

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EFFECTOS COLATERALES DE LOS
ESTEROIDES ANOVULATORIOS

409

MONOGRAFIA

Ma. CRISTINA SANCHEZ MARTINEZ

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

1976



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

CLAS. Tesis
ADQ. 1976
FECHA 11-1
PROC. 11-1

~~388~~ 387



QUIMICA

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SOBRE EL TEMA:

PRESIDENTE:	OSCAR AMOR DODERO
VOCAL:	MAGDALENA ACOSTA SEGURA
SECRETARIO:	OFELIA ESPEJO DE OCHOA
1er. SUPLENTE:	ANDREA GABAYET MARTIN
2do. SUPLENTE:	LUZ MA. HERNANDEZ BELTRAN

Sitio donde se desarrolló el tema: Biblioteca de la facultad
de Química

Sustentante: Ma. Cristina Sánchez Martínez _____

Asesor del tema: Magdalena Acosta Segura _____

A MAMA:

Sra. Ethel Martínez Vda. de Sánchez

Con Admiración y Agradecimiento

I N D I C E

INTRODUCCION	1
CAPITULO I FISILOGIA DEL CICLO MENSTRUAL	3
CAPITULO II ALGUNAS PROPIEDADES ENDOCRINAS DE LOS ESTEROIDES ANOVULATORIOS.	13
CAPITULO III ESTRUCTURA QUIMICA Y ALGUNOS REQUERIMIENTOS ES-- TRUCTURALES DE LOS ESTEROIDES ANOVULATORIOS.	16
CAPITULO IV LISTA DE VALORES NORMALES ALTERADOS EN 100 PRUE- BAS DE LABORATORIO Y REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	35
CAPITULO V RESUMEN DE EFECTOS COLATERALES;	52
1. Tromboembolias	52
2. Carcinogénesis	58
3. Alteraciones congénitas.	64
4. Ictericia	66
5. Avitaminosis.	67
CONCLUSIONES	80
RECOMENDACIONES.	83
BIBLIOGRAFIA.	92

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

En los análisis clínicos se han determinado valores considerados como normales y las variaciones fuera de éstos rangos, estan algunas veces, correlacionados con secuelas patológicas. Este hecho, sirve de base para el desarrollo del presente trabajo.

Estas determinaciones, se llevan a cabo mediante pruebas o análisis de laboratorio, cuyos resultados, pueden ser influenciados por:

- a) Falta de sensibilidad del método.
- b) Errores cometidos en el procedimiento analítico
- c) El efecto de un fármaco.

Todos pueden alterar los resultados de las pruebas de laboratorio, en el primer caso puede corregirse, seleccionando los métodos de laboratorio mas confiables; y en el segundo, llevando a cabo control de calidad y efectuando el trabajo cuidadosamente. En el último caso, las variaciones en los resultados podrían llevar a una interpretación equivocada, si no se tiene en cuenta que la administración del fármaco puede causar alteraciones como sucede en pacientes con terapia anovulatoria. La creciente aparición de reportes médicos sobre las alteraciones que provocan en el organismo, nos llevó a realizar esta revisión bibliográfica.

Se recopilaron datos de los informes sobre alteraciones en los-

valores normales, presentandolos en listas, con su respectivo rango de al-
teración, la referencia bibliográfica y en algunos casos observaciones --
adicionales.

Se incluyen también algunos efectos colaterales, resultado de -
estudios estadfsticos, sobre otro tipo de alteraciones con manifestaciones
clfnicas.

C A P I T U L O I

FISIOLOGIA DEL CICLO MENSTRUAL

Existe evidencia de que el sistema nervioso central está en íntima relación con el ciclo menstrual. Se ha demostrado la existencia de un sistema portal que sirve como método de comunicación entre los neurones hipotalámicos y las células secretoras de hormona de la adenohipófisis. Este mecanismo de gobierno de la formación de las hormonas glandulotropicas por parte del lóbulo anterior de la hipófisis fue postulado por Harris 2,3,4, - como "cadena neurohormonal" y confirmado por numerosas investigaciones en animales⁵ (resumen bibliográfico^{4,6}). Actualmente hay abundante evidencia de que la liberación de las hormonas pituitarias es controlada por concentraciones variables de agentes humorales, relativamente específicos, llamados hormonas o factores liberantes que se vierten en los plexos primarios - de este sistema portal en la eminencia mediana.

De esta forma queda regulada la secreción de la hormona Luteinizante y la hormona Folículo Estimulante por la Hipófisis.

Ambas gonadotrofinas actúan sobre el ovario y útero, desencadenando una serie de eventos simultáneos, que para fines de estudio se dividen en ciclo ovárico y ciclo uterino.

Ciclo ovárico. Debajo de la cápsula ovárica existen, desde la época del nacimiento, numerosos folículos primordiales, cada uno contiene un óvulo inmaduro. Después de la pubertad al iniciarse cada ciclo, uno o varios de estos folículos se agrandan y se forma una cavidad alrededor del óvulo (formación del antro). En la mujer, uno de los folículos empieza a crecer en un ovario aproximadamente al 6º día, mientras los otros involucionan. No se sabe porque un determinado folículo es el seleccionado para desarrollarse. Cuando se inyectan a las mujeres preparados de gonadotrofinas pituitarias humanas, altamente purificadas, se desarrollan simultáneamente muchos folículos. Las células de la teca interna del folículo secretan estrógenos. Durante el desarrollo folicular, el óvulo experimenta su división meiótica reductora. Aproximadamente al 14º día del ciclo, el folículo distendido se rompe y el óvulo es expulsado a la cavidad abdominal. Este es el proceso de la ovulación y sobre éste actúan los anovulatorios inhibiéndolo.

El óvulo es recogido por los extremos fimbriados de las trompas de Falopio y transportado al útero. Los folículos que se agrandan, y que no ovulan, degeneran formando folículos atrésicos. El folículo que se rompe en el tiempo de la ovulación, rápidamente se llena de sangre, formando lo que se llama folículo hemorrágico. Las células de la capa granulosa y de la teca del revestimiento folicular inmediatamente comienzan a prolifera-

rar y la sangre coagulada es reemplazada por las células lúteas, llenas de lípidos, amarillentas, que forman el cuerpo lúteo. Estas células lúteas - secretan estrógenos y progesterona. Si ocurre el embarazo, el cuerpo lúteo persiste y usualmente no se presentan mas perfodos, hasta después del parto.

Si no hay embarazo, el cuerpo lúteo empieza a degenerar aproximadamente 4 días antes de la siguiente regla, hasta que al fin es reemplazado por el tejido cicatricial para formar el cuerpo albicante, (corpus albicans).

Ciclo uterino. Al final de la menstruación todas las capas del endometrio, excepto las profundas, se han desprendido. Bajo la influencia de los estrógenos del folículo en desarrollo, el endometrio aumenta rápidamente de grosor en el período comprendido entre el 5° y el 14° día del ciclo menstrual, las glandulas uterinas crecen en longitud, pero no secretan en grado alguno. A estos cambios del endometrio se llaman proliferativos, y a esta parte del ciclo menstrual se le denomina fase PROLIFERATIVA.

Después de la ovulación, el endometrio se vuelve ligeramente edematoso y las glandulas que secretan activamente, se enrollan en haces -- apretados bajo la influencia de los estrógenos y de la progesterona, provenientes del cuerpo lúteo. Estos son los cambios secretores o progestacionales y este período recibe el nombre de fase SECRETORA.

Cuando el cuerpo lúteo involuciona, el apoyo hormonal del endo--

metrio es suprimido. Las arterias espirales experimentan constricción y la parte del endometrio que irrigan se vuelve isquémica. A esta parte se le llama estrato funcional del endometrio, para distinguirla del estrato basal, mas profundo, irrigado por las arterias basales rectas. El tejido dañado probablemente libera un anticoagulante. Las arteriolas espirales se dilatan una por una y sus paredes necróticas se rompen produciendo hemorragia, desprendimiento y flujo menstrual. El sangrado termina cuando las arteriolas espirales experimentan constricción y un nuevo endometrio se genera a partir de las capas basales.

Desde el punto de vista de la función endometrial, la fase proliferativa representa la restauración del epitelio de la menstruación precedente, y la fase secretora, la preparación del útero para la implantación del óvulo fecundado. Cuando falta la fecundación, el endometrio se desprende y se inicia un nuevo ciclo.

La mucosa del cuello uterino no experimenta descamación cíclica, pero hay cambios reguladores en el moco cervical. Los estrógenos hacen al moco mas fluido y alcalino, cambio que promueve el transporte y la sobrevivencia de los espermatozoides. La progesterona lo vuelve mas viscoso, tenaz y celular. El moco mas fluido es el del tiempo de la ovulación, y si se toma una muestra y deja secar sobre un portaobjeto, da una configuración arborescente, en forma de helecho. Después de la ovulación y durante el embarazo, se torna viscoso y no toma la configuración de helecho.

Efectos de la hormona ovárica.

Efectos del Estrógeno. Los estrógenos son las hormonas sexuales femeninas fundamentales; generalmente producen los siguientes efectos.

- el desarrollo de las características sexuales femeninas en la pubertad.
- un aumento en la tasa de proliferación de los epitelios del sistema reproductivo, incluso la regeneración y crecimiento del endometrio en la primera mitad del ciclo.
- estimulación de la producción de un moco cervical acuoso fácilmente penetrable que facilita el paso del espermatozoide en el momento de la ovulación.
- hipertrofia y aumento de la motilidad en el músculo liso del tracto genital.
- aproximación de la fimbria de los conductos uterinos al folículo ovulante, ayudandoles a recibir el óvulo.
- modificación de los electrolitos, de proteínas y del metabolismo de la grasa.
- influencia sobre su tasa de producción por su acción sobre los centros hipotalámicos.

Efectos de la Progesterona. La progesterona solo se produce en cantidades insignificantes en determinados momentos del ciclo reproductivo; principalmente en el cuerpo lúteo después de la ovulación, así como en el-

embarazo, donde es además secretado por la placenta que actúa mas tarde, -
pues al principio del embarazo la mayor parte proviene del cuerpo lúteo. -
Algunas de las acciones de la progesterona, principalmente las destinadas-
a preparar el tracto genital para el embarazo, son:

- la producción de un endometrio secretor que crece bajo la influencia del estrógeno.
- la producción de un moco cervical impenetrable, viscoso y grueso que impida la penetración del espermatozoide y probablemente la invasión de bacterias.
- modificación de varias reacciones celulares o secretoras inducidas por el estrógeno con lo cual contribuye a mantener el embarazo.
- un leve aumento en la temperatura del cuerpo.
- influye sobre el mecanismo hipotalamo-pituitario como parte del sistema de retroalimentación.
- efectos sobre el metabolismo de las proteínas y de los carbohi--
dratos.

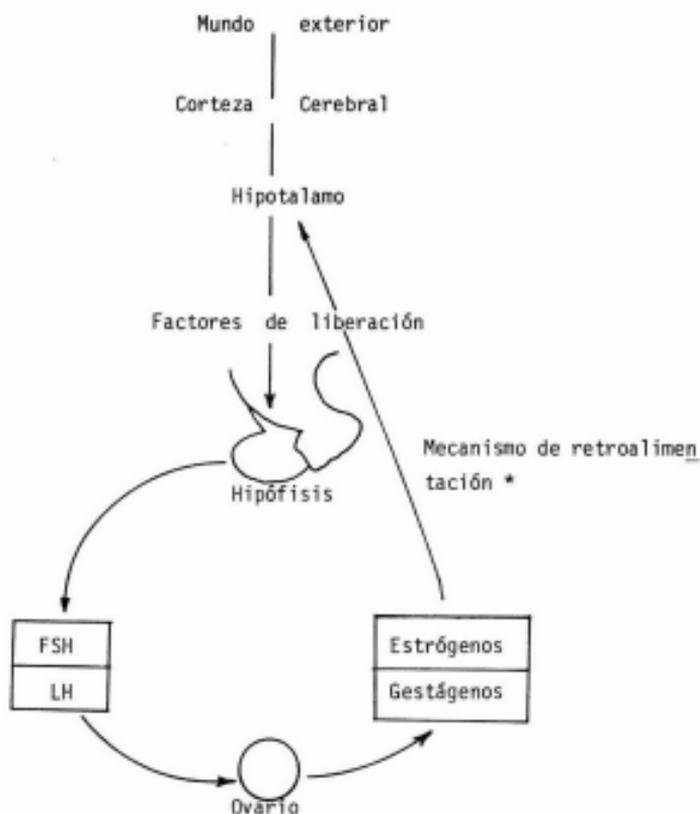
T A B L A # 1

MECANISMOS REGULADORES DE LAS FUNCIONES
REPRODUCTORAS FEMENINAS

Localización	Función	
Estructuras extra hipotalámicas	Las vías de información al hipotálamo se ignoran	
	↓	↓
Hipotálamo	Formación de Factor de liberación Hormona Folículo Estimulante. La información va a la hipófisis por la secreción vertida en el sistema de vasos portales hipofisarios.	Formación de Factor de liberación Hormona Luteinizante. La información va a la hipófisis por la secreción vertida en el sistema portal hipofisario.
	↓	↓
Hipófisis	Formación de Hormona Folículo Estimulante. La información va a los ovarios por la secreción vertida en la sangre de la circulación general.	Formación de Hormona Luteinizante. La información va a los ovarios por la secreción vertida en la sangre de la circulación general.
	↓	↓
Ovarios	Inducción de la maduración del folículo. Formación de estrógenos. Acción sobre los órganos efectores e información llevada al hipotálamo por la secreción vertida en la sangre de la circulación general.	Inducción de la ovulación. Formación de gestágenos. Acción sobre los órganos efectores e información llevada al hipotálamo por la secreción vertida en la sangre de la circulación general.

ESQUEMA SIMPLIFICADO DEL SISTEMA HIPOTALAMO-HIPOFISIS
OVARIO

Este esquema se explica con la tabla # 1



* Cuando disminuyen los niveles de Estrógenos y Gestágenos, informan al hipotálamo

Para que se liberen los factores de liberación y se inicie otra vez el ciclo⁷. Pero cuando los niveles de Estrógenos y Gestágenos están au

mentados como consecuencia de la terapia anovulatoria, el mecanismo de retroalimentación se suspende, impidiendo el inicio de un nuevo ciclo.

Resumen de los efectos de los anticonceptivos esteroidales.

La evidencia reciente ^{8,9} sugiere, que el uso de anticonceptivos orales combinados, hace descender de manera extraordinaria, los niveles de las hormonas Foliculo estimulante y Luteinizante.

Y al mismo tiempo nos indica ^{10,11} que el estrógeno y el progestógeno actúan sobre el hipotálamo, inhibiendo de esta manera la iniciación de un nuevo ciclo ovulatorio, al no existir producción de las hormonas Foliculo estimulante y Luteinizante.

Efecto sobre el moco cervical. Los estrógenos sintéticos ^{12,13} aumentan la producción de moco cervical y lo hacen mas fluido; estos cambios facilitan la supervivencia y movimiento del espermatozoide. Contrariamente los progestágenos inducen la formación de moco escaso y viscoso - que impide la penetración y motilidad del espermatozoide. Los preparados de acetoxiprogestágenos parecen actuar principalmente sobre el moco cervical. Los progestágenos derivados de los esteroides 19-nor actúan principalmente sobre la función ovárica, pero también ejercen una acción variable sobre el moco cervical y el endometrio.

Efecto sobre el endometrio. Los estrógenos sintéticos ^{12,13} son capaces de inducir crecimiento en el endometrio, pero si se administran -- sin un progestágeno, usualmente no pueden mantener el crecimiento del endo

metrio por tanto tiempo como 21 días. El sangrado que ocurre al final de una serie de estrógenos tiende a ser abundante e irregular.

Si se da un progestágeno con un estrógeno, el endometrio se torna mas estable y así se puede evitar la desintegración y sangrado durante 21 días o mas según la cantidad y potencia del progestágeno utilizado.

Cuando cesa la administración de estrógeno y progestageno, el en dometrio se desintegra y usualmente se desprende con menos pérdida de sangre que en el ciclo fisiológico; la pérdida de sangre tiende a ser menor - con los esteroides 19-nor y es normal, relativamente, con los compuestos - 17 alfa-acetoxi, especialmente cuando se usan en forma secuencial.

Efectos sobre el útero y las trompas. Hay poca información ^{12,13} respecto al efecto de los esteroides anticonceptivos sobre la musculatura del tracto reproductivo; es probable que alteren las normas de actividad - en el útero y las trompas y, en ésta forma impidan el transporte del esper matozoide y el paso del cigoto por las trompas a la cavidad uterina.

C A P I T U L O I I
ALGUNAS PROPIEDADES ENDOCRINAS DE LOS
ESTEROIDES ANOVULATORIOS

Es indispensable conocer ^{14,15,22} las funciones endócrinas de las sustancias que se emplean como anticonceptivos. La función endócrina de las sustancias anovulatorias es variada, pudiendo ser: progestogénica; Estrogénica; Androgénica y Anabólica.

Progestogénica. Se llama progestágenos ^{16,21} a las sustancias -- que poseen una actividad biológica semejante a la progesterona y que poseen una potencia mucho mayor cuando se administra por vfa oral. Las dos propiedades mas importantes que deben tener son:

1. Capacidad para inhibir la secreción de gonadotrofinas de la pituitaria.
2. Efecto progestacional sobre el endometrio.

Aquellas sustancias que en la experimentación demostraron poseer dichas propiedades, fueron empleados en la elaboración de los preparados anovulatorios. Cualquier definición significativa para identificar una -- sustancia realmente progestogénica, deberá estar basada en relación a aque

llos efectos biológicos que presenta la progesterona.

