TABLA Nº 8

TASAS ACUMULADAS DE EVENTOS Y CIERRES POR 100 USUARIAS POR TIPO TERMINO PARA EL 7 Cu 200 Ag 40 mm<sup>2</sup>. 12 MESES DE USO

Tipo de Término	12 meses
Eventos	
Embarazo	5.0
Expulsión	
Primera	7.7
Posterior	1.6
Extracciones	
Metrorragia	2.2
Dolor	1.5
P. I. D.	0.7
Personal Relevante	1.0
Proyecto Embarazo	3.0
Elec. Investigador	0.2
Cierres Relevantes	
Embarazo	5.0
Expulsión	
Primera	3.8
Posterior	1.3
Metrorragia	2.2
Dolor	1.5
P. I. D.	0.7
Personal Relevante	1.0
Total Cierre Relevante	15.5
Tasa Continuación	84.5
Meses Uso	4.251,0
Nº Pacientes	449

fin de reducir los efectos secundarios de éste. Es importante señalar que al probar la eficacia de elementos activos debe utilizarse vectores pequeños. El uso de vectores (DIUs), de gran tamaño, además de hacer difícil la evalua-

TABLA Nº 9

TASAS ACUMULADAS DE EVENTOS Y CIERRES POR 100 USUARIAS POR TIPO TERMINO PARA 7 Cu Zn 100 mm<sup>2</sup> (Aleación 80% Cu 20% Zn) 11 MESES DE USO

Tipo Término	11 meses
Eventos	
Embarazo	3.1
Expulsión	
Primera	5.5
Posterior	0.7
Extracciones	
Metrorragia	0.8
Dolor	0.8
P. I. D.	0.2
Otras razones médicas	0.5
Proyecto Embarazo	2.3
Elec. Investigador	0.6
Cierres Relevantes	
Embarazo	3.1
Expulsión	
Primera	1.2
Posterior	0.2
Extracciones	
Metrorragia	0.8
Dolor	0.8
P. I. D.	0.2
Otras razones médicas	0.5
Proyecto Embarazo	2.3
Elec. Investigador	0.6
Total Cierre Relevante	6.8
Tasa Continuación	93.1
Nº meses Uso	2.776,0
Nº Pacientes	492

ción del efecto contraceptivo del elemento activo por la ya alta eficacia de ellos y de los inconvenientes de los efectos colaterales que le son propios, puede enmascarar el efecto del elemento activo. Así por ejemplo el Dr. Jack Lippes no obtuvo reducción de los embarazos accidentales al agregar cobre al Lippes D, lo que pudiera deberse a que los leucocitos que el DIU moviliza captan los cationes cobre contrarrestando su efecto en el endometrio.

**Mecanismo de acción del Cobre Endouterino**

Modificaciones de la fisiología reproductiva por los iones cobre pueden efectuarse en los siguientes niveles:

1. Endometrio: a) Cambios en los patrones normales de los cationes endometriales; b) en sistemas enzimáticos tengan o no cobre o zinc como cofactores y c) receptores estrogénicos.
2. Motilidad utero-tubaria y por ende transporte ovular.
3. Gametos masculinos.

En relación con el primer punto la Dra. Kerstin Hagenfeldt ha demostrado aumento de la concentración de cobre en moco cervical (período estrogénico especialmente), y en endometrio (período secretorio especialmente), y marcada reducción de zinc endometrial (en especial período secretorio), como también del manganeso, lo que hace suponer modificaciones en la actividad enzimática de aquellas enzimas que tienen zinc o cobre como cofactores esenciales (32).

Cambios enzimáticos endometriales han sido demostrados por F. Robles et al (33).

Estos autores observaron una reducción de la actividad alfa-amilásica en la fase proliferativa y ausencia del incremento normal de la glicógeno sintetasa a lo largo de todo el ciclo.

