



5  
*Universidad Nacional Autónoma  
de México*

FACULTAD DE QUIMICA

**EFECTOS COLATERALES  
DE ANOVULATORIOS**

**T E S I S**

Que para Obtener el Título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Presenta:

*Velia López Ortiz*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

TESIS 1979  
OLAS  
ABE M.E.  
FECHA 202  
PRGC  
•



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA  
VOCAL: PROFA. Ma. DEL CONSUELO HIDALGO  
MONDRAGON  
SECRETARIO: PROF. JUAN JOSE MANDOKI WEITZNER  
1er. SUPLENTE: PROFA. ANA LUCIA VALERO IBARRA  
2do. SUPLENTE: PROFA. TERESA COPPOLA FERNANDEZ

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:  
FACULTAD DE QUIMICA

SUSTENTANTE:  
VELIA LOPEZ ORTIZ

NOMBRE DEL ASESOR:  
Ma. DEL CONSUELO HIDALGO MONDRAGON

A mis padres: Blanca y Victórico.

Por su apoyo, cariño y palabras  
de estímulo para mi superación  
personal y profesional.

A mamá Celes y Vely.

A mis hermanos:

Laura, Dámaso, Víctor, Mag  
y Guillermo.

A mis tíos:

Arturo, Maleno, Licha,  
Esther y Adelita.

Con cariño a Carlos Dante.

A mis primos y amigos.

Con mi cariño y gratitud de siempre a la Profa.  
Ma. del Consuelo Hidalgo Mondragón, por su va-  
liosa ayuda y asesoramiento de esta Tesis.

# I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION .....	1
CAPITULO I. HISTORIA .....	3
A.- De hormonas esteroides ....	5
B.- De anticonceptivos orales..	11
C.- Métodos anticonceptivos -- existentes .....	13
D.- Mercado de anticonceptivos orales .....	16
CAPITULO II. ANATOMIA Y FISIOLOGIA .....	31
A.- Organos sexuales femeninos.	31
B.- Función de hormonas gonado- tróficas y ciclo menstrual.	33
CAPITULO III. FARMACOLOGIA .....	39
A.- Mecanismo de acción .....	42
B.- Absorción .....	46
C.- Excreción .....	47
CAPITULO IV. COMPOSICION QUIMICA .....	48
CAPITULO V. EFECTOS SECUNDARIOS .....	57
A.- Síntomas subjetivos .....	58
B.- Síntomas objetivos .....	59
1.- Aparato reproductor .....	59
2.- Embarazo extrauterino .....	62
3.- Anormalidades .....	62

4.- Virilización .....	63
5.- Efectos oculares .....	64
6.- Efectos en pelo .....	64
7.- Efectos en piel .....	65
8.- Peso corporal .....	66
9.- La libido .....	66
10.- Diversos .....	67
11.- Lactancia .....	67
12.- Senos .....	68
13.- Trombosis .....	68
14.- Hipertensión .....	71
15.- Efectos metabólicos .....	72
CAPITULO VI. DISPOSITIVO INTRAUTERINO ..	77
A.- Historia .....	77
B.- Mecanismo de acción .....	79
C.- Efectos secundarios .....	80
1.- Problemas durante la inser- ción .....	81
2.- Expulsión .....	82
3.- Sangrado y dolor .....	82
4.- Infección .....	82
5.- Mortalidad .....	82
6.- Embarazo .....	83
CONCLUSIONES .....	85
BIBLIOGRAFIA .....	87

## INTRODUCCION

En la actualidad, el uso de la píldora anti-conceptiva ha aumentado notablemente y los efectos secundarios que se presentan pueden ir desde una depresión hasta un temible cáncer.

Cuando la píldora anticonceptiva salió al mercado los estudios previos de investigación fueron muy pobres, cuando deberían de haber hecho estudios más cuidadosos y completos que incluyeran pruebas preclínicas como son toxicológicas, teratogénicas, cancerígenas y pruebas clínicas.