Sus características fundamentales son:

- a) Producción de desarrollo glandular adecuado del endometrio - en los animales de experimentación.
- b) Aumento de la concentración de la anhidrasa carbónica del en dometrio.
- c) Sostenimiento del embarazo en animales previamente castrados.
- d) Prevención del aborto.

Estrogénica. Se llama estrógenos ^{16,17,20} a las sustancias cuya actividad biológica, consiste en inhibir la ovulación. Los estrógenos pro ducen cambios en la citología vaginal y en el crecimiento del útero; para observar el efecto estrógeno se toma en cuenta el exudado vaginal para - observar la queratinización, y para el efecto metrotrófico se observa el - estímulo al crecimiento uterino.

Androgénica. Las pruebas usadas ¹⁸ en la valoración de las propiedades androgénicas han provocado muchas controversias.

Se ha visto del estudio experimental y clínico, que las propiedades androgénicas se encuentran relacionadas a la presencia del grupo CETO en el C_3 y que la cadena lateral en el C_{17} juega un papel primordial. - Por ejemplo, si la 19-noretisterona se metila en la posición 17alfa (metilestrenolona) o se etila en esta misma posición (noretandrolona), las pro-

propiedades androgénicas quedan claramente demostradas.

Drill ¹⁷ considera que para que una sustancia pueda llamarse "androgénica" deberá aumentar el peso de las vesículas seminales, y aumento de la glándula ventral de la próstata en las ratas castradas.

Suchwsky-Junkmann encontraron que las propiedades virilizantes de un esteroide no son siempre paralelas a su actividad androgénica. Y se ha demostrado que la actividad androgénica en el animal no tiene paralelo con los cambios clínicos observados, una vez administrados como anovulatorios por la vía oral, en la mujer. Para que una sustancia se denomine androgénica deberá llenar los siguientes requisitos:

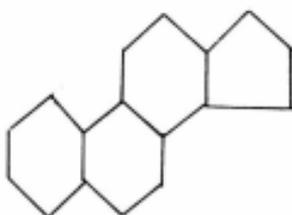
1. Aumento de la vesícula seminal. (mas allá de la respuesta que se obtiene con el estrógeno usado como patrón).
2. Aumento de peso de la próstata ventral (mas allá del peso -- que se presenta en el animal castrado).

Anabólicas. En la valoración de las propiedades anabólicas ^{17,18} se ha tomado como base el indicio de la presencia de aumento en el peso -- del músculo elevador del ano en la rata castrada. Oerbeek-De Visser y Saunders-Col ¹⁹; han estudiado ampliamente las propiedades anabólicas de los esteroides y aseguraron que se encuentran íntimamente relacionadas con la cadena lateral y la presencia de la doble ligadura entre los C₄-C₅. Las propiedades anabólicas también se encuentran aumentadas por la presencia de un grupo metilo o etilo en la posición 17alfa.

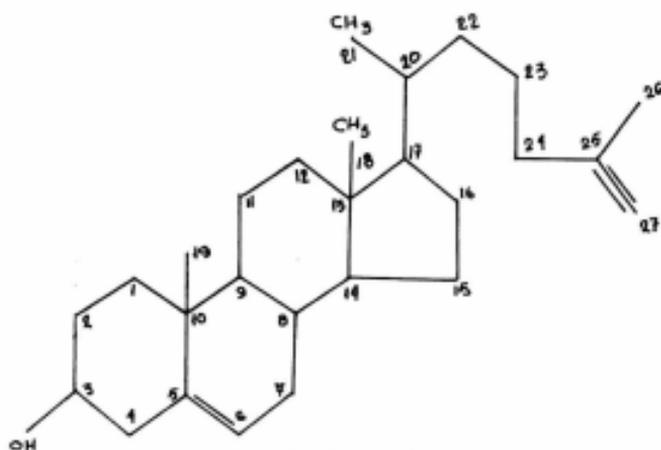
C A P I T U L O I I I

ESTRUCTURA QUIMICA Y ALGUNOS REQUERI- MIENTOS ESTRUCTURALES DE LOS ESTEROI-- DES ANOVULATORIOS.

Las sustancias empleadas en la terapia anovulatoria, ²⁴ tienen una estructura básica común, que comparten con las hormonas esteroideas naturales; Colesterol, ácidos biliares, ergosterol y la vitamina D: es el núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno.



Pequeñas diferencias químicas entre los grupos unidos a los diferentes átomos de carbono de este anillo básico, así como los cambios en la cadena lateral al C-17, producen cambios fisiológicos distintos; en vista de ello la numeración de los átomos de carbono es de gran importancia y la designación convencional para representarla es:



La nomenclatura actual se basa en el acuerdo adoptado en 1950 - aprobado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (I.U.P.A.C.)

El núcleo es bastante plano, representándose convencionalmente como tal.

Se puede observar la presencia de 6 carbonos asimétricos y si el C-17 está substituido, son 7.

Los hidrógenos de los átomos de carbono pueden presentarse en - dos posiciones diferentes y con ello cambian la configuración del esqueleto.

Aquellos que se encuentran sobre el plano ecuatorial, se llaman "beta" y se representan por una línea continua.

Los que salen del plano, son axiales y se les denomina "alfa"re presentándose por una línea punteada.

Todos los esteroides usados para la anticoncepción son sintéticos, su estructura es afín a la de las sustancias naturales, pero se modifican en varias formas para que sean activos en dosis bajas por vía oral. Estas modificaciones también afectan su acción sobre el tracto reproductivo y el metabolismo. Se han realizado muchas investigaciones para encontrar esteroides que sean potentes por vía oral, conservando el deseado --- efecto sobre el sistema reproductivo.

Estrógenos

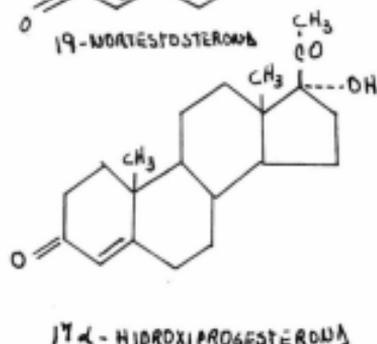
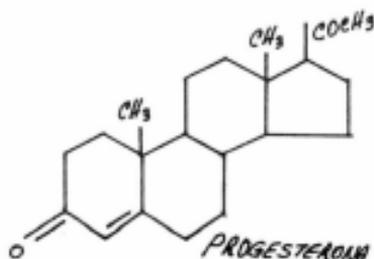
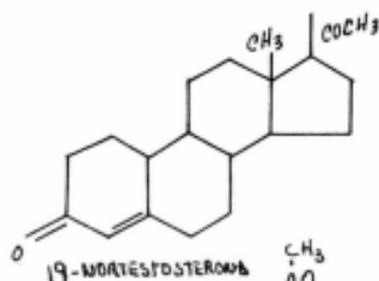
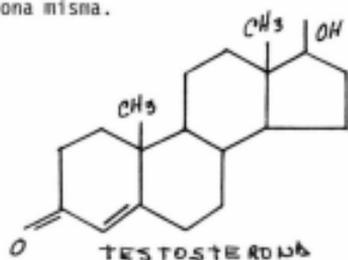
Un gran número de sustancias químicas²⁰ tienen actividades estrogénicas, incluyendo estrógenos esteroidales, estrógenos sintéticos no esteroidales como el dietilestilbestrol (ver pág. 22, y algunos fenoles.

El etiniléstradiol (ver pág. 22), esteroide sintético usado frecuentemente para anticoncepción oral, difiere del estradiol natural en que tiene un grupo etinil agregado al átomo de carbono 17. Esta modificación prolonga la vida de la molécula en el cuerpo y potencializa selectivamente ciertos efectos estrogénicos; por consiguiente, una dosis de 50 g por vía oral es activa de 24 a 36 horas. Uno solo de los demás estrógenos -- sintéticos se usa comúnmente en la anticoncepción esteroidea y es el mestranol (ver pág. 23, que difiere del etinilestradiol (ver pág. 22) en un solo aspecto; el grupo hidroxilo de la posición 3 está metilado. Este estrogénico sintético también tiene acción prolongada cuando se toma por vía oral, pero es menos potente que el etinilestradiol.

El etinilestradiol y el mestranol (ver págs. 22 y 23) se parecen cualitativamente a los estrógenos naturales en sus acciones sobre el tracto reproductivo y el hipotálamo; también causan alteraciones en el metabolismo de lípidos y la coagulación de la sangre que tienen muchas similitudes con los cambios encontrados en asociación con altos niveles de hormona durante el embarazo. No hay evidencia de que estos dos compuestos tengan la desventaja del componente estrogénico en los anticonceptivos orales.

Progestágenos

Las sustancias como la progesterona sintética ²¹ o progestógenos, están relacionados en su estructura a cuatro compuestos madre: La testosterona, 19-nortestosterona, 17 alfa hidroxiprogesterona y la progesterona misma.



Esteroides 19-nor. Los primeros progestágenos ¹⁹ y todavía los más usados en los anticonceptivos orales, son los derivados de la 19-nortestosterona, como el noretinodrel (ver pág.29), y su isómero, noretisterona (ver pág. 30); también ha tenido éxito el linestrenol (ver pág.28) - en el que no hay sustituto a la posición 3 de la molécula de nortestosterona, el diacetato de etinodiol (ver pág. 27) en el cual la molécula tiene un grupo acetato en las posiciones 3 y 17, el norgestrel (ver pág. 29) en el que el grupo 18 metilo es reemplazado por un grupo 18 etilo.

La acción de los esteroides 19-nor dura por lo menos de 24 a 36 horas cuando se toman por vía oral.

17alfa-hidroxiprogestágenos. La 17-alfa-hidroxiprogesterona es un esteroide que se produce naturalmente, siendo un intermedio en la biosíntesis de los esteroides adrenales, ováricos y testiculares; cuando se administra por vía oral no tiene acción anticonceptiva, en realidad no -- tiene ningún efecto fisiológico que se pueda descubrir. Cuando se esterifica el grupo 17 alfa-hidroxil, se imita la acción de la progesterona al impedir la concepción; este compuesto sintético se puede administrar por vía oral. Las modificaciones adicionales, como el agregado de uniones dobles o sustitutos en la posición 6, realzan su efecto anticonceptivo.

Otros progestágenos. Otro esteroide progestacional activo oralmente, que se usa comercialmente en preparaciones combinadas y secuenciales, es la dimetisterona (ver pág 28). Esta sustancia, como las del grupo 19nor, tiene más relación con la testosterona que con la progesterona y en sus efectos se parece al grupo de 19-nortestosterona.

Se han descubierto progestágenos, como el acetato de medroxípro-gesterona, que tiene efectos prolongados cuando se dan inyectables; puede inhibir la ovulación por tres meses como máximo cuando se inyectan 300 mg, o casi un año con una sola dosis de 1,000 mg.

Algunas sustancias empleadas actualmente en la terapia anovula-toria.

Progestágenos	Estrógenos
1. Acetato de Clomadinona	1. Dietilestilbestrol
2. Acetato de Medroxiprogesterona	2. Etinilestradiol
3. Acetato de megestrol	3. Mestilbol
4. Acetato de noretisterona	4. Mestranol
5. Acetofénido de dihidroxiprogesterona	5. Quínestrol
6. Diacetato de etinodiol	6. Quínestradiol
7. Dimetisterona	
8. Linestrenol	
9. Norgestrel	
10. Noretinodrel	
11. Noretisterona	

Estrógenos

1. Dietilestilbestrol

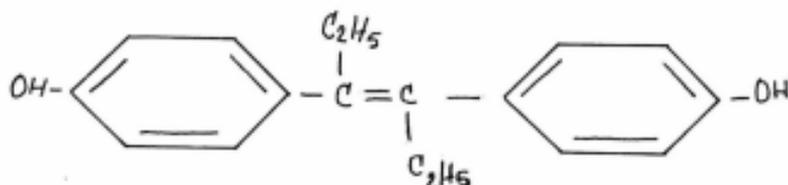
$C_{18} H_{20} O_2$ C 80.56% H 7.51% O 11.92% P.M. 268.34

Nombres trivial y sistemático:

4, 4-dihidroxi-alfa, beta-dietilestilbeno.

3, 4-bis (p-hidroxifenil)-3-hexene

Estrobene; Estilboestrol; Stibestrol; Estrobene; Domestrel.



Estrógeno cristalino que se prescribe sobre la base del peso, según las necesidades individuales. P.F. 169-172°. Insoluble en agua, soluble en alcohol, éter, cloroformo.

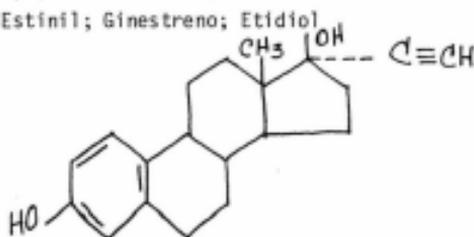
2. Etinilestradiol

$C_{20} H_{24} O_2$ C 81.04% H 8.16% O 10.8% P.M. 296.39

Nombres trivial y sistemático:

17 alfa-etinil-1,3,5,(10)-estratrieno-3, 17 beta-diol.

17-etinilestradiol; Estinil; Ginestreno; Etidol



P.F. 141-146°.

3. Mestibol



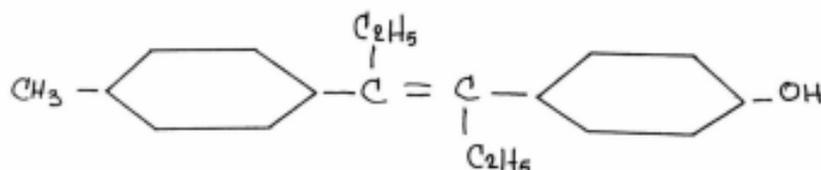
C 80.81% H 7.85% O 11.33% P.M. 282.37

Nombres triviales y sistemáticos.

3-p-hidroxilfenil-4-p-metoxilfenil-3-hexeno.

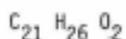
Alfa, alfa-dietil-4-metoxi-4-estilbeno.

Monestrol; el monometil éter del dietilestilbestrol.



Generalmente mas soluble que el dimetil éter de dietilestilbestrol, prácticamente insoluble en agua; soluble en alcohol, acetona y éter.

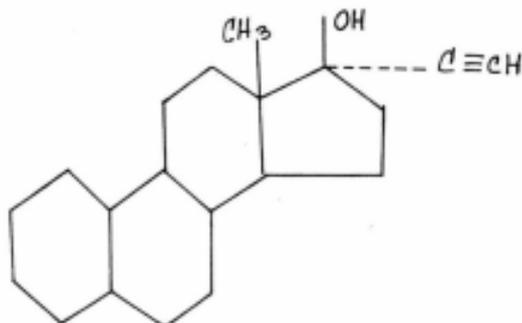
4. Mestranol



C 81.25% H 8.44% O 10.3% P.M. 310.42

3-metoxi-19-nor-17 alfa-pregna-1,3,5(10)-trien-20-in-17-ol.

17 alfa-etinil estradiol 3-metil éter.



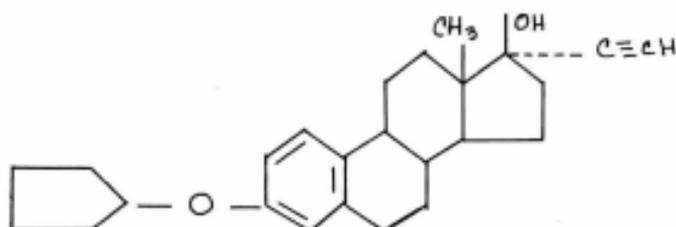
5. Quinestrol

$C_{25}H_{32}O_2$ C 82.37% H 8.85% O 8.78% P.M. 364.51

Nombres trivial y sistemático:

3-(ciclopentiloxi)-19nor-17alfa-pregna-1, 3,5,(10)-trien-20-in-17ol.

17alfa-etinilestradiol 3-cíclopentil éter.



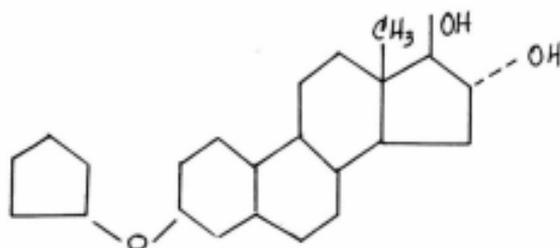
6. Quinestradiol

$C_{23}H_{32}O_3$ C 77.49% H 9.05% O 13.46% P.M. 356.49

Nombres trivial y sistemático:

3-(ciclopentiloxi) estra-1,3,5(10)-trien-16alfa, 17beta-diol.

Quinestradiol, Estriol 3-cíclopentil éter; Pentovis.



C-istales con P.F. 98-100°

Progestágenos

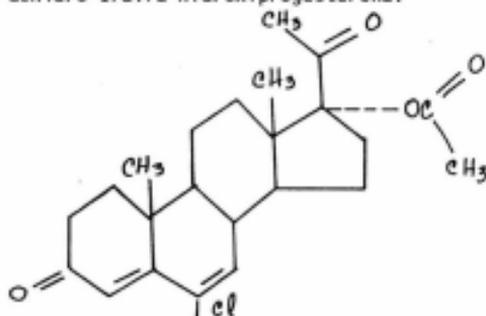
1. Acetato de Clormadinona

$C_{23} H_{29} O_4 Cl$ P.M. 404.94

Nombres trivial y sistemático:

6-dehidro-6-cloro-17alfa-acetoxiprogesterona

Acetato de 6-cloro-6-dehidro-17alfa-hidroxiprogesterona.



