

USO DE COBRE ASOCIADO A PLATA Y NIQUEL: UN AVANCE EN CONTRACEPCION INTRAUTERINA

Dr. HILARIO HURTADO
Dr. ESTEBAN KESSERU
Dra. BARBARA MUHE

INTRODUCCION

Hace cinco años aproximadamente comenzó una nueva generación en la anticoncepción intrauterina. Zipper y Tatum (1) comprobaron que, mediante el agregado de un filamento de cobre, aumentada la efectividad contraceptiva del DIU "T". Con estas investigaciones se inició la etapa de los DIU con cobre, cuya utilidad ha sido repetidamente corroborada en el interín (2, 3, 4).

Por otro lado, fue demostrado el efecto inhibitor del cobre y de otros metales sobre la motilidad espermática (5, 6, 7, 8). Recientemente hemos visto que el efecto espermioestático del cobre in vitro aumentó significativamente cuando se agregó plata, níquel o zinc (9).

En el presente trabajo, utilizamos un DIU de diseño parecido al Saf-T-Coil, al cual se agregó anillos metálicos consistentes en cobre sólo o cobre acompañado de plata o níquel. Este nuevo modelo fue denominado "Aries". Se efectuó un estudio clínico con la finalidad de evaluar si los modelos con doble metal presentan diferencias con el que lleva cobre solo. Adicionalmente, se realizó pruebas postcoitales para determinar la posible acción de los metales usados sobre la migración espermática in vivo.

MATERIAL

La figura N° 1, ilustra el diseño del dispositivo y sus dimensiones. El o los metales fueron colocados en el tallo, en forma de anillos superpuestos. En el modelo que llevaba cobre sólo (Aries-Cu), todos los anillos fueron de este metal. En los modelos Aries-Cu/Ag y Aries-Cu/Ni, los dos metales fueron dispuestos en anillos alternados. La superficie total de metal en cada dispositivo fue de 300 m.² aproximadamente.

Dpto. de Obstetricia y Ginecología, Universidad Peruana Cayetano Heredia e Instituto de Investigaciones Marcelino, Lima.

Además fueron usados, con fines comparativos, el mismo diseño arriba descrito pero sin aditamento metálico (Aries simple) y el Asa de Lippes, modelos C y D.

Se ha estudiado 672 mujeres de fertilidad comprobada y sin patología demostrable, divididas en grupos de acuerdo al tipo de DIU utilizado: Lippes, Aries simple, Aries-Cu, Aries Cu/Ag y Aries Cu/Ni.

La edad, la paridad y los abortos promedios fueron 28.2, 4.1 y 0.6, respectivamente. En la Tabla N° 1 se presenta el número de casos y los meses de uso en cada grupo.

TABLA N° 1

CASUÍSTICA

Serie	Lippes	Aries-simple	Aries-Cu	Aries-Cu/Ag	Aries-Cu/Ni	Total
Casos	200	92	135	126	119	672
Meses uso	2,197	920	1,359	1,306	1,200	6,982
Meses promedio	11.0	10.0	10.0	10.4	10.1	10.4

METODOS

El DIU se aplicó generalmente en el 2° ó 3° día de la regla y excepcionalmente dentro de los 30 días del post-partum. El primer control se hizo al mes de la inserción y los siguientes cada dos meses, a menos que hubieran requerido controles más frecuentes.

Los resultados clínicos de estos cinco grupos fueron tabulados utilizando el método de la Tabla de Vida de Tietze (10). Cuando hubo embarazos, éstos fueron confirmados por examen físico y prueba inmunológica.

Con el objeto de contribuir al estudio del mecanismo de acción de los DIU con aditamento metálico, se realizó pruebas de recuperación espermática post-coital, intracervical e intrauterina, siguiendo una técnica previamente descrita (11). Se estudió un total de 76 portadoras de DIU; 44 del grupo Lippes, 7 de Aries simple, 9 de Aries-Cu, y 16 de Aries-Cu/Ag y Cu/Ni. Los resultados fueron comparados con los obtenidos en un grupo control de 19 mujeres con ciclos ovulatorios y sin tratamiento contraceptivo.

RESULTADOS

En la Tabla N° II se presenta los principales resultados clínicos. La tasa neta acumulativa de cierres se calculó, en cada uno de los grupos, a los tres primeros meses post-inserción y al final del año.

