

MECANISMO DE ACCION DE LOS CONTRACEPTIVOS INYECTABLES DE DEPOSITO

Drs.: ESTEBAN KESSERU y ALFREDO LARRAÑAGA

(del Departamento de Ginecología y Obstetricia Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos).

INTRODUCCION

En los últimos años, un método nuevo de contracepción hormonal está despertando un interés cada vez mayor; se trata del método de las inyecciones hormonales de acción prolongada que aseguran una protección contra el embarazo de varios meses post-inyección. Otros autores (17, 19) y nosotros mismos (9, 10) hemos adquirido experiencia con dos gestágenos inyectables de depósito. Uno, el SH 582 ha demostrado clínicamente poseer un efecto contraceptivo que dura 8 semanas aproximadamente; el otro, el SH 393 posee este efecto seguro durante 12 semanas a partir de la inyección.

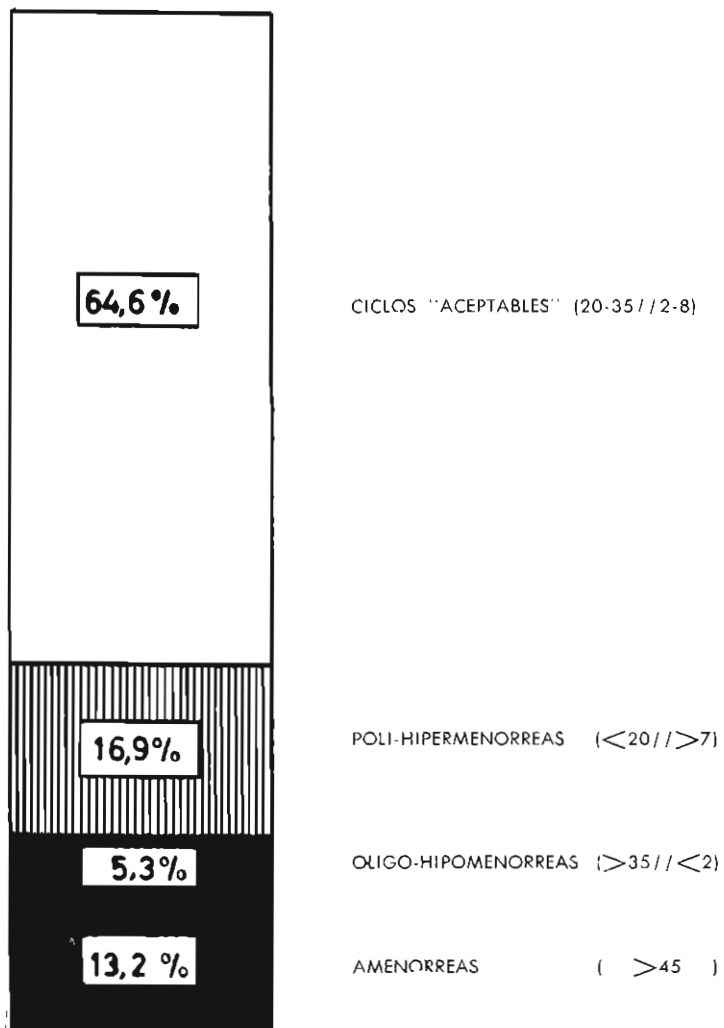
En vista del notable hecho de que una sola inyección sea capaz de evitar la concepción durante varios meses, lógicamente se despierta el interés por la forma de cómo actúan estos preparados. La teoría generalmente aceptada para explicar la acción contraceptiva de este método ha sido la acción inhibidora de la ovulación, probablemente por supresión de la hormona luteinizante del L. H.

Sin embargo, desde un principio nos llamó la atención que en la mayoría de los casos, el ciclo menstrual de las pacientes bajo tratamiento no quedó abolido. Vale decir, la mayoría de ellas menstruaba regularmente dos y tres veces respectivamente mientras persistía la acción contraceptiva de estos dos preparados. En el Cuadro N° 1 se tabula la evolución de los ciclos bajo tratamiento de nuestra experiencia (9).

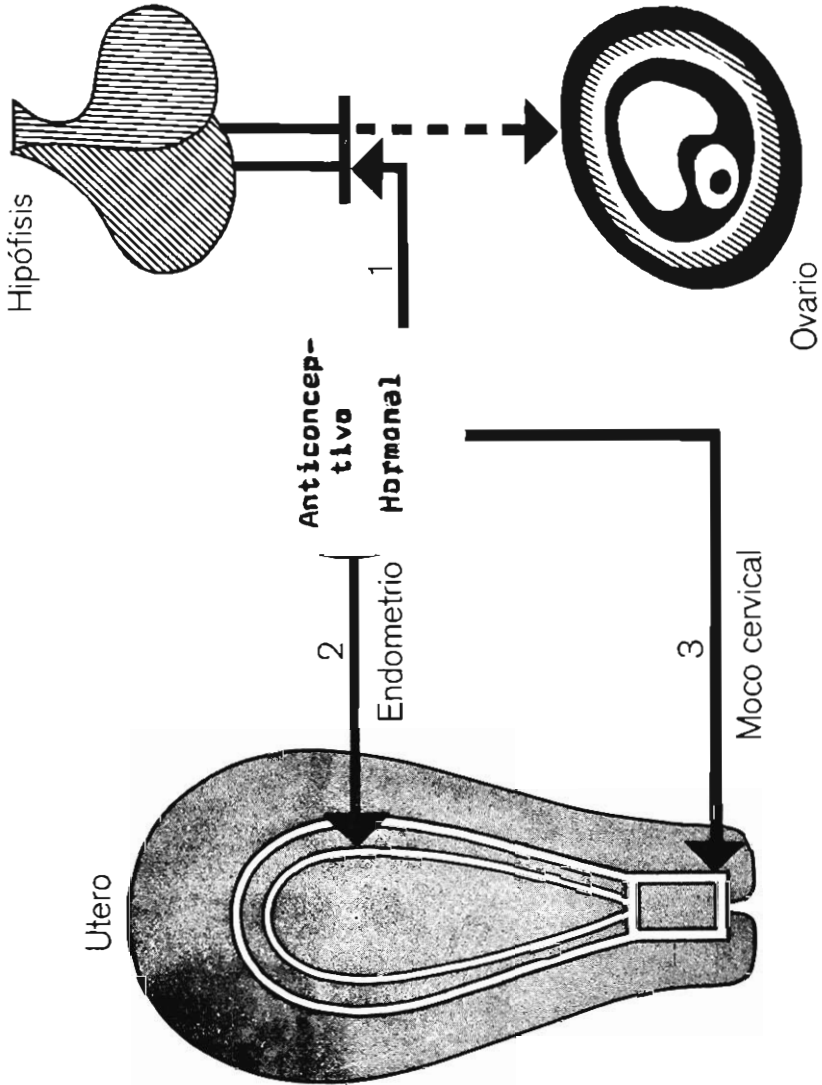
Partiendo de la base de que además de la inhibición de la ovulación pueden existir otros mecanismos responsables del efecto contraceptivo de los anticonceptivos hormonales (Cuadro N° 2), presentamos a continuación los resultados de una serie de estudios sobre diversos parámetros, para tratar de explicar la alta efectividad contraceptiva de los dos preparados mencionados.