Ya que la píldora debe ser considerada como un fármaco especial, porque:

- Es muy potente y va a ser administrado a mujeres normales y completamente sanas.
- Va a ser usado por períodos prolongados.
- Los estrógenos que van dentro de la fórmula son capaces de producir cáncer.
- Va a suprimir gran parte de las funciones de la glándula pituitaria, alterando el equilibrio hormonal del organismo.

Se ha encontrado que el método combinado de dosis intermedias va a ser el de mayor utilidad para la mayoría de la población.

El método que emplea progestágenos sin estrógenos provoca efectos indeseables sobre el útero como sangrado transhormonal, sin embargo evitan los efectos sistémicos de estrógenos.

Las combinaciones de estrógenos y progestágenos por vía parenteral o inyección mensual no se deberían de utilizar, porque el estrógeno que

se usa en estos preparados es un estrógeno poco confiable, debido a que su toxicidad no ha sido bien definida.

Los efectos indeseables que se van a presentar más adelante son numerosos y en algunos casos son problemas muy serios. Pero también hay que recordar que los efectos van a depender de la respuesta de cada organismo.

Estamos conscientes del serio problema de explosión demográfica, pero con lo que acabamos de mencionar es necesario que se le oriente a la usuaria de los problemas que se presentan y la necesidad de hacer una historia clínica completa para saber el anticonceptivo más adecuado para esa persona y que estos fármacos sean prescritos bajo vigilancia médica.

Es por ello que realicé esta investigación, por la importancia que tiene cada vez más los anticonceptivos para planeación de la familia y los serios problemas que se presentan más frecuentemente.

## CAPITULO I

### H I S T O R I A

La revolución tecnológica ha planteado al mundo contemporáneo un problema complejo: la explosión demográfica.

La explosión demográfica es el crecimiento exagerado de la población, que propicia un desequilibrio entre el número de individuos, su área geográfica y la producción de satisfactores para sus necesidades.

El hombre del siglo XX, con todos los medios a su alcance, restó vigencia al concepto darwiniano de la Selección Natural. Empero, con esta actitud, ha generado una situación comprometedora que afecta las condiciones ecológicas en muchos países, ocasiona trastornos sociológicos y psicológicos en relación con el urbanismo o implanta los resortes de una inestable situación política.

De ahí el interés por revisar los conceptos sobre la regulación de la fecundidad y los métodos de planificación familiar.

Según la maestra Carmen Valverde, desde -- 1940 la República Mexicana registra altas tasas de natalidad encontrándose entre los 4 primeros países en el mundo, mientras que la tasa de mortalidad baja considerablemente.

En el año de 1960 se descubrió que el factor población juega un papel importante para el desarrollo económico por las mismas dificultades que le plantea.

Desde el punto de vista económico, el crecimiento de la población mexicana plantea varios problemas de suma gravedad, entre los que desta-

can los siguientes:

1.- La creciente presión que se genera en el empleo: existen alrededor de 900,000 mexicanos desempleados o subempleados, según las cifras que recientemente publicó la Secretaría de Programación y Presupuesto; más de 700,000 personas, en la actualidad, están en condiciones de ser empleadas, pero la capacidad de la industria privada y del Estado es insuficiente para absorber tal demanda.

2.- La composición de la población de México también reviste ciertas peculiaridades que gravitan muy fuertemente sobre los servicios asistenciales y de educación.

Actualmente más del 50% de la población total de México tiene una edad menor de 20 años, lo que determina que la pirámide de la población tenga una base muy amplia; tal hecho exige un alto nivel de gasto asistencial y educativo que en términos económicos tiene reutilidad a mediano y largo plazo.

Se considera que una de las repercusiones más importantes del crecimiento demográfico es la presión ejercida por el aumento de la población sobre el suelo y los demás recursos naturales.

Según la maestra Olga Sánchez Cordero, la única forma en que el gobierno pueda impulsar una disminución de la fertilidad, es promoviendo un cambio de actitud en la población, con programas de planeación familiar.