Cristales con P.F. 212-214°.

2. Acetato de Medroxiprogesterona

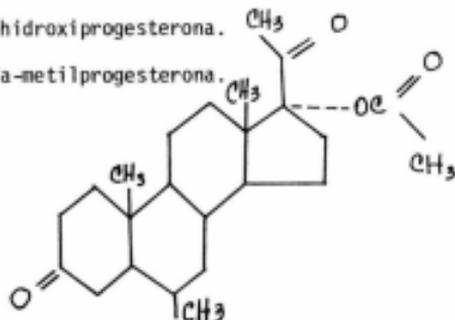
$C_{24} H_{34} O_4$ P.M. 418.50

Nombres trivial y sistemático:

Acetato de 17 alfa-hidroxi-pregn-4-en-3, 20-diona.

6-alfa-metil-17 alfa-hidroxiprogesterona.

17 alfa-acetoxi-6-alfa-metilprogesterona.



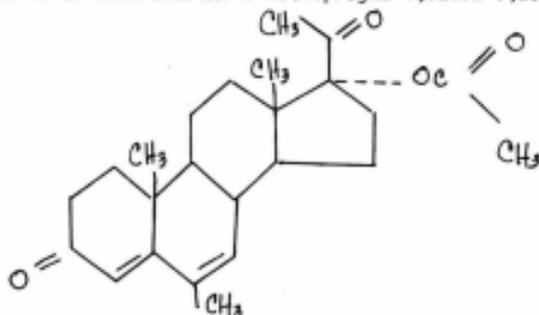
3. Acetato de Megestrol

$C_{24} H_{32} O_4$ C 74.97% H 8.39% O 16.65% P.M. 384.50

Nombres trivial y sistemático:

17alfa-acetil-6-dehidro, 6-metil-progesterona.

Acetato de 17 alfa-hidroxi-6-metilpregna-4,6dien-3,20-diona.



4. Acetato de noretisterona

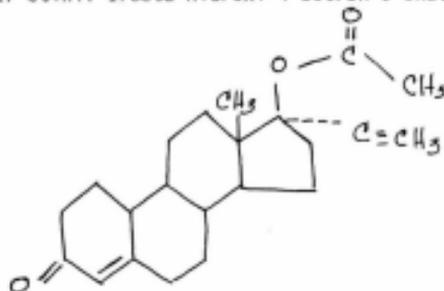
$C_{22} H_{28} O_3$ P.M. 298.41%

Nombres trivial y sistemático:

Acetato de 17alfa-etinil-19-noretisterona.

Acetato de 17alfa-etinil-19-noretindrona

Acetato de 17-etinil-17beta-hidroxi-4-estren-3-ona.



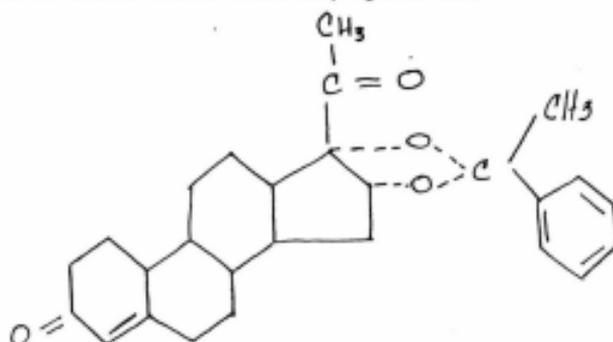
Cristales con punto de fusión 161-162°

5. Acetofénido de dihidroxiprogesterona.



Nombres trivial y sistenático:

Acetofénido de 16alfa-17alfa-dihidroxiprogesterona.



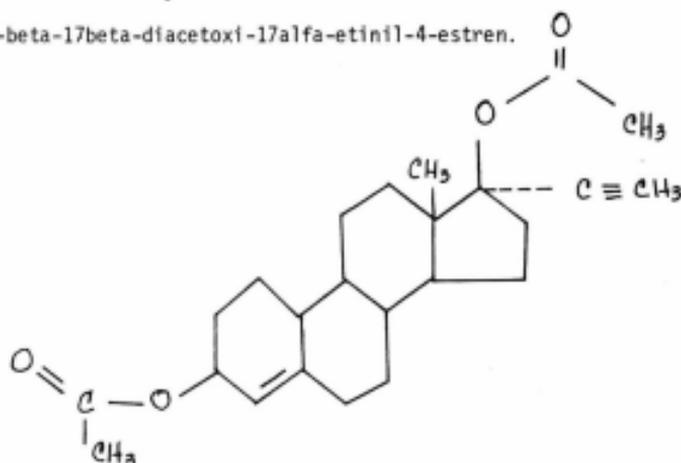
6. Diacetato de etinodiol



P.M. 384.45

Nombres trivial y sistenático:

3-beta-17beta-diacetoxi-17alfa-etinil-4-estren.



Cristales con P.F. 126-127°

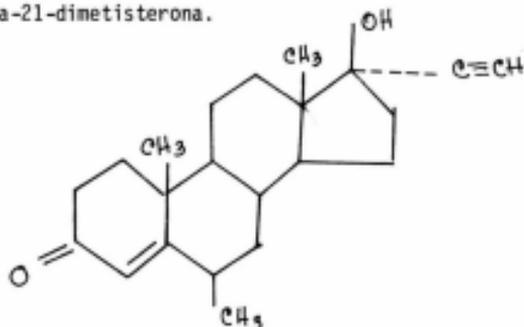
7. Dimetisterona

$C_{23} H_{32} O_2$ C 81.13% H 9.47% O 9.40% P.M. 340.49

Nombres trivial y sistemático:

6-metil-17 (1-propinil)-testosterona.

6alfa-21-dimetisterona.



8. Linestrenol

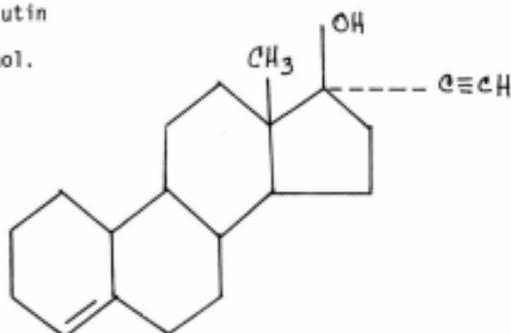
$C_{20} H_{28} O$ C 84.45% H 9.92% O 5.63% P.M. 284.42

Nombres trivial y sistemático:

17alfa-etinilestren-4-en-17beta-ol.

3-desoxinorlutin

Etinilestrenol.



P.F. 158-160°.

9. Norgestrel

$C_{21} H_{28} O_2$

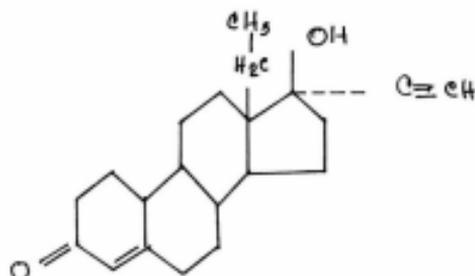
P.M. 312.46

Nombres trivial y sistemático:

13-etil-17-hidroxi-18, 19-dinor-17 alfa-pregnen-4-20-in-3-ona.

13-etil-17alfa-etinil-17-hidroxi-pregnen-4-3-ona.

13beta-etinil-17alfa-etinil-17hidroxigon-4-en-3-ona.



10. Noretinodrel

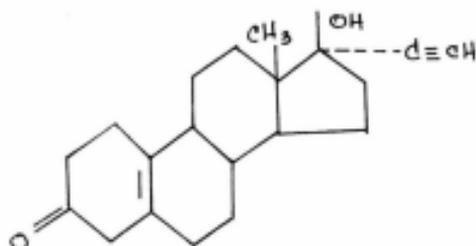
$C_{20} H_{26} O_2$

C 80.49% H 8.78% O 10.72% P.M. 298.41

Nombres trivial y sistemático:

17alfa-etinil-17beta-hidroxi-5 (10)-estren-3-ona.

17-hidroxi-19nor-17alfa-pregnen-5(10)-20-in-3-ona.



Cristales con P.F. 169-170°.

11. Noretisterona

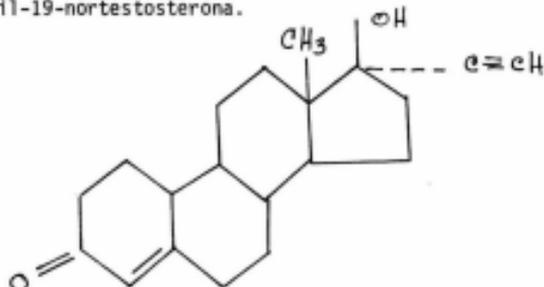
$C_{20} H_{26} O_6$ C 80.49% H 8.78% O 10.72% P.M. 298.41

Nombres trivial y sistemático:

19-nor-17alfa-etinilttestosterona.

17-hidroxi-19-nor-17alfa-pregnen-4-20-in-3-ona.

17alfa-etinil-19-nortestosterona.

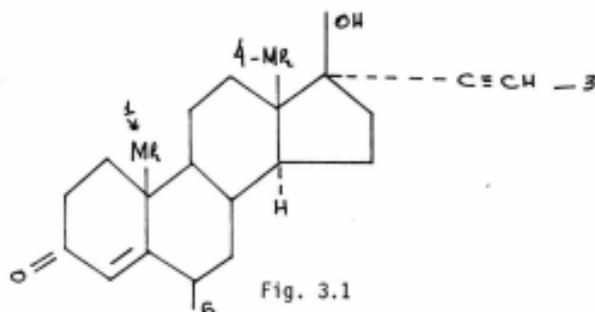


Cristales con P.F. 203-204°.

Algunos requerimientos estructurales para la actividad de anovulatorios orales.

Tipos de testosterona derivadas de etisterona.

Las modificaciones estructurales de la etisterona en 6 centros-que aumentan la potencialidad progestacional, se muestran en la figura 3.1



Los componentes estructurales necesarios para la actividad progestacional son, el grupo 17 hidroxilo y la doble ligadura en el anillo A.

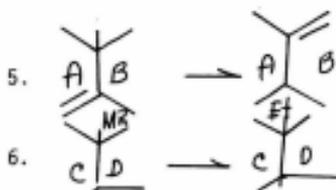
En la tabla 3.1 se muestran las 6 modificaciones estructurales de la etisterona que provocan un aumento en la potencia anovulatoria oral.

Tabla 3.1

Modificaciones estructurales de la etisterona que provocan un aumento en la potencia de los anovulatorios

	MODIFICACION ESTRUCTURAL	NOMBRE COMÚN DEL PRODUCTO
1.		noretisterona
2.		noretinodrel
3.	$C-17 - C \equiv CH - C_{13} - C \equiv C - Me$	dimetisterona
4.		dimetisterona

continúa tabla 3.1



Tipos de progesterona

Las modificaciones estructurales de la progesterona en uno de los 6 centros, mostrados en la figura 3.2

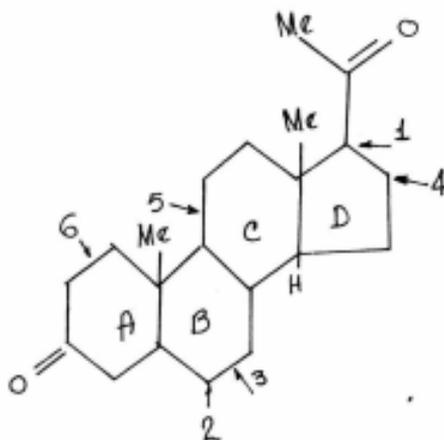


Fig. 3.2

Le confieren un incremento en la potencialidad a los anovulatorios orales.

Algunos de los derivados importantes, obtenidos por dicha modificación, corrientemente usados en los anovulatorios, -según Petrow, se muestran en la tabla 3.2.

Tabla 3.2

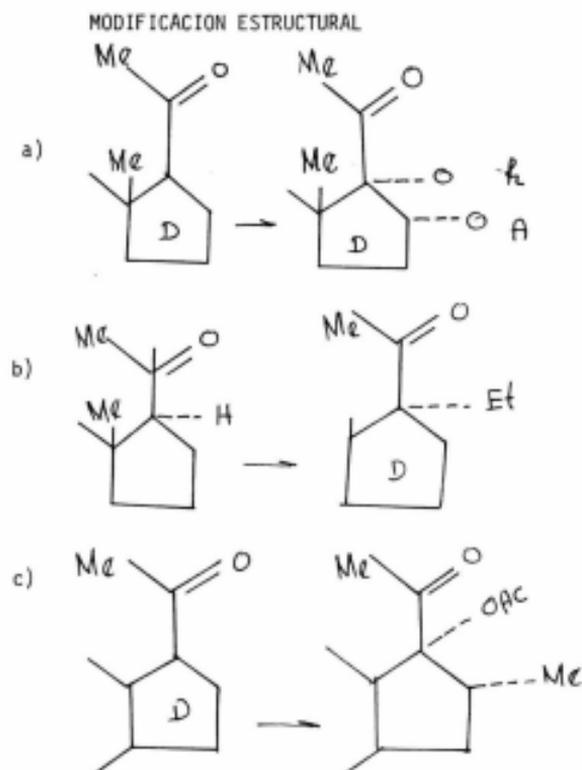
Modificaciones estructurales de la progesterona que inducen a la actividad anovulatoria oral

	MODIFICACION ESTRUCTURAL	NOMBRE COMUN DEL PRODUCTO
a).-		acetato de medroxiprogesterona
b).-		acetato de clomadinona
d).-		acetato de megesterol
e).-		
f).-		

Otras modificaciones que producen aumento progestacional y potencia anovulatoria, -según Petrow-, se muestran en la tabla 3.3

Tabla # 3.3

Modificaciones estructurales de la progesterona que le confiere potencia anovulatoria oral



C A P I T U L O I V

Lista de pruebas de laboratorio, de valores alterados por los anticonceptivos orales, reportada por el Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Miami y por el laboratorio de Patología Clínica del Jackson Memorial Hospital, de acuerdo con los siguientes criterios y comentarios:

1. Las pruebas en listadas son aquellas afectadas en grado estadístico significativo, y el grado de cambio está clasificado de acuerdo a los siguientes criterios:

- a) LIGERO de 5 a 10% de aumentado o disminuido en relación al valor normal.
- b) MODERADO de 10 a 20% de aumentado o disminuido en relación al valor normal.
- c) MARCADO de mas del 20% sobre el valor normal.

2. En algunos casos la decisión a la significancia del cambio y el grado cambio, es variable según la fuente. Esto ocurre las mas de las veces cuando, en opinión de los autores del trabajo, las conclusiones no son sostenidas por los datos y las interpretaciones de éstos en obser-

vación a la práctica corrientemente aceptada en el laboratorio y a un análisis estadístico prudente.

3. Reconocen que las observaciones al grado de cambio, deben ser pensadas en última instancia en cierta forma arbitraria. Estos parámetros son guías necesarias para la interpretación personal de los datos.

4. En la revisión de la literatura se hacen aparentes otros -- tres factores que influyen sobre las pruebas de laboratorio:

- a) El tipo de anticonceptivo oral empleado
- b) La dosis empleada
- c) La duración de la terapia

La información pertinente está dada en la columna de observaciones.

5. Para que la bibliografía no sea muy extensa, no se citan todas las referencias; las referencias que aparecen son representativas de los datos presentados.

T A B L A # 5.1

EFFECTO DE LOS ANOVULATORIOS ORALES EN LOS
RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Determinación	Efecto ligero	significativo		Observaciones	Referencias
		moderado	marcado		
1. Albúmina		disminuido			49,74
2. Aldosterona (sangre)	aumentado	aumentado			64,120
3. Aldosterona (orina)		aumentado			21,76
4. Fosfatasa Alcalina (suero)	disminuido	aumentado			51,55,62,75,90.
5. Antitripsina Alfa 1 (suero)		aumentado			30,64,74.
6. Globulina Alfa 1 (suero)		aumentado			55.
7. Globulina Alfa 2 (suero)			aumentado		21,55.
8. Angiotensina I y II (suero)			aumentado		21, 79
9. Angiotensinógeno (suero)		aumentado	aumentado		2,9,61,64,76 94,120.
10. Anticuerpos Anti- nucleares		positiva			23.
11. Antitrombina III (suero)			disminuido		10,21,81,118, 129.
12. Acido Ascórbico (plasma)		disminuido			59,91
13. Acido Ascórbico (en Leucocitos)		disminuido		Sin incluir el ác. Ascórbico - suplementario.	73.
14. Bilirrubina (suero)		aumentado		Disminuida en- excreción hepá- tica. Persis- tente en hiper- bilirrubinemia acentuada.	13,14,44 55,90.
15. Retención de Sulfo- bromosulfataleína (suero)		aumentado		Relacionados - mecanismos de- transferencia- hepática.	48,60,63

16. Yodo extraído con butanol (suero)		aumentado	Resultado del incremento de la globulina que transporta la tiroxina	2.
17. Calcio (suero)		disminuido		128
18. Calcio (orina)		disminuido		128
19. Cefalina prueba de floculación (suero)			aumentada	75
20. Ceruloplasmina (suero)			aumentado	55, 64, 74.
21. Colesterol (suero)		aumentado	aumentado	Respuesta variable a diferentes preparaciones; disminuida cuando la terapia es discontinua; no cambia en algunos reportes.
				5, 13, 21, 24, 35, 54, 111, 125, 126.
22. Factor II de Coagulación (plasma)			aumentada	Generalmente no cambia
				66,73
23. Factor VII de la coagulación (plasma)			aumentado	Efecto estrógeno
				78,85,86, 101
24. Factor VIII de la coagulación (plasma)			aumentada	Rarasente afectados; cambios no significativos estadísticamente.
				42
25. Factor IX de la coagulación (plasma)			aumentada	Generalmente no cambia.
				34, 78, 85, 86.
26. Factor X de la coagulación (plasma)			aumentada	Generalmente no cambia
				72
27. Factor XII de la coagulación (plasma)			aumentada	Generalmente no cambia
				72
28. Cobre (suero)			aumentado	La síntesis de Ceruloplasmina está aumentada; intensificada por colestasis.
				43,55,96, 116.

