

Instituto Nacional de Endocrinología

EFFECTO DEL CONTRACEPTIVO INYECTABLE DEPO-PROVERA SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Dr. Armando Seuc Jo,¹ Dr. Felipe Santana Pérez,² Dr. Roberto M. González Suárez,³
Lic. María Celeste Arranz Calzado⁴ y Dra. Gloria M. Fernández López⁵

RESUMEN

Se estudió el efecto del contraceptivo hormonal inyectable depo-provera sobre el metabolismo de la glucosa en una muestra de 21 mujeres; se evaluó antes, a los 3 meses y a los 9 después de iniciado el tratamiento con el contraceptivo, se realizó en cada momento, una prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa (PTG-E) con múltiples extracciones. Se calcularon los siguientes indicadores para evaluar el metabolismo de la glucosa: área total bajo la curva de glucemia, área total incremental bajo la curva de glucemia, área inicial de glucemia, área inicial incremental de glucemia, área total bajo la curva de insulinemia, área total incremental bajo la curva de insulinemia, área inicial de insulinemia, área inicial incremental de insulinemia, índice insulinogénico inicial, índice insulinogénico total, y coeficiente Kg (pendiente de los valores del logaritmo neperiano de la glucemia desde los 10 min hasta los 19 min). Se observaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa tanto a los 3 como a los 9 meses después de iniciado el tratamiento, dado por un incremento de la respuesta insulinosecretora y un estado de insulinorresistencia, aunque en ninguno de los casos las alteraciones fueron clínicamente importantes.

Descriptores DeCS: 17-ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA/efectos adversos; AGENTES ANTICONCEPTIVOS; GLUCOSA/metabolismo.

Pocos años después de la introducción de los contraceptivos orales se introdujo la administración parenteral de hormonas esteroideas como un enfoque alternativo para la contracepción.¹

El acetato de medroxiprogesterona se ha usado como contraceptivo inyectable trimestral desde aproximadamente mediados de la década de los 70.^{2,3} Su efectividad es muy alta y su principal problema,

¹ Doctor en Ciencias Matemáticas. Investigador Auxiliar.

² Especialista de II Grado en Endocrinología. Maestro en Ciencias en Salud Reproductiva.

³ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Investigador Titular.

⁴ Licenciada en Bioquímica. Investigadora Auxiliar.

⁵ Especialista de I Grado en Endocrinología.

la irregularidad que induce en el sangrado menstrual, específicamente amenorrea.^{4,5}

Este contraceptivo de sólo progestágeno, comercializado bajo el nombre de depo-provera (acetato de medroxiprogesterona) es un contraceptivo hormonal de depósito de amplio uso en el mundo; en 1998 se calculaban en 12 000 000 las usuarias de inyectables que contenían sólo progestágenos,¹ de los cuales el más usado por amplia mayoría es el depo-provera. Su uso en Cuba es aún muy limitado, pero en estudios previos con este contraceptivo se ha podido observar su buena aceptabilidad entre las mujeres cubanas. En este estudio se emplearon las dosis recomendadas de 150 mg administradas cada 3 meses mediante inyección intramuscular profunda.

Son escasos los estudios que han evaluado el posible efecto sobre el metabolismo de la glucosa del contraceptivo inyectable depo-provera. En 1986, un grupo de investigadores en Singapore⁶ estudiaron 32 mujeres que habían utilizado depo-provera durante 42 meses como promedio, y encontraron alteraciones en la tolerancia a la glucosa, pero no hiperinsulinismo, en comparación con un grupo control que no estaba utilizando contraceptivos.

En este trabajo nos propusimos contribuir al conocimiento del posible efecto de este contraceptivo sobre el metabolismo de la glucosa, evaluado a partir de una serie de indicadores calculados en una prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa (PTG-E).

MÉTODOS

Reclutamos las mujeres de la Consulta de Contracepción del Instituto Nacional de Endocrinología. Los criterios de inclusión fueron los usuales para este tipo de estudio:

- Edad entre 20 y 35 años, ambas inclusive.
- Al menos 6 meses desde el último embarazo.
- No estar lactando.
- No tratamiento hormonal durante los últimos 3 meses.
- Tensión arterial normal.
- No familiares de primer grado diabéticos o con enfermedades cardiovasculares.