Los cierres por embarazo en el grupo Lippes fueron 0 a los tres meses y 2.5 al año. En el grupo Aries simple, a los tres meses ya se pudo observar un alto porcentaje de embarazos (3.3%). Al final del año, este porcentaje se elevó a 4.4%. En el grupo Aries-Cu, la incidencia de embarazos bajó a 1.5% y en los dos grupos Cu/Ag y Cu/Ni, no se observó ninguna gestación hasta el final del año.

TABLA N° II
TASA NETA ACUMULATIVA DE CIERRES

Tipo de término		Tasa por 100 usuarias				
		Lippes	Aries-simp'le	Aries-Cu	Aries-Cu/Ag	Aries-Cu/Ni
Expulsiones posteriores	3 m.	18.0	24.2	20.7	20.0	20.1
	1 a.					
Embarazo accidental	3 m.	0.0	3.3	1.5	0.0	0.0
	1 a.	2.5	4.4	1.5	0.0	0.0
Primeras expulsiones	3 m.	1.0	2.2	3.7	5.6	4.2
	1 a.	2.5	3.3	5.2	6.4	7.6
Expulsiones posteriores	3 m.	0.0	0.0	0.7	0.8	0.8
	1 a.	0.5	1.1	0.7	0.8	0.8
Extracción por razones médicas	3 m.	4.0	7.6	8.9	5.6	7.5
	1 a.	8.0	12.1	10.4	8.8	8.3
Extracciones por razones personales	3 m.	1.5	1.1	1.4	0.8	3.4
	1 a.	4.5	3.3	2.9	4.0	3.4
Total cierres	3 m.	6.5	14.2	16.2	12.8	15.9
	1 a.	18.0	24.2	20.7	20.0	20.1

Las primeras expulsiones en todos los grupos de Aries, fueron dos veces mayores que en el Lippes, tanto a los tres meses como al finalizar el año; en cambio las expulsiones posteriores fueron similares en todos los grupos. Las extracciones por razones médicas, incluyeron extracciones debidas a dolor,

hemorragia, infección pélvica, o por alguna enfermedad intercurrente. No hubo diferencias ostensibles entre los distintos grupos. Las extracciones por razones personales comprendieron temor al método, negativa del esposo, deseo de una getación, viaje a lugares sin posibilidades de control, etc. Tampoco en este rubro se observó diferencias apreciables.

Los cierres totales al final del año fueron muy similares entre todos los grupos, aunque en los primeros tres meses, los porcentajes fueron casi el doble en todos los grupos de Aries en relación al Lippes.

Entre las molestias colaterales (Tabla N° III), las menometrorragias a los tres meses se presentaron en los grupos Aries con una frecuencia casi dos veces mayor al grupo Lippes. Esa misma proporción se mantuvo al final del año. Los porcentajes correspondientes a dolor y leucorrea no difirieron mayormente entre el grupo Aries simple y el de Lippes. En los grupos con metal pareció existir una menor incidencia de tales efectos.

TABLA N° III
MOLESTIAS COLATERALES

Tipo de molestia		Lippes	Aries-simple	Aries-Cu	Aries-Cu/Ag	Aries-Cu/Ni
Menometrorragia	3 m.	16.5	32.6	29.6	27.0	27.7
	1 a.	26.5	45.7	44.4	46.0	42.9
Dolor	3 m.	8.5	16.3	11.1	10.3	5.0
	1 a.	27.0	25.0	19.2	17.5	15.1
Leucorrea	3 m.	10.0	10.9	8.1	4.0	4.2
	1 a.	28.0	25.0	20.0	17.5	14.3

Pruebas de recuperación espermática postcoital. En la figura N° 2, se presenta los valores de los recuentos de espermios del canal cervical, en fase ovulatoria, 4 a 10 horas después del coito. No se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos estudiados. Por el contrario, en los valores de recuperación espermática intrauterina (Fig. N° 3) se observó una diferencia neta en los grupos con DIU provisto de metal. En estos grupos (Aries-Cu y Aries-Cu/Ag o Cu/Ni) la recuperación intrauterina fue negativa en la gran mayoría de los casos, encontrándose en los casos positivos, espermios en muy bajas cantidades. En cambio los grupos sin aditamento metálico (Aries simple y Lippes), no presentaron diferencias significativas en comparación con el grupo control.

DISCUSION

Con la inserción de filamentos de Cu, Zn, Ni, Ag y otros metales en el cuerno uterino de diversos roedores, se obtuvo la disminución o anulación de la implantación de blastocistos (12, 13). Esto se debería probablemente a efectos locales de los metales. El cobre y el zinc demostraron mayor efectividad (12, 14). Se comprobó además la acción inhibitoria del cobre y de otros metales sobre la motilidad espermática (5, 6, 7, 8). Los más efectivos fueron Cu, Zn y Ag. El efecto antifertilidad de los metales fue aprovechando en la contracepción intrauterina.