Sin embargo, el sistema de planeación familiar en el mundo ha demostrado ser solamente un instrumento a largo plazo para reducir la fertilidad; probablemente esto se debe a la brecha que existe entre la concientización y el compor-

tamiento.

En la actualidad podemos decir que en las zonas urbanas prácticamente todo el mundo puede obtener información e implementación de programas anticonceptivos; sin embargo, nos estamos enfrentando a otro serio problema: se sabe hacer anticoncepción, pero no se sabe por qué, para qué, cuándo y sobre todo qué va a pasar si es llevado a cabo.

Aunque esto está claramente especificado en la literatura existente, esa información no ha podido llegar a la conciencia de los usuarios o posibles usuarios de métodos anticonceptivos y debido a ese desconocimiento, aún persiste una gran cantidad de tabúes acerca del tema.

Se entiende por planeación familiar, la programación de los objetivos que se propone una pareja para satisfacer sus necesidades.

Este concepto no sólo se refiere a tener o no hijos; es mucho más amplio e implica que la pareja, al ser consciente de sus necesidades, en una acción conjunta y acorde con sus posibilidades, planifique la forma de satisfacerlas en todas las áreas: económica, afectiva, educacional, religiosa, recreativa, etc. y de manera predominante en el área reproductiva, pero algunos consideran que, mientras más grande sea una familia, más se diluirán los satisfactores con que cuente.

Es indispensable tratar de concientizar a las personas para que planifique la familia, pero básicamente el programa debe iniciarse a nivel personal.

#### HORMONAS ESTEROIDES:

Por décadas ha sido problema de los hombres

de ciencia encontrar sustituto de las hormonas esteroideas que emiten las glándulas de secreción interna de los organismos animales, y que son reguladores importantes de diversos procesos vitales, como la fertilidad.

Una homona natural es un compuesto químico producido por una glándula que penetra en la corriente sanguínea y ejerce un efecto específico sobre la actividad de las células en otras partes del organismo.

Las hormonas esteroideas son esenciales para la vida humana. Pertenecen a dos tipos principales:

- a.- Las que mantienen vivo al organismo.
- b.- Las que mantienen la especie.

Las que mantienen la especie llamadas hormonas sexuales; pertenecen a tres grupos principales: andrógenos, la más activa la testosterona; estrógenos, el de mayor actividad estradiol; progestágenos, la principal la progesterona, la hormona del embarazo.

Las que mantienen vivo al organismo llamadas hormonas suprarrenales, porque se originan en la corteza suprarrenal o capa externa de las glándulas suprarrenales, otro nombre que reciben es corticosteroides o corticoides.

Los cuatro corticoides naturales más importantes son: desoxicorticosterona; aldosterona; -cortisona; hidrocortisona.

La existencia de hormonas se conoció en el siglo XIX, pero hasta alrededor de 1930 no se --aislaron en forma pura y se identificó su estructura química.

Desde 1930 y 1940 se iniciaron numerosas in

vestigaciones de compañías farmacéuticas de Europa y Estados Unidos buscando métodos para producir hormonas esteroides.

De antiguo es sabido que muchas plantas contienen sustancias capaces de influir poderosamente en los procesos bioquímicos del organismo.

En 1938 en Berlín, Schering sintetizó una hormona llamada etisterona, cuya potencia por inyección parenteral, era la tercera parte de la progesterona, y por vía bucal más potente que ésta.

En Pennsylvania en el laboratorio State College, Russell E. Marker estudiaba sustancias de origen vegetal llamadas sapogeninas para obtener hormonas esteroides abundantes y baratas. Después de numerosas pruebas, en 1940 demostró que la diosgenina aislada en 1936 por químicos japoneses de una planta del género *Discorea* podía transformarse en la progesterona u hormona del embarazo.

Descubrió también que en México se podía obtener la diosgenina de una planta llamada cabeza de negro. Actualmente la diosgenina se obtiene de una especie de *Discorea* conocida aquí en México como barbasco, cuyo contenido en esteroides es mayor que el de la cabeza de negro.