El diseño del estudio fue longitudinal prospectivo. Citamos a las mujeres reclutadas, antes y a los 3 y 9 meses después de comenzado el tratamiento con depo-provera, para realizarles pruebas de tolerancia a la glucosa endovenosa (PTG-E); estas PTGE se realizaron siempre inmediatamente antes de recibir la inyección de depo-provera correspondiente.

En cada PTG-E hicimos 3 extracciones basales antes de administrar (vía endovenosa) al tiempo 0 min, 300 mg/kg de glucosa al 50 %; adicionalmente administramos (también de forma endovenosa) 2 μ U de insulina a los 20 min. Tomamos muestras de sangre (2mL) para determinaciones de glucemia e insulinemia a los tiempos 0 (promedio de los 3 valores basales), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 19, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160 y 180 min.

Determinamos la glucemia según la técnica de glucosa oxidasa; las de insulinemia con la técnica de anticuerpos dobles. Todas las determinaciones de insulinemia correspondientes a las 3 PTG-E de un mismo sujeto fueron realizadas en una misma corrida.

Para el análisis estadístico calculamos los siguientes indicadores en cada sujeto y en cada PTG-E:

- Área total bajo la curva de glucemia.
- Área total incremental (por encima del basal) bajo la curva de glucemia.

- Área inicial de glucemia (desde 0 hasta 10 min).
- Área inicial incremental (por encima del basal) de glucemia (desde 0 hasta 10 min).
- Área total bajo la curva de insulinemia.
- Área total incremental (por encima del basal) bajo la curva de insulinemia.
- Área inicial de insulinemia (desde 0 hasta 10 min).
- Área inicial incremental (por encima del basal) de insulinemia (desde 0 hasta 10 min).
- Índice insulínogénico inicial (área inicial de insulinemia dividida por el área inicial de glucemia).
- Índice insulínogénico total (área total bajo la curva de insulinemia dividida por el área total bajo la curva de glucemia).
- Coeficiente kg (pendiente de los valores de log glucemia desde los 10 min hasta los 19, logaritmo neperiano).

Estos indicadores, entre otros, fueron comparados a los 3 meses con respecto al basal (pretratamiento con depo-provera), y a los 9 meses con respecto al basal, mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon para muestras pareadas; consideramos significación estadística un valor de $p < 0,05$.

Con vistas a evaluar la posible presencia simultánea de alteraciones por el uso de la depo-provera, tanto a los 3 meses como a los 9 de uso, las siguientes variables fueron dicotomizadas en alteradas "sí" vs. "no" según se hubiera producido un incremento en su valor del 5 % o más con respecto al valor basal (pretratamiento):

- Peso (kg).
- Tensión arterial sistólica (mmHg).
- Tensión arterial diastólica (mmHg).
- Área total incremental de insulinemia ($\mu\text{U}/\text{mL}/\text{min}$).
- Área total incremental de glucemia ($\text{mmol}/\text{L}/\text{min}$).

Calculamos las área bajo la curva con la regla trapezoidal e hicimos todo el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS for Windows, versión 5.01.

RESULTADOS

Incluimos en el estudio 21 mujeres. Sus características en relación con edad, peso, talla, tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD), aparecen en la tabla 1.

TABLA 1. Características de las mujeres que participaron en el estudio ($n=21$)

Variable	Media	EE	Min	Max
Edad (años)	26,2	1,0	20	35
Peso (kg)	57,7	1,8	48	75
Talla (cm)	161,1	1,1	154	172
TAS (mmHg)	109,5	1,3	100	120
TAD (mmHg)	69,0	1,4	60	80

La comparación a los 3 meses con respecto al valor basal y a los 9 meses con respecto al basal, para los indicadores descritos en la sección de Métodos, y para la glucemia en ayunas, insulinemia en ayunas, peso, TAS y TAD, se presentan en la tabla 2.

Resultaron estadísticamente significativos los cambios a los 3 meses en relación con el basal (pretratamiento), en todos los indicadores relacionados con las áreas bajo la curva de las insulinemias: área total de insulina, área total incremental de insulina, área inicial de insulina, área inicial incremental de insulina, índice insulínogénico inicial, e índice insulínogénico total. En todos estos indicadores, los cambios se produjeron en la dirección del aumento a los 3 meses en relación con el basal.

