



SAEGRE



CONSENSO sobre MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Introducción:

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

Mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales

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

Por ende, la administración de anticonceptivos combinados inhiben el desarrollo folicular, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. Esta inhibición se ve reflejada en una marcada reducción de la secreción de estradiol ovárico y la ausencia de la producción de progesterona.

Respecto a los anticonceptivos con progestágenos solos, el mecanismo de acción presenta una combinación de acciones: provocan un desbalance a nivel de la función hipotálamo-hipofisaria y también a nivel del cuello uterino; modifican, el moco cervical, que se torna espeso, inhibiendo, la penetración espermática a la cavidad uterina.

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

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

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

El ser humano, a diferencia de otros mamíferos posee un seguro antiluteólisis, representado por la gonadotropina coriónica humana. Esta hormona, que ya es producida con anterioridad a la implantación por parte del embrión, es

capaz de revertir la luteólisis aun cuando la misma sea inducida por prostaglandinas F2?, el más poderoso agente luteolítico conocido en la naturaleza. Esto demuestra que nada podrá impedir la implantación de un embrión que produce gonadotrofinas coriónicas en concentraciones suficientes.

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

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

- Reunión de consenso Asociación Médica Argentina (AMA) del 11 de marzo de 2004 organizada por la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMAdA) y la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto-Juvenil (SAGIJ), en la que participaron:

Dr. Enrique Bagnati (p.)

Dra. Eugenia Trumper (AMAdA)

Dra. Analía Tablado (SAGIJ)

Dra. Marisa Labovsky (SAGIJ)

Dra. Mónica Heredia (AMAdA)

Dra. Mirta Gryngarten (SAGIJ)

Dra. Carlota López Kaufman (AMAdA)

Dr. Luis Augé (Soc. Argentina de Endometriosis)

Dr. Edgardo Rolla (Fundación Nicholson)

Dr. Ángel Moggia (AMAdA)

Dra. María Susana Moggia (AMAdA)

Dra. Gabriela Kosoy (SAGIJ)

Dra. María Eugenia Escobar de Fernández (SAGIJ)

Dr. Jorge Charalambopoulos (AMAdA)

Dra. María Teresa Nofal (SAEGRE)

Dra. Ana Coll (SAGIJ)

Dr. Roberto Nicholson (h.) (Fund Nicholson)

Dra. Dora Daldevich (SAGIJ)

Dra. Silvia Oizerovich (SAGIJ)

Dra. Marta Cortelezzi (SAEGRE)

Dra. Stella Lancuba (SAEGRE)

Dra. Lucía Katabian (SAGIJ)

Dra. Susana Gubbay (SAGIJ)

Dra. Mónica Morgante (SAEGRE)

Dr. Juan Mormandi (Asoc. Arg. de Infecciones en Ginecología y Obstetricia - ASAIGO)

Dr. Antonio Tempone (SAEGRE)

Dr. Antonio Saugy (SAGIJ)

Dr. Mario Sebastiani (Asoc. Arg. de Ginecología y Obst. Psicossomática -AAGOP)

Dr. Carlos Fayanás (Sociedad Obstetricia y Ginecología Buenos Aires - SOGBA)

Dr. Nicolás Qualeta (SOGBA)

Dra. Patricia Goddard (Soc. Argentina de Periodismo - SAP - Comité de Adolescencia)

Dra. Silvina Mastaglia (SAEGRE)

Dr. Eduardo Lombardi (SAEGRE)

Dra. María José Iturria (AMAdA)

Dr. Antonio Martínez (SAEGRE)

Dra. Margarita Berkenwald (Soc. Argentina de Salud Integral de la Adolescente - SASIA)

Dra. Inés de la Parra (AMAdA)

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

- Reunión de consenso realizada en el marco del IV Congreso Argentino y II encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, 19 de abril de 2004, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, donde se invitaron a todas las Sociedades presentes en el consenso anterior.
En esta reunión se invitó a dar una disertación al Dr. Carlos Nagle (ver adjunto un artículo basado en la misma realizado por el autor).



