



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**"ESTUDIO DEL EFECTO ANTAGONICO QUE EJERCEN LOS ANTICONCEPTIVOS
ORALES DEL TIPO DE LOS PROGESTAGENOS SINTETICOS
COMBINADOS SOBRE LA ACCION FARMACOLOGICA
DE LOS ANTICOAGULANTES CUMARINICOS"**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA: JUANA GUILLERMINA RAMIREZ SILVA

1985

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INDICE

--*-*-*

INTRODUCCION:	A. GENERALIDADES SOBRE INTERACCIONES FARMACOLOGICAS	1
	B. GENERALIDADES SOBRE ANTICONCEPTIVOS	6
	C. GENERALIDADES SOBRE ANTICOAGULANTES	17
	D. INTERACCION ENTRE ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y ANTICOAGULANTES CUMARINICOS	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		29
OBJETIVO		30
MATERIAL Y METODOS		31
RESULTADOS Y OBSERVACIONES		37
ANALISIS DE RESULTADOS		49
CONCLUSIONES		53
RESUMEN		55
BIBLIQGRAFIA		56



I N T E R O D U C C I O N



A. GENERALIDADES SOBRE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
--*-*-*

La utilización de varios fármacos para el tratamiento de las enfermedades es sumamente antiguo. El "arte de recetar" ha prevalecido con múltiples variables a lo largo de la Historia de la Medicina, sin ignorar los progresos recientes de la industria farmacéutica, una de las causas más importantes de la polifarmacia actual. Pero el clínico, cada vez que añade uno más al número de fármacos administrados simultáneamente, lo hace pensando en las posibles ventajas de un régimen terapéutico, aunque no considerando los serios peligros que puede originar la utilización de múltiples fármacos, como son las interacciones farmacológicas que frecuentemente se presentan, las cuales la mayoría de las veces no son previsibles y que solo se ponen de manifiesto cuando ya están presentes (39).

Es necesario admitir, que los agentes químicos o fármacos, modifican los efectos de otras sustancias, pese a que aparentemente y desde el punto de vista químico y farmacéutico no exista ningún parecido. Por otra parte, es sumamente importante considerar que los mismos pacientes, ante la misma enfermedad, muestran reacciones muy distintas frente a los diferentes agentes terapéuticos que a priori se admiten como buenos (39).

Surge una interacción farmacológica cuando el efecto profiláctico, terapéutico o diagnóstico de un fármaco, se modifica dentro o fuera del organismo, por acción de una segunda sustancia química. Esta segunda sustancia interactuante puede ser otro fármaco o un componente químico de la dieta o del medio ambiente; provocando



se que a medida que aumenta el número de "fármacos" administrados simultáneamente, la posibilidad de las interacciones farmacológicas sea mucho mayor (3).

Como resultado de la interacción, la acción de uno o de ambos interactuantes puede aumentar o disminuir y como consecuencia, fracasar la terapéutica al surgir una reacción adversa al fármaco por el aumento o la disminución del efecto farmacológico, generalmente la interacción origina alteraciones manifiestas en el efecto terapéutico esperado de los agentes individuales (3); aunque cabe señalar que existen interacciones benéficas al paciente.

TIPOS DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

A) SINERGISMO

Se entiende como sinergismo a la acción conjunta de dos o más fármacos, de tal forma que el efecto total de ambos es mayor o igual a la suma de los efectos considerados independientemente (39).

Existen tres tipos de sinergismo:

a) Sinergismo de suma o aditivo: en el cual el efecto producido por la administración de dos fármacos es igual a la suma de los efectos individuales (33).

b) Sinergismo de potencialización: en el cual el efecto producido por la administración de dos fármacos es mayor a la suma de los efectos individuales (33).

c) Sinergismo facilitado o de supersensibilización: en el cual una sustancia que es normalmente inactiva al ser administrada con un



fármaco que si tiene actividad, produce un efecto mayor al que se presenta cuando se usa este último solo [33].

B) ANTAGONISMO

Se presenta cuando un fármaco es capaz de disminuir total o parcialmente los efectos de otro [39].

Se consideran cuatro tipos de antagonismo:

a) Antagonismo competitivo reversible: Es el resultado de la combinación de dos fármacos con el mismo receptor. Si un fármaco B es un agonista, el fármaco A puede ser un antagonista competitivo por que tenga una acción diferente, generalmente el antagonista de este tipo tiene estructura química similar al agonista y se fija a los receptores impidiendo así que se fije el agonista a ellos, por lo que se modifican sus efectos. Este tipo de interacción es reversible ya que un fármaco puede ser desplazado por otro, por un aumento en la concentración de cualquiera de ellos, así el antagonismo puede ser superado [8,33].

b) Dualismo competitivo: Se presenta cuando un fármaco posee menor actividad que otro, sin ser nula esta, se trata por lo tanto de un agonista parcial. Si se aplican dosis pequeñas del agonista competitivo se obtendrá un sinergismo de suma, mientras que a altas concentraciones del mismo, se observará un antagonismo competitivo, lo cual se debe a que el agonista parcial desplaza al agonista competitivo de los receptores y como su actividad intrínseca es menor, la respuesta también lo será. Por lo tanto el agonista parcial ejerce una acción doble actuando como agonista o antagonista competitivo según sea su concentración [33].

c) Antagonismo no competitivo: También llamado indirecto o fisiológico. Se produce por varios mecanismos:



1) Antagonismo químico. Es una simple reacción química entre el agonista y el antagonista, mediante la cual el primero pierde su actividad.

2) Antagonismo funcional. Se produce entre dos agonistas con acciones fisiológicas opuestas. Los antagonistas funcionales no se neutralizan entre sí; se mantiene la actividad independiente de las dos sustancias, incluso sus respectivas toxicidades.

La estructura química de ambos fármacos es diferente y por ende ocupan diferentes sitios receptores, pero dan lugar a efectos opuestos que se anulan mutuamente, así se altera la respuesta del sistema efector. Este antagonismo es insuperable y en general, el fármaco antagonista disminuye la actividad intrínseca del agonista (8,33).

d) Antagonismo competitivo irreversible: En este caso el fármaco agonista es similar en su estructura química al antagonista, se fija a los receptores del agonista mediante una combinación irreversible debida a la formación de un complejo fármaco-receptor, el cual es estable por enlaces covalentes. Este antagonismo es insuperable aún en casos de sobredosis. En este caso el antagonista es inactivo de por sí, pero impide la acción del agonista (33).

El conocimiento de los mecanismos de las interacciones farmacológicas permite al médico reducir al mínimo la toxicidad y corregirla del modo más adecuado, sin obstaculizar el tratamiento hasta donde sea posible, y así obtener interacciones benéficas. Pero la ignorancia o la incapacidad de reconocerlas puede ser muy peligrosa, por lo que se pueden causar graves daños al paciente e incluso la muerte (3,4,13).



FASES EN QUE PUEDEN PRESENTARSE LAS INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

1) ANTES DE LA ADMINISTRACION

Debido a que los fármacos pueden interactuar química y físicamente al mezclarse, para posteriormente ser administrados al paciente (3).

2) DURANTE LA ABSORCION

Debido a que pueden verse modificadas las condiciones que favorecen la absorción de algunos fármacos (3).

3) DURANTE LA DISTRIBUCION

Debido a que puede presentarse desplazamiento de uno de los fármacos de las proteínas plasmáticas, tisulares o sitios receptores por el otro fármaco (3).

4) DURANTE LA BIOTRANSFORMACION

Debido a que el fármaco interactuante puede provocar inducción o inhibición enzimática sobre el otro fármaco en los distintos sitios donde se lleva a cabo la biotransformación (3).

5) DURANTE LA ELIMINACION

Debido a que uno de los fármacos puede favorecer o impedir la eliminación del otro (3).



B. GENERALIDADES SOBRE ANTICONCEPTIVOS
--*-*-*

REGULACION DEL CICLO SEXUAL FEMENINO.

El ciclo sexual femenino depende de la secreción alternada de Hormona Folículo Estimulante (HFE) por la hipófisis y de estrógenos por el ovario (Figura 1).

La variación de estas hormonas se explica de la manera siguiente :

a) Al principio del ciclo menstrual, esto es, cuando da inicio la menstruación, la hipófisis empieza a secretar cantidades cada vez mayores de Hormona Folículo Estimulante (HFE) a la vez que cantidades menores de Hormona Luteinizante (HL). Estas dos hormonas juntas hacen que se desarrollen varios folículos en los ovarios y que se secreten cantidades importantes de estrógenos (14).

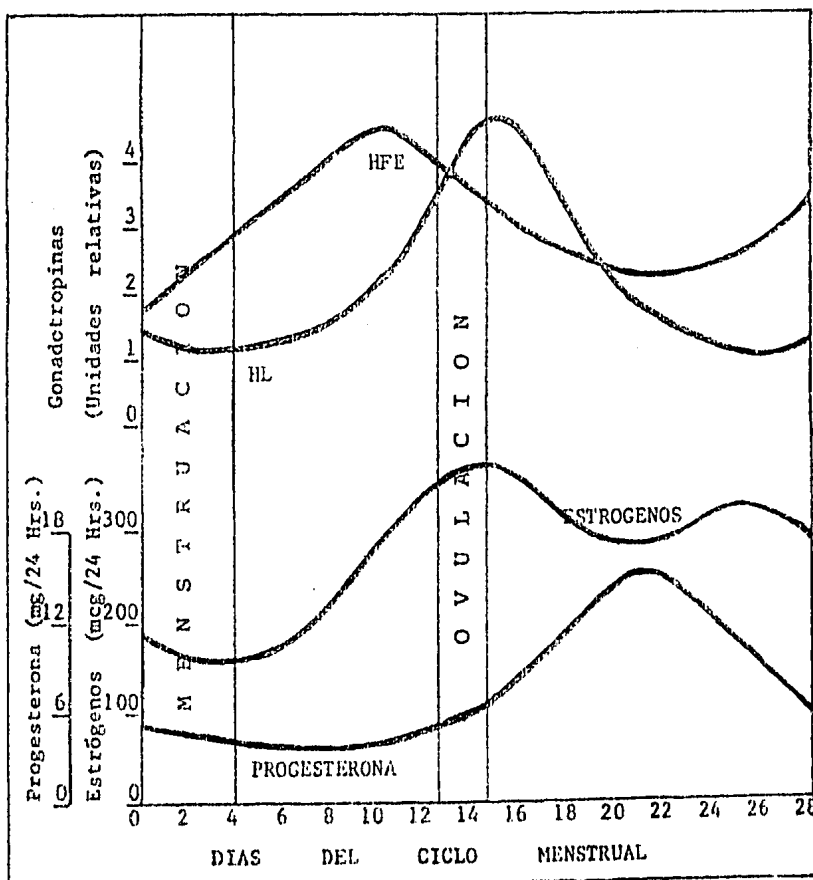
b) Después, los estrógenos tienen dos efectos sucesivos sobre la secreción tanto de HFE como de HL, y los ciclos de secreción de estas dos hormonas caen a un nivel bajo hacia el décimo día del ciclo. A continuación y de manera súbita, la hipófisis anterior comienza a secretar cantidades muy grandes tanto de HFE como de HL, pero en especial de la segunda. Esta fase de secreción se denomina descarga de HL, es esta la que produce el desarrollo final muy rápido de uno de los folículos ováricos, y produce su ruptura en el plazo de dos días aproximadamente (14).

c) El proceso de la ovulación que ocurre aproximadamente al décimo cuarto día del ciclo normal de 28 días, culmina con el desarrollo del cuerpo lúteo. Este secreta grandes cantidades de progesterona.