TABLA 2. Comparación de distintos indicadores a los 3 meses y 9 meses respecto al basal (pretratamiento)

Indicador	3m-basal (n)	p*	9m-basal (n)	p*
Glucemia en ayunas (mmo/L)	-0,043(17)	0,653	0,105(13)	0,196
Insulinemia en ayunas (μ U/mL)	-3, 15 (19)	0,198	7,76(14)	0,363
Peso (kg)	-0,3 (18)	0,796	0,7(13)	0,666
TAS (mmHg)	-0,6 (18)	0,779	0,8(13)	0,753
TAD (mmHg)	1,7 (18)	0,445	1,5 (13)	0,5
Área total glucemia	10,32 (16)	0,877	28,32 (12)	0,158
Área total incremental glucemia	25,51 (16)	0,717	8,22 (12)	0,638
Área inicial glucemia	7,48 (17)	0,287	21,45 (13)	0,011
Área inicial incremental glucemia	7,90(17)	0,149	20,41 (13)	0,013
Área total insulina	14154,9(17)	<0,001	9091,2(13)	0,002
Área total incremental insulina	14715,4(17)	<0,001	7618,0(13)	0,023
Área inicial insulina	591,8(19)	0,014	680,2(14)	0,002
Área inicial incremental insulina	623,3(19)	0,011	602,5(14)	0,001
Índice insulinogénico inicial	4,99(17)	0,015	3,52(13)	0,011
Índice insulinogénico total	1188,3(16)	0,039	8,8(12)	0,875
Coefficiente kg	0,076(19)	0,171	0,001(14)	0,925

* Prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

A los 9 meses se produjeron cambios (aumentos) estadísticamente significativos con respecto al basal en los mismos indicadores que mostraron aumentos significativos a los 3 meses, con excepción del índice insulinogénico total cuyo aumento a los 9 meses con respecto al basal no alcanzó la significación estadística. Adicionalmente, a los 9 meses mostraron cambios (aumentos) estadísticamente significativos con respecto al basal, el área inicial de glucemia y el área inicial incremental de glucemia.

En la tabla 3 presentamos a los 3 meses y a los 9, la distribución de las mujeres que simultáneamente presentaron "alteraciones" con respecto al basal ("sí" vs."no") en las variables peso, TAS, TAD, área total incremental de insulina, y área total incremental de glucemia (ver definición de "alteración" para estas 5 variables en Métodos); esta tabla permite apreciar si existe alguna tendencia a la asociación entre las alteraciones en estas 5 variables. A los 3 meses se observa que, en términos relativos, la variable que aisladamente presentó más alteraciones fue el área total incremental de insulina; se observa cierta asociación entre la presencia de alteracio-

TABLA 3. Distribución de sujetos según presencia o no de alteraciones en las variables peso, TAS, TAD, área total incremental de insulina y área total incremental de glucemia

3 meses					
Peso	TAS	TAD	ATII	ATIG	
				No	Sí
No	No	No	No	-	-
			Sí	5	5
No	No	Sí	No	-	-
			Sí	2	-
Sí	No	Sí	No	-	-
			Sí	1	-
No	Sí	Sí	No	-	-
			Sí	2	0

9 meses					
Peso	TAS	TAD	ATII	ATIG	
				No	Sí
No	No	No	No	-	1
			Sí	4	-
Sí	No	No	No	1	1
			Sí	-	1
No	Sí	No	No	-	-
			Sí	1	-
No	No	Sí	No	-	-
			Sí	-	1
No	Sí	Sí	No	-	-
			Sí	1	0

nes en el área total incremental de insulina y en el área total incremental de glucemia. Sólo 2 mujeres de las 15 incluidas en este análisis (13 %) presentaron alteraciones en 3 de las 5 variables consideradas: TAS, TAD, y área total incremental de insulina.

A los 9 meses (tabla 3) se observa igualmente que, en términos relativos, la variable que aisladamente presentó más alteraciones fue el área total incremental de insulina. Debido, en parte, a lo reducido de la muestra, no se puede apreciar asociación entre la presencia de alteraciones en las 5 variables consideradas.