Aedo Zipper demostraron que el cobre endouterino modifica, aumentando, la captación de estrógenos por el útero de rata (34). Del mismo modo Rocha ha demostrado que dicho aumento de captación puede deberse a un incremento de los receptores uterinos para el 17 beta-estradiol (35). Las implicaciones de estos hallazgos esperan posterior demostración. En relación a los efectos del ion cobre sobre la motilidad uterina ellos pudieron ya sospecharse por la reducción observada en la tasa de expulsiones al adicionar cobre al DIU T, Medel

y colaboradores demostraron que alambres de cobre son retenidos en la cavidad uterina de la coneja mientras que segmentos de polietileno fueron expulsados (36). Espinoza y Medel más tarde demostraron una aceleración del transporte ovular en conejas portadoras de cobre endouterino, y un retardo en presencia de zinc endouterino. En el primer caso hubo además reducción de los índices de fertilización (37).

En experimentos "in vitro" Salgo y Oster (38) y Verdugo, Latorre y Medel (39) han demostrado, independientemente, el intenso efecto contráctil de iones cobre sobre el útero de rata. Los últimos demostraron, además, una inhibición producida por iones zinc.

En resultados preliminares, Croxatto y colaboradores han observado retención de microesferas de cobre en trompa de Falopio de coneja y humana (40).

La acción espermiotóxica de pequeñas concentraciones de cobre es conocida desde hace tiempo (41). Recientemente el Dr. Kesseru ha publicado sus interesantes observaciones al respecto (42). Estudios efectuados en humanos por Medel y Croxatto han demostrado que en portadoras de cobre endouterino el número de espermios que llega a la trompa de Falopio es inferior a lo normal y que muchos de ellos se observan morfológicamente alterados (decapitación) (43).

En suma la evidencia hasta ahora acumulada, aunque sin dar una visión completa y definitiva del mecanismo de acción, permite señalar, sin embargo, que hay numerosos parámetros claramente afectados por la presencia de cobre metálico endouterino y la entrega de iones al medio uterino.

## OTROS DISPOSITIVOS MEDICADOS

Se han empleado hasta la fecha diversos progestágenos que son liberados dentro de la cavidad uterina: Progesterona (Alza T), y Norestisterona (T NET), están siendo activamente estudiados. Resultados preliminares con el uso de éstos y otros progestágenos han sido publicados (44, 45). Sin embargo, conceptos definitivos esperan confirmación posterior con mayor número de meses de uso observados. A priori puede decirse que teóricamente es difícil encontrar un preparado hormonal que colocado dentro de un tubo semipermeable pueda ser liberado más lentamente y dura un tiempo más prolongado que los iones liberados desde un

alambre metálico grueso. Sin embargo, sólo la experimentación nos dará la respuesta definitiva.

Del mismo modo se trata de disminuir los efectos colaterales y aumentar la eficacia contraceptiva de dos métodos aisladamente inadecuados, utilizándolos simultáneamente. Zañartu ha asociado el uso de T sola endouterina a la inyección de microdosis de progestágenos puro.

Sus resultados, que esperamos con expectación, pueden ser el punto de partida al estudio de "sumas de efectividad contraceptiva" con empleo simultáneo, transitorio o definitivo, de Métodos de baja eficacia pero con muy pocos efectos colaterales adversos.