FIGURA 1

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE GONADOTROPINAS Y HORMONAS OVARIAS DURANTE EL CICLO SEXUAL FEMERINO (14)





y cantidades importantes de estrógenos [14].

d) El estrógeno y la progesterona secretados por el cuerpo lúteo inhiben la hipófisis anterior una vez más y disminuye grandemente el ritmo de secreción de HFE y HI. Sin estas dos hormonas estimulantes, el cuerpo lúteo entra en involución, de modo que la secreción de estrógenos y progesterona disminuye ahora a un nivel muy bajo. Es en este momento cuando se inicia la menstruación, desencadenada por una suspensión súbita de la secreción de estrógenos y progesterona [14].

e) En este momento la hipófisis anterior, al no estar ya inhibida por estrógenos y progesterona, empieza a secretar gran cantidad de HFE una vez más, con lo que se inicia el ciclo siguiente. Este proceso continúa durante toda la vida reproductiva de la mujer [14].

La regulación neuroendócrina de la función sexual se esquematiza en la Figura 2.

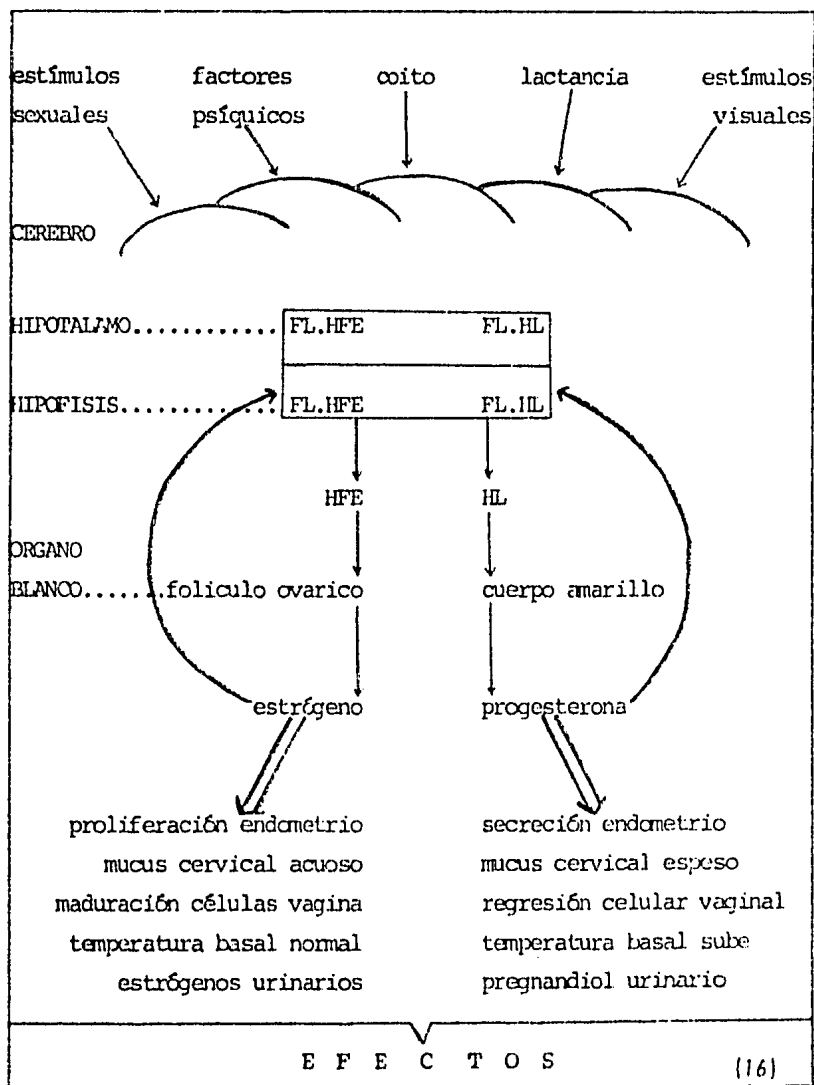
MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Los métodos anticonceptivos fueron aceptados al reconocerse las contraindicaciones médicas del embarazo, cuando la vida de la madre estaba en peligro. Más recientemente ha sido aceptada la limitación de la familia por motivos económicos. Esta tendencia está estimulada por consideraciones económicas que indican que el crecimiento de la población es mayor que el de sus recursos, y en muchos países los propios gobiernos alientan las medidas anticonceptivas [4].



FIGURA 2

ESQUEMA DE LA REGULACION NEUROENDOCRINA DE LA FUNCION SEXUAL





Los métodos anticonceptivos pueden clasificarse en:

A) MÉTODOS NATURALES

Entre estos se encuentra el método del ritmo. Este se basa en que el óvulo solo puede ser fecundado durante un período máximo de 48 horas una vez liberado del ovario; por otra parte la viabilidad de los espermatozoides en los genitales femeninos es también de 48 horas aproximadamente. Por lo tanto, se deduce que puede evitarse el embarazo con abstinencia del contacto sexual durante unos días antes y unos días después de la ovulación. La dificultad de este, es que el tiempo de la ovulación no puede preverse con suficiente seguridad, por lo cual puede no ser muy eficaz (4). Variaciones a este sistema han dado como resultado los métodos de Billings y el de la Temperatura Corporal (33).

B) MÉTODOS ARTIFICIALES

Estos a su vez se dividen en dos grupos:

a) Métodos mecánicos. Que se encuentran subdivididos a su vez en:

1) Agentes espermaticidas. Los agentes espermaticidas se formulan como cremas, pastas, jaleas y espumas. Estos compuestos están destinados a impedir el paso de los espermatozoides a través del conducto cervical y acelerar su degeneración (4).

2) Dispositivos oclusores. Estos se usan como una barrera mecánica; los de uso masculino son los preservativos y los de uso femenino son los diafragmas cervicales, los cuales impiden que el semen entre en la vagina. Los fracasos de estos métodos suelen depender del desplazamiento de los artefactos (4).

3) Dispositivo intrauterino (DIU). La acción anticonceptiva de es



tos aparatos es inhibir la anidación, aunque el mecanismo exacto no es claro; pueden suprimir la ovulación y causar cambios en el endometrio similares a los producidos por los estrógenos (4). La eficacia de los DIU aumenta con la presencia de metal de cobre o zinc. Actualmente están en ensayo los DIU impregnados de progesterona, la cual se cree que al ser liberada, actúa localmente en el endometrio inhibiendo así la implantación (4).

b) Métodos hormonales. Que pueden ser:

1. Orales
2. Inyectables
3. Pellets

ANTICONCEPTIVOS ORALES

HISTORIA

El desarrollo de los anticonceptivos orales nació al comprobarse que la ovulación no ocurre durante el embarazo, pues es suprimida por las altas concentraciones de estrógenos o progesterona endógenas. El estudio clínico de estas observaciones se retrasó durante años hasta que pudo disponerse de progestágenos sintéticos por vía oral. Los estrógenos activos orales están en el mercado desde 1938, cuando se introdujo el Estilbestrol, pero se necesitaban dosis elevadas para suprimir la ovulación por lo que se producían efectos secundarios molestos y no se podían usar sistemáticamente. El progestágeno sintético Etisterona también se introdujo en 1938, pero durante años hizo que su empleo fuera prohibitivo



por el alto precio al que se producía. La era moderna de preparados anticonceptivos por vía oral empezó en 1950 cuando Pincus en colaboración con Rock y Garcia, investigó cierto número de progestágenos y eligió el Etinodrel para ensayo clínico, el cual fue probado en mujeres de Puerto Rico y Haití. Se comprobó así que el método daba buenos resultados y que los temores acerca de posibles efectos secundarios, tales como la acción carcinogénica e irreversibilidad en la fecundidad no estaban justificados. El primer preparado fue el Enovid, que entró en el mercado de Estados Unidos en 1956, por entonces, el precio para un mes era de 11 dólares; para 1964 había caído a 2.25 dólares y en 1974 era menor de 2 dólares. Con lo cual, el costo de estas preparaciones ha disminuido con el tiempo, ahora se calcula que resultan más baratos y más eficaces que cualquier otro método anticonceptivo (4,5).

Un gran número de preparados anticonceptivos orales que contienen estrógenos, progestinas o ambos, existen en la actualidad para uso clínico. Estas preparaciones varían químicamente y, como se podría esperar, tienen muchas propiedades en común, pero muestran diferencias significativas (18,28).

Para la anticoncepción oral se usan tres tipos de preparados activos:

- a) Preparados de combinación: Contienen una mezcla de estrógenos y progestágenos en proporción fija (18).
- b) Preparados secuenciales: Contienen estrógenos y progestágenos en dosis que varían para corresponder aproximadamente a las variaciones endógenas de estradiol y progesterona que tienen lugar durante el ciclo menstrual (18).



c) Preparados de progesterona únicamente: Contienen solamente progesterona, su uso es mínimo ya que tienen un mayor número de efectos secundarios y menor actividad terapéutica que los preparados mencionados anteriormente (18).

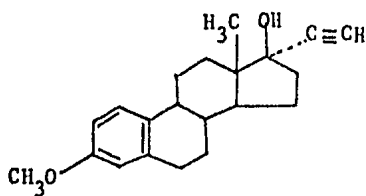
Para la realización de este trabajo usamos un anticonceptivo oral combinado, cuya monografía daremos a continuación, debido a que son este tipo de preparados los usados generalmente como método anticonceptivo por las mujeres mexicanas, y por lo tanto con los que ha sido detectado el antagonismo, del que hablaremos posteriormente, motivo de esta investigación.

MESTRANOL - NORETINDRONA

Clasificación: Anticonceptivo oral, progestágeno sintético combinado.

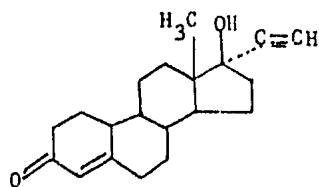
Nombre químico: 3-metoxi-19-nor-17 α -pregna-1,3,5,-(10)-trien-20-il 17-ol (Mestranol); 17-hidróxi-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona (Noretindrona) (27).