El barbasco (*Discorea composita* Hems), es una especie de tubérculo selvático que se da prodigiosamente en los Estados de Puebla, Veracruz, Chiapas, Oaxaca y Tabasco, principalmente. Ver Fig. 1.

La diosgenina es el principal esteroide, del cual por procedimientos químicos se obtienen cientos de productos médicos. Los principales antiinflamatorios, del tipo de la cortisona, empleados usualmente en el tratamiento de diversas enfermedades como la artritis, reumatismo, fie-

bre reumática, etc.

Asimismo, con las hormonas del tipo progesterona contenidas en el barbasco, la fertilidad humana puede regularse. En Zootecnia, el uso de estas hormonas empieza a ser un aliado en la selección y en el mejoramiento.

Durante las últimas dos décadas la industria farmacéutica de esteroides sintéticos de México ha tenido como base de explotación natural de las diversas especies de Discorea (barbasco, alambriillo, cabeza de negro, etc.), que crecen en forma natural en las selvas mexicanas.

Varios países ya han iniciado numerosos proyectos de investigación sobre mejoramiento genético y cultivos tecnificados de barbasco. Las condiciones actuales en México, después de más de dos décadas de explotación, indican la posibilidad de continuidad en base a la producción silvestre.

El barbasco prospera libremente de los 40 a 900 msnm (metros sobre el nivel del mar); comenta el Biólogo J. Chavelas, técnico de la comisión de estudios sobre la Ecología de las Discoreas, la recolección de los rizomas se efectúa durante las estaciones de lluvia, aprovechando la suavidad del terreno y que la planta por su lozanía resulta fácil de localizar.

Para extraer los rizomas los campesinos lo hacen generalmente con coa (pala fuerte con mango largo en su mismo plano), aunque la herramienta más adecuada es el caso de la pala de punta cuadrada. También se dice que normalmente se obtiene de uno a tres kilos de rizoma por planta.

El producto se rebana, las raíces se trituran y se dejan secar al aire libre en patios especialmente contruidos con este fin, esto se hace con el objeto de evitar putrefacciones y fer-

mentaciones. Y de ahí se manda para su industrialización.

La producción, exportación e importación de hormonas esteroideas se puede ver en la tabla 1, como se observa para 1977 todos los valores se elevaron.

La producción de barbasco seco en México se observa en la tabla 2.

Así en 1944 Marker empezó en México la producción de progesterona que fue detenida más tarde por problemas personales.

De este modo se inició la industria de hormonas esteroideas en nuestro país hace ya más de 30 años.

En 1944 Maximiliano Ehrenstein, partiendo de estrofantidina sustancia contenida en la semilla de una planta africana obtuvo una pequeña cantidad de un nuevo compuesto conocido químicamente como 19-nor progesterona y llamado con más propiedad 19-nor isoprogesterona.

Después de que Marker abandonó la compañía, ni siquiera se conocía el método y la producción de progesterona se detuvo.

El Dr. Somlo, ejecutivo principal de Syntex, necesitaba una persona que pudiera no sólo sintetizar hormonas en el laboratorio, sino organizar las técnicas de producción en gran escala.

En una compañía farmacéutica de La Habana encontró a este hombre, Jorge Rosenkranz, húngaro, de escasos 30 años; y a fines de 1945 se incorporó a Syntex para restablecer la técnica de fabricación de progesterona, lográndolo en poco tiempo, con sus propios reactivos.

En 1946, Rosenkranz retrocedió parte del camino recorrido y a partir de un precursor de la progesterona, siguió una ruta diferente a través de 6 pasos, logrando así la síntesis de la testosterona.

En 1947, Syntex obtuvo por primera vez la desoxicorticosterona, a partir de diosgenina.

En 1950, Djerassi y Rosenkranz contribuyeron a una nueva síntesis, la de la estrona y estradiol.

En 1950 y 1951 ya se ofrecía a los médicos de todo el mundo progesterona como hormona para combatir el aborto y trastornos menstruales, se trabajaba para el descubrimiento de un compuesto mejor que la progesterona.