29. Coproporfirina (en heces y orina)		aumentada		26, 38, 92
30. Cortisol (sangre y orina)	aumentado		Los estrógenos provocan disminución en el cortisol expulso; no hay aumento de proteína transportadora de Cortisol.	8, 21, 67, 77, 101, 123.
31. Complemento-reactivoproteína (suero)	disminuida aumentada		Por progestógenos Por estrógenos	114 101, 22, 72, 22, 79
32. Criofibrinógeno (plasma)	aumentado			22, 79
33. Cuenta de eritrocitos (sangre)	disminuido		Proporcional y ligero decremento en hemoglobina y en el conteo de glóbulos rojos.	31
34. Estradiol de excreción (orina)	disminuido			59
35. Estríol de excreción (orina)	disminuido			65
36. Estrógenos totales (orina)		aumentados		21
37. Etiocolanona de excreción (orina)	disminuido			19
38. Euglobulina, lisis (plasma)	aumentada	aumentada	Hay lisis en -- sangre completa; otros parámetros como fibrinólisis que también están aumentados	16, 46, 81
39. Fibrinógeno (plasma)	aumentado		Solamente con -- estrógenos; usualmente normal.	6, 4, 86
40. Formiminoglutámico, ácido de excreción después de histidina (orina)	aumentado			99, 100

41. Folato (suero)		disminuido	Cuando la terapia es prolongada puede causar anemia megaloblástica y pobre absorción de folato poliglutámico.	53, 99, 100, 112, 113, 117, 121, 122.
42. Hormona folículo estimulante (orina)		disminuido	En terapias prolongadas.	110
43. Tolerancia a la glucosa (sangre)	disminuida	disminuida	Varía según el fármaco usado; en sangre de pacientes en ayunas, la glucosa generalmente no está elevada, - excepto en pacientes prediabéticos. Con Prednisona la tolerancia a la glucosa es mas anormal con mestranol solamente; marcado efecto en sujetos prediabéticos; tiende a regresar al valor normal durante la terapia prolongada.	18, 21, 28, 36, 44, 52, 57, 80, 82, 87, 102, 103, 107, 108, 109, 115, 124.
44. Gonadotropinas (orina)		disminuida		65
45. Hormona del crecimiento		aumentada	Durante el 1er. año.	2, 108
46. Haptoglobina (suero)	disminuida			64, 97
47. Hematocrito (sangre)		aumentada	Efecto progestogénico.	116
48. Inmunoglobulina A (suero)	aumentada			30, 64
49. Inmunoglobulina G (suero)	aumentada			22
50. Inmunoglobulina M (suero)	aumentada			22, 30, 74
51. Insulina (suero)		aumentada	No aumenta el nivel antes del pretratamiento en pacientes diabéticos declarados.	45, 102, 104, 106, 107

52. Hierro (suero)	aumentado		21,55,116
53. Hierro-proteína, capacidad de unión (suero)		aumentada	16
54. Corticosteroides de excreción (orina)	disminuida		Incremento moderado en algunos casos. 19, 41, 50,67,77.
55. Lactatos (sangre)	aumentado		29, 72
56. Lupus Eritematoso, preparación de células (sangre)	positivo		Puede agravar la persistencia de Lupus específico. 15,23,111
57. Cuenta de Leucocitos (sangre)	aumentado		En niños hemofílicos. 58
58. Hormona Luteinizante (sangre y orina)		disminuida	Efecto adicional con combinación tipo pflora. 40, 110
59. Alfa Lipoproteína (suero)	aumentado	aumentado	21
60. Beta Lipoproteína (suero)		aumentada	21
61. Prebeta Lipoproteína	aumentada		54, 72
62. Lipoproteínas totales (suero)		aumentadas	32
63. Linfocitos, transformación (fitohemaglutininas)		disminuida	32
64. Magnesio (suero y orina)	disminuida		39
65. Nucleotidasa [5-nucleotidasa] en suero.	aumentado		Relacionado a colestasis. 6
66. 17-corticosteroides de excreción (orina)	disminuida		19, 77
67. Tromboplastina, tiempo parcial (plasma)	aumentado		Usualmente los cambios no son significativos. 85
68. PBI (proteína-1) en suero	aumentada		Ocasionalmente el incremento es marcado. 48,50,67, 116
69. Fosfolípidos totales (suero)		aumentado	21
70. Volumen plasmático	aumentado		119
71. Plasmina (plasma)	aumentado		12
72. Plasminógeno (plasma)	aumentado		64, 66
73. Adhesividad de plaquetas (sangre)	aumentada		34
74. Plaquetas, agregación (adenosín difosfato) en sangre	aumentado		En combinación de estrógenos y progesterona. 83, 84

75. Plaquetas, cuenta (sangre)	aumentadas		2, 34
76. Porfobilinógeno - Excreción (orina)		aumentado	26, 38
77. Pregna ^{di} ol (orina)		disminuido	Pregna ^{meti} ol - también disminuye. 65,67,77.
78. Tiempo de Protrombina (plasma)	disminuido		Si hay colestasis 51
79. Tiempo de Protrombina (plasma)	aumentada		27, 85
80. Protoporfirina (heces)		aumentado	38
81. Piruvato (sangre)	aumentado		Aumenta nas después de la administración de glucosa. 21, 29,125
82. Resina (suero)		disminuida	La concentración en plasma disminuye pero la resina activada aumenta; grandes aumentos en sujetos hipertensos. 9,76,94 101,120
83. Eritrocitos, velocidad de sedimentación (sangre)	aumentado		66
84. Transaminasa, Glutámico oxalacético, - Aspartato amino transferasa (suero)	aumentado		Generalmente los cambios no son significativos. 62,63,90
85. Transaminasa Glutámico Pirúvica, Alanina Aminotransferasa.	aumentado		Generalmente los cambios no son significativos. 62,71,90
86. Sodio (suero)	aumentado		71
87. Testosterona (suero)	aumentado		64
88. Tetrahydrocortisona (orina)	disminuido		77
89. Tiroxina-Globulina (suero)	aumentado		2, 21
90. Tiroxina (suero)	aumentado		67,95,114
91. Lípidos totales (suero)		aumentado	47
92. Transferrina (suero)		aumentado	dato conflictivo. 64, 74

93. Triglicéridos (suero)	aumentado	aumentado	Mercado incremento en la -- preexistencia de Hipertrigliceridemia; <u>res</u> puesta varia-- bles a combi-- ciones.	5,13,35,45 54,70,105, 111,114, 124, 125, 126.
94. Triyodotironina	aumentado			21,48,95.
95. Urobilinógeno de excreción (orina)	disminuido	disminuido		51
96. Uroporfirina de excreción (orina)	aumentado			26, 92
97. Vitamina A (plasma)		aumentado		33
98. Vitamina B ₁₂ (suero)	disminuido		La capacidad - de unión de la vitamina B ₁₂ - aumenta	11,17,98, 121, 122.
99. Acido Xantúrico de excreción (orina)		aumentado	Otros metabo-- los del tripto-- fano aumentan, relacionados a la deficiencia de vitamina B ₁₂ .	1, 68, 98, 89, 93.
100. Zinc (suero)	disminuido			43

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Aly, H.E., Donald, E.A., and Simpson, M.H.W.: *Am. J. Clin. Nutr.* 24: - 297, 1971.
- 2.- *AMA Drug Evaluations*, Chicago, 1971, American Medical Association.
- 3.- Arias, I.M: Some effects of contraceptive steroids on hepatic function in normalwomen and in patients with acquired and inheritable defects - in hepatic excretory function, in Salhanick, H.A., Kipnis, D.M., and Vande Wiele, R.L., editors: *Metabolic effects of gonadal Hormones and-contraceptive Steroids*, New York, 1969. Plenum Press, Inc, pp. 30-39.
- 4.- Banck, S., and Marks, I. N.: *Postgrad. Med. J.* 46:576, 1970.
- 5.- Barton, G.M.G, Freeman, P.R., and Lawson, J.P.: *Obstet. Gynaecol. Br.-Commonw.* 77:551, 1970.
- 6.- Bass, G., and Soyka, E.: *Praxis* 61:1318, 1972.
- 7.- Beck, J.: Effects of gonadal hormones and contraceptive steroids on - glucose and insulin metabolism, in Salhanick, H. A., Kipnis, D.M., and VandeWiele, R.L., editors: *Metabolic effects of Gonadal Hormones and-Contraceptive Steroids*, New York, 1969, Plenum Press, Inc., pp. 97-125.
- 8.- Beck, R. P., Morcos, F., Fawcet, D., and Watanabe, M.: *Am. J. Obstet,-Gynecol.* 112:364, 1972.
- 9.- Beckerhoff, R., Luetscher, J.A., Wilkinson, R., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34:1067, 1972.
- 10.- Bergsjö, P., Fagerhol, M.K., and Abildgaard, U.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:938, 1972.
- 11.- Bianchine, J. E., Bonnländer, B., Macaraeg, P. V. J., Jr., et al.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29:1425, 1969.
- 12.- Bick, R. L., and Thomson, W. B.: *Obstet. Gynecol.* 39:213, 1972.
- 13.- Bieman, E.L.: Oral Contraceptives, Lipoproteins and lipid transport, in Salhanick, H.A. Kipnis, D.M., and VandeWiele. R.L., editors: *Metabolic effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids*, New -- York, 1969, Plenum Press, Inc., pp. 207-218.
- 14.- Billing, B. H. and Black, M.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179:403, 1971.
- 15.- Bole, G. G., Jr., Friedlaender, M. H., and Smith, C.K.; *Lancet* 1:323,- 1969.
- 16.- Brakman, P: Fibrinolysis in blod during pregnancy and hormone treat- -

ment, in Astrup, T., and Wrigh, I.S., editors: Blood Coagulation, --- Thrombosis, and Female Hormones, Baltimore, 1968 Waverly Press, pp. -- 27-32.

- 17.- Briggs, M., and Briggs, M.: Lancet 2:1037, 1972.
- 18.- Buchler, D., and Warren, J.C.: Am. J. Obstet. Gynecol. 95:479, 1966.
- 19.- Bulbrook, R.D., and Hayward, J. L.: Lancet 2:1033, 1969.
- 20.- Cain, M.D., Walters, W.A., and Catt, K. J.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 33:671, 1971.
- 21.- Carey, H. M.: Med. J. Aust. 2:1242, 1971.
- 22.- Chandra, R.K.: J. Reprod. Fertil. 28:463, 1972.
- 23.- Chapel, J. A., and Burns, R.E.; Am. J. Obstet. Gynecol., 110:366, 1971.
- 24.- Corredor, D. G., Mendelsohn, L.B., Sabelh, G., Sunder, J.H., and Danows ki, T.S.: Clin. Pharmacol. Ther. 11:188, 1970.
- 25.- Craft, I. L., and Wise, I.: Lancet 2:1138, 1969.
- 26.- Degos, R., Touraine, R., Kalis, B., et al.: Ann. Dermatol. Syphiligr., 96:5, 1969.
- 27.- Deykin, D.: N. Engl. J. Med. 283:801, 1970.
- 28.- Di Paola, G., Puchulu, F., Robin, M., Nicholson, R., and Marti, M.: Am. Obstet. Gynecol. 101:206, 1968.
- 29.- Doar, J. W. H., Wynn, V., and Cramp, D.G.: Studies of venous blood pyruvate and lactate levels during oral and intravenous glucose tolerance tests in women receiving oral contraceptives, in Salhanick, H. A.,- D.M., and VandeWiele, R.L., editors: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptives Steroids, New York, 1969. Plenum Press, Inc., pp. 178-192.
- 30.- Dotchev, D., Liappis, N., and Hungerland, H.: Clin. Chim. Acta 44:432, 1973.
- 31.- Fisch, I. R., and Freedman, S.H.; Clin. Pharmacol. Ther. 14:245, 1973.

- 32.- Fitzgerald, P. H., Pickering, A.F., and Ferguson, D.N.: Lancet 1:615,-
- 33.- Gal, I., Parkkison, C., and Craft, I.: Br. Med. J. 2:436, 1971.
- 34.- Genton, E.: Milbank Mem. Fund. Q. 50:24, 1972. (Suppl. 2).
- 35.- Gershberg, H.: J. Reprod. Med. 5:35, 1970.
- 36.- Gersberg, H., Javier, Z., and Hulse, M.: Diabetes 13:378, 1964.
- 37.- Gold, E.M., Carvajal, J., Rudnick, P.A., et al.: Insulin production in overt (maturity-onset) diabetes: Absence of hyperinsulinemia induced by contraceptive steroids, in Salhanick, H. A., Kipnis, D.M., and Vande--Wiele, R.L., editors.: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptives Steroids, New York, 1969 Plenum Press, Inc., pp. 144-156.
- 38.- Goldberg, A.: Porphyrins and porphyrins, in Goldberg, A., and Brain, - M. C., editors: Recent Advances in Haematology, Edinburgh, 1971, E. -- and S. Livingstone, Ltd., pp. 302-336.
- 39.- Goldsmith N., and Goldsmith, J.: Arch. Environ. Health 12:607, 1966.
- 40.- Goldzieher, J. W., Kleber, J. W., Moses, L. E., et al: Conception: 2: 225,1970.
- 41.- Goldzier, J. W., and Rice-Wray, E.: Oral Contraception: Mechanism And-Management, Springfield. Illinois, 1966, Charles C. Thomas, Publisher, pp. 93-101.
- 42.- Haller, J.: Contraception 1:233, 1970.
- 43.- Halsted, J.A., Hackley, B.M. and Smith, J.C., Jr.: Lancet 2:278, 1968.
- 44.- Hansten, P.D.: Drug Interactions, Philadelphia, 1971, Lea and Febiter, Publishers.
- 45.- Hazzard, W.R., Spiger, M.J., Bagdade, J.D., et al: N. Engl. J. Med. -- 280:471, 1969.
- 46.- Heldin, .AM.: Obstet. Gynecol. 37:225, 1971.
- 47.- Hillmer, T., Frerichs, H., Creutsfeldt, W., et al: Kohlenhydrat-und -- Fettstoff wechselveränderungen während der Behandlung mit einem Oviua-tions-hemmer (Eugynon), Verhandl 3 Kongress D. Deutschen Diabetesge- -sellschaft, Göttingen, 1968.

- 48.- Hollander, C.S., Garcia, A.M. Sturgis, S. N., et al.: N. Engl. J. Med. 269:501, 1963.
- 49.- Hanger, P. E., and Rosing, N.: Clin. Sci. 36:41, 1969.
- 50.- Hutcherson, W.P., Schwartz, H.A., Weathers, W., et al.: Ferti. Steril. 18:616, 1967.
- 51.- Iber, F.L.: Postgrad. Med. 41:30, 1967.
- 52.- Javier, Z., Gershberg, H., and Hulse, M.: Metabolism 17:443, 1968.
- 53.- Johnson, H.W., and Lee, G. B.: Minn. Med. 54:335, 1971.
- 54.- Johnson, G.K., Geneen, J. E., Hensley, G.T. et al.: Am. J. Dig. Dis.- 18:185, 1973.
- 55.- Kaffarnik, H., Gassel, W.D., Lehnert, H., et al.: Munch. Med. Wochen--schr. 113:757, 1971.
- 56.- KeIesh, D. G., Mallikar Juneswara, V. R., and Clemetson, C.A.B.: Con--traception 4:183, 1971.
- 57.- Kalkhoff, R.K., Kim, H. J., and Stoddard, F.J.: Acquired Swclinical dia betes mellitus in women recieving oral contraceptive agents, in Salha--nick, H.A., Kipnis, D.M., and Vandewiele, R.L., editors: Metabolic - - Effects of Gonadal Hormones And Contraceptive Steroids, New York, 1969, Plenum Press, Inc., pp. 193-203.
- 58.- Kiran, O., Urkuten, M., and Ozsoylu, S.: Clin. Pediatr. 9:656, 1970.
- 59.- Kistner, R. W.: Drug. Ther. 1:14, 1971.
- 60.- Kleiner, G.J., Kresch, L., and Arias, I.M.: N. Engl. J. Med. 273:420, - 1965.
- 61.- Laragh, J. H., Newton, M.A., Sealy, J.E., et al.: Oral contraceptives - an high blood pressure: changes in plasma renin, renin sustrate, and al dosterona excretion, in Salhanick, H.A., Kipnis D.F., and Vandewiele, - R.L., editors: Metabolic Effects of Gonadal Hormones And Contraceptives Steroids, New York, 1969, Plenum Press. Inc., pp. 405-521.
- 62.- Larsson-Cohn, U.: Br. Med. J. 1:1414, 1965.