CUADRO N° 1

EFECTOS DEL TRATAMIENTO SOBRE CICLO MENSTRUAL



CUADRO N° 2



Mecanismos de acción posibles de los contraceptivos hormonales. (Tomado de Dr. G. A. Hauser, Lucerna)

MATERIAL Y METODOS

Gestágenos utilizados

A) Capronato de 17- α -hidroxi-19-norprogesterona (SH 582 - Schering A. G. Berlín) ampollas de 1 ml. conteniendo 200 mg. en solución oleosa.

Nota.— Duración clínica del efecto contraceptivo: 8 - 10 semanas.

B) Enantato de 19-Noretisterona (SH 393 - Schering A. G. Berlín) ampollas de 1 ml. conteniendo 200 mg. en solución oleosa.

Nota.— Duración clínica del efecto contraceptivo: 12 - 16 semanas.

Estudios realizados

Nota.— Todos los parámetros evaluados a continuación fueron efectuados en pacientes con **ciclos menstruales conservados bajo tratamiento**; vale decir, en pacientes que presentan ciclos "aceptables" (ver Cuadro N° 1). Nuestra acción se dirigió a este tipo de pacientes, pues nos pareció que es aquí donde adquiere mayor interés la investigación del mecanismo contraceptivo de estas drogas.

1) **Biopsias ováricas:** Para investigar si la función ovárica estaba conservada y si se producía o no ovulación, se practicaron biopsias ováricas en 14 pacientes bajo tratamiento. Las laparotomías fueron hechas siempre en segunda mitad del ciclo, vale decir, en un día que corresponde a la presencia de un cuerpo lúteo en un ciclo bifásico normal. Además, las operaciones se efectuaron a pacientes que llevaban distintos tiempos de tratamiento: desde el 1er. ciclo hasta el 15º ciclo bajo tratamiento ininterrumpido. Además del examen macroscópico de las gónadas se han tomado siempre biopsias cuneiformes longitudinales de ambos ovarios, para el estudio histopatológico de los cortes seriados.

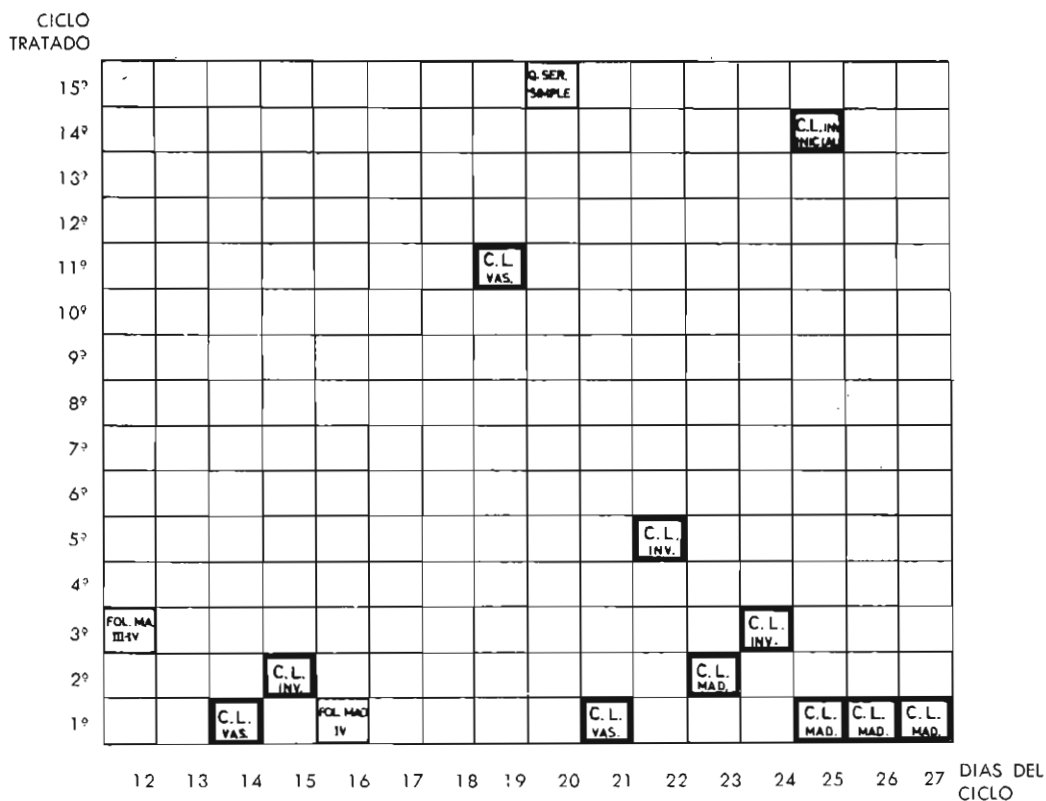
2) **Biopsias endometriales:** En total se tomaron 245 biopsias con microcureta de Novak en pacientes bajo tratamiento y con ciclos menstruales conservados. Los resultados han sido tabulados en relación al día del ciclo en que fueron tomadas y también en relación a si fueron practicadas en el primero, segundo, tercero o cuarto ciclo post-inyección.

3) **Estudio del frotis vaginal y del moco cervical:** Hemos efectuado 240 colpocitogramas y 380 estudios del factor cervical, en pacientes bajo tratamiento. Los parámetros enfocados han sido el índice cariopictórico (I.C.P.) en el caso de los colpocitogramas y la cristalización del moco desecado (% de la lámina) y filancia del moco fresco (en cm.) en el caso del factor cervical.

Estos parámetros fueron tabulados de dos maneras:

CUADRO N° 3

HALLAZGOS EN LAS BIOPSIAS OVARICAS



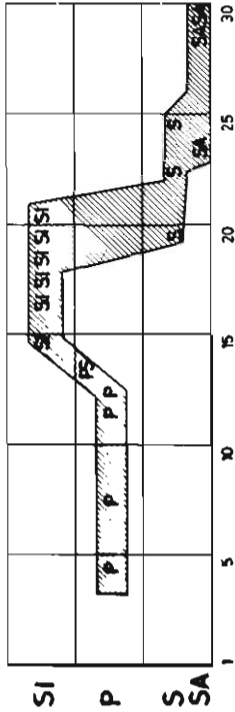
C.L. = Cuerpo Lúteo VAS. = Vascularización MAD. = Maduro INV. = Involucionado

- a) Relacionando el I.C.P. con el % de cristalización a través de los días del ciclo y de los 3 a 4 ciclos que siguen a la inyección del gestágeno.
- b) Para el caso del SH 393 se efectuó la tabulación de filancia y cristalización del moco cervical sin tomar en cuenta los días del ciclo, sino solamente el tiempo que media entre la inyección del gestágeno y la toma de la muestra. De esta forma se investiga el tiempo que dura el efecto gestágeno del SH 393 sobre el moco cervical cuyo efecto contraceptivo, repetimos, dura aproximadamente 3 meses.