A.L. Wilds y N.A. Nelson partiendo de otro derivado de estradiol, mejoraron el método de Djerassi para 19-nor testosterona, siendo más rápido.

A principios de 1951, Djerassi y Rosenkranz partiendo de estrona sintetizada de diosgenina, obtuvieron la 19-nor progesterona, que comparada con la obtenida por Ehrenstein en 1944, era de mayor actividad.

La 19-nor etisterona o noretisterona patentada en 1956 salió al mercado como un progestágeno de gran actividad oral, convirtiéndose en poco tiempo en un componente fundamental de los antiovlulatorios.

En 1953 F.B. Colton sintetizó un esteroide llamado noretinodrel que es ahora un componente de los antiovlulatorios de Searle.

## HISTORIA DE ANTICONCEPCION ORAL:

La ausencia de ovulación durante el embarazo es un hecho conocido desde 1897, cuando Beard señaló que las hormonas esteroides producidas - inicialmente por el cuerpo lúteo y posteriormente por la placenta, eran responsables de este fenómeno. Este concepto fue corroborado posteriormente por varios investigadores, y en 1937 Makepeace observó que la administración de progesterona inhibía la ovulación en el conejo.

La inhibición de la ovulación en mujeres mediante el uso de hormonas gonadales fue sugerida por primera vez en 1940 por Sturgis y Albright, quienes observaron que los estrógenos administrados en forma cíclica evitaban la presentación de la dismenorrea funcional, la cual se pensaba que sólo ocurría en ciclos ovulatorios.

Lyon en 1943 confirmó estos hallazgos utilizando un estrógeno activo por vía bucal, el etinilestradiol a la dosis diaria de 0.05 mg.

No fue sino hasta 20 años más tarde, cuando este fenómeno fue utilizado como medio para el control de la fertilidad.

Pincus en 1956 observó que la progesterona administrada por vía oral a la dosis de 300 mg - al día, era capaz de inhibir la ovulación en el humano (en 70% de los casos); sin embargo, no se lograba un efecto uniforme, debido posiblemente a que su absorción intestinal era variable. Por otro lado, la administración intramuscular de esta hormona, aun cuando es adecuada para inhibir la ovulación, se acompaña frecuentemente de reacciones locales, lo que hace poco práctico su uso durante períodos prolongados.

La primera generación de antiovulatorios - fue lanzada al mercado en la primera mitad de la

década iniciada en 1960 y fueron inhibidores de la ovulación por vía oral.

La investigación inicial de compuestos hormonales anticonceptivos se concentró en los progestágenos, ya que se pensaba que con los estrógenos, después de algunos ciclos de tratamiento, no se inhibía en forma consistente la ovulación.

En 1955 el Dr. T. Tyler del Centro de Planeación Familiar de Los Angeles, publicó buenos resultados obtenidos con noretindrona como progestacional en la mujer, o sea en aborto y tratamiento de trastornos menstruales.

En 1957, la noretindrona fue usada como agente progestacional con el nombre de norlutín y primolut-N.

En 1963 Syntex mostró que el mestranol usado por vía bucal a dosis de 0.08 mg actuaba como eficaz antiovulatorio, al igual que el etinil-estradiol, estrógeno sintético en dosis de 0.05 mg por día.

En 1960 Searle en México sacó al mercado por primera vez un antiovulatorio oral ENOVID que contenía noretinodrel y mestranol. Dos años más tarde salía a la venta otro antiovulatorio oral llamado ortho-novum que contenía 10 mg de noretindrona y baja cantidad de mestranol y en 1963 se obtuvo el primer antiovulatorio con dosis bajas de progestacional, el ortho-novum, con 2 mg de noretindrona. Iniciándose así una serie de productos usados para la planeación familiar.

En 1965, millones de mujeres en los Estados Unidos usaban los anticonceptivos orales.

Otra alternativa es la considerada "segunda generación de anticonceptivos" que es el método secuencial, se dan dos clases de tabletas en pe-

ríodos sucesivos durante el ciclo, para obtener una mayor semejanza con la producción de hormonas en el propio organismo femenino.