- 63.- Larsson-Cohn, U.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 98:188, 1967.
- 64.- Lipsett, M. G., Combs, J. W., Catt, K., et al.: *Ann. Intern. Med.* 74: - 251, 1971.
- 65.- Loraine, J. A., and Bell, E. T.: *Hormone Assays and Their Clinical - - Application*, ed, 3, Baltimore, 1971, The Williams and Wilkins Company.
- 66.- Lorrain, J., and Harel, P.: *Fertil. Steril.* 23:422, 1972.
- 67.- Lucis, O.J., and Lucis, R.: *Bull. W. H. O.* 46:443, 1972.
- 68.- Luhby, A.L., Brin, M., Gordon, M., et al.: *Am. J. Clin. Nutr.* 24:684,- 1971.
- 69.- Luhby, A.L., Davis, P., Murphy, M., et al.: *Lancet* 2:1083, 1970.
- 70.- Lunell, N.O., Persson, B., and Ohqvist, G.: *Acta Obstet. Gynecol. -- Scand.* 52:23, 1973.
- 71.- Martin, W.E.: *Hazards of Medication*, Philadelphia, 1971, J.B. Lippincott Company, pp. 156-215.
- 72.- McQueen, E.G.: *Drugs* 2:20, 1971.
- 73.- McLeroy, V. J., and Schendel, H. E.: *Am. J. Clin. Nutr.* 26:191, 1973.
- 74.- Mendenhall, H.W.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 106:750, 1970.
- 75.- Meyler, L., and Merxheimer, A.: *Side Effects of Drugs*, The Hague, 1968, vol. 5, Excerpta Medica Foundation, Mouton and Co.
- 76.- Newton, M. A., Sealey, J. E., Ledingham, J. G.G., and Laragh, J. H.: - *Am. J. Clin. Obstet. Gynecol.* 101; 1037, 1968.
- 77.- Nielsen, M. D., Binder, C., and Starup, J.: *Acta Endocrinol.* 60:473, - 1969.
- 78.- Owen, C.A., Thompson, J.H., Dowie, E.J., et al.: *Coagulation studies - during pregnancy and hormone treatment*, in Astrup, T., and Wright, S., editors: *Blood Coagulation, Trombosis, and Female Hormones*, Baltimore, 1968, Waverly Press.
- 79.- Page, L.B., Dessaulles, E., Lagg, S., et al.: *Clin. Chim. Acta* 34:55,- 1971.

- 80.- Pehrson, S. L.: *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 49:249, 1970.
- 81.- Peterson, R.A., Krull, P.E., Finley, P., et al.: *Am. J. Clin. Pathol.* 53:468, 1970.
- 82.- Phillips, N., and Duffy, T.: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116:91, 1973.
- 83.- Poller, L.; *Acta. Med. Scand. (suppl.)* 525:197, 1971.
- 84.- Poller, L., Priest, C. M., and Thomson, J. M.: *Br. Med. J.* 4:273, 1969.
- 85.- Poller, L., Thomson, J. M., and Thomas, W.: *Br. Med. J.* 4:648, 1971.
- 86.- Poller, L., Thomson, J. M., Thomas, W., et al.: *Br. Med. J.* 1:705, -- 1971.
- 87.- Posner, N.A., Silverstone, F.A., Pomerance, W., et al.: *Obstet. Gynecol.* 29:79, 1967.
- 88.- Posner, N.A., Silverstone, F.A., Pomerance, W., et al.: *Obstet. Gynecol.* 29:87, 1967.
- 89.- Price, S.A., Rose D.P., and Toseland, P.A.: *Am. J. Nutr. Clin.* 25:494, 1972.
- 90.- Rannevik, G., Jeppsson, S., and Kullander, S.: *J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 79:1128, 1972.
- 91.- Rivers, J.M., And Devine, M.M.: *Fed. Proc.* 29:295, 1970. (Abst.)
- 92.- Roenigk, H.H., and Gottlob, M.E.: *Arch. Dermatol.* 102:260, 1970.
- 93.- Rose, D.P., and Toseland, P.A.: *Metabolism* 22:165, 1973.
- 94.- Saruta, T., Saade, G. A., and Kaplan, N. M.: *Arch. Intern. Med.* 126:-- 621, 1970.
- 95.- Schatz, D. L., Palter, H. C., and Russell, C. S.: *Can. Med. Assoc. J.* 99:882, 1968.
- 96.- Schenker, J. G., Jungreis, E., and Polishuk, W. Z.: *Obstet Gynecol.* 37: 233, 1971.

- 97.- Seal, U. S., and Doe, R. P.: Effects of Gonadal and contraceptive hormones on protein and amino acid metabolism, in Salhanick, H. A., Kipnis, D.H. and Vandewiele R. L., editors: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids, New York, 1969, Plenum Press, Inc., pp. 277-318.
- 98.- Shojania, A.M.: Lancet 2:932, 1971.
- 99.- Shojania, A.M., Hornady, G.J., and Barnes, P.H.: Lancet 1:886, 1969.
- 100.- Shojania, A.M., Hornady, G.J., and Barnes, P.H.: Am. J. Obstet. Gynecol. 111:782, 1971.
- 101.- Simpson, W.M., Jr.: South. Med. J. 64:1184, 1971.
- 102.- Spellacy, W.N.: The effect of ovarian steroids on glucose, insulin - and Growth hormone, in Salhanick, H. A., Kipnis, D.M., and Vandewiele, R.L., editors: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids, New York, 1969. Plenum Press, Inc., pp. 126-143.
- 103.- Spellacy, W.N.: Am. J. Obstet. Gynecol. 104:448, 1969.
- 104.- Spellacy, W.N.: J. Reprod. Med. 5:20, 1970.
- 105.- Spellacy, W.N., Buhi, W. C., Birk, S.A., et al.: Contraception 3:185, 1971.
- 106.- Spellacy, W.N., Buhi, W.C., S.A., et al.: Fertil. Steril. 24:178, -- 1973.
- 107.- Spellacy, W.N., and Carlson, K.L.: Am. J. Obstet. Gynecol. 95:474, -- 1966.
- 108.- Spellacy, W.N., Zartman, E. R., Buhi, W.C., et al.: South. Med. J. -- 63:152, 1970.
- 109.- Starup, J., Date, J., and Deckert, T.: Acta Endocrinol. 58:537, 1968.
- 110.- Stevens, V. C., Goldzieher, J. W., and Vorys, N.: Am. J. Obstet. Gynecol. 102:95, 1968.
- 111.- Stokes, T., and Wynn, V.: Lancet 2:677, 1971.
- 112.- Striff, R.R.: Clin. Res. 17:345, 1969.

- 113.- Streiff, R.R.: J. A. M. A. 214:105, 1970.
- 114.- Sunderman, F.W., Jr.: CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1:427, 1970.
- 115.- Szabo, A.J., Cole, H.S., and Grimaldi, R.D.: N. Eng. J. Med. 282:646, 1970.
- 116.- Tatro, D. S.: Hosp. Form Managemnt 6:14, 1971.
- 117.- Toghill, P. J., and Smith, P. G.: Br. Med. J. 1:08, 1971.
- 118.- Von Kaulla, E., Droegermueller, W., Aoki, N., and von Kaulla, K.N.: - Am. J. Obstet. Gynecol. 109:868, 1971.
- 119.- Walters, W. A.W., and Lim, Y.L.: Lancet 2:879, 1969.
- 120.- Weinberger, M. H., Collins, R. D., Dowdy, A.J., et al.: Ann. Intern.- Med. 71:891, 1968.
- 121.- Wortalik, L.F., Metz, E.N., Lobuglio, A.F., et al.: Am. J. Clin. Nutr. 24:603, 1971.
- 122.- Wortalik, L.F., Metz, E.N., Lobuglio, A.F., et al.: J.A.M.A. 221:1371, 1972.
- 123.- Williamson, H.O., and Moody, O.: J. Reprod. Med. 5:9, 1971.
- 124.- Wynn, V., and Doar, J.W.H.: Lancet 2:715, 1966.
- 125.- Wynn, V., and Doar, J. W. H.: Longitudinal studies of the effects of oral contraceptive therapy on plasma glucose non esterified fatty -- acid, insulin and blood pyruvate levels during oral and intravenous - glucose tolerance tests, in Salhanick, H. A., Kipnis, D.W., and Vande Miele, R. L., aditors: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptives Steroids, New York, 1969. Plenum Press, Inc., pp. 157-177.
- 126.- Wynn, V., Doar, J. W.H., and Mills, G.L.: Lancet 2:720, 1966.
- 127.- Young, D.S., Thomas, D. W., R. B., et al.: Clin. Chem. 18:1041, 1972.
- 128.- Young, M. M., Jasani, C., Smith, D. A., et al.: Clin. Sci. 34:411, -- 1968.
- 129.- Zuck, T.E., Bergin, J.J., Raymond, J.M., et al.: Surg. Gynecol. Obs-- tet. 133:609, 1971.

C A P I T U L O V
RESUMEN DE EFECTOS COLATERALES

1.- TROMBOEMBOLIAS

Desde 1961 se han publicado informes sobre trombosis venosa, embolia pulmonar, trombosis arterial cerebral y coronaria en mujeres de países desarrollados que toman anticonceptivos orales. (26, 27, 28, 29, 30, 31).- Se ha demostrado que los esteroides anticonceptivos, particularmente los estrógenos afectan algunos elementos del mecanismo de formación de fibrina y fibrinolisis y así como algunos aspectos de la fisiología vascular. También se ha informado de cambios histológicos inusitados en la parte íntima de los vasos sanguíneos de mujeres con terapia anovulatoria oral. Se ha medido la frecuencia de tromboembolias en pacientes sometidas a esta terapia y en casos control, en estudios epidemiológicos retrospectivos realizados en Gran Bretaña, EE. UU. y Escandinavia.

En 1967²⁸ un estudio realizado por el Royal College of General Practitioners en Gran Bretaña, determinó que había una relación entre la enfermedad tromboembólica y el uso de anticonceptivos orales.

En un estudio posterior^{31,32}, se investigaron mujeres de 16 a 40 años de edad, internadas por enfermedad tromboembólica en varios hospitales

de la Gran Bretaña durante 1964 a 1967; en otro se estudió cuidadosamente - los informes de todas las muertes por tromboembolias que ocurrieron en mujeres de 20 a 44 años de edad en el mismo país durante 1966. En 1968 ^{32,29} - se publicaron los resultados de las investigaciones hechas por Inman y Vessey y por Vessey y Doll. Mas recientemente se realizaron estudios similares en EE.UU. por Sartwell et al; que corroboraron los datos británicos.

La evidencia obtenida de estos estudios demuestra una relación estadísticamente significativa entre el uso de anticonceptivos orales y el desarrollo de trombosis venosa y embolia pulmonar y también, aunque no tan extensamente, es el desarrollo de trombosis arterial, cerebral y coronaria. - Se ha demostrado que las mujeres de más de 35 años tienen mayor riesgo que las mujeres más jóvenes. El riesgo de contraer tromboembolia no parece estar relacionado con el período de empleo de anticonceptivos orales.

Al aumentar la experiencia³³, se hizo posible aislar los diferentes tipos de enfermedades tromboembólicas: En pulmón, corazón y cerebro, -- que anteriormente se estudiaron en grupo.

En 1973 se tuvieron en EE.UU. datos relativos al riesgo de isquemia cerebral y trombosis en los EE.UU.

En abril de 1970 ³⁴, se contó con información procedente de Gran-Bretaña y Escandinavia, sobre la relación entre el contenido de estrógeno - en los anticonceptivos orales combinados, y las tromboembolias. Esta se basó en el análisis de informes sobre la enfermedad tromboembólica, atribuida

a diversos anticonceptivos orales, recibidos por el Committee on Safety of - Drugs, en Gran Bretaña, Suecia y Dinamarca, que se compararon con un número de reacciones adversas similares pronosticadas de las ventas de anticonceptivos orales. Se encontró que el número real de informes excedía el número pronosticado para muchas de las preparaciones conteniendo más de 75 µg de estrógenos. Por lo tanto, se llegó a la conclusión que las preparaciones - con dosis bajas de estrógenos presentan el riesgo mínimo de tromboembolias, en Gran Bretaña se emitió la recomendación de que, siempre que fuera posible, se deberían usar anticonceptivos orales combinados con un contenido de 50 µg de estrógeno (ver figura VI-1). Se han tenido en cuenta estas recomendaciones y actualmente hay nuevos anticonceptivos orales con un contenido de estrógenos aun menor de los 50 µg recomendados. Los datos obtenidos recientemente, aunque se refieren relativamente a pocos casos, sugieren que la mortalidad relacionada con los anticonceptivos orales ha disminuído considerablemente desde que se han usado tabletas conteniendo menos de 50 µg de estrógeno y se piensa que los riesgos de mortalidad y morbilidad han -- disminuído. Se han probado preparaciones conteniendo solo 30 µg de estrógeno, las que no parecen estar relacionadas a ningún aumento en la tasa de - embarazo y es de esperar, que con ellas habrá todavía menos riesgo de tromboembolias.

Hasta la fecha los estudios epidemiológicos ^{27,29} no han podido - demostrar si hay otros factores que determinen el riesgo de tromboembolia.- Un estudio ha sugerido que las preparaciones secuenciales implican mayor - riesgo que las combinadas, pero esto no se ha confirmado. No se han descubierto diferencias significativas entre las preparaciones que contienen eti

nilestradiol y las que contienen mestranol. Se sabe que ciertos progestógenos son parcialmente metabolizados en estrógenos; las variaciones en la fabricación contaminación por estrógenos, absorción intestinal y metabolismo pueden ser importantes, pero no ha sido posible evaluarlos.

Se empieza a tener evidencia que demuestra ^{30,31,35}, que las mujeres que tienen una intervención quirúrgica mientras toman anticonceptivos orales, tienen un riesgo más alto de trombosis post-operatoria. Un reciente estudio británico, realizado en 1970 por Vessey, Doll, Fairbairn y Blober, en un grupo de mujeres, 30 con tromboembolia y en 60 controles equivalentes, demostró que el riesgo aumenta tres o cuatro veces cuando se usan anticonceptivos orales. Un estudio realizado en EE.UU. ha demostrado también que el riesgo aumenta bajo tales circunstancias.

El uso de estrógenos ³⁸ para suprimir la lactancia, aumentó la incidencia de tromboembolia puerperal en las mujeres bajo tratamiento. También se ha reportado que las grandes dosis de estrógenos utilizadas en el tratamiento de enfermedades masculinas, como cáncer de la próstata, están asociadas al aumento de la incidencia de tromboembolias.

Se sabe que la tendencia a la hemorragia ⁴⁰ en los seres humanos, está relacionada al sistema del grupo sanguíneo y esto parece suceder también en relación con las tromboembolias. Un estudio realizado por Jick et al., ha indicado que el riesgo de tromboembolias es menor en las mujeres de grupo sanguíneo O, que en las mujeres de los grupos sanguíneos A, B, o AB.

Todos los estudios emprendidos³⁶, en tromboembolias y la terapia-anticonceptiva oral fueron diseñados cuidadosamente para detectar si habían surgido prejuicios, como los originados por la predisposición de los médicos a diagnosticar estados tromboembólicos en mujeres que sabían usaban anticonceptivos orales, que pudieran ser los causantes de tal relación, pero semejante prejuicio no resultó ser de importancia.

El Comité Médico Central y El Grupo de Expertos en Anticoncepción Esteroidal de la IPPF (Federación Internacional de Planificación Familiar), 41,42,44,46, revisaron el tema de tromboembolia en una reunión especial en 1970, y sus recomendaciones respecto a las implicaciones clínicas de la evidencia disponible siguen siendo válidas y se detallan a continuación:

El riesgo de mortalidad y morbilidad debido al fenómeno tromboembólico en mujeres que toman anticonceptivos orales es concomitante con el uso continuo de estas preparaciones. No se piensa que los cambios, en relación a los grupos sanguíneos y la tendencia a coagulación, son de suficiente importancia para considerarlos en la decisión de dar o suspender el uso de anticonceptivos orales. Se cree generalmente que el riesgo de trombosis aumenta al disminuir la circulación, al aumentar los factores de coagulación sanguínea o por daño o alteración de las paredes de los vasos sanguíneos y niveles bajos de Antitrombina III. Este último, utilizado como control en mujeres con terapia anovulatoria.

En algunos países, los fabricantes tienen la obligación de insertar en las cajas en que viene el medicamento, la información referente a po

sibles condiciones que predisponen a trombosis y otros efectos colaterales-adversos poco frecuentes; tal información, puede ser dirigida a los médicos y/o a las pacientes.

Los médicos y personal paramédico, deben estar suficientemente informados de los riesgos de la terapia anovulatoria.

Cuando las circunstancias lo permiten, y si hay métodos eficaces-de planificación familiar alternativas para pacientes potenciales, es prudente negar el uso de anticonceptivos esteroidales a mujeres con diagnóstico de:

- a).- Trombosis previa.
- b).- Niveles bajos de Antitrombina III.
- c).- Enfermedades serias del corazón.
- d).- Ciertas discracias en la sangre, como policitemia y leucemia

Es conveniente sustituir los anticonceptivos por otro método, -- seis semanas antes de cirugía mayor, así como durante el período postoperatorio inmediato.

Si aparece cualquiera de los síntomas siguientes en la paciente -- que toma anticonceptivos orales, se deberá evaluar cuidadosamente la continuación del uso:

- A).- Calambres, dolor o edema en las piernas.

- B).- Fuerte jaqueca repentina.
- C).- Acceso de fuerte dolor repentino en el pecho.
- D).- Trastornos en la visión.