Zipper y Tatum (15) combinaron el efecto antifertilidad del cobre con las menores molestias y expulsiones del diseño "T" y ensayaron el "Cu-T". Comprobaron que la tasa de fracasos bajó significativamente en relación al diseño "T" solo y sin embargo se mantuvieron las bajas tasas de expulsiones, sangrado y dolor. Se encontró que el porcentaje de embarazos no deseados es inversamente proporcional a la superficie de cobre utilizada (2) y, mediante cálculos prospectivos, se supuso que el máximo efecto antifertilidad se obtendría con 300 mm.² Con un diseño modificado, el "Cu-7" (3), se mantuvieron las tasas bajas de embarazo y expulsión, con la ventaja adicional de la inserción más fácil. Prácticamente todos los esfuerzos para la utilización de los metales en contracepción fueron realizados sólo con cobre. Un intento de asociar el Cu con Zn en el dispositivo "T" (16) dio por resultado un notable incremento de la eficacia contraceptiva. Pero la iniciativa no prosperó, al parecer, por la alta incidencia de complicaciones inflamatorias debidas probablemente a la fuerte oxidación del zinc.

El enfoque del presente estudio no fue dirigido sobre un eventual perfeccionamiento del diseño del DIU en pos de lograr disminución de las tasas de expulsiones y hemorragia. El propósito fue, más bien, de investigar un posible mejoramiento de la eficacia contraceptiva del cobre mediante el agregado de la plata y del níquel. Los resultados de estas asociaciones sobre la motilidad espermática in vitro (9) dieron la base para esta suposición.

En nuestros resultados, los dos grupos con Aries-Cu/Ag y Cu/Ni demostraron tener una efectividad contraceptiva superior al Aries-Cu. La tasa de embarazos en los grupos con doble metal fue del cero absoluto al final del primer año. A su vez el Aries-Cu fue más efectivo que el Aries simple e incluso que el Lippes; ello concuerda con las experiencias previas con cobre.

Por otro lado, las tasas de primeras expulsiones y de hemorragia fueron significativamente más altas con Aries que con Lippes. Esto pudo deberse a las características menos afortunadas del diseño, de acuerdo a los plantea-

mientos teóricos de Tatum (17) y Zipper (15, 16). El hecho de que la mayor incidencia de expulsiones y hemorragias fuera comprobada en todos los casos de Aries, también apoya la suposición de que no se trata de un efecto colateral propio de los metales.

Por su parte, la ocurrencia de dolor y leucorrea fue muy similar en todos los grupos estudiados. En estos dos efectos colaterales, los diferentes diseños de Aries y Lippes no parecieron ejercer influencia.

La recuperación espermática intrauterina, prácticamente ausente en todos los grupos portadores de Aries con aditamento metálico (Cu; Cu/Ag y Cu/Ni), se relaciona con el efecto espermioestático demostrado con los metales *in vitro*. La detención de la migración de los espermios en la cavidad uterina podría representar un mecanismo adicional que contribuye al mayor efecto contraceptivo de los DIUs metálicos.

Reconocimiento: Se agradece a la firma Schering A.G. Berlin, Alemania, por la confección y suministro de los dispositivos Aries.

SUMARIO

El agregado de plata y de níquel aumenta la efectividad contraceptiva de los DIU con cobre. Se presenta un estudio clínico en 672 mujeres con 6,982 meses-uso. Las tasas de embarazos fueron de 0.0% a los 12 meses de uso en 245 mujeres con dispositivos conteniendo Cu + Ag y Cu + Ni. Con cobre sólo, los embarazos fueron de 1.5% y con el mismo DIU sin metal, de 4.4%. Un grupo control de 200 mujeres con Lippes C y D mostró 2.5% de embarazos. Las incidencias de primeras expulsiones y de hemorragias fueron aproximadamente el doble que con Lippes, debido probablemente al diseño del artefacto antes que a los metales. No hubo diferencias significativas en las expulsiones posteriores y ocurrencia de dolor y leucorrea. Se discute la factibilidad del uso de los pares Cu + Ag y Cu + Ni en un modelo de DIU más adecuado. Mediante pruebas de recuperación espermática postcoital en 76 pacientes se ha demostrado la casi total ausencia de espermios en la cavidad uterina en presencia de DIU metálicos, mientras que en los DIU sin metal la migración espermática no quedó afectada. Esto puede constituir un mecanismo adicional de la mayor efectividad contraceptiva de los metales intrauterinos.