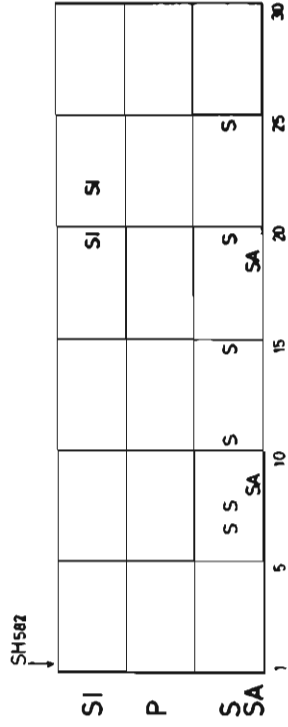
CUADRO N° 5

TABULACION DE LAS BIOPSIAS ENDOMETRIALES ANTES Y DURANTE TRATAMIENTO CON SH582

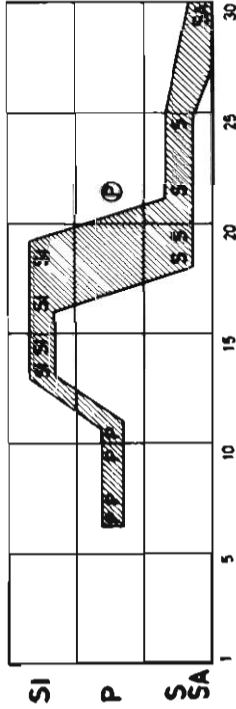
En ciclo espontáneo bifásico (5 pacientes)



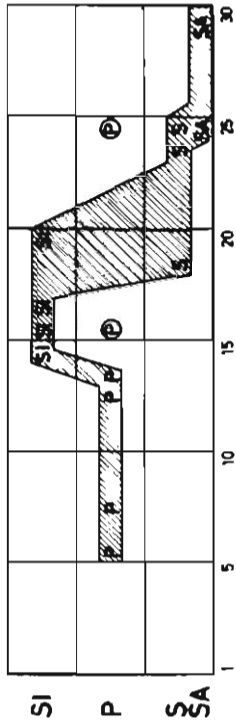
1er. ciclo bajo tratamiento



2° ciclo bajo tratamiento



3er. ciclo bajo tratamiento



Abscisos : días del ciclo Ordenadas : morfología del endometrio { SI : secretor inicial P : proliferativo S : secretor SA : secretor avanzado

RESULTADOS

1) **Biopsias ováricas:** De los catorce casos de biopsias ováricas hemos encontrado la presencia de cuerpos amarillos con toda evidencia en once casos. Estos cuerpos lúteos se encontraban en distintos grados evolutivos de acuerdo al día del ciclo en que han sido practicadas las biopsias. Estos resultados han sido publicados por nosotros en otras ocasiones (1, 2), por lo cual no comentaremos aquí los detalles histopatológicos con mayor amplitud.

Valga comentar, sin embargo, la tabulación de los hallazgos ováricos en relación con la duración del tratamiento. En el Cuadro N° 3 se nota que hemos encontrado cuerpos lúteos indistintamente de la duración del tratamiento gestágeno anticonceptivo a que han sido sometidas las pacientes. Por ejemplo, un cuerpo lúteo fresco hemorrágico (estado de vascularización) fue encontrado en el día 19° del undécimo ciclo bajo tratamiento ininterrumpido con SH 393, es decir, después de la tercera dosis administrada.

2) **Biopsias de endometrio:** Lo primero que llamó la atención es que, los endometriosis se presentan —lejos de tener un aspecto uniformemente gestágeno— de una manera variable, de acuerdo con el momento del ciclo en que han sido tomadas (Cuadro N° 4).

CUADRO N° 4

SH - 582
SH - 393

BIOPSIAS DE ENDOMETRIO

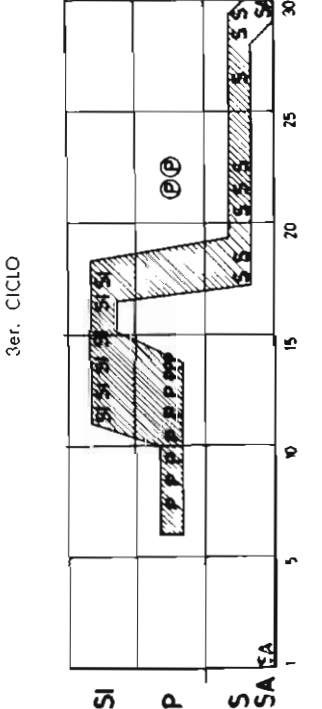
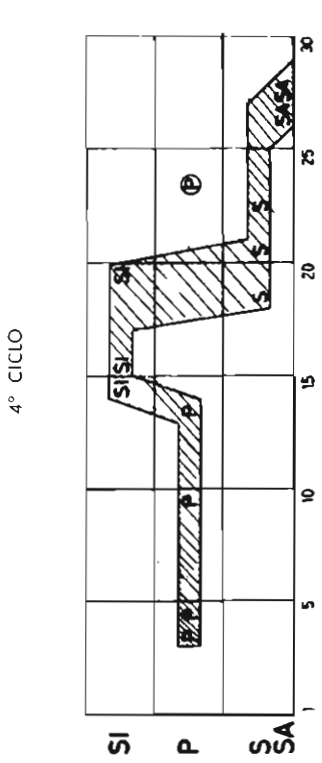
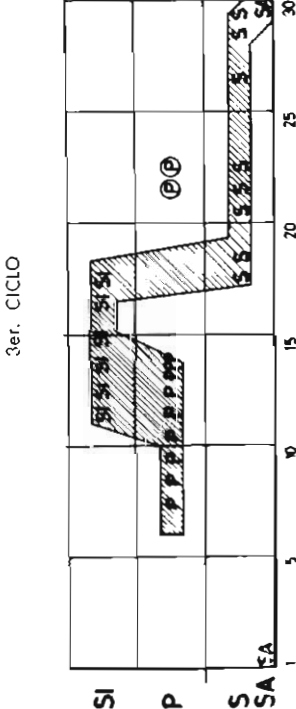
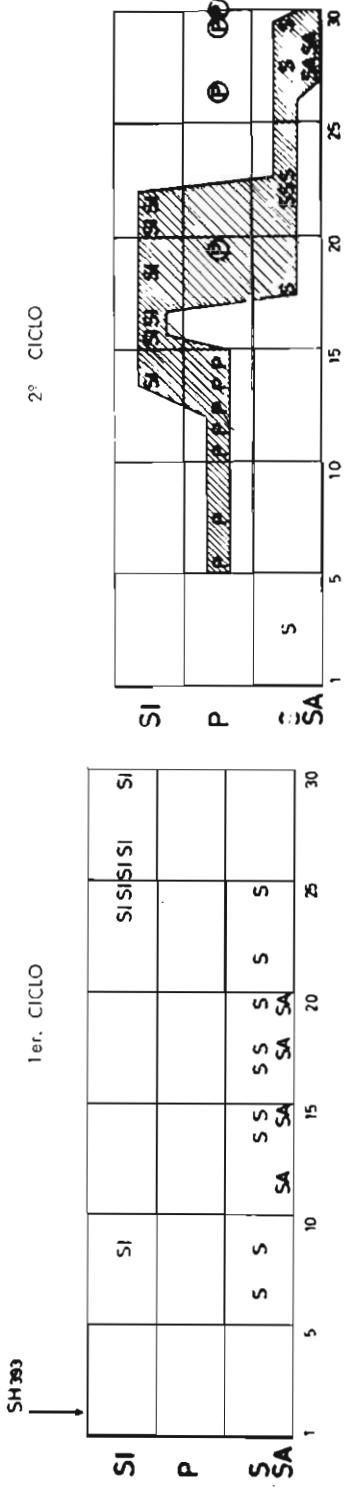
245 tomas practicadas en distintos días del ciclo

ESTADO PROLIFERATIVO	39 %
ESTADO SECRETOR INICIAL	24 %
ESTADO SECRETOR	25 %
ESTADO SECRETOR AVANZADO	12 %

Ahora bien: veamos los resultados tabulados en forma cronológica-cíclica.