Estructura química:



MESTRANOL

(27)



NORETINDRONA

(27)



Propiedades farmacológicas: La administración de esta combinación produce efectos estrogénicos y progestínicos por su contenido de mestranol y noretindrona, respectivamente; la noretindrona tiene una débil acción androgénica directa.

1) Mecanismo de acción: Este medicamento inhibe la secreción hipofisiaria de HFE y HL y suprime la ovulación, modifica el moco cervical haciéndolo viscoso e impenetrable a los espermatozoides, altera el transporte tubario y la anidación. El efecto combinado de estas acciones determina su gran eficacia en la prevención del embarazo. El endometrio se vuelve secretor bajo las acciones combinadas de estrógenos y progestinas, cuando disminuyen rápidamente las concentraciones sanguíneas de estos agentes, se produce el sangrado menstrual (38) [Figura 3].

2) Farmacocinética: Los anticonceptivos orales se absorben rápida y completamente del sistema gastrointestinal y se distribuyen en todos los tejidos corporales. Se metabolizan en el hígado y se excretan en orina (20).

Indicaciones: Prevención del embarazo, hipermenorrea e hirsutismo.

Contraindicaciones y precauciones: Clasificadas en dos grupos.

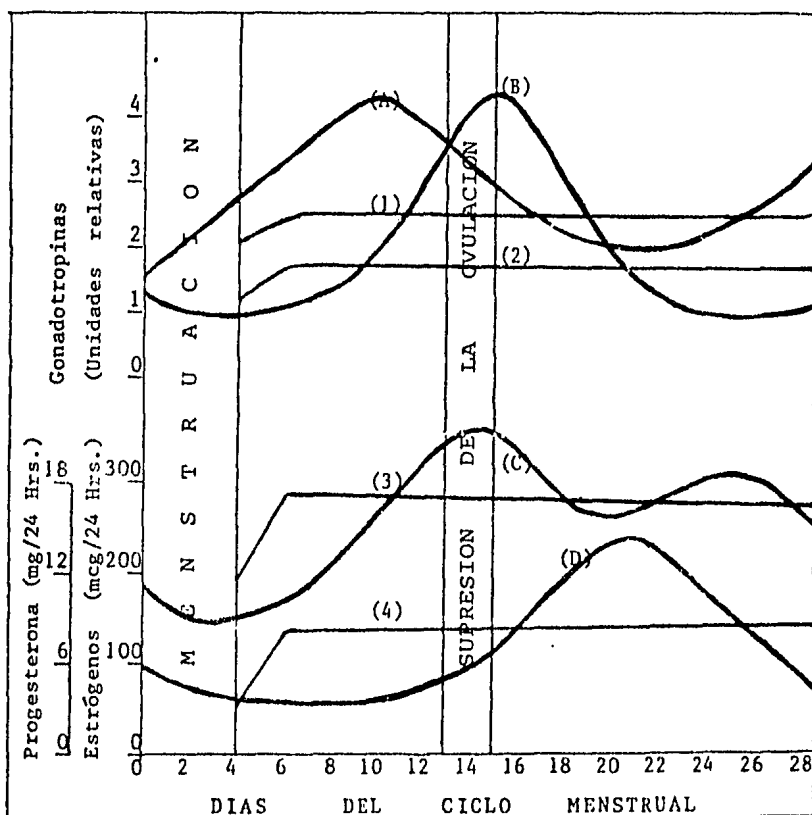
1) Contraindicaciones formales: Historia o diagnóstico de tromboflebitis, tromboembolias o accidentes vasculares cerebrales, diagnóstico o sospecha de carcinoma estrógeno dependiente del tracto genital o mamario, historia de hepatitis colestásica, sangrado vaginal anormal no diagnosticado y tabaquismo intenso en mujeres mayores de 35 años de edad (38).

2) Contraindicaciones relativas: Estas son dependientes de la relación beneficio-riesgo. Disfunción hepática, enfermedad renal, de presión mental, migraña, hipertensión arterial (38).



FIGURA 3

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE GONADOTROPINAS Y HORMONAS OVÁRICAS DURANTE EL CICLO SEXUAL FEMENINO NORMAL Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS



A) HFE, B) HL, C) Estrógenos, D) Progesterona, durante el ciclo sexual femenino normal.

1) HFE, 2) HL, 3) Estrógenos, 4) Progesterona, durante el uso de anticonceptivos orales combinados.



Debe recomendarse al paciente leer cuidadosamente el instructivo que acompaña al medicamento, tomar con toda regularidad este cada día a la misma hora, preferentemente antes de acostarse, si se produce náusea, tomar el medicamento con el alimento o inmediatamente después para disminuir este síntoma (38).

Las mujeres que toman anticonceptivos deben abstenerse de consumir tabaco, por incrementar considerablemente el riesgo de accidentes vasculares, especialmente cerebrales (7,40). Este medicamento aumenta las concentraciones plasmáticas de ceruloplasmina, protrombina, factores de la coagulación: VII, VIII, IX y X (38).

Interacción con otros medicamentos: La administración concomitante de ciertos fármacos disminuye la eficacia de esta mezcla por acelerar su eliminación; en estos casos debe aumentarse la dosis del anticonceptivo o, mientras se administra el otro medicamento, debe ser usado otro método anticonceptivo adicionalmente (38). El uso de anticonceptivos orales en mujeres que reciben medicación anticoagulante, disminuye la eficacia de esta, por lo que se requiere un aumento en su dosis para que lleve a cabo adecuadamente su acción farmacológica (15,19,26).

Reacciones adversas: Síntomas de hemorragia cerebral o accidente tromboembólico (7,38,40), estas requieren de atención médica inmediata; cambios en la presión arterial al rango hipertensivo, tumores mamarios, depresión mental, las que son poco frecuentes; cólicos abdominales, acné, náusea, cambios en el peso corporal, disminución o aumento del líbido, que son los más comunes (38).

Dosis y vía de administración: Deben usarse las menores dosis que produzcan el efecto deseado, sin producir sangrado intermenstrual. La vía de administración es la oral, la medicación es por 21 días, tomando una tableta diariamente (38).



C. GENERALIDADES S O B R E ANTICOAGULANTES

FISTIOLOGIA NORMAL DE LA COAGULACION:

HEMOSTASTIA

El sistema vascular está sufriendo casi continuamente un trauma, el que trae como consecuencia una alteración en la pared del vaso a través del que se escapa sangre. La hemostasia es por consiguiente, el proceso en virtud del cual se retiene la sangre dentro del sistema vascular. Si la solución de continuidad es grande, la eficacia relativa del mecanismo hemostático tendrá poco o ningún éxito. Si el tamaño de la lesión no es demasiado importante el defecto parietal se ocluye de inmediato y queda reparado en un corto período de tiempo. La reacción inmediata al insulto es la vasoconstricción, que disminuye el flujo hemático a través del vaso lesionado, favoreciendo la adhesión de las plaquetas a la superficie interna del vaso roto. Por tanto, las plaquetas actúan como un tapón de urgencia ocluyendo la fisura. El plasma también experimenta una serie de cambios que conducen a la formación del coágulo de fibrina, que da consistencia al tapón plaquetario y sirve de armazón al proceso de reparación fibroblástica (9,14).

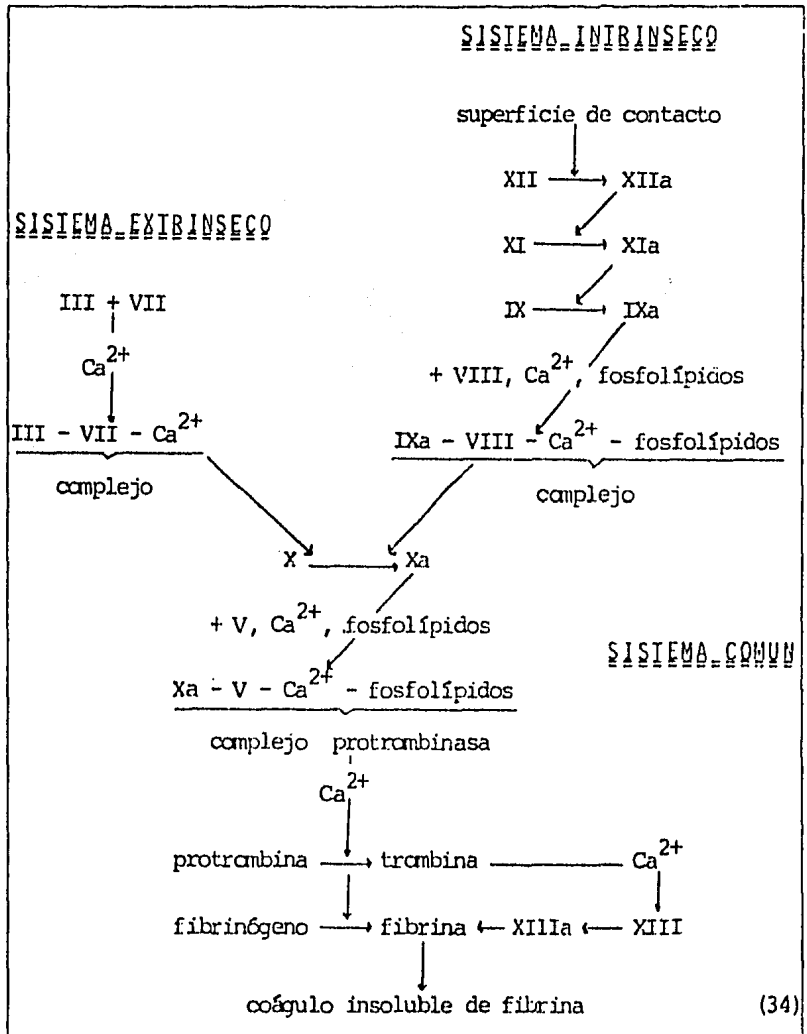
COAGULACION SANGUINEA

La coagulación de la sangre es considerada como un proceso enzimático. Este concepto ha recibido su más clara expresión en la "cascada" de la coagulación sanguínea (Figura 4). Desde este punto



FIGURA 4

ESQUEMA GENERAL DE LA COAGULACION SANGUINEA





de vista cada uno de los factores plasmáticos de la coagulación, circula como una proenzima que se convierte en enzima durante el proceso de la coagulación excepto en el caso del fibrinógeno que se transforma en fibrina insoluble. La función de cada enzima formada es activar la proenzima siguiente (49).

Hay dos vías básicas por las que se forma el coágulo de fibrina:

- a) Por la vía extrínseca: Que se inicia con un trauma de los tejidos, fuera de los vasos sanguíneos (49).
- b) Por la vía intrínseca: La cual se inicia en la propia sangre, al producirse una alteración mecánica en la misma, y que prosigue en una serie de reacciones en cadena (49).

