

METODO DE ESTERILIZACION FEMENINA NO QUIRURGICO CON QUINACRINA (QS). EXPERIENCIA DE UNA CLINICA PRIVADA AMERICANA

CONFERENCIA, F.I.G.O., SANTIAGO, CHILE (NOV. 2003)

**Autor: R. B. Whitney, M.D. Medical Director
FAMILY PLANNING, Inc. Daytona Beach, Fl., USA**

INTRODUCCIÓN

. HISTORIA DEL CLORHIDRATO DE QUINACRINA

El clorhidrato de quinacrina es un antibiótico antimalárico y colorante de tinte amarillo manufacturado en forma de polvo para el uso médico. Ha estado disponible desde los años 20 y se ha usado extensamente en forma de comprimidos orales como profilaxis y tratamiento de la malaria especialmente en personal de ambos sexos de la Armada de Estados Unidos durante la Segunda Guerra Mundial y en dosis que fluctuaban entre 36.500 a 52.000 mg. por año por persona.

Extensos estudios acerca de su uso oral han demostrado su gran seguridad en dosis menores de 3.000 mg. por mes. Millones de niños norteamericanos y extranjeros han sido tratados contra la giardiasis con este medicamento el cual sigue siendo la única droga aprobada por FDA para este propósito.

Además de las indicaciones descritas, médicos de todo el mundo continúan usando esta droga para otras patologías como el lupus y otras parasitosis intestinales .

Desafortunadamente , la producción de quinacrina se discontinuó en Estados Unidos en los inicios de los años 90 y FDA no ha autorizado la importación desde Suiza de los pellets utilizados en la esterilización femenina los que tenían un costo muchísimo menor a los que son fabricados en nuestro país por farmacias especializadas , que siguiendo una prescripción médica confeccionan los pellets a partir de la droga en polvo.

El Dr. Stephen Mumford, PhD, presidente y director de Center for Research on Population and Security es uno de los tres célebres científicos norteamericanos encargados del suministro de pellets de quinacrina para los ensayos clínicos internacionales .

. EXPERIENCIA INTERNACIONAL

En los pasados 25 años, más de 140.000 mujeres en 34 países han sido esterilizadas con "pellets" (pastillas en forma de pequeños cilindros) de quinacrina , utilizando el método de esterilización con quinacrina via intrauterina. Esta técnica de buena eficacia , bajo costo , simple , y de seguridad incuestionable , ha sido utilizada preferentemente en países del tercer mundo. Las instituciones IFFH (International Federation for Family Health) y FHI (Family Health International) han apoyado estudios de investigación en relación a este método.

. DESARROLLO Y MÉTODO DE LA ESTERILIZACIÓN CON QUINACRINA (QS) ...DR. JAIME ZIPPER

El método de esterilización con quinacrina fue desarrollado en Chile en los años 70 por el Dr. Jaime Zipper, también creador del Dispositivo Intrauterino con Cobre . Después de ensayos en animales y pruebas clínicas se determinó la dosis óptima a utilizar (7 pellets conteniendo 252 mg. de quinacrina) y el mecanismo de inserción transcervical a través de un insertor semejante al utilizado para los Dispositivos Intrauterinos .

El insertor se introduce en la cavidad uterina hasta alcanzar el fondo y posteriormente se retira 5 mm . Enseguida , manteniendo fija la canula , se presiona el émbolo dejando los pellets depositados en el fondo uterino donde estos se disuelven , alcanzando los ostium tubarios donde producen una fibrosis localizada que lleva a su obstrucción (slide 1).

El procedimiento se realiza en el período proliferativo del ciclo menstrual en dos oportunidades separadas por el lapso de un mes. (slide 2) . En el caso de que la paciente utilice Depo-Provera como contraceptivo pudiera no presentarse un período menstrual para guiar la segunda inserción . Este contraceptivo aparentemente mejora la eficacia del método de esterilización con quinacrina . La presencia de sangre intrauterina o el sangrado importante durante el procedimiento , pueden también interferir con la eficacia de la técnica

Por vía intrauterina las concentraciones plasmáticas de quinacrina son levemente más altas que por administración oral , solo por unas pocas horas , las suficientes como para producir una endometritis química que es autolimitada y reversible . Por el contrario, el epitelio tubario proximal , que en esta zona está formado por una sola capa de células (slide 3) , al tomar contacto con la solución de quinacrina forma un tejido cicatricial permanente en forma de granuloma el cual impide la fertilización (slide 4).