Dra. Inés de la Parra
AMAdA



Dra. Eugenia Trumper
AMAdA



Dra. Marta Cortelezzi
SAEGRE



Dra. Silvia Oizerovich
SAGIJ

Las sociedades abajo firmantes adhieren a esta declaración:

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

Presidente: **Dra. Inés de la Parra**

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

Presidente: **Dr. Silvia Oizerovich**

- Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE)

Presidente: Dra. Marta Cortelezzi

- Asociación Médica Argentina (AMA)

Presidente: Prof. Dr. Elías Hurtado Hoyo

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

Presidente: Dr. Carlos Ortega Soler

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

Presidente: Dr. Carlos Fayanás

- Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER)

Presidente: Dr. Eduardo González Fabbrizzi

- Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)

Presidente: Dra. Adriana Seilicovich

- Sociedad Argentina de Salud Integral del Adolescente (SASIA)

Presidente: Dr. Cándido Roldán

- Asociación Argentina de Ginecología y Obstetricia Psicosomática (AAGOP)

Presidente: Dr. Mario Sebastiani

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

Presidente: Dr. Juan Mormandi

Bibliografía:

- Alvarez F, Brache V, Fernández E, et al. New Insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in woman. *Fertil Steril* 1988;49(5):768-73.
- Auletta FJ, Kelm LB. Mechanisms controlling corpus luteum function in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*): inhibitory action of hCG on luteolysis induced by PGF_{2a}. *J Re-prod Fertil* 102:215-220, 1994.
- Castracane VD, Stevens V, Knickerbocker J, Powell J, Randolph M, Gimpel T. Late luteal rescue in the baboon (*papio cynocephalus*). *Human Reproduction Update*: 1998; 4:383-388.
- Creus M, Ordi J, Fábregues F, Casamitjana R, Carmona F, Cardesa A, Vanrell JA, and Balasch. The effect of different hormone therapies on integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study. *Human Reproduction* 2003, Vol.18, Nro.4, pp. 683:693,.
- McCracken JA, Custer EE, Lamsa JC.: Luteolysis: A neuroendocrine mediated event. *Physiological Reviews* 79:263-323, 1999
- Mishell Dr Jr y col. El efecto de los esteroides anticonceptivos sobre la función hipotálamo hipofisaria *Am. J. Obstet. Ginecol.* 1978, 130:817.
- Nikas G, Develioglu OH, Toner JP and Jones HW, Jr. Endometrial pinopodes indicate a shift in the window of receptivity in IVF cycles. *Human Reproduction*, 1999, vol.14, nro.3, pp 787:792,
- Organización Mundial de la Salud. Mechanism of action, Safety and efficacy of intrauterine devices - Report of a Scientific Committee, WHO Technical Report Series 753. (Ginebra: Organización Mundial de la Salud 1987.16.
- Ortiz ME, Croxatto HB. The mode of action of IUDs. *Contraception* 1987; 36(1):37-53.
- Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanism of action of intrauterine devices, *Obstet Gynecol Surv* 1996;51 (12):S42-S51.
- Rivera R, Yacobson I and Grimes D, MD. The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Am J Obstet Gynecol*, November 1999, 1263-1269.
- Sillem M, Prifti S, Schmidt M, Rabe T, Runnebaum B. Endometrial integrin expression is independent of estrogen or progestin treatment en vitro. *Fertility and Sterility*, 1997, 877:882.
- Simón C, Gimeno MJ, Mercader A, O'Connor JE, Remohí J, Lake Polan M and Pellicer A. Embryonic Regulation of Integrins $\beta 3$, $\alpha 4$ and $\alpha 1$ in Human Endometrial Epithelial Cells in Vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 1997, 2607:2616.
- Stouffer RL, Hearn JP, Endocrinology of the transition from menstrual cyclicality to pregnancy in primates. En: *Endocrinology of Pregnancy*. Bazer FW (ed.) New Jersey: Humana Press. 1998. pp. 35-57.
- Tom K, Eskes AB. The pill is not an abortive agent. *European Journal of obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1997, 72:1-2.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Armstrong EG, et al. Urinary human chorionic gonadotropin among intrauterine device users: detection with a highly specific and sensitive assay. *Fertil Steril* 1987;47(2):265-69.