En el Cuadro N° 5 presentamos una tabulación confeccionada en forma convencional, a fin de dar una forma "gráfica" a la evolución cíclica del endometrio. Por de pronto, en la parte superior izquierda presentamos los resultados de 5 pacientes sin tratamiento y con ciclos comprobadamente bifásicos. En este "cuadro testigo" se puede apreciar que, siendo tabulada de esta forma, la histología de endometrio muestra una "curva" bastante característica a través de un ciclo normal. Cuando se inyecta el SH 582 (con efecto con-

TABULACION DE LAS BIOPSIAS ENDOMETRIALES BAJO SH393
 (EN PACIENTES QUE MENSTRUAN NORMALMENTE)



SI : secretor inicial
 P : proliferativo
 S : secretor
 SA : secretor avanzado

Abscisas : días del ciclo bajo tratamiento. Ordenadas : morfología del endometrio

traceptivo de 2 meses) vemos que en el primer ciclo post-inyección la evolución del endometrio queda notablemente perturbada: los endometrios son invariablemente secretores (en distintas configuraciones pero secretores, quedando abolida la "curva" característica del ciclo espontáneo). Ello es lógico ya que la paciente ha recibido 200 mg. de un gestágeno y el endometrio se presenta secretor por efecto exógeno de dicha hormona.

Sin embargo, después de producirse la primera menstruación bajo tratamiento y entrando en el segundo ciclo post-inyección, el endometrio evoluciona ya en forma notablemente bifásica, reproduciendo la "curva" del ciclo espontáneo. Aquí vemos un solo endometrio proliferativo en día 22 (que podría corresponder a un ciclo anovulatorio). En este segundo ciclo tratado por lo tanto ya no parece haber ningún efecto gestágeno exógeno de la droga misma y el endometrio parece evolucionar gobernado por un ciclo ovárico endógeno bifásico. Y, sin embargo —insistimos en ello—, en este segundo ciclo bajo tratamiento todavía **perdura el efecto contraceptivo del preparado.**

Finalmente, en el tercer ciclo post-inyección, cuando ya no existe clínicamente efecto contraceptivo, la "curva" del endometrio se vuelve a presentar en su forma bifásica característica, igual a un ciclo sin ningún tratamiento.

Hemos efectuado la misma tabulación con el SH 393 (duración del efecto: 3 meses; Cuadro N° 6); aquí también vemos que en el primer ciclo post-inyección existe un efecto uniformemente gestágeno sobre el endometrio, aboliéndose la evolución bifásica, pero en el segundo y tercer ciclo post-inyección, **cuando ésta sigue asegurando todavía protección contra el embarazo,** encontramos ya la restitución de las "curvas" características del endometrio; con otras palabras, aquí ya no parece haber efecto exógeno de la droga sobre el endometrio. Las "curvas" del segundo y tercer ciclo no difieren finalmente de la que presenta el cuarto ciclo post-inyección, tiempo en que ya no existe acción contraceptiva alguna. Los hallazgos de endometrio proliferativo en segunda mitad del ciclo representados con (P) parecen indicar que en éstos casos el ciclo bajo tratamiento ha sido monofásico.

3) **Colpocitogramas y moco cervical:** En el Cuadro N° 7 se presenta la contraposición de los índices cariopictóticos del colpocitograma con los porcentajes de cristalización del moco cervical. Por de pronto en la parte superior izquierda se presentan estos resultados en cinco pacientes-testigo con ciclos comprobadamente bifásicos. La evolución de los dos parámetros estudiados se efectúa de la forma consabida, alcanzándose valores máximos en el período yuxtaovulatorio por efecto estrogénico y la caída post-ovulatoria de los valores de la progesterona del cuerpo lúteo.

En el primer ciclo que sigue a la inyección de SH 582 notamos cambios interesantísimos: el moco evoluciona netamente en forma de tipo gestágeno con cristalización nula o casi nula. La evolución del I.C.P. no queda tan perturbada como la del moco, pero notamos una cierta "decapitación". Ambos efectos son debidos con toda probabilidad a la acción directa del gestágeno sobre epitelio vaginal y factor cervical.

Pero en el segundo ciclo post-inyección, nos encontramos con la sorpresa de que el I.C.P. evoluciona prácticamente igual como en el ciclo sin tratamiento. En contraste a ello la cristalización del moco sigue siendo bajísima, con otras palabras, netamente gestágenas. Así se produce el alargamiento máximo de las líneas entrecortadas que unen las cifras tomadas en la misma paciente, estableciéndose una notable **disociación** entre ambos parámetros. Todo parece indicar como si en este segundo ciclo tratado el efecto gestágeno del SH 582 sobre el epitelio vaginal, ya se hubiera perdido, pero el mismo efecto **se siguiera manteniendo sobre el moco cervical.**

Finalmente, en el tercer ciclo post-inyección cuando la seguridad contraceptiva de la droga ya no es total, vemos que falta ya prácticamente todo efecto, tanto sobre el I.C.P. como sobre el moco. Existen todavía algunos casos de evidente "disociación", pero la mayoría de las tomas no presenta diferencia alguna con las del ciclo espontáneo sin tratamiento.

Este mismo estudio se repitió para el caso del SH 393 (efecto contraceptivo de 3 meses). En el Cuadro N° 8 se nota claramente que en el primer ciclo tratado existe efecto gestágeno sobre ambos parámetros (moco sin cristalizar, I.C.P. "decapitado"). En contraste, en el segundo ciclo post-inyección y también en el tercero, se evidencia una **notable disociación**: el I.C.P. evoluciona ya como si no hubiera habido ninguna inyección, y se disocia de la cristalización del moco cervical que muestra un evidente efecto gestágeno uniforme. Finalmente, en el cuarto ciclo post-inyección (cuando ya no hay protección contra el embarazo) encontramos a los dos parámetros que evolucionan muy parecidos a un ciclo espontáneo no tratado. Si bien existe todavía algunos casos con disociación, otras tomas denotan un aspecto de máximo efecto estrogénico, tanto en el I.C.P. como a nivel del moco cervical.

Por último, presentamos la tabulación de la filancia y cristalización del moco cervical bajo tratamiento con SH 393 (Cuadro N° 9), en este cuadro se aprecia lo siguiente: tanto la filancia del moco como, aún más, el porcentaje de su cristalización, se mantienen con cifras notablemente bajas durante los primeros 75 días que siguen a la inyección; los promedios aritméticos de las tomas de cada día se mantienen horizontales. Hasta aquí existe, pues, una

evolución **uniforme y acíclica del moco en sentido gestágeno** que contrasta con los otros parámetros que evolucionan cíclicamente (ovarios; endometrios y colpocitogramas a partir del segundo ciclo). Después de los 75 a 80 días post-inyección, las cifras arrojadas por la filancia y cristalización comienzan a dispersarse, elevándose paulatinamente sus promedios aritméticos. Valga mencionar con insistencia que es precisamente aquí donde el efecto contraceptivo de la inyección comienza a perderse. Alrededor de los 90 días después de la inyección, las distintas tomas se presentan ya totalmente dispersadas e in-características, correspondiendo cada una a la altura del ciclo menstrual respectivo en que ha sido tomada.