Cuando se usan anticonceptivos orales combinados, siempre que sea posible se recomiendan los de baja dosis de estrógenos. Sin embargo, se reconoce que cierto número de mujeres pueden tener sangrado intermenstrual -- con las preparaciones de dosis bajas y se debe hacer hincapié en que resulta una práctica aceptable usar preparaciones que contienen dosis mas altas de estrógeno cuando es necesario.

Como se ha observado, sigue la interrogante de si los datos sobre tromboembolia encontrados en Gran Bretaña, EE.UU., Suecia y Dinamarca pueden aplicarse a otras partes del mundo, especialmente a regiones donde la incidencia de la enfermedad tromboembólica parece ser rara. Sin embargo, hasta que no se disponga de mas evidencia, serfa prudente proceder con cautela - donde existen contraindicaciones relativas, sobre todo en situaciones donde se pueden usar otros métodos efectivos de anticoncepción.

2.- CARCINOGENESIS

Mientras se ignore la causa o causas de esta enfermedad maligna⁴⁷
⁴⁸, es imposible predecir el efecto de los esteroides exógenos en la incidencia del cáncer. No se sabe si las hormonas ováricas exógenas ejercen un efecto por sí solas o como resultado de suprimir la función ovárica endóge-

na. En teoría, los anticonceptivos esteroidales podrían reducir la incidencia en cualquier órgano, podrían aumentarla, o no tener efecto en un sentido u otro.

Se ha estudiado en animales,^{49,50} las relaciones posibles entre los esteroides ováricos y el cáncer. Todos los esteroides utilizados con fines anticonceptivos se han sometido a pruebas prolongadas en dos o más de mamíferos. Los estrógenos, administrados en dosis continuas, relativamente altas, se han asociado a la formación de cáncer en ratas, ratones, hamsters, conejos y perros, pero no en cueros, vacas, cerdos y monos. Se ha asociado la administración prolongada de ciertos estrógenos sintéticos en dosis más altas que las usadas en mujeres con fines anticonceptivos, con la formación de tumores mamarios en perras.

También se asoció la formación de nódulos mamarios en perras de raza Beagle con la administración de acetato de clomadinona y otros 17 alfa-acetoxiprogéstágenos (v.g. medroxiprogesterona), también en dosis relativamente altas. La mayoría de las lesiones fueron benignas, pero un tumor fue variablemente calificado como "prenaligno" o "naligno" y ahora se tienen informes de tumores mamarios metastásicos en perras Beagle a las que se les había dado acetato de medroxiprogesterona durante más de 7 años en dosis más altas que las dadas a seres humanos. Se observan con frecuencia afecciones mamarias de este tipo en perras Beagle de más edad que no han sido tratadas. Sin embargo, son grandes las dificultades al tratar de extrapolar los datos de una especie a otra, especialmente cuando hay marcadas diferencias en factores tales como los ciclos reproductivos y las vías metabólicas.

licas de los esteroides como en el caso de perros vs. hombres.

En 1972 el Comité Británico de Seguridad de Medicinas (British Committee on Safety of Medicines) publicó un informe titulado Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives, que resumía los hallazgos de un estudio en 7,000 ratones y 6,500 ratas a los que se les dió varios esteroides durante 80-104 semanas en diferentes dosis. Se estudiaron varios órganos y se encontró que los cambios patológicos solo ocurrían con dosis altas.

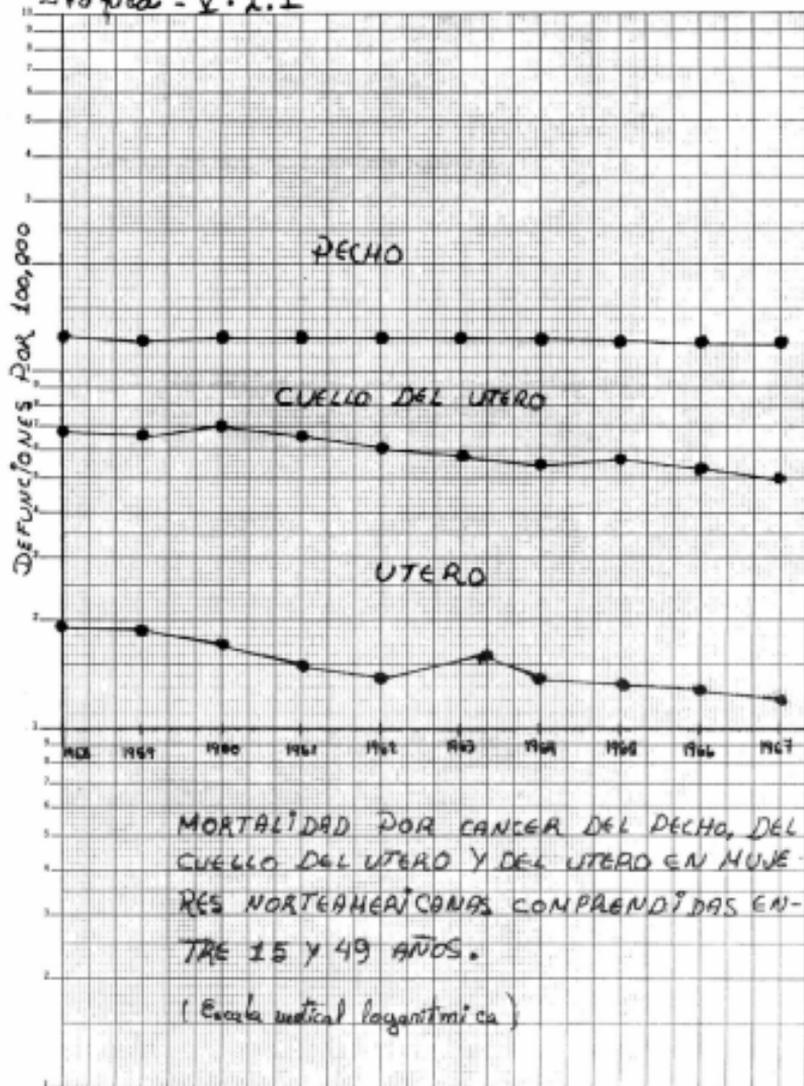
Aunque las hormonas ováricas se han usado terapéuticamente por unos 40 años y los esteroides anovulatorios se introdujeron en 1938^{51,52}, no se ha demostrado aumento en cáncer cervical, endometrial, ovárico o de mama asociado a los esteroides anovulatorios.

Es biológicamente posible que el efecto de los anticonceptivos orales varíe en diferentes momentos de la vida reproductiva de la mujer, o en períodos diferentes de la evolución de una enfermedad maligna.

Se tiene información de pocos casos malignos en las mujeres que participaban en las pruebas clínicas de anticonceptivos orales. Las estadísticas de países desarrollados como EE.UU., en los que una alta proporción de mujeres toma anticonceptivos orales, no han mostrado algún cambio importante en la mortalidad y morbilidad del cáncer de mama que pudiera atribuirse al uso de los anticonceptivos orales. (ver gráfica V.2.1.).

La citología cervical muestra cambios característicos de varios

Gráfica - V. 2.1



estados hormonales; sin embargo no se ha encontrado correlación entre los endócrinos y el cáncer de cérvix.

Se ha descrito una hiperplasia endocervical atípica en mujeres que usan anticonceptivos orales; esta es una afección benigna y casi siempre asintomática, aunque no se ha determinado su pleno significado. Se encuentran cambios similares en el embarazo.

Los frotis de Papanicolaou se han usado ampliamente en medicina preventiva, especialmente en mujeres que empiezan o continúan usando anticonceptivos orales. Se ha publicado un buen número de estudios a corto plazo de frotis de Papanicolaou en usuarias de anticonceptivos orales, comprendiendo un total de 10,000 mujeres; sin embargo, la incidencia de frotis anormales varía en las diferentes poblaciones y ha sido difícil elaborar las series necesarias de controles cuidadosamente equiparados; además, las mujeres con frotis anormales, por lo general reciben tratamiento, y son retiradas de la población de usuarios de anticonceptivos.

En 1969⁴⁹ Melamed et al. publicaron un estudio sobre 6,000 mujeres en EE.UU. que eligieron anticonceptivos orales y 4,000 eligieron diafragma como método de anticoncepción; se las equiparó en cinco variables: edad, paridad, edad al primer embarazo, ingreso y grupo étnico. El estudio demostró que había mayor prevalencia de frotis cervicales anormales cuando se empezó el estudio entre las usuarias de anticoncepción oral; pero esta incidencia de frotis anormales no cambió con el uso y el tiempo, y ni los autores de este estudio, ni la Administración de Drogas y Alimentos de-

Estados Unidos, interpretaron los cambios como indicativos de una relación-casual entre anticonceptivos orales y condiciones cervicales patológicas.

Algunos investigadores^{52,53}, creen que la hiperplasia endometrial es mas común en las mujeres que, por razones patológicas o terapéuticas, - tienen un alto nivel de estrógeno circulante. Se ha sugerido, pero no probado, que dicha hiperplasia puede ser una condición precancerosa que precede en varios años el desarrollo de la neoplasia endometrial. La hiperplasia endometrial y, en algunos casos, el carcinoma del endometrio sufren una regresión con dosis altas de progestágenos. El endometrio de una mujer con terapia anovulatoria muestra un desarrollo glandular pobre, y después de varios ciclos de uso puede hacerse relativamente atrófico, lo que se ha sugerido como un posible mecanismo protector de los anticonceptivos orales contra la formación de carcinoma endometrial.

El acetato de medroxiprogesterona en inyecciones o aplicado localmente, causa atrofia del endometrio; se utiliza experimentalmente en grandes dosis, para el tratamiento del carcinoma del endometrio.

En 1972⁵², Doll, Vessey y Sutton, publicaron los resultados preliminares de la continuación de estudios retrospectivos de casos control sobre la enfermedad de la mama en el Reino Unido; el estudio era de naturaleza similar a los efectuados sobre la tromboembolia, aunque en este caso parece haber evidencia tranquilizadora de un efecto mas bien benéfico que adverso. Se entrevistó un total de 437 mujeres que sufrían enfermedad de la mama, para determinar si habían usado anticonceptivos orales; se les compa

ró con 347 mujeres que sufrían otras enfermedades, equiparadas en edad y pa ridad; las que habían usado anticonceptivos, por más de dos años, tenían so lo el 25% de riesgo de tumor en la mama, del que tenían las que nunca ha - bían usado anticonceptivos orales.

Debe insistirse en que el número de mujeres con enfermedad maligna de la mama^{49,50} es demasiado pequeño para poder llegar a resultados estadísticos significativos.

Podría ser que si hay una reducción en la enfermedad benigna de la mama, bien podría haber también una disminución en las condiciones ma - lignas, pero tal hipótesis solo se probará o refutará cuando se disponga de más datos adecuados.

Se ha encontrado carcinoma de la mama en algunos hombres después de tratamiento con altas dosis de estrógeno para cáncer de próstata, aunque estas lesiones también se han informado como metástasis prostática y se han encontrado cáncer de la mama en dos hombres transexuales después de uso pro longado de estrógeno.

El hacer exámenes físicos rutinarios de la pelvis y pechos y la toma de la frotis Papanicolaou al prescribir anticonceptivos esteroidales, son excelentes medidas de medicina preventiva. Cuando estos anticonceptivos se pueden obtener libremente, existe el riesgo teórico de que agraven - las afecciones malignas no diagnosticadas en usuarios potenciales.

3.- ALTERACIONES CONGENITAS

Los anticonceptivos administrados a una mujer adulta,⁵⁴ supuestamente, tiene menos probabilidad de dañar los óvulos, ya que los óvulos liberados cada ciclo menstrual, se produjeron originalmente en el desarrollo fetal; a diferencia del hombre quien sigue produciendo células germen toda su vida.

Sin embargo no deben olvidarse una serie de eventos que suceden - en la ovulación y fecundación, por ejemplo:

- a).- el completar la meiosis
- b).- el proceso de segmentación
- c).- la implantación
- d).- el desarrollo embrionario; que podría producirse en un ambiente hormonal anormal en el caso de una mujer que:
 - quedara embarazada mientras usa anticonceptivos.
 - empezara a usarlos después de producida la fecundación.
 - deliberadamente los tomara en un mal intento de interrumpir el embarazo.

El seguimiento de los niños nacidos de mujeres que han usado anti-concepción esteroidea antes de quedar embarazadas⁵⁵, no ha mostrado ningún cambio estadísticamente significativo en la incidencia de anomalías congénitas, en aquellos países, como en Suecia, que tienen un alto estandar de vigilancia médica y una gran proporción de mujeres que usan anticonceptivos.

Existe información referente a los abortos ocurridos después de suspender los anticonceptivos orales, tenfan formación cromosómica diferente a la de otros abortos espontáneos, pero tal hecho no se ha aclarado todavía.

Las series de seguimientos publicados son todas menores de 500 casos, y que para tener un estudio ideal de un posible aumento en la incidencia de anomalías congénitas, y además, para que la muestra sea representativa, debería involucrar por lo menos 10,000 bebés, con un seguimiento de 5 años o más. Este estudio además de señalar las anomalías congénitas, debería incluir la frecuencia de gemelos y la distribución por sexo de los nacimientos.

Existe información^{54,57} sobre la virilización de fetos femeninos con altas dosis, de 10 mg o mas de noresteroides, administrados en el tratamiento de amenaza de aborto, pero esta complicación no se ha informado respecto a los anticonceptivos orales actuales y en las dosis en que se dan -- ahora.

En dosis comparables a las administradas a la mujer, los esteroides anovulatorios, no han resultado teratogénicos en animales.

Deberá decirsele claramente a la mujer que deje de tomar anticonceptivos, si cree que está embarazada; deberá tener cuidado de empezar siempre a tomar los anticonceptivos, en la primera semana siguiente al comienzo de la menstruación y disuadirseles del intento de usar impropia, y por consiguiente inútilmente, altas cantidades de anticonceptivos como abortificantes.

En el caso de los progestógenos inyectables, la experiencia y el número de niños es aún mas limitado que en el caso de los anovulatorios orales. Por lo tanto no puede emitirse alguna afirmación.

4.- ICTERICIA

Se considera que la ictericia ideopática recurrente del embarazo (ictericia colestática recurrente benigna del embarazo) es una respuesta al cambio en el ambiente hormonal. Existe información⁵⁸ con respecto a esteroides anticonceptivos, especialmente los sustituidos en el 17alfa-alquilo, que provocan alteraciones en el funcionamiento del hígado y colestasis, provenientes de informes clínicos, sobre ictericia en mujeres que usan anticonceptivos orales en Gran Bretaña, EE.UU. y especialmente en Escandinavia y Chile. En muchos de estos casos, la secuencia de los hechos clínicos, en particular el cese de la ictericia cuando se interrumpe la medicación —y ocasionalmente la reaparición de ese estado cuando se reanuda el uso de anticonceptivos orales—, provee fuerte evidencia de la relación causal entre el uso de anticonceptivos y los cambios en el funcionamiento del hígado. Hay información sobre mas de 200 casos de ictericia en usuarios de anticonceptivos orales, la mitad de los casos ocurren dentro de los cuatro meses de iniciado el uso.

Se ha estudiado el funcionamiento del hígado en pequeños grupos de mujeres con terapia anovulatoria,⁵⁹ y se ha encontrado que la excreción de bromosulfaleína (BSP) es ligeramente dañada en un 40% de las mujeres; alteración que parcialmente puede resultar de una reducción en la concentra

ción de albúmina en suero.

La función anormal del hígado se torna normal a las pocas semanas de cesar la terapia anovulatoria, en casi todos los casos y no se han publicado evidencias de daño celular prolongado.

No es prudente administrar anticonceptivos orales^{59,60,61} a mujeres con historia de ictericia ideopática recurrente del embarazo.

Se deben de evitar los anticonceptivos en las que tienen historia de ictericia ideopática crónica o prurito generalizado recurrente del embarazo; las mujeres con sensibilidad a los anticonceptivos esteroidales usualmente tendrán prurito y/o severa coloración de la orina a los 10 ó 15 días de empezar con la terapia anovulatoria.

No debe darse anticonceptivos esteroidales a las mujeres con función anormal del hígado, como después de hepatitis viral, hasta que las pruebas de funcionamiento del hígado vuelvan a ser normales.

En todas las ocasiones que la mujer tenga prurito o ictericia o la orina sea de color oscuro, deberá dejar la terapia anovulatoria.

5.- AVITAMINOSIS

Las limitantes en el estudio⁶² de los efectos de los esteroides anovulatorios sobre el metabolismo de vitaminas, son: no todas las vitami-

nas se han estudiado con igual detenimiento, no siempre es claro a cual de los componentes de los anticonceptivos orales estudiados, le son atribuibles los cambios que se observan, no se dispone de información sobre los efectos de los anticonceptivos orales con bajo contenido de estrógeno (20-40 µg) ni acerca de los que contienen únicamente progestógenos. Por lo tanto solo nos ocuparemos de los efectos que surten las asociaciones de anticonceptivos orales comunmente utilizados, consideradas como un grupo y sin referencia a su composición.

Es necesario señalar desde un principio que las alteraciones de la concentración o de la repartición de vitaminas en el plasma o en las células, no siempre indican una deficiencia importante de la función coenzimática, con el consiguiente trastorno metabólico de importancia clínica para el paciente. También hay que advertir que es bastante fácil aportar pruebas bioquímicas que entrañen por deducción un cambio en el estado vitamínico, pero resulta difícil demostrar los efectos clínicos de esos cambios; hasta los expertos en nutrición discrepan en sus interpretaciones de los resultados bioquímicos. Este punto es importante ya que se está creando un clima de opinión partidaria de agregar indiscriminadamente vitaminas a los anticonceptivos orales, para contrarrestar los cambios bioquímicos que se han revelado en las usuarias.