En los últimos cinco años, tres médicos norteamericanos, todos científicos de gran reputación internacional , comenzaron a focalizar sus esfuerzos en lograr la disponibilidad de este método dentro de las alternativas de contracepción en los E.E.U.U. :

- FDA Modernization Act of 1997 Pharmacy Compounding Provisions : En vigencia desde Noviembre de 1998 . Habilita a los médicos norteamericanos para ofrecer el método de QS a sus pacientes privadas por medio de recetas individuales preparadas en farmacias de "recetario magistral".
- 2000: Aprobación por parte de FDA de IND para la técnica de esterilización tubaria con quinacrina : Evaluación clínica en mujeres norteamericanas.
- Dr. Jack Lippes : El Dr. Lippes , inventor del famoso Dispositivo Intrauterino de Lippes completó recientemente el estudio clínico fase I en 10 mujeres norteamericanas y se espera comenzar un estudio a nivel nacional en corto plazo .

. OPOSICIÓN Y RIESGOS

. SUPOSICIONES NO DEMOSTRADAS DE LOS DETRACTORES DEL MÉTODO QS

Algunos de los detractores del método han manifestado su preocupación acerca de un posible incremento de la incidencia de cancer , embarazos ectópicos y defectos de nacimiento derivados de la utilización de quinacrina . Se ha demostrado la inexistencia de estos riesgos con el uso oral del medicamento a dosis muchísimo más altas que las usadas en la esterilización femenina . Por otra parte , estudios histológicos sugieren que cuando quinacrina toma contacto adecuado con las trompas de Fallopio , las ocluye totalmente (7)

El riesgo de embarazo ectópico después de una esterilización quirúrgica en los E.E.U.U. es más alto que con la esterilización con quinacrina, utilizando las nuevas técnicas de inserción.

Cada año en nuestro país ocurren alrededor de doce muertes y mil hospitalizaciones debidas a complicaciones de la esterilización quirúrgica.

No hay muertes reportadas con el método de esterilización con pellets de quinacrina, lo que constituye un expediente notable de seguridad. En los mínimos casos en que se ha producido una perforación uterina y los pellets han sido depositados en la cavidad peritoneal , se ha reportado un dolor abdominal moderado a severo que disminuye después de que la quinacrina se absorbe , sin dejar secuelas (8).

Los detractores basan su critica en el hecho de que quinacrina es un mutágeno positivo in vitro (al

igual que Tetraciclina) y que debido a esto pudiera producir cancer . Nunca se ha publicado evidencia directa alguna que asocie a quinacrina con cancer en animales o seres humanos .

Finalmente, la droga no parece ser teratogénica: en un estudio realizado en Vietnam con 31.781 pacientes se reportaron 2 casos de inserción de los pellets de quinacrina en mujeres cursando un embarazo inicial . Uno finalizó en un embarazo ectópico y el otro en un embarazo de termino con recién nacido normal después de la fecha de término del análisis del estudio (9)

Datos de estudios en animales (monos y ratas) muestran que la exposición del feto a quinacrina durante la embriogénesis conduce a la reabsorción o aborto, especialmente durante la etapa precoz de la gestación , pero no hay evidencias de malformaciones relacionadas con el tratamiento (7).

Sin embargo , la violenta oposición ejercida por algunos sectores ha llevado a la suspensión de los programas de QS en varios países.

. DRS. MALCOM POTTS, GIUSEPPE BENAGIANO & OMS.

Algunos detractores todavía insisten en realizar extensas y costosas investigaciones en animales en vez de analizar la experiencia clínica en mujeres . Otros investigadores como Malcom Potts y Giuseppe Benagiano, han expresado "no poder probar la seguridad en el ser humano". Ellos observaron también que las pruebas en animales pueden producir resultados "cualitativamente diferentes de aquellos encontrados en humanos, como ocurrió con la inyección de Depo-Provera"(1). Es interesante notar que por muchos años, la Organización Mundial de la Salud (OMS), bajo la dirección del Dr. Benagiano, se opuso a la esterilización femenina con quinacrina. Estos autores confirman un bajo riesgo acumulativo de efectos secundarios severos inmediatos pero refieren no disponer de datos suficientes sobre los efectos secundarios a largo plazo. Concuerdan con FDA acerca del inicio del estudio clínico en mujeres norteamericanas admitiendo que las respuestas acerca de la seguridad del fármaco se obtendrán " de estudios controlados a gran escala" , pero son cautelosos en aconsejar el uso de quinacrina solamente "a las mujeres que soliciten esterilización y para quienes los métodos existentes no están disponibles o presentan riesgos quirúrgicos inaceptables". ¡ Ciertamente un muy conservador y limitado "middle road"!