En resumen, el efecto gestágeno de depósito de la droga sobre el moco cervical se pierde simultáneamente con su efecto contraceptivo.

COMENTARIOS Y DISCUSION

La teoría que se tiende a aceptar todavía como responsable del efecto contraceptivo de los gestágenos de depósito, es la sostenida y prolongada inhibición de la ovulación que ejercerían estas drogas. Pero ello no pasa de ser teoría, puesto que no ha sido demostrado aún, por lo menos en el caso de las drogas que constituyen nuestro material.

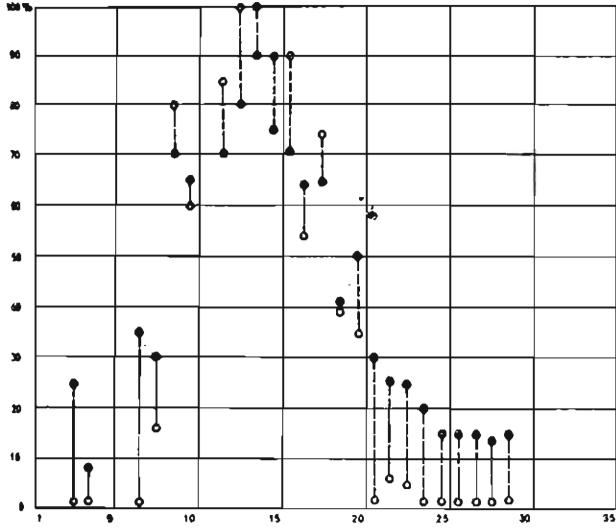
Se suele tomar como base el hecho ampliamente demostrado de la existencia de dicho efecto, para el caso de los anticonceptivos hormonales orales, consistentes en mezclas gestágeno-estrogénicas. Pero faltan todavía las mismas evidencias para el caso de los gestágenos de depósito sin agregado estrogénico, cuyo efecto contraceptivo permanece asegurado por espacio de varios meses post-inyección. A primera vista es justificado dudar de que una inyección única ejerza una inhibición tan prolongada de la ovulación, especialmente —volvemos a insistir en ello— en aquellos casos donde el ciclo menstrual permanece prácticamente inalterado durante los varios meses que dura el efecto contraceptivo.

Por otra parte, existen estudios (5, 11) que demuestran un neto efecto antigonadotropo del enantato de noretisterona. Esta evidencia serviría para deducir que el efecto anticonceptivo también sería una consecuencia de este efecto antigonadotropo. Pero en los citados trabajos las circunstancias difieren profundamente de las que interesan aquí: la casuística consiste en pacientes post-menopáusicas con cáncer de seno, en las que se ha titulado la excreción de H.M.G. antes y durante tratamiento. Las dosis empleadas fueron de 200 a 600 mg. semanales; los valores iniciales de H.M.G. eran de 70 a

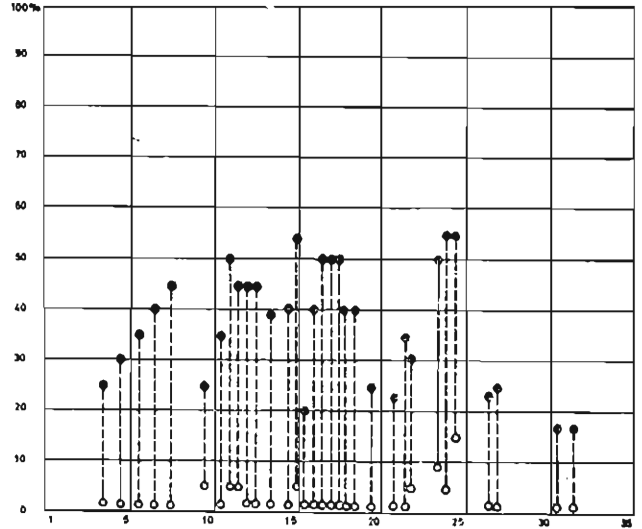
CUADRO Nº 7

RELACION DEL INDICE CARIOPICNOTICO Y LA CRISTALIZACION DEL MOCO A TRAVES DEL CICLO (SH582)

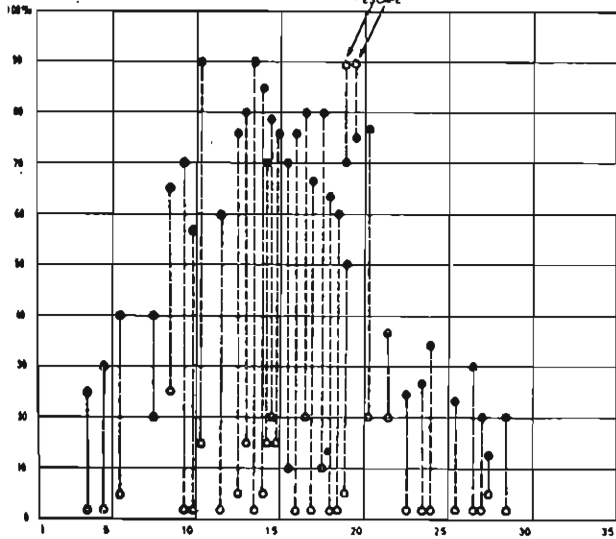
CICLO ESPONTANEO SIN TRATAMIENTO (5 pacientes)



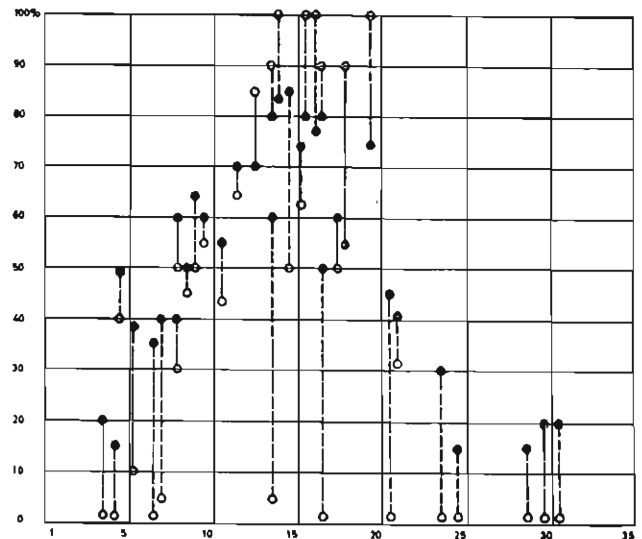
1º CICLO TRATADO



2º CICLO TRATADO



3º CICLO TRATADO



ABSCISAS: DIAS DEL CICLO. ORDENADAS: ● INDICE CARIOPICNOTICO (%) ○ CRISTALIZACION DEL MOCO CERVICAL (% DE LA LAMINA)

250 U/24 horas; y todavía a las 2-3 semanas de tratamiento (después de 400 a 1,000 mg. de dosis administradas, los valores solían exceder aún los del pico ovulatorio de una mujer joven normal (15 a 35 U/24 horas). De manera que estos hallazgos no pueden ser vistos como demostrativos para afirmar que una dosis única de 200 mg. de gestágeno solo inhiba la ovulación y aún menos que lo haga durante 2 a 3 meses.

