

ASSOCIACIÓ DE OTO-NEURO-OFTALMOLOGIA

EFFECTES SECUNDARIS NEUROLÒGICS DELS ANTICONCEPTIUS ORALS *

M. SUBIRANA, P. GALVÁN, I. MARTÍNEZ, J. VINICIUS DE PAIVA

El primer assaig realitzat amb els anticonceptius orals (A. O.) es remunta al 1955 i el portà a terme PINCUS i CHANG a Puerto Rico i Los Angeles sobre un total de 3.000 dones. Dins la pràctica mèdica la seva utilització és del 1960 i són els països anglosaxons els primers que van utilitzar aquest tipus de preparats.

La primera publicació que coneixem sobre els efectes secundaris dels anticonceptius va ésser la de JORDAN, el qual, el 1961, publicà el primer cas d'embolisme pulmonar en una pacient que prenia ovulostàtics per via oral. A partir d'aquesta data es publiquen un gran nombre de treballs sobre els efectes secundaris dels A. O.

En la nostra exposició farem una revisió ràpida dels efectes secundaris generals i dels efectes secundaris neurològics.

Els primers preparats ovulostàtics contenien dosis elevades d'una associació d'estrògens i progestàgens que posteriorment han estat reduïts.

L'acció dels anticonceptius orals actua sobre l'hipotàlem —per supressió de la producció de gonadotrofines hipofisàries—, sobre l'endometri (ja que la progestina altera la capacitat de l'endometri per a participar en el procés d'implantació) i sobre el mucus cervical, el qual, en alterar-se, dificulta la progressió de l'esperma.

Les dificultats que comporta l'estudi dels efectes secundaris produïts pels anticonceptius rau en el fet que aquests depenen d'una sèrie de factors com ara la quantitat i la proporció de les hormones usades, la via i el temps d'administració, l'edat i el gran nombre de dones que els utilitzen.

* Seguint en la mateixa temàtica, en el proper número d'ANNALS es publicarà «Els efectes secundaris oftalmo-neurològics en la terapèutica amb ovulostàtics orals», de F. Palomar-Petit.

Els efectes secundaris generals dels A.O. més correntment acceptats són les alteracions vasculars, bé de tipus venós (flebotrombosi), bé arterial (tromboembòliques). S'han descrit, també, hepatopaties, diabetis, trastorns lipídics i símptomes similars als del primer trimestre de la gestació.

Per a explicar la fisiopatologia dels trastorns vasculars s'han invocat una sèrie de factors entre els quals cal destacar l'augment del nombre i de l'adhesivitat de les plaquetes, l'augment del fibrinogen, l'augment dels factors VII, VIII, IX i X, la disminució de la taxa d'antitrombina III, la disminució del to venós i l'augment del colesterol, dels triglicèrids i de les lipoproteïnes de molt baixa densitat.

Entre els efectes secundaris neurològics dels anticonceptius orals hom cita com als més importants les cefalees, els accessos migranyosos, els episodis depressius, els accidents vasculars cerebrals, la síndrome d'hipertensió intracranial benigna, l'augment de la freqüència de les crisis epilèptiques, etc.

El nostre interès pels efectes secundaris neurològics dels anticonceptius orals data del 1973, que vam col·laborar a la ponència sobre malalties «neurològiques iatrogèniques» del X Congrés Internacional de Neurologia, dirigida pel doctor A. SUBIRANA, amb un treball titulat «Síndromes neurològiques iatrogèniques per drogues hormonals».

Fa poc, amb ocasió del II Congrés Ibero-Americà de Neurologia, celebrat a Barcelona l'octubre de 1978, vam realitzar una revisió d'una sèrie de dones joves que havien consultat per: episodis depressius, cefalees i crisis epilèptiques.

Aquesta revisió la vam fer amb una mostra de 50 dones joves de cada grup que van consultar, entre el 1974 i el 1978, per un dels símptomes que hem esmentat. Només vam seleccionar les dones casades les edats de les quals oscil·laven entre els 19 anys i els 54.

Pel que fa als episodis depressius, vam observar:

— Que aquests eren més freqüents en les dones que usaven anovulatoris.

— Que molts d'aquests quadres estaven directament relacionats amb l'inici dels anovulatoris.

— Que la majoria de pacients responien bé a una medicació a la qual associàvem un antidepressiu (amitriptilina) i un tranquil·litzant (perfenacina).

— Que els casos rebels a la medicació es presentaven en pacients amb antecedents depressius evidents que dataven d'abans de l'inici dels A.O.

— Que amb la medicació utilitzada mai no va haver una interacció entre els antidepressius i els anovulatoris, de tal manera que aquests haguessin fallat i la pacient hagués quedat embarassada.