ANTICOAGULANTES

=====

En años recientes se ha generalizado el empleo de fármacos cuya acción es prolongar el tiempo de coagulación de la sangre, los cuales han sido usados en muy diversos estados patológicos, entre ellos: tromboembolia venosa, arteriopatía coronaria o cerebral, politemia, hipertensión pulmonar y diversos fenómenos embólicos, así como en cirugía cardíaca y vascular, en particular cuando se emplea circulación extracorpórea (3).

Los fármacos anticoagulantes que impiden o retrasan la coagulación sanguínea, se pueden clasificar de la forma siguiente:

- a) Anticoagulantes que actúan in vitro: Son esencialmente sustancias descalcificantes, que eliminan el ión calcio de la sangre, ta



les como el citrato y el oxalato (24).

b) Anticoagulantes que actúan in vivo: Se administran al organismo y son llamados también anticoagulantes sintéticos u orales (24).

c) Anticoagulantes que actúan in vivo e in vitro: Tal es el caso de la heparina (24).

Clínicamente se observa con frecuencia el uso de dos tipos de anticoagulantes principalmente:

a) Los de acción directa: como la heparina (28).

b) Los de acción indirecta: que inhiben la síntesis hepática de los factores vitamina K-dependientes, como las cumarinas, llamadas también anticoagulantes orales (28).

ANTICOAGULANTES ORALES

HISTORIA

La historia de los anticoagulantes por vía oral se remonta a los años de la década de los veinte, época en que Scheffeld describió la "enfermedad del trébol dulce" del ganado que se caracterizaba por tendencia hemorrágica grave, la cual se atribuía a que las reses comían heno de trébol dulce mal curado. Este heno contenía una sustancia tóxica que interrumpía los mecanismos normales de la coagulación de la sangre. Roderick en 1931, señaló una deficiencia de protrombina en estos animales, sugirió al mismo tiempo que podría ser un producto de descomposición de la cumarina. Como la coagulación se normalizaba cuando se interrumpía el consumo de



heno, se trataba de una enfermedad reversible. En 1934 Link y Campbell identificaron la sustancia como la 3,3'-metilen-bis-(4-hidroxi-cumarina), este compuesto, el dicumarol, todavía se emplea en terapéutica (13).

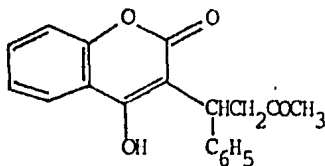
A continuación daremos la monografía de la warfarina, la que fue usada durante el desarrollo de este trabajo, debido a que es uno de los anticoagulantes orales usados generalmente en la clínica y por lo tanto con los que se puede producir el antagonismo del que se hablará posteriormente.

WARFARINA

Clasificación: Anticoagulante cumarínico oral.

Nombre químico: 3-(α -acetonilbenzil)-4-hidroxycumarina (27).

Estructura química:



WARFARINA

Propiedades farmacológicas: Derivado de la cumarina con acción anticoagulante indirecta (sólo actúa in vivo). No posee acción trombolítica, pero puede limitar la extensión de los trombos existentes (38).



1) Mecanismo de acción: La síntesis hepática de los factores de la coagulación sanguínea: II, VII, IX y X es inhibida, bloqueando la gama-carboxilación de proteínas precursoras, mediada por la vitamina K (Figura 5). Aunque el tiempo de protrombina (TP) se reduce cuando se ha depletado el factor VII, que tiene la vida media más breve, el efecto completo no se ha observado sino hasta que los cuatro factores han sido depletados (3,24,26).

2) Farmacocinética: La warfarina se absorbe bien del tracto gastrointestinal; los alimentos disminuyen la velocidad más no la cantidad absorbida. En la sangre el 99% se encuentra unido a proteínas plasmáticas; presenta circulación enterohepática. Su biotransformación se efectúa en el hígado, y sus productos son excretados en la orina. Su vida media es de 1.5 a 2.5 días. Administrado por vía intravenosa, intramuscular u oral, sus efectos se inician de 0.5 a 3 días después. Al discontinuar su administración, el TP vuelve al valor inicial en un período de 2 a 5 días (38).

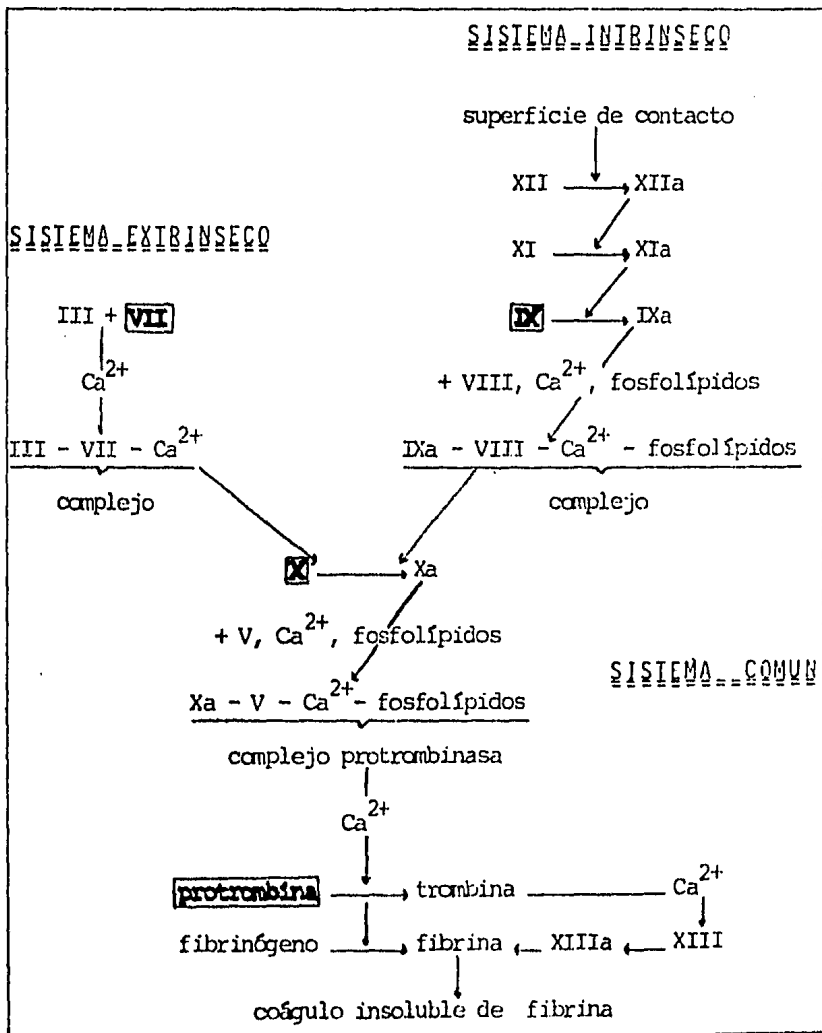
Indicaciones: La warfarina es el anticoagulante oral de elección. Por la latencia prolongada de sus efectos, se usa cuando no se requiere un efecto inmediato o para tratamientos de larga duración, iniciados con heparina. Trombosis venosas profundas que se encuentran recientes o tromboflebitis, embolia pulmonar aguda. Prevención de trombosis venosas y embolias pulmonares post-quirúrgicas, infarto agudo del miocardio; prevención de complicaciones tromboembólicas, especialmente en pacientes de gran riesgo (38).

Contraindicaciones u precauciones: En el embarazo ya que atraviesa la placenta y produce malformaciones congénitas severas de todo tipo. En la lactancia, ya que se excreta por la leche y puede producir hemorragias en el lactante. En hemorragia activa, aborto o amenaza del mismo, hemorragia cerebral o sospecha de la misma. Además



FIGURA 5

ESQUEMA GENERAL DE LA COAGULACION SANGUINEA EN EL QUE SE MUESTRAN LAS ALTERACIONES PRODUCIDAS POR LOS ANTICOAGULANTES CUMARINICOS



☒ Factores disminuidos por el uso de anticoagulantes cumarínicos.



en cualquier condición que aumente el riesgo de hemorragia como úlceras, parto reciente, uso de dispositivo intrauterino. Cualquier condición que directa o indirectamente aumente la respuesta del paciente, y por lo tanto, aumente el riesgo de hemorragias. También en el caso de deficiencia de vitamina C o vitamina K (38).

Interacción con otros medicamentos: No todas las interacciones farmacológicas han sido identificadas. Varios fármacos interactúan con la warfarina por más de un mecanismo: en varios casos el mismo fármaco puede aumentar o disminuir el efecto de la warfarina, siendo por tanto, impredecible el efecto neto. El control de la coagulación sanguínea es más deficiente cuando los fármacos que interactúan con la warfarina se usan en forma continua. Debido a las serias consecuencias de las interacciones con la terapia anticoagulante, debe aumentarse la frecuencia de las determinaciones de TP si se inicia o se suspende el tratamiento con un fármaco que interactúe con la warfarina, o si se aumenta o disminuye su dosis. La terapia anticoagulante debe ajustarse de manera que no ocasione una hemorragia y que produzca el efecto deseado. También puede requerirse un cambio sustancial en la dosis inicial de la warfarina, en pacientes que reciben medicación que modifica importantemente su efecto anticoagulante (38).

Disminuyen el efecto de la warfarina: los estrógenos, la vitamina K, antiácidos, barbitúricos, laxantes, griseofulvina, entre otros.

Aumentan el efecto de la warfarina: Anabólicos esteroides y andrógenos, anestésicos por inhalación, antibióticos, entre otros (38).

Reacciones adversas: Síndrome de "dedos púrpura de los pies", insuficiencia suprarrenal, úlceras, hepatotoxicidad, alergia medicamentosa. Sangrado de encías al cepillarse los dientes, moretones no explicados, sangrado mayor de lo usual proveniente de cortadas o



heridas, sangrado menstrual de volumen mayor al habitual (38).

Signos de hemorragia interna: Dolor e inflamación abdominal, dolores en la espalda, sangre en la orina, heces con sangre fresca (roja) o digerida (negra), constipación (causada por una obstrucción intestinal por hemorragia) (38).

Dosis y vía de administración: La dosis habitual en el adulto es de 10 a 15 mg de warfarina sódica al día, durante 2 a 4 días (15, 38), y luego de 2 a 10 mg al día (2,38), según los resultados de las pruebas de TP. La dosis pediátrica no ha sido establecida aún. Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con las dosis antes citadas, por lo que algunos sugieren una dosis inicial de 20 a 24 mg/día (2) otros de 40 a 60 mg/día (1,10); sin embargo casi todos están de acuerdo en que la dosis de mantenimiento debe ser de 2 hasta 10 o 15 mg/día de warfarina (1,2,4,10,38). Además coinciden en que el TP con terapia anticoagulante debe mantenerse de 2 a 2.5 veces mayor que el normal (12 segundos en el hombre), es decir, entre 24 y 30 segundos (1,2,10,41). La vía de administración es la oral.