DISCUSIÓN

Los resultados muestran que el uso de la depo-provera fue seguido por un aumento de los niveles de respuesta insulino-secretora durante la prueba de tolerancia a la glucosa por vía endovenosa, lo que se puso de manifiesto desde el primer estudio de seguimiento realizado a los 3 meses. En el segundo corte evolutivo (9 meses después de iniciado el tratamiento) encontramos que a lo anterior se asoció un incremento de los valores de glucemia durante la prueba, fundamentalmente en los primeros 20 min.

La asociación de hiperinsulinismo con incrementos de la glucemia o intolerancia a los carbohidratos puede ser interpretada como la manifestación de un síndrome de resistencia a la acción de la insulina por un efecto poco estudiado aún, de la progestina sobre los tejidos diana de la acción insulínica.¹⁰

Este efecto varía entre los distintos compuestos estudiados y se discute si es por la actividad androgénica del compuesto. En los estudios iniciales de contraceptivos combinados donde se puso de manifiesto el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina, este efecto secundario fue atribuido al componente estrogénico del compuesto. No obstante, actualmente se piensa que también los progestágenos son sus responsables.¹¹ Resultados similares se han

publicado en estudios realizados en sujetos que emplearon otros contraceptivos que contenían progestágenos.^{12,14}

Existen estudios que muestran que el uso del cyclofem o cycloprovera (acetato de medroxiprogesterona asociado a estradiol) no tiene efectos notables sobre el metabolismo de los carbohidratos y la insulina, estudiados por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa oral.^{15,16} Sólo hemos encontrado una investigación sobre el efecto metabólico del acetato de medroxiprogesterona (depo-provera) el cual mostró que se producían trastornos de la tolerancia a la glucosa y aumento de la respuesta insulínica durante la sobrecarga de glucosa oral,⁶

En busca de mecanismos patogénicos que expliquen este síndrome se ha planteado que el cambio inicial es una deficiencia de los tejidos para incorporar la glucosa circulante en respuesta al estímulo insulínico, por lo cual, la glucosa ingerida o la que se incorpora durante una prueba de sobrecarga se mantiene más tiempo en la circulación y esto provoca una sobreestimulación del páncreas, el que responde produciendo las cantidades adicionales de insulina requeridas para vencer la resistencia de los tejidos y lograr al fin la utilización de la glucosa circulante que se encuentra por encima de los niveles basales. La existencia de niveles elevados de glucemia a lo largo de la prueba sería un indicador de que en esas circunstancias se ha alcanzado la máxima capacidad de respuesta de secreción de insulina, las cuales son insuficientes para promover la incorporación de toda la glucosa circulante en los tejidos. Este es el caso, en los sujetos estudiados, en los que se encontró que en la evaluación a los 9 meses todas las glucemias durante los primeros 20 min son

significativamente superiores a las del estudio inicial y sólo se alcanzan dichos valores en el período final de la prueba, después de la administración de insulina exógena.

No obstante lo anterior, los resultados del estudio a los 3 meses muestran un incremento importante de los valores de insulina aun desde los primeros minutos después de la administración de la glucosa, en presencia de prácticamente los mismos niveles de glucemia que en el estudio inicial. Esto pudiera insinuar que además del mecanismo de resistencia periférica antes descrito pudiera existir también un estímulo directo de la actividad endocrina del islote que explique las curvas de glucemia e insulínemia encontradas. Estudios experimentales realizados en nuestra institución muestran que la administración de andrógenos pueden paralelamente estimular la secreción de insulina por los islotes de Langerhans e inducir resistencia a la insulina en ratas.

La respuesta al uso del contraceptivo no fue homogénea, hubo una importante variabilidad de las glucemias e insulínemias entre los distintos sujetos de la inves-

tigación. En el desarrollo del síndrome de resistencia a la insulina, los factores genéticos tienen un papel fundamental, por lo que resulta de importancia tener en cuenta la susceptibilidad genética de los individuos que recibirán contraceptivos.