Pel que fa a les cefalees de l'estudi dels nostres casos, vam comprovar:

— Que el nombre de pacients joves que havien consultat per cefalees era aproximadament el mateix entre les que prenen anticonceptius i les que no usaven aquesta mena de preparats.

— Que els episodis de cefalees eren menys freqüents en iniciar els A. O., però que aquest efecte beneficiós era transitori.

— Que no hi havia un augment de les cefalees en els períodes de repòs dels anovulatoris.

Referent a les pacients que van consultar per crisis epilèptiques vam observar:

— Que en aquest grup de malaltes el nombre de les que prenen anticonceptius és inferior que en qualsevol dels altres grups. Això s'explicaria pel fet que aquestes dones, que ja estan obligades a prendre regulament una medicació que controli llurs crisis, prefereixen utilitzar un altre mètode anticonceptiu abans de la píndola.

— Que no tenim cap cas comprovat en què la introducció dels anticonceptius hagi estat la responsable directa d'una reaparició o un agreujament de les crisis.

De tots els efectes secundaris neurològics dels A. O. són els accidents vasculars cerebrals els que vénen avalats per un nombre més elevat d'autors i per una sèrie de treballs cooperatius dignes de gran credibilitat.

Com a cas esporàdic que hem vist recentment a l'Institut Neurològic Municipal, volem citar el d'una pacient de 38 anys que portava tres anys prenent anticonceptius orals i que va presentar una hemiparèsia esquerra que esdevingué regressiva sense seqüeles en el curs de sis hores. Es tractava d'una pacient molt fumadora i amb una clara tendència a la hipertensió.

Tal com es desprèn de diversos treballs publicats, el tabac i la hipertensió són factors que augmenten el risc de presentació d'accidents vasculars en dones joves que prenen anticonceptius.

Segons la nostra opinió, els A. O. s'han de suprimir immediatament en els casos en què, ultra existir alguns factors de risc, s'ha produït un accident vascular transitori del tipus que sigui.

Un altre dels efectes secundaris atribuït als anticonceptius orals ha estat el del pseudo-tumor cerebral invocat el 1965 per WALSH i ARBENZ. Les causes que poden determinar aquesta síndrome són les malalties infeccioses (meningitis), les tòxico-medicamentoses (tetracetèmia, etc.), les cardio-respiratòries (insuficiència cardíaca) i les endocrines (hipoparatiroidisme). A la tesi d'Assice publicada el 1977 es revisa la literatura des del 1965 al 1975 i de 420 casos de pseudo-tumor cerebral en troba només 17 atribuïbles als A. O., la qual cosa

representa només el 4 %. Segons aquestes dades, el diagnòstic de pseudo-tumor cerebral degut als A. O. s'establirà per exclusió i únicament després de descartar els quadres infecciosos, tumorals o vasculars, als quals es pot atribuir aquesta síndrome amb més freqüència.

CONCLUSIONS. — Revisant la literatura sobre els efectes secundaris neurològics dels anticonceptius orals considerem d'interès destacar:

1. Que els trastorns neurològics implicables als anticonceptius orals són poc freqüents.
2. Que molts d'aquests trastorns esdevenen regressius amb poques seqüeles.
3. Que les pacients que presenten seqüeles irreversibles ultrapassen generalment els 40 anys.
4. Que en la majoria de casos en els quals es presenten accidents de tipus tromboembòlic, les pacients havien presentat prèviament signes premonitoris, o tenien antecedents de malaltia cardíocirculatoria.
5. Que abans d'usar els A. O. cal valorar una sèrie de factors de risc com poden ser les diabetis, la hipertensió, el tabaquisme, etc.
6. Que abans d'iniciar un tractament amb A. O. convé realitzar a més un estudi ginecològic, un estudi analític, neurològic, cardíocirculatori i oftalmològic i que, eventualment, segons quins siguin els resultats d'aquests exàmens, l'ús d'anticonceptius orals poden estar contraindicats.