La prolongación excesiva del TP o un sangrado menor, se tratan simplemente suspendiendo temporalmente el tratamiento, si es necesario, puede administrarse por vía oral o intravenosa vitamina K₁ (Fitomenadiona) en dosis de 1 a 5 mg para una sobredosis discreta, y de 20 a 40 mg para una sobredosis mayor. La vitamina K₁ puede interferir posteriormente con la terapia anticoagulante. Como el efecto de la vitamina K₁ comienza a manifestarse después de 4 a 8 horas de su administración, en casos de sobredosificación severa puede requerirse la transfusión de plasma fresco o conservado mediante refrigeración o sangre total (38).

Control de la terapia anticoagulante: Para la vigilancia de los pa



cientes que reciben terapia anticoagulante deben hacerse las siguientes pruebas: Determinaciones del tiempo de protrombina (35), pruebas de sangre oculta en heces y pruebas de hematuria. Estas de terminaciones deben iniciarse antes de empezar el tratamiento; di a riamente, mientras se establece la dosis de mantenimiento, 1 o 2 veces por semana durante las 3 o 4 semanas siguientes, y luego con intervalos de 1 a 4 semanas mientras dura el tratamiento (38).

Control de la dosis: Esta se realiza determinando el Tiempo de Pro trombina (TP), el método usual es el de Quick (18,31,35), que es sensible a los cambios en la concentración de los factores II, VII y X. Se desconoce cual de estos factores es el más importante para determinar el efecto terapéutico o para que ocurra el sangrado. La sensibilidad y especificidad del TP de Quick generalmente se con sideran adecuadas y es por ello la prueba comunmente usada. Sin embargo, no es alterada por cambios en la concentración del factor IX (30,38). La determinación del TP de Quick generalmente es sufi ciente en la práctica como guía de tratamiento; de acuerdo con sus resultados se adaptará la dosis, sin cuyo requisito no es posible administrar los citados fármacos, bajo pena de que aparezcan graves efectos tóxicos (24).



D. INTERACCION ENTRE ANTICONCEPTIVOS ORALES
--*-*-*
COMBINADOS Y ANTICOAGULANTES CUMARINICOS
--*-*-*

Gran número de fármacos administrados simultáneamente a los anticoagulantes orales cumarínicos modifican el efecto de dichos compuestos sobre la coagulación de la sangre; las causas que originan estos resultados pueden ser las siguientes:

- a) Por estimulación de la síntesis de los factores de la coagulación, llevada a cabo por fármacos como los estrógenos (13,18).
- b) Los anticoagulantes orales están fuertemente unidos a proteínas plasmáticas, pero pueden ser desplazados de estos sitios por otros fármacos, aumentando su concentración plasmática y por lo tanto su efecto (13,18).
- c) Los anticoagulantes orales son susceptibles de sufrir inducción o inhibición enzimática, llevada a cabo por enzimas del microsoma hepático (13,18).
- e) Por inhibición de la absorción del anticoagulante por vía oral debida a la acción de fármacos como la griseofulvina (13,18).

Los anticoagulantes orales sufren una interacción medicamentosa adversa cuando son usados conjuntamente con los anticonceptivos orales combinados, produciéndose un antagonismo del efecto anticoagulante (15,26,45).

Los anticonceptivos orales, al aumentar la coagulación sanguínea, puede obligar a aumentar las necesidades de cumarinas para mantener dentro de los valores normales el Tiempo de protrombina



(15,26,45), pero las indicaciones para administrar un anticoagulante más bien aconsejarían suprimir el anticonceptivo por vía bucal u oral (3,15,26).

La disminución del efecto de las cumarinas como la warfarina (Coumadín) por los anticonceptivos orales, ocurre por una mayor síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (2,10,11,15,18,21,22,25,26,42).

Se cree que el mecanismo de acción se debe a que los anticonceptivos orales tienen una acción o actividad similar a la vitamina K (45). Por lo tanto, al parecer, el metabolismo de los anticoagulantes orales no parece ser afectado (15,42).



PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

--*-*-*

Se sabe hasta ahora que la administración de anticonceptivos orales del tipo de los progestágenos sintéticos combinados, puede provocar en las mujeres que los usan problemas tromboembólicos, como uno de sus efectos secundarios.

Cuando tales padecimientos se determinan clínicamente en su forma primaria, se dá generalmente a los pacientes un tratamiento a base de anticoagulantes orales cumarínicos. Habiéndose observado que la efectividad de estos fármacos disminuye notablemente por acción de los anticonceptivos orales combinados, mostrándose una disminución del Tiempo de Protrombina (TP).

El antagonismo que ocurre entre ambos fármacos, reviste gran importancia al presentarse dentro de la práctica hospitalaria por lo que es muy importante de ser determinado, ya que la salud de la paciente puede verse seriamente afectada, poniéndose en grave peligro al poder presentarse nuevamente el problema tromboembólico o al seguir avanzando este, al haber necesidad de una mayor dosis de anticoagulante.

Por lo anteriormente dicho, se hace imprescindible la investigación de tal fenómeno, para confirmar si este se presenta al administrar conjuntamente dichos fármacos y de ser así tener mayor precaución al momento de usarlos, para evitar el antagonismo entre ambos.



O B J E T I V O



OBJETIVO *-*-*-*-*

Por lo expuesto anteriormente, se comprobará si efectivamente se presenta el efecto antagónico de los anticonceptivos orales del tipo de los progestágenos sintéticos combinados sobre los anticoagulantes cumarínicos, lo cual ha sido reportado tanto en la clínica como en la literatura.



M A T E R I A L Y M E U O P O S



A. MATERIAL
--*-*-*

1. BIOLÓGICO
=====

10 conejas jóvenes adultas con edad promedio de 3.5 a 4.0 meses, de raza de Nueva Zelanda, con un peso promedio de 3.0 a 3.5 Kg., con condiciones de ambientación y alimentación similares para todos los animales.

2. CRISTALERIA Y EQUIPO
=====

2 vasos de pp. de 1000 ml.
2 vasos de pp. de 500 ml.
2 vasos de pp. de 100 ml.
5 vasos de pp. de 30 ml.
10 pipetas Pasteur
10 pipetas graduadas de 0.5 ml. de 1/1000
10 pipetas graduadas de 1.0 ml. de 1/1000
10 tubos de centrifuga
30 tubos de ensaye
10 jeringas desechables de 3 ml.
10 jeringas para insulina
10 agujas para insulina
10 dispositivos para vía oral
10 isopos
torundas de algodón



1 termómetro con graduación hasta 200°C.

1 piseta

1 cepo

1 parrilla

1 baño María

1 gradilla para tubos de ensaye

1 gradilla para tubos de centrifuga

1 balanza granataria de dos platillos

1 centrifuga de 8 camisas

C. REACTIVOS

=====

Xilol

Agua caliente

Acido pícrico

Citrato de Sodio al 3.8 %

Cloruro de Calcio 0.02 M.

Tromboplastina líquida activada de cerebro de conejo

D. MEDICAMENTOS

=====

ORTHO NOVUM (Cilag) 0.5 mg.

Tabletas con Noretindrona 0.5 mg.

y mestranol 0.1 mg.

Blister con 21 tabletas.

COUMADIN (Dupont)

Tabletas con 5 mg. de Warfarina Sódica.



B. METODOLOGIA

- I) Se sexó, se marcó y se pesó al animal.
- II) Se calculó la dosis a administrar en cada uno de los animales de acuerdo a su peso.
- III) Se siguió el plan de trabajo siguiente para las determinaciones del Tiempo de Protrombina (TP).
 - a) Primer período: Se determinaron los TP normales de los animales en investigación (10 individuos), durante 7 días.
 - b) Segundo período: De la población total de 10 individuos, se tomaron 6 a los que se les administró el anticonceptivo oral en dosis de 0.5 mg/60 Kg de peso de Noretindrona y 0.1 mg/60 Kg de peso de Mestranol, y se les determinó su TP durante 8 días. Paralelamente se siguieron determinando los valores de TP a los 4 animales sobrantes a los que no se aplicó ningún fármaco.
 - c) Tercer período: De los 6 individuos a los que se administró en el período anterior el anticonceptivo, se tomaron 4, a los cuales además del fármaco anterior se les administró el anticoagulante en este caso la Warfarina, con una dosis inicial de 15 mg/70 Kg de peso y una dosis de mantenimiento de 10 mg/70 Kg de peso, y se les determinaron sus valores de TP durante 10 días; a los 2 animales restantes de este subgrupo se les siguió aplicando únicamente anticonceptivo y se les siguieron determinando sus TP para obtener valores control de anticonceptivos. En forma paralela al subgrupo de 4 animales a los que no se les había aplicado ningún fármaco, se les aplicó únicamente anticoagulante, en las mismas dosis que a



Los animales que tenían terapia combinada (anticonceptivos + anti coagulantes). Se determinaron sus valores de TP durante 10 días y así se obtuvieron valores control de anticoagulantes (Tabla "A").

IV) Técnica para la determinación del TP (Método de Quick).

Fundamento de la técnica:

El plasma obtenido de una sangre a la que se ha añadido un an ticoagulante que fija calcio, se coagulará en pocos segundos cuan do se recalcifique en presencia de tromboplastina hística. El Tiem po transcurrido entre la adición de calcio y la presencia del coá gulo es lo que se llama Tiempo de Protrombina (9,47).

- 1) Se colocó al conejo en el cepo, se le dilataron las venas margi nales de la oreja con xilol o agua caliente.
- 2) Se obtuvo de esta misma vena la sangre necesaria para la deter minación del TP.
- 3) Se mezclaron 9 partes de sangre fresca con una parte de citrato de sodio al 3.8 %.
- 4) Se centrifugó durante 5 minutos a 2000 rpm. Se retiró el plasma inmediatamente y se mantuvo en refrigeración hasta que se analizó.
- 5) Se transfirió a un tubo de ensaye la cantidad de cloruro de cal cio 0.02 M suficiente para el número de pruebas efectuadas y se co locó en baño María a 37°C.
- 6) Se invirtió suavemente el frasco que contenía tromboplastina lí quida activada 1 o 2 veces para suspender las partículas.
- 7) Se agregó 0.1 ml de tromboplastina líquida activada (6) en el fondo de un tubo de ensaye y se dejó unos segundos hasta que alcan



26 37 °C.

8) Se añadió 0.1 ml de plasma y se dejó unos segundos hasta que al canzó los 37°C.

9) Se agregó fuertemente 0.1 ml de la solución de cloruro de cal cio 0.02 M (6) dentro de la mezcla de plasma y tromboplastina, si multáneamente se puso en marcha el cronómetro.

10) Se agitó rápidamente el tubo y se mantuvo en baño María hasta 2 o 3 segundos antes de la formación del coágulo.

11) Se extrajo el tubo y se mantuvo cerca de una fuente de luz ade cuada. Se inclinó suavemente 1 o 2 veces y se observó la aparición del primer filamento de fí brina que es el punto final de la prue ba. Se paró el reloj en ese momento.