EXPERIENCIA DEL AUTOR EN ESTADOS UNIDOS

. ONCE PROCEDIMIENTOS DE ESTERILIZACION CON QUINACRINA (DESDE EL AÑO 2000 A LA FECHA)

Once mujeres han sido esterilizadas en mi clínica en Florida , Estados Unidos. Sus edades fluctuaron entre 20 y 45 años. Las inserciones han sido muy bien toleradas, con minimos efectos secundarios, principalmente lumbago y dolor en hemiabdomen inferior. Ninguna requirió medicación analgésica . No reportaron cefalea , fiebre o ausentismo a sus labores diarias . Nueve de ellas eran de raza caucásica , una hipana , y una hindú , todas sin seguro de salud .La aceptación del método ha sido excelente . Su seguimiento esta programado cada 6 meses . No se han reportado alteraciones menstruales, disfunciones sexuales o malestares abdominales de ningún tipo .

Se utiliza el protocolo clínico y de seguimiento elaborado por IFFH y un protocolo anexo desarrollado en mi clinica que incluye centro de llamadas de información y formularios de anamnesis y examen físico . El formulario de consentimiento informado corresponde al desarrollado por el Dr. Mumford , el que ha sido levemente modificado . Se dispone de traducciones al español de todo este material .

. BREVES TÓPICOS PRACTICOS

- 1) No es necesaria la sedación previa a la inserción . Se podría utilizar anestesia local en el labio anterior para evitar la molestia de su pinzamiento u optar por una pinza de tracción atraumática .

- 2) Confirme la posición del útero mediante examen pélvico bi-manual . Al realizar la histerometría rote suavemente el histerómetro de lado a lado para descartar la presencia de un septum uterino .
- 3) Inmediatamente después de la inserción, la paciente debe permanecer recostada para favorecer la posición del fondo uterino hacia abajo y permitir así un mejor acceso de quinacrina hacia los cuernos uterinos . Estamos experimentando con una cuña larga de esponja para facilitar esta posición (slide 5)
- 4) Después de 30 minutos, se puede observar la solución de quinacrina fluyendo hacia el fondo uterino a través de ultrasonido transabdominal .
- 5) En la segunda inserción puede ocurrir un leve sangramiento cervical posterior a la histerometría , debido probablemente a la reacción inflamatoria residual de quinacrina . No considero este hecho una contraindicación para la segunda inserción .

. DESAFÍO DE GRUPOS FEMINISTAS A MI LICENCIA MÉDICA

A principios del año 2002, 4 mujeres (principalmente feministas radicales del New England College) presentaron , sin ninguna base científica , una queja cuestionando mi licencia médica , publicidad y legalidad de mis procedimientos de esterilización con quinacrina . El tema fue investigado por la entidad "Agency for Health Care Administration" y por el Departamento de Salud de la Florida. El 17 de Octubre del año 2002 recibí a través de mi abogado la resolución dictada por ambos organismos y que establecía lo siguiente : " la queja relacionada con el tema descrito ha sido investigada y revisada por el Probable Cause Panel of the Board of Medicine. Conforme a la sección 456.073(9)(c), de los estatutos de la Florida , el panel encontró que no habían evidencias suficientes para someter a proceso y se deniega la solicitud de queja" .

Estas mismas personas también se opusieron en su oportunidad , al inicio de la fase I de investigación con quinacrina , realizada por el Dr. Jack Lippes y aprobada por FDA .

DISCUSIÓN: ANORMALIDADES UTERINAS Y TASA DE FRACASO

Tengo la sospecha de que parte de los fracasos de la técnica se deben a anomalías uterinas , en su mayoría del tipo septum (slide 6) . Varios autores han estimado la frecuencia de estas anomalías en 10 % (2) (3) . En mi experiencia de 35 años la incidencia de esta patología es aproximadamente 5 % .

A través de ultrasonido transvaginal de tercera dimensión (3D) podemos diferenciar entre un septum uterino y un útero bicorne o arcuato . También es posible definir mejor el tejido cicatricial que produce quinacrina en los cuernos uterinos (4) (5).