Tan general sistema, aunque atrayente a primera vista, no tiene en cuenta que la importancia clínica de los cambios observados se desconoce todavía, y que esos cambios pueden constituir adaptaciones indispensables a la acción general de los anticonceptivos sobre los procesos metabóli

cos en conjunto, mas que anomalías bioquímicas concretas que requieran de un tratamiento. Además, casi siempre, para que los suplementos vitamínicos corrijan eficazmente las anomalías observadas, tendrían que administrarse en dosis muy superiores a la ingestión diaria normal recomendada. La administración no controlada de suplementos multivitamínicos a las usuarias de esteroides anovulatorios, dificultará mas el examen racional del efecto que producen en la salud de la mujer.

Además el administrar vitaminas en cantidades superiores a las normales puede tener riesgos.

Hasta hoy se han estudiado 6 vitaminas: la vitamina A, la B₂ (riboflavina), la B₆ (piridoxina), la C, el ácido fólico y la vitamina B₁₂.

Los datos sobre la vitamina B₁, la vitamina D, la niacina, el ácido pantoténico y el inositol son aun demasiado escasos para justificar alguna observación.

Vitamina A

Las concentraciones medias de vitamina A (retinol)^{63,64} están elevadas en la sangre de las usuarias de anticonceptivos orales, oscilando el aumento entre el 30 y el 80% con respecto a los testigos. Las concentraciones de β -caroteno no varían, o son ligeramente inferiores en las usuarias. El aumento de las concentraciones séricas de vitamina A obedece al aumento de la proteína que fija el retinol, lo cual es un efecto hormonal debido

probablemente al estrógeno de los anticonceptivos orales. No está claro si hay aumento de la forma alcohólica libre, que es la forma activa de la vitamina A. Teóricamente, es posible que el aumento sérico de la vitamina A va ya unido al traslado de ésta, desde los tejidos a la sangre, lo cual podría surtir efectos nocivos en las mujeres que padecen deficiencia de esa vitamina, pero hasta ahora no hay pruebas clínicas de semejante efecto en las mujeres malnutridas.

Se ha señalado^{65,66} que la elevación de las concentraciones de vitamina A, que tardan de 2 a 3 meses en volver a la normalidad después de interrumpirse el empleo de anovulatorios orales, y que, podría representar un riesgo teratogéno en mujeres que conciban poco después de haber dejado de tomar la píldora. Esta especulación se basa en la conocida gran sensibilidad del embrión de rata a elevaciones pequeñísimas del nivel de vitamina A "in vitro". No hay pruebas de que este mecanismo produzca malformaciones fetales humanas, pero sí es evidente la necesidad de investigar este aspecto con más detenimiento. Ya se ha mencionado el hecho de que el aumento de concentración de la vitamina A, en las usuarias de anovulatorios orales, --obedece al aumento de la fracción proteínica. A este respecto, la situación "in vivo" difiere de los experimentos "in vitro" en que los embriones de rata quedaron expuestos a pequeños aumentos de vitamina A libre circulante. No obstante, subsiste la posibilidad teórica de que la vitamina combinada con proteína pudiera producir también efectos teratogénos, y por lo menos este aspecto de la interacción de la vitamina A con los anovulatorios orales sería de fácil comprobación en experimentos sobre animales.

Vitamina B₂ (riboflavina)

La riboflavina es un componente esencial de los nucleótidos de flavina (mononucleótido de flavina MNF) y dinucleótido de flavina-adenina (DFA), coenzimas que, juntamente con las flavoproteínas, intervienen en el transporte de los protones. El DFA es la coenzima de la glutatión-reductasa de la flavoproteína que cataliza la reducción del glutatión oxidado. El mantenimiento de las concentraciones suficientes de glutatión reducido es importante para la integridad del eritrocito.

Aparte de la medición de las concentraciones de riboflavina en el plasma,⁶⁷ en los hematíes y en la orina, cabe comprobar funcionalmente la deficiencia de riboflavina mediante la medición en los hematíes, de la actividad de la glutatión-reductasa eritrocítica (GRE) y su estímulo "in vitro" mediante la adición del dinucleótido de flavina-adenina al medio de incubación (efecto DFA).

Los estudios efectuados demuestran que en las usuarias de anticonceptivos orales, comparadas con los grupos testigos, las concentraciones de riboflavina en plasma y en los hematíes son inferiores, la actividad de la glutatión-reductasa eritrocítica en los hematíes es menor, y el porcentaje de estímulo de la actividad enzimática con la adición de DFA es mayor. Esta comprobación sugiere que hay escasez de riboflavina, pero esta evaluación bioquímica no está apoyada hasta ahora por prueba alguna de un estado clínico de deficiencia vitamínica inducido por los esteroides. Una anomalía metabólica heredada, muy extendida —la deficiencia de la glucosa -6-fosfato-deshidrogenasa (G₆FD)—, que predomina especialmente en las zonas tropica--

les y mediterráneas, puede requerir estudio especial en relación con el uso de contraceptivos orales. Es esa anomalía, la actividad de la GRE en los eritrocitos se eleva considerablemente, y se cree que esta hiperactividad de la enzima puede compensar en parte el trastorno metabólico de los hombres deficientes de G₆FD.

Si los contraceptivos orales ocasionan una menor saturación del dinucleótido de flavina-adenina (DFA) en la enzima de los eritrocitos en mujeres con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ello podría representar un posible riesgo y aumentar la gravedad clínica de la enfermedad.

Habría que realizar estudios definitivos de ese posible efecto, al tiempo que se hacen investigaciones más minuciosas de la influencia que los anticonceptivos orales, ejercen en el metabolismo de la riboflavina en las mujeres mal nutridas.

Vitamina B₆ (piridoxina)

Se ha realizado una gran labor experimental⁶⁸ sobre el efecto que los contraceptivos orales producen en la función del triptofano y de la vitamina B₆. Se ha demostrado que los glucocorticoides, los estrógenos y el embarazo, modifican el metabolismo del triptofano al inducir la formación en el hígado de la enzima 2,3-dioxigenasa del triptofano, limitadora de la concentración de ese aminoácido. Esto surte el efecto de desviar al triptofano de su principal vía catabólica, que es la vía del ribonucleótido del ácido nicotínico. Es probable que los estrógenos y el embarazo surtan este efecto intensificando la actividad de los glucocorticoides del hígado. A cau

sa del aumento del metabolismo del triptofano por la vfa de la niacina, aumentan varios metabolitos urinarios del triptofano, en particular después de una carga oral del triptofano. Por ejemplo, se observa aumento de la excreción urinaria de la quinurenina, de la 3-hidroxiquinurenina (HQ), del ácido xanturénico y, en menor grado, del ácido 3-hidroxiانترانفلیقو (HA). Varias de las reacciones enzimáticas que entrañan la transformación metabólica del triptofano en sus productos de excreción requieren fosfato de piridoxina (FP) como enzima. El FP es la forma coenzimática de la vitamina B₆, y constituye una proporción muy importante de los compuestos de vitamina B₆ presentes en la sangre humana. Por ello, las necesidades de esa coenzima aumentan al alterarse el metabolismo del triptofano.

Hay otro aumento en las necesidades de vitamina⁶⁹ B₆, debido al hecho de que los conjugados del estrógeno compiten en busca de puntos de enlace del FP en la coenzima. La administración de estrógenos aumenta además la actividad de otras enzimas vinculadas al fosfato de piridoxina, ocasionando una redistribución de éste entre sus apoenzimas, ello indica una mayor necesidad de fosfato de piridoxina.

El tipo de excreción urinaria de metabolitos del triptofano en mujeres que utilizan contraceptivos orales, es análogo al que se observa en los casos de deficiencia nutricional de vitamina B₆.

A veces puede disminuir la concentración de FP en el plasma de esas mujeres. Además la carencia de vitamina B₆ en los tejidos queda confirmada al demostrarse que disminuyen la actividad y la saturación, con

coenzima "in vitro", de las aminotransferasas eritrocíticas dependientes - del fosfato de piridoxina FP: la alanino-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa.

Se ha demostrado que alrededor del 80% de las mujeres que emplean anovulatorios orales tienen alterado el metabolismo del triptofano, lo cual indica una relativa deficiencia de vitamina B₆; alrededor del 20% de esas - mujeres carecen por completo de esa vitamina, como lo demuestra la baja excreción urinaria de ácido 4-piridoxico que es el principal producto excretorio de la vitamina B₆, el aumento de la relación urinaria HQ/HA, y la menor actividad de las enzimas eritrocíticas dependientes del FP: la alanino-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa. Estas alteraciones del metabolismo del triptofano desaparecen si se administra de 20 a 30 mg de vitamina B₆ diariamente, lo cual representa 15 ó 20 veces la ingestión dietética - normal de vitamina B₆.

A pesar de que bioquímicamente es evidente la deficiencia de vitamina B₆ provocada por los contraceptivos orales^{69,70} los únicos síntomas -- que vienen relacionándose con esa deficiencia son los trastornos de la piel y las anomalías neuropsiquiátricas.

Se ha descrito la dermatosis perioral provocada por el uso de contraceptivos orales y por la deficiencia bioquímica de vitamina B₆. Se cree que el mecanismo puede entrañar la inhibición de la actividad enzimática -- del piridoxal.

Hay controversia en torno a si los efectos farmacológicos de los contraceptivos orales pueden producir síntomas neuropsíquicos. Aunque en la mayoría de las mujeres, esos síntomas pueden ser pasajeros y poco intensos, una pequeña proporción de las que emplean contraceptivos orales padecen graves estados depresivos que parecen estar directamente relacionados con el uso de los esteroides anticonceptivos. Existen motivos teóricos para suponer que esa alteración puede obedecer a un trastorno del metabolismo cerebral de la amina primaria como fenómeno consecutivo a la disminución de vitamina B₆ provocada por los contraceptivos orales. Son complejos los cambios bioquímicos y su relación con los problemas de la efectividad y el estado de ánimo.

Se efectuó un estudio⁷¹ cruzado de doble anonimato y controlado por placebo en un grupo de mujeres cuya depresión se atribuye al empleo de contraceptivos orales. La mitad de las mujeres dieron pruebas bioquímicas de carencia absoluta de vitamina B₆; el resto no dió esa prueba. En el grupo deficiente de vitamina B₆, la administración de esta vitamina produjo -- una mejoría importante de los síntomas depresivos. Y no surtió efecto importante en el grupo no deficitario.

Es evidente que se necesita seguir investigando, sobre todo para averiguar si las mujeres mal nutridas muestran efectos más intensos que -- aquellas sometidas a régimen alimenticio adecuado. A este respecto, se deberá estudiar tanto la ingestión de vitamina B₆ como la disponibilidad de triptofano (en forma de proteína). Se considera prematura la sugerencia de que se añada sin discriminación vitamina B₆ a los anticonceptivos orales pa

ra salvar la supuesta deficiencia de esa vitamina. En primer lugar, hay -- que proseguir las investigaciones para demostrar sin lugar a dudas que los cambios bioquímicos ya descritos, indican realmente una verdadera falta de vitamina B₆ y no obedece a ninguna adaptación del metabolismo como fenómeno secundario de la administración de estrógeno.

Tampoco se estima prudente añadir vitamina B₆^{70,71} porque la adición de esta coenzima por sí sola, en una situación metabólica en que existe una síntesis conocida de varias enzimas ligadas a la vitamina B₆ y que intervienen en el metabolismo de aminoácidos, podría dar lugar a, por lo menos teóricamente, una mayor pérdida de aminoácidos, con efectos imprevisibles, sobre todo en las poblaciones cuya ingestión de proteínas es baja.

Vitamina C

Varios estudios bioquímicos^{72,73} demuestran que las mujeres que emplean contraceptivos orales tienen, respecto a los grupos testigos, menores promedios de concentración de vitamina C en el plasma, los leucocitos y las plaquetas. El promedio de reducción de la concentración, oscila entre el 30 y el 40%, pero nada indica que las concentraciones alcanzadas sean -- equivalentes a las que se observan en sujetos clínicamente escorbúticos. Se desconoce la explicación de esos menores índices de vitamina C, y tampoco -- está claro que tenga importancia clínica.

Los estudios realizados⁷⁴ indican, que se necesitarían unos 500-mg de vitamina C diariamente (lo que equivale a 10 veces la ingestión nor-

mal) para normalizar el nivel de vitamina C, en la sangre y en los tejidos de las usuarias de anovulatorios orales. Es indispensable proseguir las investigaciones para averiguar el mecanismo de esos cambios y su importancia-patológica si la tuviera.

Acido fólico

Aunque algunas investigaciones^{75,76} dan cuenta de la disminución de las concentraciones medias de folato en el suero y en los hematíes, estas observaciones no son seguras. Un investigador observó excreción urinaria anormal de ácido formiminoglutámico en algunas usuarias de contraceptivos orales, pero éste informe no ha sido confirmado aun.

Hay un pequeño número de informes clínicos sobre casos de anemia-megaloblástica atribuidos al uso de anticonceptivos orales, pero sigue sin tenerse certeza de que el estado de las usuarias fuese normal antes de empezar la terapia anovulatoria; lo más probable es que tuviesen deficiencia -- subclínica de ácido fólico debida a síndrome de mala absorción inadvertidos, y que los contraceptivos orales acentuasen el estado.

Se ignora cómo actúa el mecanismo que rebaja la concentración de folato en las usuarias de anticonceptivos orales. Las indicaciones anteriores, de que los esteroides anticonceptivos podrían entorpecer la absorción de folato, no se han confirmado con estudios ulteriores.

Es interesante la conclusión a que se ha llegado^{77,78} de que el -

suero de algunas embarazadas y de las usuarias de contraceptivos orales, - contienen una protefna que fija el folato; este fijador del folato, es inducido probablemente por los contraceptivos.

Es mucho lo que queda por investigar sobre la relación entre el - empleo de contraceptivos orales y el metabolismo de los folatos, sobre todo en las mujeres cuyo estado nutricional es deficiente o que tiene una mayor necesidad de ácido fólico; las que han tenido embarazos muy seguidos o padecen hemólisis crónica, mala absorción, deficiencia de hierro, infestación alimentaria con lombrices u otros parásitos. Se tienen que tomar en cuenta los trastornos siguientes: esprúe tropical, esteatorrea ideopática, enfermedad celiaca, síndrome del asa ciega y enfermedad de Cronhn. Debe conside-- rarse también que las mujeres que reciben medicamentos anticonvulsivos tienen una mayor necesidad de ácido fólico, y la combinación de esos fármacos con los anovulatorios orales, pueden por lo tanto acarrear dificultades.

Vitamina B₁₂

Son escasas las indicaciones⁷⁹ de bajas concentraciones séricas - de vitamina B₁₂ en mujeres que utilizan contraceptivos orales, pero el índi ce de hematfes, es normal y no hay interferencia en la absorción de la vita mina B₁₂.

Se han notificado valores sumamente bajos^{80,81} en el plasma de al gunas mujeres del grupo en estudio, con índices equivalentes a los observa dos en la anemia perniciosa de Addison. Sin embargo, no hay noticias de -- anomalías hematológicas atribuibles a deficiencia de vitamina B₁₂.

De los estudios notificados hasta ahora, parece deducirse que las bajas concentraciones séricas de vitamina B₁₂ con niveles normales en hemáties y en los tejidos, representan una anomalía bioquímica sin explicación suficiente hasta ahora.



QUIMICA

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

-Las alteraciones de los valores normales en pruebas de laboratorio, están confirmadas por una serie de investigaciones, citadas antes con - sus respectivas referencias bibliográficas.

-No debemos perder de vista que para establecer las "alteraciones" se necesitan datos estadísticamente representativos, y para esto, se requiere la práctica corrientemente aceptada en el laboratorio y el análisis estadístico prudente; y que cada autor establece el grado de cambio en las alteraciones, según su criterio.

-Las alteraciones de los valores normales en pruebas de laboratorio, provocan un cuadro clínico falso, presuponiendo algún padecimiento si la paciente omite el dato de estar bajo terapia anovulatoria.

-La alteración de valores normales en pruebas de laboratorio, además del efecto fisiológico del esteroide, existen otros factores con una -- fuerte influencia a dicha alteración:

- a).- el tipo de anovulatorio
- b).- la dosis usada

c).- la duración de la terapia.

-La terapia anovulatoria debe estar negada a mujeres con diagnóstico de:

- a).- trombosis previa
- b).- enfermedades serias del corazón
- c).- ciertas discrasias de la sangre como leucemia y policitemia.
- d).- niveles bajos de Antitrombina III

-Y a las que presentan los siguientes síntomas:

- a).- calambres, dolor o edema en las piernas
- b).- fuerte jaqueca repentina
- c).- acceso repentino de fuerte dolor en el pecho
- d).- trastornos de la vista
- e).- ictericia idiopática recurrente del embarazo
- f).- ictericia idiopática crónica (síndromes de Dubin-Johnson y - Rotor)
- g).- prurito generalizado recurrente del embarazo

-No está fundamentada la decisión de agregar indiscriminadamente vitaminas a los contraceptivos orales, para contrarrestar los cambios bioquímicos que se han encontrado en las usuarias.

-Las anomalías bioquímicas reportadas en cuanto a vitaminas, care cen de representatividad, pero se recomienda que se tomen en cuenta:

- a).- tipo de nutrición

- b).- Deficiencia nutricional de vitamina B₆
- c).- Trastornos de la piel
- d).- Anemia perniciosa de Addison
- e).- Hemólisis crónica
- f).- Deficiencia de hierro
- g).- Infestación por vía alimentaria
- h).- Esprúe tropical
- i).- Esteatorrea ideopática
- j).- Enfermedad celíaca
- k).- Síndrome del asa ciega
- l).- Enfermedad de Crohn
- m).- Mujeres con embarazos muy seguidos

-No siempre las variaciones encontradas en pruebas de laboratorio, manifiestan efectos o cuadros clínicos patológicos.