12) Los datos se agruparon en tablas y de esta forma son repor ta dos.

Valores Normales:

Los valores normales reportados para esta prueba son de 8.2 segundos, cuando se utiliza tromboplastina de cerebro de conejo.

6 = BIOLAB

Tromboplastina líquida Silab

Cloruro de Calcio 0.02 M.



TABLA "A"

ESQUEMA DE TRABAJO SEGUIDO DURANTE EL PRESENTE EXPERIMENTO

no. animal	primer período	segundo período	tercer período
1	I	I	III
2	I	I	III
3	I	I	III
4	I	I	III
5	I	II	II
6	I	II	II
7	I	II	IV
8	I	II	IV
9	I	II	IV
10	I	II	IV

I) Determinación de valores basales de TP (sin medicamento).

II) Determinación de valores de TP con terapia de anticonceptivos

III) Determinación de valores de TP con terapia de anticongulantes

IV) Determinación de valores de TP con terapia combinada (anticonceptivos + anticongulantes).



RESULTADOS Y OBSERVACIONES



A. RESULTADOS
--*-*-*

PRIMER PERIODO

TABLA 1

VALORES BÁSICOS DE CP (seg) DE ANIMALES SIN FARMACOS

no. animal	L ₁	M ₂	M ₃	J ₄	V ₅	S ₆	D ₇	$\bar{X}$
1	13.0	13.1	-	12.9	-	13.2	-	13.05
2	13.1	-	14.8	-	13.7	-	13.9	13.87
3	13.4	13.8	-	14.1	-	13.6	-	13.72
4	12.8	-	13.0	-	13.6	-	13.3	13.17
5	14.2	13.5	-	12.8	-	13.7	-	13.55
6	12.9	-	12.1	-	13.2	-	13.4	12.90
7	13.9	14.1	-	13.7	-	13.1	-	13.70
8	12.4	-	13.0	-	12.9	-	12.6	12.72
9	14.6	12.9	-	13.7	-	12.8	-	13.50
10	12.9	-	13.2	-	14.1	-	13.0	13.30

L, M, M, J, V, S, D: son los días de la semana respectivamente, el subíndice indica el número de día en el que se trabajó.



SEGUNDO PERIODO

TABLA 2

VALORES BÁSICOS DE $\overline{CP}$ (seg) DE ANIMALES SIN FARMACOS

no. animal	L_8	M_9	M_{10}	J_{11}	V_{12}	S_{13}	D_{14}	L_{15}	$\bar{X}$
1	13.2	-	13.4	-	12.7	-	13.0	-	13.07
2	-	13.8	-	12.9	-	12.8	-	12.2	13.17
3	13.2	-	13.8	-	12.9	-	12.8	-	13.17
4	-	13.1	-	12.8	-	12.6	-	12.9	12.90

TABLA 3

VALORES DE $\overline{CP}$ (seg) DE ANIMALES CON ANTICONCEPTIVOS

no. animal	L_8	M_9	M_{10}	J_{11}	V_{12}	S_{13}	D_{14}	L_{15}	$\bar{X}$
5	12.8	-	12.7	-	13.0	-	13.6	-	13.02
6	-	14.1	-	12.6	-	12.3	-	13.1	13.02
7	14.0	-	13.0	-	12.5	-	14.1	-	13.40
8	-	12.9	-	13.1	-	12.4	-	12.9	12.80
9	13.0	-	13.5	-	13.7	-	13.8	-	13.60
10	-	14.0	-	13.0	-	13.2	-	12.9	13.27

Nota: El Domingo 7 (D_7) se dá la primera dosis de anticonceptivos a los conejos, este día no se incluye en la tabla.



TERCER PERIODO

TABLA 4

VALORES DE TP (seg) DE ANIMALES CON ANTICOAGULANTES

no. animal	M ₁₆	M ₁₇	J ₁₈	V ₁₉	S ₂₀	D ₂₁	$\bar{X}$
1	14.6	-	15.8	16.5	15.9	17.4	16.04
2	-	15.3	15.5	17.2	22.8	23.6	18.88
3	14.8	-	15.1	15.7	16.1	17.2	15.79
4	-	14.4	14.9	15.9	17.6	19.0	16.36

Nota: El lunes 15 (1₁₅) se hizo la primera administración de anti-coagulantes a los conejos, este no se incluye en la tabla.

TABLA 5

VALORES DE TP (seg) DE ANIMALES CON ANTICOAGULANTES

no. animal	L ₂₂	M ₂₃	M ₂₄	J ₂₅	$\bar{X}$
1	16.9	22.9	26.6	25.0	22.85
2	25.4	26.7	28.3	27.6	27.00
3	17.9	20.5	17.7	18.9	18.75
4	18.6	18.9	22.7	22.1	20.57

Nota: Los datos de esta tabla son una continuación de los anteriores, pero se separan debido a que estos no fueron considerados para el análisis estadístico.



TERCER PERIODO

TABLA 6 (a)

VALORES DE TP (Seg) DE ANIMALES CON ANTICONCEPTIVOS

no. animal	M ₁₆	M ₁₇	J ₁₈	V ₁₉	S ₂₀
5	12.8	-	13.2	-	13.1
6	-	12.7	-	13.1	-

TABLA 6 (b)

VALORES DE TP (Seg) DE ANIMALES CON ANTICONCEPTIVOS

no. animal	D ₂₁	L ₂₂	M ₂₃	M ₂₄	J ₂₅	$\bar{X}$
5	-	12.9	-	13.1	13.0	13.02
6	12.8	-	13.1	12.9	13.0	12.92

Nota: Los datos de esta tabla son una continuación de los de la tabla anterior, pero se separan para una mejor presentación de los mismos.



TERCER PERIODO

TABLA 7

VALORES DE TP (Seg) DE ANIMALES CON TERAPIA COMBINADA

no. animal	M ₁₆	M ₁₇	J ₁₈	V ₁₉	S ₂₀	D ₂₁	$\bar{X}$
7	12.6	-	13.5	13.9	14.2	85	13.55
8	-	13.4	12.8	12.2	12.8	13.3	12.90
9	13.1	-	13.1	12.8	13.4	14.0	13.28
10	-	12.6	11.8	12.1	12.6	13.1	12.44

Nota: El lunes 15 (L₁₅) se inicia la administración de anticoagulantes, aunada a la administración de anticonceptivos.

TABLA 8

VALORES DE TP (Seg) DE ANIMALES CON TERAPIA COMBINADA

no. animal	L ₂₂	M ₂₃	M ₂₄	J ₂₅	$\bar{X}$
7	RIP	-	-	-	-
8	19.9	19.8	21.9	23.1	21.17
9	25.5	30.8	34.9	73.9	41.30
10	14.8	15.2	16.9	17.6	16.27

Nota: Los datos de esta tabla son una continuación de los de la tabla anterior, pero se separan debido a que estos no fueron considerados para el análisis estadístico.



TABLA 9

VALORES ESTADÍSTICOS DETERMINADOS PARA CADA UNO DE LOS GRUPOS DE ANIMALES ESTUDIADOS

	$\bar{X}$ (Seg)	S^2 (Seg)	S
B A S A L E S	13.27	0.285690	0.5345
ANTICONCEPTIVOS	13.11	0.210405	0.4587
ANTICOAGULANTES	16.76	5.887416	2.4264
TERAPIA COMBINADA	13.01	0.412420	0.6422

$\bar{X}$ = Media de medias o media total

S^2 = Varianza

S = Desviación estándar

TP basal = 13.27



RESULTADOS DEL ANALISIS DE MEDIAS

ANALISIS DE VALORES BASALES CONTRA VALORES DE ANTICONCEPTIVOS

Z tablas 99% (23) = +/- 2.576

Z experimental = 0.348

Por lo que se acepta con un 99% de confianza (Z) que la media total de los valores basales es igual a la media total de los valores de anticonceptivos.

ANALISIS DE VALORES BASALES CONTRA VALORES DE TERAPIA COMBINADA

t tablas 95% con 18 g.l. (23) = - 1.73

t experimental = - 1.71

Por lo que se acepta con un 95% de confianza (t) que la media total de los valores basales es igual a la media total de los valores de terapia combinada.

ANALISIS DE VALORES BASALES CONTRA VALORES DE ANTICOAGULANTES

t tablas 99% con 19 g.l. (23) = 2.54

t experimental = 6.26

Por lo que se rechaza con un 99% de confianza (t) que la media total de los valores basales sea igual a la media total de los valores de anticoagulantes.



ANALISIS DE VALORES DE ANTICONCEPTIVOS CONTRA VALORES DE ANTICOAGULANTES

t tablas 99% con 19 g.l. (23) = 2.54

t experimental = 6.13

Por lo que se rechaza con un 99% de confianza (t) que la media total de los valores de anticonceptivos sea igual a la media total de los valores de anticoagulantes.

ANALISIS DE VALORES DE ANTICONCEPTIVOS CONTRA VALORES DE TERAPIA COMBINADA

t tablas 95% con 18 g.l. (23) = -1.73

t experimental = 0.66

Por lo que se acepta con un 95% de confianza (t) que la media total de los valores de anticonceptivos es igual a la media total de los valores de terapia combinada.

ANALISIS DE VALORES DE ANTICOAGULANTES CONTRA VALORES DE TERAPIA COMBINADA

t tablas 99% con 18 g.l. (23) = 2.54

t experimental = 6.00

Por lo que se rechaza con un 99% de confianza (t) que la media total de los valores de anticoagulantes sea igual a la media total de los valores de terapia combinada.



B. OBSERVACIONES

- 1) La ovulación no ocurre espontáneamente en los conejos, esta se presenta de 10 a 13 horas después del coito, por lo tanto no hubo necesidad de esperar una fecha determinada para la administración de los anticonceptivos.
- 2) La terapia combinada consistió en la administración simultánea de dos fármacos: los anticonceptivos orales combinados y los anticoagulantes cumarínicos.
- 3) El peso promedio de cada animal se obtuvo como una media total de la suma de sus tres pesos individuales, los cuales se determinaron en tres ocasiones durante el desarrollo de la investigación, la primera antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo en dos ocasiones más.
- 4) La dosis de cada fármaco se calculó de acuerdo al peso de cada uno de los animales, por lo tanto, si hubo variación del mismo de una semana a la otra, esta fué considerada en el momento de la dosificación.
- 5) La administración de los fármacos y la determinación del TP se realizó a la misma hora y bajo las mismas condiciones, durante el desarrollo del trabajo.
- 6) Antes de iniciar el trabajo experimental se estandarizó la técnica para la determinación del TP así como también para la obtención de la muestra de sangre. Esto es muy importante ya que de esta forma el error es constante y no se ven afectados los



resultados por un mal manejo de las técnicas.