Consideramos en cambio como muy demostrativos los hallazgos de las biopsias ováricas. En efecto, es hasta el momento incontestable que donde exista un cuerpo lúteo fresco macro y microscópicamente normal, haya habido una dehiscencia de folículo con salida de óvulo. Además de varios otros (6, 15, 16, 18), nosotros mismos hemos comprobado (1, 2, 7) la morfología de los ovarios bajo tratamiento contraceptivo hormonal de mezclas de estrógeno-gestágenos (terapia simulánea y secuencial). No cabe duda a que, bajo tratamiento con tales mezclas, existe prácticamente siempre una ausencia de cuerpos lúteos frescos. Vale decir, los hallazgos ováricos son **eminentemente distintos** en aquellos contraceptivos orales comparados con los gestágenos de depósito estudiados por nosotros (2, 8, 9). Por otro lado, se ha visto que los contraceptivos hormonales orales consistentes en dosis bajas de gestágeno solo, sin estrógeno, no inhiben la ovulación en la mayoría de los casos, conservando, sin embargo, su carácter de contraceptivo (12, 13); bajo tal tratamiento, ha sido frecuente el hallazgo de cuerpos lúteos, al igual de lo que encontramos nosotros con SH 393.

Para explicar el mecanismo contraceptivo, debe buscarse, pues, algún otro parámetro. Por de pronto, este parámetro debe reunir dos condiciones: Primero, que aparezca influenciado uniformemente por el gestágeno inyectable; y el segundo, que quede influenciado por esta droga durante todo el tiempo que dura el efecto contraceptivo clínicamente demostrado de la misma.

Nuestros estudios sobre el comportamiento del endometrio, parecen demostrar que el mismo se ve influenciado en forma directa, durante el primer ciclo que sigue a cada inyección. A resultados muy semejantes han llegado otros investigadores (3, 4, 14) que estudiaron la duración del efecto del SH 393, sobre el endometrio de mujeres casadas, previa proliferación con administración de estrógenos: se ha visto que la duración del efecto gestágeno sobre el endometrio es directamente proporcional con la dosis administrada en una inyección; con 200 mg. dicho efecto dura precisamente 3 a 4 semanas a partir de la inyección. Por otra parte la morfología del endometrio que escriben estos autores bajo tratamiento (3, 4) es muy semejante a lo que encontramos nosotros.

Es de suponer, pues, que el endometrio no sería el responsable del efecto anticonceptivo de estos gestágenos, cuando menos más allá del primer ciclo que sigue a cada inyección.

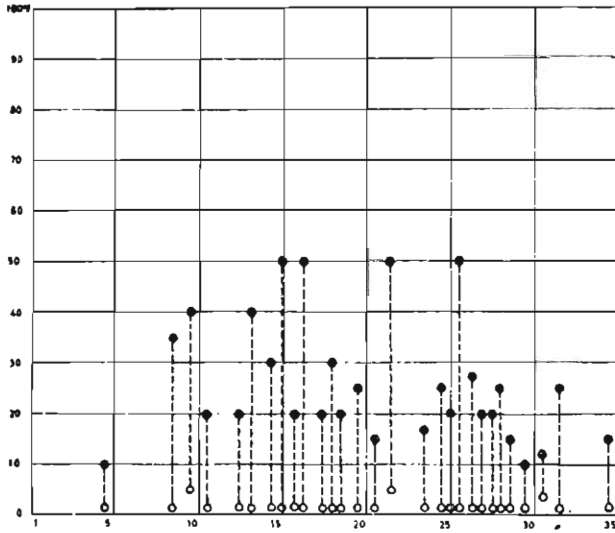
En cuanto al efecto de las drogas estudiadas sobre el epitelio vaginal, parece, según lo que encontramos, que el mismo tampoco se prolonga durante todo el tiempo en que la droga evita la concepción. Ya en el segundo ciclo post-inyección, los valores de I.C.P. son totalmente semejantes a los que hay en un ciclo bifásico espontáneo; se observa la misma curva de acción estrogénica frenada luego por la progesterona de lo que sucede durante y después de la ovulación. La duración del efecto del SH 393 sobre el epitelio vaginal no ha sido estudiada ampliamente; los pocos datos que conocemos (2, 3) concuerdan en grandes rasgos con el que acabamos de describir.

Nuestra atención debe dirigirse, por último, al estudio del factor mucoso cervical, que al parecer nos proporciona datos muy sugestivos. Por de pronto, vemos que existe un poderoso efecto gestágeno sobre el moco cervical bajo tratamiento, que se exterioriza en la ausencia o apenas esbozo del fenómeno de cristalización del moco desecado y también la escasa filancia del moco fresco (Spinnbarkeit). Ahora bien: lo más interesante es que este efecto gestágeno se ejerce de una manera **uniforme y acíclica** sobre el moco, produciéndose una evidente **disociación con los otros parámetros que siguen una evolución cíclica**, cuando menos, a partir del segundo ciclo post-inyección. La forma más demostrativa de dicha disociación es la comparación de la cristalización del moco con el I.C.P. del colpocitograma en los cuadros 7 y 8. Además del efecto uniforme y acíclico, también es muy sugestivo que **dicho efecto desaparece precisamente cuando la inyección comienza a perder su acción contraceptiva**. Este es por lo tanto el único parámetro enfocado por nosotros, donde se evidencia que es influenciado por acción de la droga, durante todo el tiempo que dura el efecto contraceptivo de la inyección. En los Cuadros Nos. 7 y 8 se consignan como "escape" aquellas tomas donde el moco ya no muestra gestágeno durante todo el tiempo que debería actuar como contraceptivo (en el caso del SH 582 en el segundo ciclo tratado, en el caso del SH 393 en el tercer ciclo tratado). Pues precisamente fue a esta altura post-inyección cuando han sido observados todos los fracasos de la terapia (embarazo no deseado) observados clínicamente; en ningún caso antes (9, 10, 19). En el Cuadro N° 9 también se evidencia, bajo otro enfoque, el efecto uniforme y acíclico de la droga sobre el moco cervical, que comienza a perderse a la altura de cuando se comienzan a observar los primeros fracasos de la terapia y que se pierde totalmente en forma simultánea con la merma total de la protección contra la concepción.