BIBLIOGRAFIA

- ARBENZ, J. P.: Pseudo-tumor-cerebri by sex hormones. *Schweiz Medizinische Wochenschrift*, 25, 16, 54-56, 1965.
- ASSICE, C.: Pseudo-tumor-cerebri et contraception hormonal. *Revue de la littérature à propos de deux cas*. Thèse, Paris VI, núm. 341, 1977.
- BARTOLOMÉ, M., ERILL, S., LAPORTE, J., SALVÀ, J. A., SUBIRANA, M., SUBIRANA, A.: Iatrogenic neurological syndromes hormonal drugs. *Proceedings of the X International Congress of Neurology* edited by A. Subirana and J. M. Burrows. *Excerpta Médica*, Amsterdam.
- BENINI, A.: Pseudo-tumor-cerebri. *Schweiz Medizinische Wochenschr.*, 103, 921-926, 1973.
- BICKERSTAFF, E. R.: Neurological complications of oral contraceptives. Clarendon Press, Oxford, 1975.
- BICKERSTAFF, E. R., HOLM, J. M.: Benign intracranial hypertension and oral contraceptives. *British Med. J.*, 1, 726, 1967.
- BODDIE, H. G., BANNA, M., BRADLEY, W. G.: Benign intracranial hypertension. *Brain*, 97, 313-326, 1974.
- BOURDAIS, J. P., DELAVIERRE, Ph., VARENNE, O. B. i cols.: Les céphalées au cours de la contraception orale. *Semaine des Hôpitaux*, 53, 7425-432, 1977.
- BOSTON Collaborative Drug surveillance programme. Oral contraceptives and Venous thromboembolic disease, surgically confirmed gall-bladder disease and breast tumours. *Lancet*, 1, 1399-1404, 1973.
- BROHULT, J., FORSBERG, O., HELLSTROM, R.: A case of multiple arterial thromboses after oral contraceptives and Ergotamine. *Acta Med. Scandinav.*, 181, 453-456, 1967.
- BUCHANAN, D. S., BRADZINSKY, J. H.: Dural sinus and cerebral venous thrombosis, incidences in Young Women receiving oral contraceptives. *Arch. Neurol. (Chicago)*, 22, 440-444, 1970.

- EHTISHAMUDIN, M.: Vertebral-artery thrombosis and oral contraceptives. *Brit. Med. J.*, 1, 921-922, 1965.
- GAUTIER, J. C., ROSA, A., L'HERMITTE, F.: Accidents vasculaires cérébraux et contraceptives oraux. *Revue Neurologique*, tom 180, 217-236, 1974.
- GENNES, J. L. de, TURPIN, G., TRUFFET, J.: Accidents vasculaires majeurs en cours de traitement contraceptif oral et découvertes rétrospective d'une hyperlipidémie idiopathique. A propos de 9 observations. *Presse Méd.*, 78, 541-546, 1970.
- GOLDZIEHER, J. W., MOSES, L. E.: Nervousness and depression attributed to oral contraceptives: A doubleblind, placebo-controlled study. *Amer. J. Obst. Gynec. Dec.*, 15, 1971.
- HEYMAN, A., AVONS, M., QUINN, M., CAMPLONS, L.: The role of oral contraceptive agents to cerebral arterial occlusion. *Neurology*, 19, 519-524, 1969.
- KACBAG, R. M., WOOLF, A. L.: Thrombosis and thrombophlebitis of cerebral veins and dural sinus. *Handbook of clinical Neurology*, vol. 12, 422, 1972.
- MANDEL, M., STRIMEL, W. H.: Bilateral carotid artery occlusion in a Young Adult. *Clinicopathological report of a case associated with oral contraceptives. J. Amer. med. Ass.*, 208, 145-148, 1969.
- NAVARRO IZQUIERDO, R., BERCIANO, J., BLANCO i cols.: Flebotrombosis intracraneal y anticonceptivos orales: Presentación de casos y revisión de la literatura. *Rev. Clínica Española*, tom 146, núm. 5, 479-82, 1978.
- PALOMAR-PETIT, F.: Problemática oftalmoneurológica en el tratamiento con ovulostáticos orales. *Actas III Congreso Luso-Hispánico-Brasileño de Oftalmología. Barcelona.*
- SHAFEEY, S., SCHEINBERG, P.: Neurological syndromics occurrence in patients receiving synthetic stero (oral contraceptives). *Neurology*, 16, 205-211, 1966.
- URRETS-ZAVALÍA, A.: Trombosis de las venas retinianas consecutiva a la administración de anticonceptivos. *An. Inst. Barraquer*, 9, 653-668, 1969.
- URRETS-ZAVALÍA, A. J.: Retinal vascular changes due to the administration of sex hormones. *Mod. Probl. Phtal.*, 9, 90, 1971.
- VARKONYI, B.: Depressions caused by oral contraceptives and their treatment with origen (contrac. y Psiquismo). *Therapia Hungarica*, 23, 1, 21-25, 1975.
- WESTERHOLM, B.: Efectos secundarios de los contraceptivos orales. *Ophthalmic Semin.*, 2, 371-3407, 1977.
- WALSH, F. B., CLARK, D. B., THOMSON, R. S., NICHOLSON, Don H.: Oral contraceptives and Neuro-Ophtalmologic interest. *Arch. Ophtal.*, 74, 628-640, 1965.
- WALSH, F. B., HOYT, W. F.: *Clinical Neuro-Ophtalmology*, vol. 1, 3ra. ed. (Williams et Wilknis, Baltimore), 1969.

*Departament de Neurologia.
Institut Neurològic Municipal
de l'Hospital General de Nostra Senyora del Mar.
Unitat Docent de la Universitat Autònoma, Barcelona.*