- 7) El TP obtenido en el trabajo experimental es diferente al señalado en la literatura, esto se debe a que el TP ahí reportado se obtuvo mediante un método más sensible, usando el fibrómetro (el cual es un método automático) (6), este puede detectar fibrillas muy pequeñas de fibrina, las cuales no son perceptibles a simple vista, en ese momento se detiene su reloj automático y de esta forma se obtiene el TP. A diferencia de lo anterior, nosotros realizamos un método manual, por lo que no fue posible la detección de dichas microfibrillas, sino la del coágulo ya formado, aumentándose con esto el TP.
- 8) Los anticoagulantes se administraron por vía oral con las siguientes características:
 - a) Una dosis de carga de 15 mg/70 Kg de peso, dada con el fin de disminuir lo más rápidamente posible los niveles de los factores vitamina K-dependientes circulantes y así observar el efecto anticoagulante en menos tiempo.
 - b) Una dosis de mantenimiento de 10 mg/70 Kg de peso, la cual se da con el fin de tratar de mantener los niveles sanguíneos del anticoagulante adecuados, para que no se presenten variaciones bruscas del TP debidas a cambios en la concentración del anticoagulante administrado.
- 9) Se establecieron tres grupos de controles, organizados de la siguiente forma:
 - a) Un control de animales a los que no se les aplicó ningún medicamento, a partir de los cuales se obtuvieron los valores basales de TP.



b) Un control de animales a los que se les aplicó terapia de anticonceptivos únicamente, a partir de los cuales se obtienen los valores control de los mismos.

c) Un control de terapia de anticoagulantes, obtenido de los animales a los que se les aplicó este fármaco únicamente, el cual indica la variación en el TP que provocan estos.

Teniendo los controles anteriores se pueden hacer comparaciones entre ellos y de esta forma comprobar que los valores que se obtuvieron con la terapia combinada no fueron debidos al azar o a alguno de los fármacos usados en forma individual, sino a la acción conjunta de los mismos.

10) Los resultados de la tabla 5 en la que se muestran los valores de TP de animales con anticoagulantes, no fueron considerados para el estudio estadístico realizado a los datos de la tabla 4, debido a que se trató de tener el mismo número de datos que se consideraron en el estudio respectivo de animales con terapia combinada, esto con el fin de poder hacer compara ciones significativas.

11) Los resultados de la tabla 8 que muestra valores de TP de animales con terapia combinada, no fueron considerados para realizar el estudio estadístico que se hizo a los datos de la tabla 7, ya que se muestran diferentes respecto a estos. Por lo tanto los resultados de la tabla 8 aparentemente corresponden a un fenómeno totalmente distinto por lo que se hacen necesarios otros estudios independientes de este, que podrán realizarse posteriormente.

12) Observando los datos de la tabla 7 se ve que el conejo número



7 sufre una elevación brusca en su TP de un día para el otro, muriendo al día siguiente. Debido a que este valor se encontró muy disparado respecto a los otros, no fué considerado para el estudio estadístico, por lo que solo se tomaron en consideración los cuatro primeros valores obtenidos.

- 13) La muerte de este mismo animal al parecer, fué causada por una hemorragia interna. Se tienen antecedentes de que las manifestaciones clínicas de excesiva anticoagulación incluyen: hemorragia en tejido suave (hígado, riñón, pulmones) y en tracto urinario (43), estas fueron observadas durante el estudio del animal, notándose además la presencia de la piel completamente negra.



ANALISIS DE RESULTADOS



ANÁLISIS DE RESULTADOS

--*-*-*

PRIMER PERIODO

En este se obtuvieron los valores basales de TP de cada uno de los animales usados en este trabajo. La media total ($\bar{X}$) que se obtuvo es de 13.27 segundos, con una desviación estándar (S) de un valor de 0.5345. La desviación estándar obtenida, indica que los valores de TP basales presentan una dispersión pequeña alrededor de la media, es decir que el TP de los individuos que forman la población difiere poco del promedio obtenido.

SEGUNDO PERIODO

Este comprende dos etapas:

a) A 4 animales de los 10 iniciales se les siguieron determinando sus valores basales de TP (Tabla 2), estos mostraron las mismas características que en el primer periodo, es decir su $\bar{X} = 13.27$ y su $S = 0.5345$. Por lo tanto estos resultados muestran una dispersión pequeña alrededor de la media.

b) A los 6 animales restantes se les aplicó la terapia de anticonceptivos y se determinaron sus valores de TP (Tabla 3). La $\bar{X}$ de estos es igual a 13.11 y su $S = 0.4587$. Al presentar una desviación estándar pequeña los datos anteriores, podemos decir que estos se encuentran muy cercanos al valor de la media.



TERCER PERIODO

=====

Este comprende tres etapas.

a) A 4 animales se les administraron anticoagulantes y se les de terminaron sus TP (Tabla 4), al hacer el análisis de resultados obte nidos se encontró una $\bar{X} = 16.76$ y una $S = 2.4264$; la desviación es tándar tan alta nos indica que los valores de la población se enue ncontran muy dispersos alrededor de la media de la población, lo cu al es explicable ya que el valor de TP se incrementa al paso de lo s días por acción del fármaco utilizado y por lo tanto los valore s no pueden encontrarse agrupados en una misma zona.

b) A los animales a los que se siguió administrando terapia de anti ticonceptivos les fueron determinados sus TP (Tablas 6a y 6b) los cu ales presentan una $\bar{X} = 13.11$ y una $S = 0.4587$; nuevamente el valo r de desviación estándar es pequeño, por lo que indica poca dispe rsión de los valores de la población alrededor de la media.

c) A los animales restantes, a los que se administró terapia combina da (anticonceptivos + anticoagulantes), se les determinaron sus TP (Tabla 7), estos al ser analizados mostraron una $\bar{X} = 13.01$ con una $S = 0.6422$; el valor de la desviación estándar es pequeño, por lo tanto, los valores de los animales tratados con terapia combinada se encuentran agrupados sistemáticamente alrededor de la media de la población.

De los valores de la Tabla 7 a los valores de la Tabla 8 puede observarse un incremento brusco en el TP, ocurriendo éste de un día para el otro. Este efecto inesperado se puede atribuir a una acumulación del anticoagulante dentro del organismo o bien a que lo s estrógenos que contienen los anticonceptivos orales combinados



pueden producir inhibición enzimática en los microsomas de las células hepáticas, lo cual puede potencializar la acción de los anti-coagulantes al retardar su degradación metabólica (29,46).

ANALISIS DE MEDIAS

Del análisis de medias se obtuvo lo siguiente:

- 1) Que la media total de los valores basales (13.27) es igual a la media total de anticonceptivos (13.11), lo cual se afirma con un 99% de confianza. Esto quiere decir que los anticonceptivos no afectan considerablemente los valores de TP de los animales tratados con ellos.
- 2) Que la media total de los valores basales (13.27) es igual a la media total de los valores de terapia combinada (13.01), esto se afirma con un 95% de confianza. A partir de estos resultados ya se puede decir que si se presenta la interacción farmacológica (antagonismo), ya que se tienen valores de medias totales aparentemente iguales, siendo que los valores de terapia combinada fueron obtenidos de animales a los que se administraron tanto anticonceptivos como anticoagulantes, estos en forma simultánea.
- 3) Que la media total de los valores basales (13.27) es diferente a la media total de anticoagulantes, lo cual se afirma con un 99% de confianza. Lo anterior significa que los anticoagulantes modifican considerablemente el TP de los animales tratados con ellos.
- 4) Que la media total de anticonceptivos (13.11) es diferente de la media total de anticoagulantes (16.76), esto se afirma con un 99% de confianza, lo que pone una vez más de manifiesto el efecto



de los anticoagulantes sobre el TP de los animales tratados con ellos.

5) Que la media total de valores de anticonceptivos (13.11) es igual a la media total de terapia combinada (13.01), lo cual se afirma con un 99% de confianza. Estos resultados confirman aun más la existencia de la interacción farmacológica, ya que mediante estos se ve que ni los anticonceptivos ni los anticoagulantes administrados simultáneamente afectan el TP de los animales a los que les fueron administrados.

6) Que la media total de terapia combinada (13.01) es diferente de la media total de anticoagulantes (16.76), lo que se afirma con un 99% de confianza.

En este análisis puede verse en forma más objetiva que en el caso de la terapia combinada, los anticoagulantes no afectan el TP de los animales tratados con ellos, debido a que los anticonceptivos orales combinados ejercen una acción antagónica sobre ellos; pero que sin embargo al ser administrados individualmente, el TP se aumenta considerablemente.



C O N C L U S I O N E S



CONCLUSIONES
--*-*-*

Después del análisis de resultados se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Los valores de TP de los animales tratados con anticonceptivos orales combinados, no se ven modificados por el uso de los mismos.
2. Los anticoagulantes orales sí modifican el TP de los animales a los que se les administraron, mostrándose un incremento en el mismo.
3. Que sí se presenta la interacción farmacológica, en forma de antagonismo, debido a que los valores de TP de los animales tratados con terapia combinada (anticonceptivos + anticoagulantes) no se ven modificados.
4. Que el antagonismo que ocurre inicialmente, se modifica, presentándose posteriormente un "sinergismo", el cual se explica por un efecto de acumulación o bien por la inhibición enzimática en los microsomas hepáticos causada por los estrógenos contenidos en los anticonceptivos orales, lo que origina que se retarde la degradación del anticoagulante (29,46).
5. Al aplicar la terapia combinada (anticonceptivos + anticoagulantes) se presentó un antagonismo el cual fue observado durante 6 días, con lo que se cumple el objetivo de esta investigación; aunque posteriormente se presentó un aparente "sinergismo", el



cual consideramos es motivo de posteriores estudios.

6. Es muy factible que el antagonismo entre anticonceptivos orales combinados y anticoagulantes cumarínicos se presente en pacientes que están siendo tratados con ambos fármacos, por lo cual se recomienda lo siguiente:
 - a) Incrementar la dosis del anticoagulante (warfarina sódica), y seguir usando el mismo método anticonceptivo (4,15,26,45), en tanto que no se presente alguna manifestación de efecto adverso (46).
 - b) Administrar anticonceptivos orales conteniendo únicamente progesterona, en lugar de los anticonceptivos orales combinados, ya que se ha reportado que estos no alteran los valores de TP durante su administración conjunta a los anticoagulantes cumarínicos (32). Esto es posible pues se ha visto que los estrógenos contenidos en los anticonceptivos orales combinados son los causantes de los cambios en los niveles de los factores vitamínicos K- dependientes (2,9,11,15,18,25,26,42), por lo que contribuyen a aumentar la tendencia a trombosis durante el tratamiento con ellos.
 - c) Sin embargo, lo que más se aconseja en estos casos, es suspender el tratamiento con anticonceptivos orales combinados, y si hay necesidad de usar un anticonceptivo, buscar otro método con el cual no se presenten este tipo de problemas (3,15,26,42).