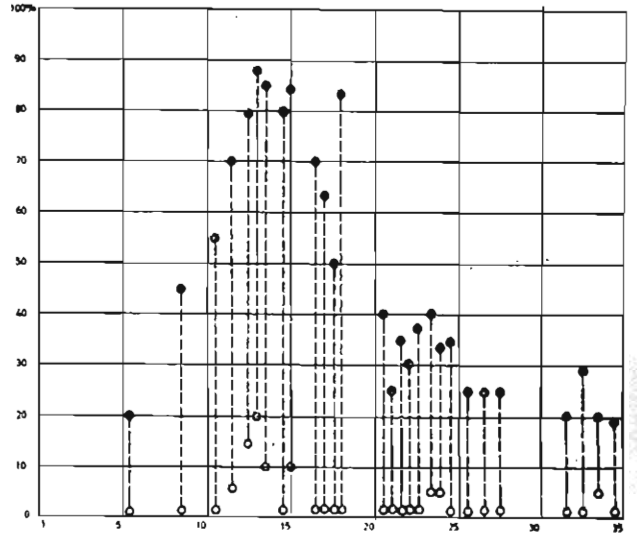
CUADRO N° 8

RELACION DEL INDICE CARIOPICNOTICO Y LA CRISTALIZACION DEL MOCO A TRAVES DEL CICLO (SH 393)

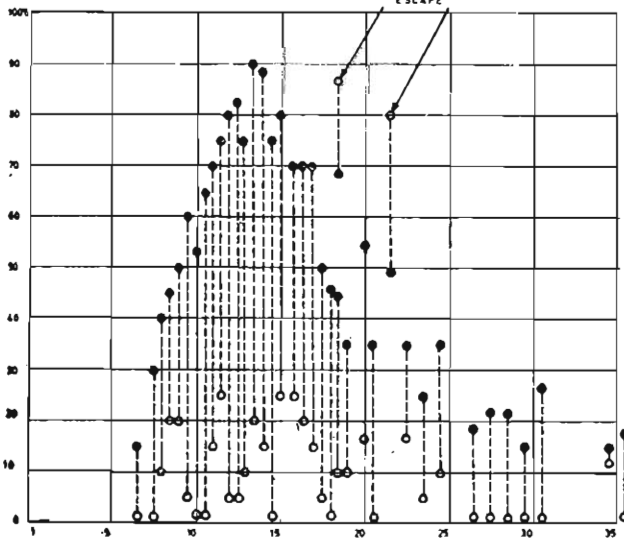
1º CICLO TRATADO



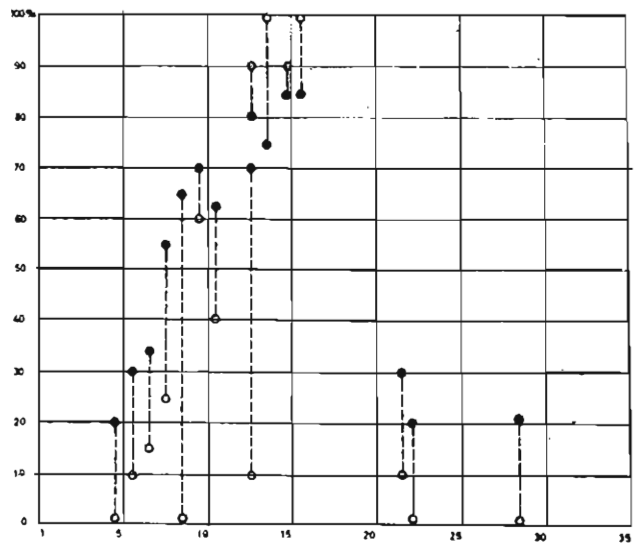
2º CICLO TRATADO



3º CICLO TRATADO

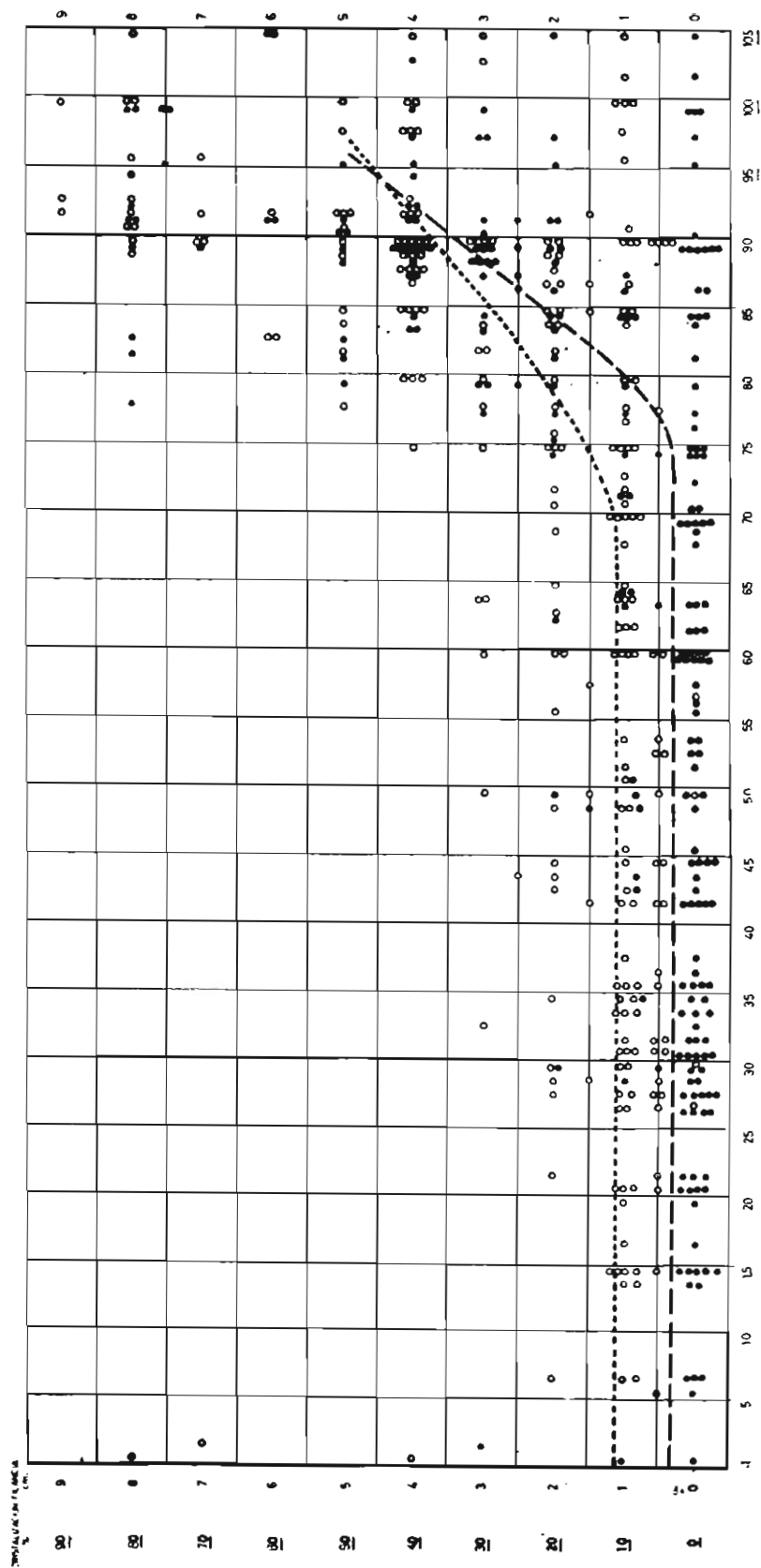


4º CICLO TRATADO



ABSCISAS: DIAS DEL CICLO. ORDENADAS: ● INDICE CARIOPICNOTICO (%) ○ CRISTALIZACION DE MOCO CERVICAL (% DE LA LAMINA)

EFFECTOS DEL ENANTATO DE NORETISTERONA SOBRE EL MOCO CERVICAL



ABSCISAS: días después de la última inyección. ORDENADAS: ● : cristalización (%). ○ : filicancia (cm.) : promedio aritm.