## REFERENCIAS

- 1) SOUTHAN, A.: "Revisión histórica de los dispositivos intrauterinos" En: Anticoncep Intrauterino. Memoria de la Segunda Conferencia Internacional, Octubre de 1964. Supervisión de la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. División de Estudios de Población.
- 2) DAVIES, H.: Intrauterine Contraception. The IUD. The Williams & Wilkins Company. Baltimore. 1971.
- 3) HISTORIA DE LOS ANTICONCEPTIVOS: Publicación de la Federación Internacional de Planificación Familiar (I.P.P.F.) 18/20 Lower Regent Street, London SW 1.
- 4) TIETZE, C. & LEWIT, S.: Editores de "Intrauterine Conceptive Devices. Excerpta Medica Foundation. Internacional Congress Series Nº 54.
- 5) SEGAL, S., SOUTHAN, A. & SHAFER, K.: Eds. de "Intrauterine Contraception. Excerpta Medica Foundation. Internacional Congress Series Nº 86.
- 6) ZIPPER, J., MEDEL, M. & PRAGER, R.: "Suppression of Fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits". Am. J. Obs. & Gynec., 105: 529, 1969.
- 7) ZIPPER, J., TATUM, H., PASTENE, L., M. y RIVERA, M.: "Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the T device. Am. J. Obstet. & Gynec., 105: 1274, 1969.
- 8) FUCHS, F. & RISK, A.: "The antigon F., an improved IUD". Contraception 2: 2, 1972.
- 9) WHEELER, R. G. BATTELLE: Population Study Center Battelle Northwest. P. O. Box 999 Richland, Washington 99352.
- 10) ZIPPER, J., SEGURA, R., MEDEL, M. y TORRES, L.: "Analysis of different variables to improve clinical effectiveness of intrauterine contraceptives: Cu 7". Pharmacology and the future of man. Proc. 5th. Int. Congr. Pharmacology, San Francisco 1972, Vol. 1 p./95 (Karger, Basel 1973).
- 11) SCOMMEGA, A. PANDYA, G., CHRIST, M., LEE, A. & COHEN M.: "Intrauterine administration of progesterone by a slow releasing device". Fert. & Ster. 21: 201, 1970.
- 12) TIETZE, C.: "Intrauterine contraception: Recommended procedures for data analysis". Studies in Family Planning 18, April 1967. A Population Council's publication.
- 13) INTRAUTERINE DEVICES: Physiological and clinical aspects World Health Organization. Tech. Report Series 397, p. 28, 1968.