Las pacientes con antecedentes de aborto habitual o partos prematuros deberían ser previamente evaluadas con ultrasonografía transvaginal o abdominal 3D . Hay estudios que asocian la agenesia renal ipsi-lateral con malformaciones del cuerpo uterino (6). Todos los fracasos posteriores a la técnica de esterilización con quinacrina , deberían ser evaluados ecográficamente como así también sería útil esta evaluación previo a la primera inserción intentando verificar la simetría del flujo de quinacrina hacia los cuernos uterinos. Sospecho también que hay una mayoría de septum centrales los cuales son superficiales, o de menos de 2 cm de profundidad que probablemente no son causa de abortos pero que si pueden desviar los pellets de quinacrina hacia un lado al introducir el insertor muy alto en el útero .Por este motivo he modificado la profundidad de la inserción de 1 a 2 cm. del fondo para permitir una eyección mas central de los pellets .

CONCLUSIÓN:

La demanda de contracepción a nivel mundial está aumentando rápidamente. Para alcanzar la proyección de la población estimada por Naciones Unidas de 12 billones de personas en los finales del siglo 21 , debemos alcanzar una tasa de fertilidad de reemplazo , de 2.1 hijos por mujer para el año 2035 . El UNFPA estima que esto requiere de 200 millones de esterilizaciones para el año 2005, o de aquí a tres años. Cerca de 85% de estas esterilizaciones fueron proyectadas en mujeres y el resto son vasectomías. Dada esta situación, es obvio la urgente necesidad de un método de esterilización seguro, eficaz y barato el cual pueda ser realizado por personal paramédico especialmente en áreas rurales (10). Quinacrina puede ser la respuesta ; y un estudio clínico extenso, controlado ,con información completa y consentimiento informado de las pacientes, debería ser implementado en forma inmediata , al tiempo que se continúan los estudios retrospectivos de las pacientes ya esterilizadas .

En los E.E.U.U. , la propensión a los litigios legales de su sociedad pueden ser un impedimento severo a la tecnica hasta que FDA entregue su aprobación a este notable método .

El equipo del Dr. Mumford y otros colaboradores han estado informando a los médicos acerca de quinacrina en los mas importantes seminarios y congresos científicos en donde la aceptación ha sido excelente , pero necesitamos la participación activa de mas medicos norteamericanos y sus pacientes.

¡ ES TIEMPO DE QUE QUINACRINA ESTÉ DISPONIBLE PARA LAS MUJERES EN TODAS PARTES DEL MUNDO Y ESPERO QUE USTEDES NOS ACOMPAÑEN EN ESTE PROPÓSITO. --GRACIAS!

Referencias:

- 1) Malcolm Potts, Giuseppe Benagiano: Quinacrine sterilization: a middle road [commentary in Contraception 64 (2001): 275 -276]
- 2) Dacosta V, et al: Successful Pregnancy After Hysteroscopic Metroplasty. West Indian Med J, 51(4) (2002): 260-2
- 3) Zabak K, et al: Septate Uterus and Reproduction Disorders: Current Results of Hysteroscopic Septoplasty. Gynecol Obstet Fertil 29(11) 2001 Nov. : 829-40
- 4) Wu MH, et al : Detection of Mulerian duct Anomalies Using Three-Dimensional Ultrasound. J Clin Ultrasound 25(9) 1997 Nov-Dec : 487-92
- 5) Sheth SS, Sonkawde R : Uterine Septum Misdiagnosed on Hysterosalpingogram. Int JI Gyn & Ob. 69 (2000) 261-63
- 6) Fried AM, et al : Uterine Anomalies Associated With Renal Agenesis : Role of Gray Scale Ultrasonography. Am JI Roent 1978 Dec. 131(6) : 973-5
- 7) E. Kessel : Quinacrine sterilization: an assessment of risks for ectopic pregnancy, birth defects and cancer. Advances in Contraception, '98; 14:81-90
- 8) Jack Lippes, M.D.: Quinacrine sterilization safety and efficacy. American Public Health Association annual meeting, Chicago, IL. Nov. 8, 1999
- 9) Do Trong Hieu et al: 31,781 cases of non-surgical female sterilization with quinacrine pellets in Vietnam. The Lancet 342 (July 24, 1993): 213-217
- 10) Black,Tim: The Quinacrine Imperative. Marie Stopes International, London