En el caso del moco quedarían, pues, cumplidos los dos requisitos mencionados más arriba, a saber: que se vea influenciado ininterrumpidamente por el tratamiento y durante todo el lapso que dura el efecto contraceptivo de cada inyección.

Si agregamos a estos hechos la consabida y clásica evidencia de que el moco cervical, bajo efecto gestágeno, se vuelve impenetrable a los espermatozoides, entonces obtenemos un camino súmamente sugestivo a seguirse para esclarecer definitivamente el mecanismo contraceptivo de los gestágenos inyectables de depósito.

CONCLUSIONES

- 1.— El capronato 17- α -19-hidroxi-norprogesterona (SH 582) y el enantato de 19-noreisterona (SH 393), gestágenos de depósito, no ejercen su efecto contraceptivo mediante la inhibición de la ovulación o por lo menos no lo hacen en la mayoría de los casos.
- 2.— El efecto gestágeno de estas drogas sobre el endometrio y el epitelio vaginal, no parecen ejercerse más allá del primer ciclo post-inyección.
- 3.— Por el contrario, el factor mucoso cervical queda influenciado por estos gestágenos, en forma uniforme, sostenida y acíclica, durante todo el tiempo que dura el efecto contraceptivo de cada inyección. La evolución acíclica del moco se disocia de la de otros parámetros contrastando con los cambios cíclicos de aquéllos, cuando menos después del primer ciclo post-inyección.

Basándonos en estos hallazgos, nos encontramos abocados ahora en estudiar el comportamiento del moco cervical bajo tratamiento frente a los espermatozoides (pruebas post-coitales de penetrabilidad espermática).

SUMMARY

Several parameters were studied to clarify the mechanisms of action of two long-acting injectable contraceptive progestins: 17- α -19-hydroxynorprogesterone caproate (which contraceptive effectiveness clinically lasts at least 8 weeks) and 19-norethindrone enanthate (effectiveness over 12 weeks). The "classic" theory of ovulation-inhibition was found unconvincing. In 14 ovarian biopsies of patients under treatment, taken in the second phase of the cycle, ovulation was evident in 11 of them by the presence of corpora lutea. 245 endometrial biopsies showed that exogenous gestagen effect lasts only three weeks; after this period most endometria could be correlated with the

cycle-day on which they were taken: 2/3 of these suggested biphasic cycles. Evaluation of 240 colpocytograms also confirmed endogenous cyclic activity. In order to explain the long-acting contraceptive effectiveness, cervical mucous factor has been thoroughly studied: in 380 cases spinnbarkeit (in cm.) and ferning (in %) were evaluated in correlation with the cycle-day and the time transpired since the last dosis. A definitive gestagen effect, on the mucus, uniform and continuous, was demonstrated in contrast to the cyclic changes in the other parameters; this effect starts to decline simultaneously with the loss of contraceptive protection by the drug. The authors postulate that the contraceptive effect of the two mentioned drugs are due to changes in the cervical factor that affect the sperm penetrability.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BEDOYA, M.; KESSERU, E. y GARCIA, M.: "Efectos de diversos contraceptivos sobre el ovario" Proc. V Cong. Mundial Ginec. y Obst.; Sept. 1967.
- 2.—BEDOYA, M.; KESSERU, E. y GARCIA, M.: "Efectos de diversos contraceptivos sobre la ovulación a través del estudio morfológico del ovario". Ginec. y Obst. (Perú) 13, 3: 177 (1967).
- 3.—BOSCHANN, H. W.; y KUR, S.: "Über die Wirkung des Norethisteron-onanths, ein neues Gestagen mit Depotcharakter auf das menschliche Endometrium und das atrophische Vaginalepithel". Geburtsh. u. Frauenhk, 17, 10: 928 (1957).
- 4.—DAVIS, M. E.; y WIED G. L.: "Long-acting progestational agents" Geburtsh. u. Frauenhk, 17, 10: 916 (1957).
- 5.—DOUGLAS, M.; LORAINÉ, J. A. y STRONG, J. A.: "Studies with 19-Norethisterone Denanthate in Mammary Carcinoma". Proc. Roy. Soc. Med. 53, 6: 427 (1960).
- 6.—ERB, H. y LUDWIG, K. S.: "Strukturelle und funktionelle Veränderungen am menschlichen Ovar unter Einwirkung hormoneller Antikonzeptiva" Experientia 21, 3: 159 (1965).
- 7.—GARCIA-GIESMANN, J.; KESSERU, E. y VALDIVIA, E.: "Efecto de un anticonceptivo hormonal sobre el ovario" Proc. V Cong. Lat. Am. Obst. Ginec., Viña del Mar 1956.
- 8.—KESSERU, E. y LARRAÑAGA, A.: "Efectos de los contraceptivos inyectables de depósito" Proc. I Cong. Bolivariano Endocr.; Guayaquil. Oct. 1967.
- 9.—LARRAÑAGA, A. y KESSERU, E.: "Experiencia con un anticonceptivo hormonal parenteral de efecto prolongado". Proc. V Cong. Mundial Ginec. y Obst.; Sydney Sept. 1967.
- 10.—LARRAÑAGA, A. y KESSERU, E.: "Experiencia con SH 393, un anticonceptivo hormonal de depósito". Ginec. y Obst. (Perú) 13, 1: 49 (1967).
- 11.—LORAINÉ, J. A. y BROWN, J. E.: J. Endocrin. 18, 77 (1959).
- 12.—MARTINEZ-MANAUTOU, J. et al.: "Low doses of progestogen as an approach to fertility control" Fert. and Ster. 17, 1: 49 (1966).
- 13.—MARTINEZ-MANAUTOU, J. y Rudel, H. W.: "Hormonal fertility control without ovulation suppression". V World-Congress on Fert. and Ster.; Stockholm (Junio 1966).
- 14.—POTS, P.: "Gestagen-Depotwirkung von Norethisterononanthat" Geburtsh. u. Frauenhk. 18, 4: 673 (1958).
- 15.—PUGA, J.; ZAÑARTU, J. et al.: "Estudio histopatológico de la acción de los gestágenos sobre el ovario". Rev. Chil. Obst. Ginec. 29, 5: 313 (1965).
- 16.—RAUSCHER, H. y LEEB, H.: "Untersuchungen ueber den Effekt von Athinyl-Nor-Testisteronazetat auf das innere Genitale der Frau". Fortschr. Geburtsh. Gynak. 22: 165 (1955).
- 17.—RODRIGUEZ RESTREPS, R.: "Estudio de progestágenos inyectables de depósito, como método contraceptivo". VII Cong. Colombiano Obst. y Gynec.; Cúcuta Dic. 1967.
- 18.—RYAN, G. M.; CRAIG, J. y REID, D. E.: "Histology of the uterus and ovaries after long-term cyclic Norethinodel therapy". Am. y Obst. a. Gynec. 50, 6: 715 (1964).
- 19.—ZAÑARTU, J. y NAVARRO, C.: "Long-acting progestagens in fertility control". Proc. VI Cong. Pan. Am. Endocr.; México Oct. 1965.