Investigaciones anteriores realizadas en nuestra institución, en las que se estudió el efecto de distintos contraceptivos hormonales combinados, mostraron que estos trastornos del metabolismo, consecutivos al uso de estos productos, son reversibles, esto implica que después del desajuste inicial, el metabolismo recupera el equilibrio previo y se normalizan las funciones afectadas.¹⁷ Un estudio de seguimiento de los casos estudiados en este trabajo pudiera brindar información acerca de que esta misma recuperación ocurra con el uso del acetato de medroxiprogesterona de depósito (depo-provera).

En conclusión, como resultado del uso de este contraceptivo se producen algunas alteraciones en el metabolismo de la glucosa a corto y mediano plazo (3 y 9 meses de uso) que, aunque estadísticamente significativas, no alcanzan importancia clínica.

SUMMARY

The effect of the depo-provera injectable hormonal contraceptive on glucose metabolism was studied in a sample of 21 women. It was first evaluated at the 3 months and then 9 months after the beginning of the treatment. An endovenous glucose tolerance test was made every time with multiple extractions. The following indicators were calculated to evaluate glucose metabolism: total area under the curve of glucaemia, total incremental area under the curve of glucaemia, initial area of glucaemia, initial incremental area of glucaemia, total area of insulinaemia under the curve, initial area of insulinaemia, initial incremental area of insulinaemia, initial insulinogenic index, total insulinogenic index and Kg coefficient (pending on the values of the napierian logarithm of glucaemia from 10 min to 19 min). Alterations in the glucose metabolism were observed on the 3rd and 9th month after the beginning of the treatment due to an increase of the insulinosecretory response and to a state of insulin resistance, although the alterations were not clinically important in any of the cases.

Subject headings: MEDROXYPROGESTERONE 17-ACETATE/adverse effects; CONTRACEPTIVE AGENTS; GLUCOSE/metabolism.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998;57:315-24.
2. Jaffe B, Harlap S, Baras M, Gordon L, Lieblich A, Magidor S, et al. Long-term effects of MPA on human progeny: intellectual development. *Contraception* 1988;37:607-19.
3. Jaffe B, Shye D, Harlap S, Baras M, Lieblich A. Aggression, physical activity levels and sex role identity in teenagers exposed in utero to MPA. *Contraception* 1989;40:351-63.
4. WHO. A multicentred phase III comparative clinical trial of Depot- Medroxyprogesterone Acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg: II. The comparison of bleeding patterns. *Contraception* 1987;35:591-3.
5. Piya-Anant M, Koetsawang S, Patrasupapong N, Dichuef P, d' Arcangues C, Piaggio G, et al. Effectiveness of Cyclofem in the treatment of Depot Medroxyprogesterone Acetate induced amenorrhea. *Contraception* 1998;57:23-8.
6. Liew DF, Ng CS, Heng SH, Ratnam SS. A comparative study of the metabolic effects of injectable and oral contraceptives. *Contraception* 1986;38:5-94.
7. Tuttle S, Turkington VE. Effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism. *Obstet Gynecol* 1974;43:685-92.
8. Amatayakul K, Sivassomboon B, Singkamani R. Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, proteins, glucose tolerance and liver function in Thai women. *Contraception* 1980;21:283-97.
9. Stumpf PG, Nakamura RM, Mishell DR. Changes in physiologically free circulating estradiol and testosterone during exposure to levonorgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:138-43.
10. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995;98:104S-110S.
11. Crook D, Godsland L. Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1998;57:189-201.
12. Krauss RM, Burkman RT, Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1177-84.
13. Shoupe D. Effects of desogestrel on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1041-7.
14. Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Weber J, Boehm BO. The effect of a biphasic desogestrel-containing oral contraceptive on carbohydrate metabolism and various hormonal parameters. *Contraception* 1993;47:55-68.
15. Giwa-Osagie OF. Metabolic effects of once-a-month combined injectable contraceptives. *Contraception* 1994;49:421-433.
16. WHO. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna and Cyclofem) on glucose metabolism and liver function. HRP Task force on long-acting systemic agents for fertility regulation. *Contraception* 1998;57:71-81.
17. Mateo de Acosta O, Licea M. Contraceptivos hormonales inyectables. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1984;10:139-43.

Recibido: 21 de octubre de 1999. Aprobado: 19 de febrero de 2000.

Dr. *Armando Seuc Jo*. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.