R E S U M E N



RESUMEN

--*

Recientemente se ha estudiado el fenómeno de la interacción de fármacos, y los anticoagulantes orales han sido de los más investigados a ese respecto. Los agentes del tipo de las cumarinas, particularmente la warfarina sódica (Coumadín) son unos de los que presentan importancia relevante, puesto que una alteración de la acción anticoagulante puede producir aumento o disminución del efecto farmacológico de los mismos, con lo que se ve afectada la salud del paciente. Entre los fármacos que pueden disminuir la acción de los anticoagulantes orales, se encuentran los anticonceptivos orales combinados (2,10,11,13,15,22,26,42,44,45).

Sabiendo lo anterior, en este estudio se determinó el efecto de los anticonceptivos orales combinados sobre los anticoagulantes cumarínicos, para lo cual se determinó el tiempo de protrombina (TP) por el método de Quick en 10 conejos con características similares; encontrándose que la media total de los valores basales es similar a la media total de los valores de terapia combinada (anticonceptivos + Anticoagulantes), manteniéndose estos dentro del rango normal de TP, y que los valores de TP de los animales tratados con anticoagulantes muestran un incremento considerable, con lo que se observa que la actividad de este fármaco es la adecuada.

Los resultados sugieren que los anticonceptivos orales provocan un incremento en la síntesis de factores de la coagulación vitamina K-dependientes (2,9,11,15,18,25,26,42), por lo que al aplicar el anticoagulante no se observó el aumento esperado en el TP con lo que se confirma la existencia del antagonismo entre ambos.



B I B L I O G R A F I A



BIBLIOGRAFIA

--*-*-*

1. Aznar Ramos R. y Lara Ricalde R.
ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y ANTICONCEPCION ORAL.
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.
Gaceta Médica de México
Marzo 3, 1984; 120(3):117-125
2. Beeley Linda
MAYOR SEGURIDAD EN LA PRESCRIPCION
Ediciones PLM, S.A.
2a. edición, México, 1979
páginas: 1,11
3. Bevan John A.
FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA
Editorial Harper 1. Row Latinoamericana
2a. edición, México, 1976
páginas: 34-42; 419-426; 477-490
4. Bowman y Rand M.J.
FARMACOLOGIA.
BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS.
Nueva Editorial Interamericana
2a. edición, México, 1984
páginas: 20.1-20.52; 21.1-21.46



5. Chang M.C.
DEVELOPMENT OF THE ORAL CONTRACEPTIVES
American Journal Obstetric Gynecology
Sep. 15, 1978; 132(21):217-219
6. Charachas, et. al.
CONTROL OF ANTICOAGULANT THERAPY BY PROTHROMBIN TIME TESTS:
AND OLD PROBLEM REVISITED.
American Heart Journal
Oct., 1981; 102(4):804-806
7. Chow L.P., et.al.
Internat. J. Gynecology and Obstetrics
Aug., 1983; 21(4):298-304
8. Csáky T.Z.
INTRODUCCION A LA FARMACOLOGIA GENERAL
Salvat Editores, S.A.
1a. edición, Barcelona, 1983
páginas: 167-178
9. Davidsohn J. y Bernard Henry J.
DIAGNOSTICO CLINICO POR EL LABORATORIO
Salvat Editores, S.A.
6a. edición, Barcelona, 1983
páginas: 425-460



PLM

Ediciones PLM, S.A.

31a. edición, México, 1985

Página: 211

11. Eipe Joseph

DRUGS AFFECTIN THERAPY WITH ANTICOAGULANTS

Med. Clin. North. Am.

Jan., 1972; 56:255-262

12. Ganong William F.

FISIOLOGIA MEDICA

Editorial El Manual Moderno

5a. edición, México, 1976

Páginas: 379-396

13. Goodman L.S. y Gilman A.

BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA

Editorial Interamericana

5a. edición, México, 1978

páginas: 1136-1152; 1198-1221

14. Guyton A.C.

FISIOLOGIA HUMANA

Editorial Interamericana

5a. edición, México, 1983

páginas: 65-75; 452-462

15. Hansten Philip D.



DRUG INTERACTION

Fourth edition, Philadelphia, 1979

Lea I. Febiger

página: 42

16. Houssay B.A. y colaboradores

FISIOLOGIA HUMANA

Editorial EL Ateneo

4a. edición, Argentina, 1983

páginas: 63-75; 793-803

17. Howie P.W., et. al.

EFFECT OF COMBINED OESTROGEN-PROGESTAGEN ORAL CONTRACEPTIVES

Lancet

Dec. 26, 1970; 2(7687):1329-1332

18. Katzung Bertran G.

FARMACOLOGIA BASICA Y CLINICA

Editorial El Manual Moderno

1a. edición, México, 1984

páginas: 360-372; 452-478; 784-790

19. Kleiman P.D. and Grincer P.F.

STUDIES OF THE EPIDEMIOLOGY OF ANTICOAGULANT-DRUG INTERACTIONS

Arch. Intern. Med.

Sep., 1970; 126:522-523

20. Klusek H.H., Bowen R.M., Gener L.N.



GUIA PROFESIONAL DE MEDICAMENTOS

Editorial El Manual Moderno

2a. edición, México, 1984

páginas: 440-441

21. Koch-Weser J., M.D.

DRUG INTERACTIONS IN CARDIOVASCULAR THERAPY

American Heart Journal

July, 1975; 90(1):93-116

22. Koch-Weser J. and Sellers E.M.

DRUG INTERACTIONS WITH COUMARIN ANTICOAGULANTS

New England J. Med.

Aug. 19, 1971; 285(9):487-499 1a. parte

Sep. 2, 1971; 285(10):547-558 2a. parte

23. Kreyszig Erwin

INTRODUCCION A LA ESTADISTICA MATEMATICA.

PRINCIPIOS Y METODOS.

Editorial Limusa

1a. edición, México, 1983

páginas: 480,490

24. Litter Manuel

COMPENDIO DE FARMACOLOGIA

Editorial El Ateneo

2a. edición, Argentina, 1981

páginas: 408-422; 440-454



25. Mac Lead S. M., et. al.
PHARMACODINAMIC AND PHARMACOKINETICS DRUG INTERACTIONS WITH
COUMARIN ANTICOAGULANTS
Drugs
1976; 11(6):461-470
26. Martín Eric W.
HAZARDS OF MEDICATION
J.B. Lippincott Company
Philadelphia 1. Toronto, 1978
página: 429
27. Merck I. Co. Inc.
Ninth edition, N.J., U.S.A.
páginas: 770, 868, 1294
28. Meyers F., Jawentz E., Goldfiend A.
MANUAL DE FARMACOLOGIA CLINICA
Editorial El Manual Moderno
4a. edición, México, 1980
páginas: 190-202; 444-461
29. Pangrazzi J., et. al.
ORAL CONTRACEPTIVES AND THE PROTHROMBIN TIME
British Medical Journal
February 2, 1980; 280(6210):332-333
30. Poller L.



A NATIONAL STANDARDS FOR ANTICOAGULANT THERAPY

Lancet

March 4, 1967; 1(7488):491-493

31. Poller L.

ORAL ANTICOAGULANTS REASSESSED

British Medical Journal

Mayo 15, 1982; 284:1425-1426

32. Poller L., Thomson J., Tabiowo A.

PROGESTERONE ORAL CONTRACEPTION AND BLOOD COAGULATION

British Medical Journal

March 1, 1969; 1(5643):554-556

33. Posada Galarza Ma. Eugenia

APUNTES DE FARMACOLOGIA I

Sección de Fisiología y Farmacología

FES-C U. N. A. M., 1982

34. Posada Galarza Ma. Eugenia

FRECUENCIA DE INHIBIDORES DE FACTOR VII EN UNA POBLACION DE
HEMOFILICOS DEL DISTRITO FEDERAL

FES-C U. N. A. M., 1982

páginas: 1-5

35. Quick A.J.

THE DEVELOPMENT AND USE OF THE PROTHROMBIN TESTS

Circulation

January, 1959; 19:92-96



36. Ren P., et. al.

MECHANISM OF ACTION OF ANTICOAGULANTS: CORRELATION BETWEEN THE INHIBITION OF PROTHROMBIN SYNTHESIS AND THE REGENERATION OF VITAMIN K₁ FROM VITAMIN K₁ EPOXIDE.

J. Pharmacol. Exp. Ther.

1977; 201 (3):541-546

37. Rivera Villegas Ma. Lourdes

METODO ANALITICO PARA DETERMINAR LA LIBERACION DE PROGESTERONA CON UN SISTEMA TERAPEUTICO INTRAUTERINO ANTICONCEPTIVO DE LIBERACION CONTROLADA PARA TRES AÑOS

FES-C U. N. A. M., 1982

páginas: 14-15

38. Rodríguez Carranza Rodolfo

VADMECUM ACADEMICO DE MEDICAMENTOS, TOMO II

Dirección General de Publicaciones, U.N.A.M.

1a. edición, 1984, México

páginas: 540-543; 878-881

39. San Martín Casamada R.

TRATADO DE FARMACODINAMIA

Editorial Científico-Médica

Barcelona, España, 1974

páginas: 45-59; 629-630

40. Sartwell P.E., et. al.

ORAL CONTRACEPTIVES AND VASCULAR DISEASE

Epidemiol Reviews



1982; 4:95-109

41. Sawyer W.T.

PREDICTABILITY OF WARFARIN DOSE REQUIREMENTS: THEORETICAL
CONSIDERATIONS

J. Pharm. Sciences

April, 1979; 68(4):432-434

42. Schrogie J.J., et. al.

EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON VITAMIN K- DEPENDENT CLOTTING ACTIVITY

1967; 8(5):670-675

43. Sedman A. J.

CIMETIDINE-DRUG INTERACTIONS

The American Journal of Medicine

January, 1984; 76(1):109-114

44. Solomon H.M., et. al.

MECHANISMS OF DRUG INTERACTION

J A M A

June 21, 1971; 216(12):1997-1999

45. Swidler Gerald

HANDBOOK OF DRUG INTERACTIONS

Wiley Interscience

1971, U.S.A.

páginas: 25-26



46. Teresa E., et. al.
INTERACTION BETWEEN ANTICOAGULANTS AND CONTRACEPTIVES: AN UN-
SUSPECTED FINDING
British Medical Journal
Nov. 17, 1979; 2{6200}:1260-1261
47. Tietz Norbert W.
QUINICA CLINICA MODERNA
Editorial Interamericana
1a. edición, México, 1972
páginas: 798-801
48. Weisbroth Steven H. and E. Flatt R.
THE BIOLOGY OF THE LABORATORY RABBIT
Chapter 2
páginas: 25, 57, 59
49. Williams W.J., et. al.
HEMATOLOGIA
TOMO II
Editorial Salvat
1a. edición, Barcelona, 1979
páginas: 1104-1110