-Consideramos importante señalar que la bibliografía revisada y los datos considerados en este trabajo son de procedencia extranjera. Los datos nacionales son muy escasos. De esta manera se dificulta la extrapolación de datos, si consideramos situación geográfica, diferencias étnicas y patrones culturales diferentes a la de los países desarrollados de donde -- proceden la mayoría de los datos.

RECOMENDACIONES

- 1.- Antes de que la mujer se inicie en la terapia anovulatoria, - deberá ser informada de las alteraciones que le puede provocar.
- 2.- Que el dato de terapia anovulatoria se incluya en la historia clínica de la paciente, para considerarlo en el diagnóstico.
- 3.- Que el dato de terapia anovulatoria se proporcione al laboratorio de análisis clínico, para evitar falsas suposiciones en el resultado.
- 4.- Negar el uso de anovulatorios esteroidales a las mujeres con diagnóstico de:
 - a).- trombosis previa
 - b).- enfermedades serias del corazón
 - c).- ciertas discrasias de la sangre como leucemia o policitemia.
 - d).- niveles bajos de Antitrombina III
- 5.- Suspender la terapia anovulatoria si aparecen los síntomas siguientes:

- a).- calambres, dolor o edema en las piernas.
- b).- fuerte jaqueca repentina.
- c).- acceso repentino de fuerte dolor en el pecho.
- d).- trastornos de la vista.

6.- Es prudente negar el uso de anticonceptivos esteroidales a mujeres:

- a).- Con historia de ictericia idiopática recurrente del embarazo.
- b).- Con historia de ictericia idiopática crónica (síndromes de - Dubin-Johnson y Rotor).
- c).- Con purito generalizado recurrente del embarazo.

7.- Decirle claramente a la mujer que suspenda totalmente el -- uso de anticonceptivos, si cree que está embarazada.

8.- Disuadirla del intento de usar impropia, y por consiguiente - inútilmente, altas cantidades de esteroides anticonceptivos como abortivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Vollman, R.F.: The degree of variability of length of the menstrual cycle in correlation with age of women. *Gynecologia (Basel)* 142, 510,-1956.
- 2.- Corner, G.W.: The events of the primate ovarians cycle. *Brit. Med. J.* 1952/11, 403.
- 3.- Therapeutischen Amenorrhoe (Die azyklische Dauertherapie mit sog. Ovulationshemmern in gleichbleibender Dosierung). *E. Gebursths. Gynak.* 166(1966), 72.
- 4.- Daughaday, W.H., M. Comblath, M.L. Parker: Secretion and metabolism of growth hormone in normal and premature infants. *Proc. 2nd Int Congr.-Endocri. London, 1964.* Excerpta Med. Found., Amsterdam 1965.
- 5.- 145 Davidoff L.M.: Studies in Acromegaly-111. The anamnesis and syntonmatology in 100 cases. *Endocrinology* 10(1926), 461.
- 6.- 146 Decourt. J.: Die Anorexia nervosa. *Dtsch. Med. Wschr.* 78(1953), --1619; 1661.
- 7.- O. Kaser. *Ginecologia y Obstetricia.* Salvat Editores, S.A. 1973, pág.-35-37.
- 8.- Glodzieher, J.W., Kleber, J.W., Moses, L.E. and Rollmacher, R.P. -- (1970) A cross sectional study of plasma FSH and LH levels in women - using sequential combination or injectable steroid contraceptives over long periods of time. *Contraception*, 2, 225-243.
- 9.- Diczfalusy, E. (1965) Probable mode of action of oral contraceptives. *British Medical Journal*, 2, 1394-1399.
- 10.- Greep, R. O. and Porter, J.F. Eds. (1973) *Hypothalamic control of fere*

tivity, Journal of Reproduction and Fertility, suppl. 20.

- 11.- Harris, G.W. and Naftolin, F. (1970) The hypothalamus and control of ovulation. British Medical Bulletin, 26, 3-9.
- 12.- John P. Benaet. Chemical Contraception. The MAC MILLAN PRESS LTD. -- E.V.A, New York 1(1974). pág. 30-35.
- 13.- Moyer, D. L.: An unusual endometrial change appearing in women receiving synthetic progestagens. Advances in Planned Parenthood (A.J. Sobrero and S. Lewit, EDS). vol. II. 88, 1967. Excerpta Medica Foundation.
- 14.- Jackson, Margaret Halley. Observations on the use of certain orally active progestogens for the control of fertility in women. Proc. Roy. Soc. Med.
- 15.- Kleinman, R. O. Manual Médico Anticoncepción. Federación Internacional de Planeación Familiar. Ed. Pax-México, D.F., 1970. pág. 52-56.
- 16.- Szontágh, F. E. Mechanism of action of oral progestgens. Akadémiai -- Kiadó. Budapest 1970, pág. 23.
- 17.- Drill, Victor A. Biological effects of some steroids with progestational activity. Fed. Proc. 18, 1040, November, 1959.
- 18.- Goldzieher, Joseph y Rice-Wray, Edris. Oral contraception. Charles C. Thomas Pub. Springfield, Illinois, E.U.A. 1966, pág. 5-6.
- 19.- Saunders, Francis J. y Drill, Victor A. The myotrophic and androgenic effects of 17- α -19-nortestosterone and related compounds. Endocrinology 58, 567, 1956.
- 20.- Rooks, W.H., Kugler, S.L. and Dorfman, R.I. The relative expressed -- oestrogenicity of oral contraceptives. Fertility and Sterility, 19, - 419-423, 1968.
- 21.- Swyer, G.I.M. and Little, V. Clinical assessment of relative potency - of progestagens. Journal of Reproduction and Fertility, 17, suppl. - 5, 63, 1968.
- 22.- Organización Mundial de la Salud (1968) Esteroides Hormonales y Contracepción. Informe de un Grupo Científico de la OMS. No. 386, Ginebra.
- 23.- John P. Benaett. Chemical Contraception. The Macmillan Press LTD. -- E.V.A. New York pág. 27-32, 33-35. 1974.

- 24.- Lynch-Raphael Mellor and Spare Hills Inwood. Métodos de Laboratorio.- Editorial Interamericana, S.A. México, 1965, págs. 173, 174.
- 25.- Louis F. Fisser and Mary Fieser. Organic Chemistry. Reinhold Publishing Corporation. Third Edition, New York, 1956. págs. 961, 1972.
- 26.- Ravenholt, R.T., and Piotrow, P.T. Use of oral contraceptives in developing countries. Pakistan J. Med. Res. B: 213, 1969.
- 27.- Food and Drug Administration Advisory Committee on Obstetric and Gynecology. Second Report on the Oral Contraceptives. U.S.A. Government-Printing Office, Washington, D.C., 1969.
- 28.- Royal College of General Practitioners. Oral contraception and thromboembolic disease. A report by the Records Unit and Research Advisory Service of the Royal College of General Practitioners. J. Coll. Gen. Pract. 13: 267, 1967.
- 29.- Sartwell, P. E., Masi, A.T., Arthes, F.G., Greene, G. R. and Smith, H. E. Thromboembolism and oral contraceptives. An Epidemiological case-control study. Amer. J. Epidem., 90:365, 1969.
- 30.- Vessey, M. P., and Doll, R. Investigation of relation Between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. -- Brit. Med. J., 2:199, 1968.
- 31.- Vessey, M.P. and Doll, R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report. -- Brit. Med. J. 2:651, 1969.
- 32.- Inman, W.H.W., and Vessey, M.P. Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. Brit. Med. J., 2:193, 1968.
- 33.- Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraception and increased risk of cerebral ischaemia or thrombosis. New England Journal of Medicine, 288, 871-878, 1973.
- 34.- Inman, W.H.W., and Vessey, M.P., Westerholm, B. & Engelund, A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives: a report to the Committee on Safety of Drugs. British Medical Journal, 2, 203-309, 1970.
- 35.- Vessey, M.P., and Weatherall, J.A.C. Venous thromboembolic disease -- and the use of oral contraceptives. A review of mortality statistics in England and Wales. Lancet, 2:94, 1968.

- 36.- Drill, V.A. Oral contraceptives and Thromboembolic disease. I. Prospective and retrospective studies. *Journal of the American Medical Association*, 219:583-592, 1973.
- 37.- Drill, V.A. & Calhoun, D.W. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Journal of the American Medical Association*, 206,77-84, 1896.
- 38.- Symmers, W. St. C. Carcinoma of breast in trans-sexual individuals after surgical and hormonal interference with the primary and secondary-sex characteristics. *British Medical Journal*, 2,83-85, 1968.
- 39.- Seigel, D.G. & Markush, R. Oral contraceptives and the relative risk of death from venous and pulmonary thromboembolism in the United States. *American Journal of Epidemiology*, 90, 11-16, 1969.
- 40.- Jick, H., Stone, D., Westerholm, B., Inman, W.H.W., Vessey, M.P., Shapiro, S., Lewis, E.P. & Worcester, J. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. *Lancet*, 1, 539-542, 1969.
- 41.- Markush, R.E., and Seigel, D.G. Oral contraceptives and mortality -- trends from thromboembolism in the United States. *Amer. J. Public Health*, 59:418, 1969.
- 42.- Inman, W.H.W. & Vessey, M.P. Oral contraceptives and prophylaxis of -- thromboembolism *Lancet* 2,699, 1969.
- 43.- Frederiksan, H., and Ravenholt, R.T. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Brit. Med. J.*, 4:770, 1968.
- 44.- Greene, G. R., Sartwell, P. E. Oral contraceptives use in patients with thromboembolism following surgery, trauma or infection. *American Journal of Public Health*, 62, 680-685, 1972.
- 45.- Poller, L. Oral contraception, blood coagulation and platelets. En: Poller, L., ed., *Recent advances in thrombosis*, Churchill-Livingstone, Pá. 181, 1973.
- 46.- Vessey, M.P. The epidemiology of venous thromboembolism. En: Poller, L., ed., *Recent advances in thrombosis*, Edinburgs, Churchill-Livingstone, Pá. 39, 1973.
- 47.- Hertz, R. The problem of possible effects of oral contraceptives on -- cancer of the breast. *Cancer* 27, 1140-1145, 1969.
- 48.- Committee on Safety of Medicines. Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Londres: Her Majesty's Stationery Office. 1972.

- 49.- Melamed, M.R., Kloss, C. G., Flehinger, B.J., Kelisky, R.P. & Dubrow, H. Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women - using the diaphragm or contraceptive steroids. *British Medical Journal*, 3, 195-200, 1969.
- 50.- Drill, V. A. Relationship of administered estrogen, progesterone and - oral contraceptives to cancer of the breast and genital organs of women. *Pacific Medicine and Surgery*, 73, 396-403, 1969.
- 51.- Boyce, J.G., Lu, T., Nelson, G. H. & Joyce, D. Cervical carcinoma and oral contraception. *Obstetrics and Gynecology*, 40:139-146, 1972.
- 52.- Vessey, M.P., & Doll, R. & Sutton, P. Oral contraceptives and breast - neoplasia: a retrospective study. *British Medical Journal*, 3, 719-724, 1972.
- 53.- Muggia, A.F.M, Cassileth, P.A., Ochoa, M. Jr., Flatow, F.A., Gellhorn, A. & Hyman, G.A. Treatment of breast cancer with medroxy-progesterone acetate. *Annals of Internal Medicine*, 68, 328-337, 1968.
- 54.- Carr, D.H. Chromosomes after oral contraceptives. *Lancet* 2:830-831, - 1967.
- 55.- Jennet, W.B. & Cross, J.N. Influences of pregnancy and oral contracep-- tion on the incidence of strokes in women of childbearing age. *Lancet*- 1:1019-1023, 1967.
- 56.- Mears, E. Pregnancy following antifertility agents. *International -- Journal of Fertility*, 13:340-345, 1968.
- 57.- Rice Wray, E., Marquez-Monter, H. & Gordovsky, J. Chromosomal studies- in children born to mothers who previously used hormonal contracepti-- ves. *Contraception*, 1:81-85, 1970.
- 58.- Eisalo, A., Jarvinen, P. A. & Luukkainen, T. Liver function tests du-- ring intake of contraceptive tablets in pre-menopausal women. *British Medical Journal*, 1, 1416-1417, 1965.
- 59.- Borell, U. Effect of antifertility agents on liver and metabolic disea-- se. *International Journal of Fertility*, 13, 314-320, 1968.
- 60.- Allan, J.S. & Tyler, E. T. Biochemical findings in long-term oral con- traceptive usage. 1. Liver function studies. *Fertility and Sterility*, 18, 112-123, 1967.

- 61.- Larsson-Cohn, U. Jaundice during treatment with oral contraceptive -- agents. *Journal of the American Medical Association*, 193, 422-426, -- 1965.
- 62.- Organización Mundial de la Salud. Progresos de los Métodos de Regula-- ción de la Fecundidad. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Ginebra, 9-13 de Diciembre de 1974.
- 63.- Briggs, M. et al. Steroid contraceptives and plasma carotenoids. *Contraception*, 6:277-280, 1972.
- 64.- Gal, I. et al. Effects of oral contraceptives on human plasma vitamin A levels. *Brit. Med. J.*, 2:436-438, 1971.
- 65.- Morriss, G. M., Thomson, A.D. Vitamin A and rat embryos. *Lancet*, 22:- 899-900, 1974.
- 66.- Wild, J. et al. Vitamin A pregnancy, and oral contraceptives, *Brit. Med. J.*, 1:57-59, 1974.
- 67.- Sanpitak, N., Chayutimonkul, L. Oral contraceptives and riboflavine - nutrition. *Lancet*, 1:836-837, 1974.
- 68.- Rose, D.P. Aspects of tryptophan metabolism in health and disease: a - review. *J. clin. Path.*, 25:17-25, 1972.
- 69.- Rose, D.P. et al. Experimental vitamin B₆ deficiency and the effect - of oestrogen containing oral contraceptives on tryptophan metabolism - and vitamin B₆ requirements. *Clin. Sci.*, 42:465-477, 1972.
- 70.- Adams, P.W. et al. Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B₆) - upon depression associated with oral contraception. *Lancet*, 1:897-904, 1973.
- 71.- Adams, P.W. et al. Vitamin B₆, depression and oral contraception. *Lan- cet*, 2:516-517, 1974.
- 72.- Briggs, M., Briggs, M. Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lan- cet*, 1:1234-1235, 1974.
- 73.- Clemetson, C.A.B. Caeroplasmin and green plasma, 2:1037, 1968.
- 74.- Rivers, J.M., Devine, M.M. Plasma ascorbic acid concentrations and -- oral contraceptives. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 25:684-689, 1972.

- 75.- Chanarin, I. V. Recent Advances in megaloblastic anaemia. En: Walker, G. ed. Ninth Symposium on Advanced Medicine, Londres, Pitman, 1973, -- pág. 272.
- 76.- Da Costa, M., Rothenberg, S.P. Appearance of a folate binder in leukocytes and serum of women who are pregnant or taking oral contraceptives. *J. Lab. clin. Med.*, 83: 207-214, 1974.
- 77.- Shojania, A.M. et al. Oral contraceptives and folate metabolism. *Lancet*, 1:886, 1969.
- 78.- Shojania, A. M. et al. The effect of oral contraceptives on folate metabolism. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 111:782-791, 1971.
- 79.- Briggs, M. and Briggs, M. Endocrine effects on serum-vitamin-B₁₂. *Lancet*, 2:1037, 1972.
- 80.- Shojania, A. M. Effects of oral contraceptives on vitamin-B₁₂ metabolism. *Lancet*, 2:932, 1971.
- 81.- Meralik, L.F. et al. Decreased serum B₁₂ levels with oral contraceptives use. *J. Amer. med. Ass.*, 221:1371-1374, 1972.

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

- 1.- Bemaett, P. John.; Chemical Contraception the Maemillan Press LTD E.U. A. New York, 1974. pág. 27-35.
- 2.- Hauenann, Ernest y los redacotes de Life.: Control de la Natalidad. - E.E.U.U. Life. Un informe Internacional. Septiembre 1967, pág. 41-51.
- 3.- Yanong, William F.; Fisilogfa Media. El Manual Moderno, S.A., México, D.F., 1968. pág. 391-393.
- 4.- Kaser, O. et al.; Ginecologia y Obstetricia. Salvat Editores, S.A. -- Barcelona, 1973. pág. 239-255.
- 5.- Fisser, Louis F. and Mary Fieser. Organic Chemistry Reinhold Publishing Corporation. Third Edition. New York, 1956. pág. 961-977.
- 6.- John B. Miale and Rent Jessie W. The Effects of oral contraceptives on the results of lalvratore test. American Journal of Obstetrics and - Gynecology. vol. 120, 2, 264-272. September 15, 1974.
- 7.- Organización Mundial de la Salud. Progresos en los métodos de regulación de la fecundidad. Informe de un grupo científico de la OMS, No.- 527. Ginebra, 1973, pág. 5-15.
- 8.- Organización Mundial de la Salud. Progresos en los métodos de regulación de la fecundidad. Informe de un grupo de científicos de la OMS,- No. 553, Ginebra, 1974, pág. 12-18.
- 9.- Page, Lat B and Culver, Pery J. A Syllabus of laboratory examinations in clinical diagnosis. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1960, pág. 1-26.