SUMMARY

The addition of silver or nickel improves the contraceptive efficacy of copper IUDs. A clinical study on 672 women with 6,982 months of use, is presented.

Pregnancy rate was 0.0% at 12 months of use in 245 women with devices bearing Cu + Ag and Cu + Ni. With Cu alone, the pregnancy rate was 1.5%, and with the same IUD model without metallic additives, 4.4%. A control group of 200 women with Lippes C and D yields 2.5% of pregnancies. Incidence of both first expulsion and bleeding was approximately twice as high as with Lippes, probably due to the design of the device rather than to metal effect. There were no significant differences in later expulsions and in the occurrence of pain and leukorrhea. The feasibility of the use of both Cu + Ag and Cu + Ni in a more adequate model of IUDs is discussed. The almost total absence of living sperm in the intrauterine cavity in presence of metallic IUDs was demonstrated by means of postcoital sperm recovery tests in 76 patients. In the metal devoid models, sperm migration did not become affected. This might constitute an additional mechanism that would explain the major effectiveness of metallic IUDs.

REFERENCIAS

- 1.— ZIPPER, J. A., TATUM, H. J., PASTENE, L., MEDEL, M. & RIVERA, M.: Metallic copper as an intrauterine contraceptive adjunct to the "T" device. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105: 1274, 1969.
- 2.— TATUM, H. J.: Intrauterine contraception. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 112: 1000, 1972.
- 3.— BERNSTEIN, G. S., ISRAEL, R., SEWARD, P. & MISHALL, D. R. Jr.: Clinical experience with the Cu-7 Intrauterine device. *Contraception* 6: 99, 1972.
- 4.— FORTIER, L., LEFEBVRE, Y., LAROSE, M. & LANCTOT, R.: Canadian experience with a copper-covered intrauterine contraceptive device. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 115: 291, 1973.
- 5.— SAITO, S., BUSH, I. M. & WHITMORE, W. F.: Effects of certain metals and chelating agents on rat and dog epididymal spermatozoan motility. *Fertil. Steril.* 18: 517, 1967.
- 6.— LOEWIT, K.: Immobilization of human spermatozoa with iron. Basis for a new contraceptive. *Contraception* 3: 219, 1971.
- 7.— OSTER, G. K.: Reaction of metallic copper with biological substrates. *Nature* 234: 153, 1971.
- 8.— KESSERU, E. & CAMACHO-ORTEGA, P.: Influence of metals on in vitro sperm migration in the human cervical mucus. *Contraception* 6: 231, 1972.
- 9.— KESSERU, E. & LEON, F.: Effect of different solid metals and metallic pairs on human sperm motility. *Int. J. Fertil.* In press.
- 10.— TIETZE, C.: Intrauterine Contraception: Recommended Procedures for data analysis. *Studies in Family Planning*. Nº 18. The Population Council, New York, 1967.
- 11.— KESSERU, E.: Influence of various hormonal contraceptives on sperm migration in vivo. *Fertil. Steril.* 22: 584, 1971.
- 12.— ZIPPER, J., MEDEL, M. & PRAGER, R.: Suppression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. A new approach to intrauterine contraception. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105: 529, 1969.
- 13.— CHANG, C. C., TATUM, H. J. & KINCL, F. A.: The effect of intrauterine copper and other metals on implantation in rats and hamsters. *Fertil. Steril.* 21: 274, 1970.

- 14.—CHANG, C. C. & TATUM, H. J.: A study of the antifertility effect of intrauterine copper. *Contraception* 1: 265, 1970.
- 15.—ZIPPER, J. A., TATUM, H. J., MEDEL, M., PASTENE, L. & RIVERA M.: Contraception through the use of intrauterine metals. The endouterine copper "T". *Amer. J. Obstet. Gynec.* 109: 771, 1971.
- 16.—ZIPPER, J. A., MEDEL, M. PASTENE, L., RIVERA, M. & TATUM, H. J.: Human fertility control through the use of endouterine metal antagonisms of trace elements. In: *Control of Human Fertility*. Ed. E. Diczfalusy & U. Borell. Almqvist & Wiksell, Stockholm, 1970, pp. 199-218.
- 17.—TATUM, H. J.: Clinical Experience with the Copper T. *Proc. VII World-Cong. Fertil. Steril. Tokyo 1971. Internat. Cong. Series 234b: 433, 1971.*