- 14) NUN, S.: "Dispositivos Intrauterinos en el post-aborto inmediato, precoz y tardío". *Rev. Ch. Obst. y Ginec.* 36: 326, 1971.
- 15) ROBINOVICH, J., ZAMBRA, G., CABRERA, R., CONCHA, R., SOTO, M.L. y ROMAN, A.: "Anticoncepción intrauterina con asa de Lippes D. Estudio comparativo de diferentes modalidades de inserción". *Rev. Ch. Obst. y Gynec.* 34: 349, 1969.
- 16) GOSTIN, L.: "Nueva modalidad de anticoncepción mediante el DIU: inserción precoz post-aborto". *Rev. Ch. Obst. y Ginec.*, 31: 256, 1966.
- 17) FORREST, J.: "Post-partum services in family planning. Findings to date" in *Reports on Population, Studies in Family Planning* N° 8, Julio 1971. Publicación del Consejo de Población, Nueva York.
- 18) CORFMAN, P. & SEGAL, S.: "Biological effect of intrauterine devices. *Am. J. Obst. & Gynec.* 100: 448, 1968.
- 19) KAR, A.: "Mecanismos de acción de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos". En *Actas de la Octava Conferencia Internacional de la Federación Internacional de Planificación de la Familia (I.P.P.F.)* Santiago, Chile, Abril 1967, p. 420.
- 20) EL SAHWI, S. & MOYER, D.: "Antifertility effects of the intrauterine foreign body". *Contraception* 2: 1, 1970.
- 21) SEGAL, S.: "Intrauterine devices and their mechanism of action in Nobel Symposium 15. Control of Human Fertility. E. Diczfalusy & U. Borrell, Eds. *Elmqvist & Wiksell*, Stockholm, 1971.
- 22) SAGIROGLU, N. & SAGIROGLU, E.: "The cytology of intrauterine contraceptive devices". *Acta Cytologica* 14: 58, 1970.
- 23) ROZIN, S., SCHWARTZ, A. & SCHENKER, J.: "The mode of action of an intrauterine contraceptive device". *Int. J. of Fertility*, 14: 174, 1969.
- 24) KAR, A., ENGINEER, A., GOLE, R., KAMBOJ, V., DASGUPTA, P., and CHOWDHURY, S.: "Effect of an intrauterine contraceptive device on composition of uterine fluid". *Am. J. Obst. & Gynec.* 101: 966, 1968.
- 25) JOSHI, S. and SUJAN-TEJUJA, S.: "Biochemistry of the human endometrium in users of the intrauterine contraceptive device". *Fert. & Ster.* 20: 98, 1969.
- 26) TIETZE, C.: Discussion to Segal, S.: "Intrauterine devices and their mechanism of action". In: *Nobel Symposium 15. Control of human Fertility* E. Diczfalusy and Borrell, U. Editores. *Almqvist & Wiksell*, Stockholm, 1971.
- 27) CHANG, C., TATUM, M. and KINCL, F.: "The effect of intrauterine copper and other metals on implantation in rats and hamsters". *Fert. & Ster.* 21: 274, 1970.
- 28) ZIPPER, J. and MEDEL, M.: Datos presentados al VI Congreso de ALIHR. Lima, Perú, 25-28 Agosto, 1974.
- 29) ZIPPER, J., MEDEL, M., SEGURA, R., y TORRES, L.: "Biological action of copper. Development of a new type of intrauterine contraceptive: Cu 7". *Clinical proceedings I.P. P. F. South East Asia and Oceania Congress.* 1973 p. 193.
- 30) SALAVERRY, G., MENDEZ, M. del C., ZIPPER, J. y MEDEL, M.: "Copper determination and localization in different morphologic components of human endometrium during the menstrual cycle in copper IUD wearers". *Am. J. Obst. & Gynec.* 115: 163, 1973.
- 31) KESSERU, E. HURTADO, M. y MUHE, B.: "Copper IUD: enhancement of its efficacy by addition of silver and nickel". *Contraception* 9: 141, 1974.
- 32) HAGENFELDT, K.: "Intrauterine contraception with the copper T device. 1. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma". *Contraception* 6: 37, 1972.
- 33) ROBLES, F., LOPEZ, DE LA OSA, E., LERNER, U., JOHANISSON, E., BRENNER, P., HAGENFELDT, K. y DICZFALUSY, E.: "Alfa-amylose, Glycogen syntetase and phosphorylase in the human endometrium influence of the cycle and of the Cu-T device". *Contraception* 6: 373, 1972.
- 34) AEDO, A.R. y ZIPPER, J.: "Effect of copper intrauterine device on estrogen and progesterone uptake by rat uterus". *Fer. & Ster.* 24: 345, 1973.
- 35) ROCHA, H.: Comunicación personal.
- 36) MEDEL, M., ESPINOZA, C., y ZIPPER J.: "Preliminary observation on the effects of copper, zinc and polyethylene I.U.F.B. on the uterine motility of the rabbit". *Contraception*, 5: 203, 1972.
- 37) ESPINOZA, C., MEDEL, M.: Datos no publicados.
- 38) SALGO, M. y OSTER, G.: "Copper stimulation and inhibition of the rat uterus". *Fer. & Ster.* 25: 113, 1974.
- 39) VERDUGO, P., LATORRE, R., MEDEL, M., y ALVAREZ, O.: "Effect of Cu++ and Zn++ on rat uterine muscle contraction". En prensa.
- 40) CROXATTO, H. et al: Comunicación personal.
- 41) QUATREFAGES, A.: "Ann. Sci. Nat. 3 Ser., 19: 341, 1853.

- 42) KESSERU, E. and LEON, F.: "Effect of different solid metals and metallic pairs on human sperm Mortality". *Int. J. Fert* Accepted for publication.
- 43) CROXATTO, H., FAUNDES, A., MEDEL, M., AVENDAÑO, S., CROXATTO M.D., VERA, C., ANSELMO, J. y PASTENE, L.: "Studies on sperm migration in the human female genital tract". Colloque INSEM Nouzilly, France, Nov. 3-5, 1973.
- 44) ROSADO, A., HICKS, J.J., AZNAR, R. y MERCADO, E.: "Intrauterine contraception with the progesterone T decive: Interference with metabolic activity and capacitation of spermatozoa". *Contraception* 9: 39, 1974.
- 45) HORNE, M., SCOTT, J. & UNDERWOOD, R.: "Microdose intrauterine progestagen associated with intrauterine contraceptive device. *Int. J. of Fert.*, 15: 210, 1970.