El acetato de clormadinona, se emplea en el método secuencial antiovulatorio en clínica humana, fue sintetizado en 1958 por el Dr. Howard J. Ringold con la colaboración de los doctores Albert Bowers, John A. Zederic, John A. Edwards y Enrique Batres.

#### MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EXISTENTES:

Los métodos anticonceptivos actualmente en uso, pueden clasificarse en dos grandes grupos:

1.- Los temporales que tienden a regular el lapso que transcurre entre cada embarazo.

2.- Los permanentes cuyo propósito es evitar que la mujer vuelva a embarazarse o que el hombre sea capaz de fecundar.

#### Métodos temporales:

##### A.- Hormonales:

1.- La "píldora": asociación de hormonas sintéticas similares a las naturales; substituyen la función de los ovarios, impidiéndoles que produzcan óvulos, o por otro mecanismo posteriormente mencionado. Las diferentes presentaciones:

a) La dosis normal en 21 tabletas.- Con asociación de un estrógeno con una progesterona.

b) La C.D. o "veintiocho" el paquete trae 7 tabletas adicionales que no contienen medicamento activo, con el objeto de no perder la secuencia al tomarlas.

c) Secuenciales.- Con 14 ó 15 tabletas con estrógenos y 7 que asocian al estrógeno con una progesterona.

d) Microdosis.- Tabletatas que traen la mitad de la dosis de estrógeno y progesterona que las tabletas normales.

e) Cápsula mensual.- Administración de un estrógeno de acción prolongada, asociado a una progesterona.

2.- La inyección: hormonas sintéticas de acción prolongada. Mecanismo de acción similar al anterior.

#### B.- Mecánicos:

1.- Dispositivo intrauterino (DIU): aditamento de material plástico o metálico que se coloca en el interior de la matriz. Crean un estado de rechazo del endometrio contra el aparato que impide la fecundación o nidación del óvulo.

2.- Dispositivos intrauterinos activos: similares al anterior adicionado de cobre o progesterona.

#### C.- Quirúrgicos:

1.- Salpingoclasia o ligadura de trompas:

Con diferentes vías de acceso:

a) Laparatomía.- Incisión longitudinal o transversal que se hace en la parte baja del vientre.

b) Laparoscopia.- A través de la cicatriz umbilical se introduce el laparoscopio por medio del cual pueden verse y ligarse las trompas.

c) Colpotamia.- Incisión en el fondo de la vagina para llegar a las trompas para su ligadura.

Hay varias técnicas para ligar las trompas: Clásica de Pomeroy; electro fulguración; fim---briectomía; colocación del anillo.

D.- Locales:

Los espermaticidas que se usan rutinariamente se presentan en varias formas:

a.- Jaleas (etanol, ácido ricinoleico, ácido benzoico, ácido fenilmercúrico).

b.- Ovulos o pastillas.

c.- Espumas: estos 3 métodos arriba mencionados impiden la movilización de los espermatozoides que al no penetrar al útero mueren.

d.- Condón: capuchón de latex o algún otro material similar que envuelve al pene. El líquido de eyaculación queda depositado en el capuchón y no llega a la vagina.

e.- Diafragma: capuchón que se coloca en el interior de la vagina para cubrir el cuello de la matriz, y los espermatozoides no penetran.

E.- Método del ritmo: se calcula el día aproximado de la ovulación y se evita el coito durante ese período.

F.- Coito interrumpido: el varón se retira de la vagina en el momento de la eyaculación. Los espermatozoides son depositados fuera de la vagina y no penetran al útero.

G.- Se ha estudiado métodos inmunológicos al cual se antepone su posible irreversibilidad. La

reacción inmunológica no actúa solamente sobre la fertilidad, sino que puede repercutir en aspectos de la salud.

H.- Un método nuevo es el de Billings, que está basado en la viscosidad del moco cervical.

#### MERCADO DE LOS ANTICONCEPTIVOS:

El mercado mundial lo podemos dividir en 4 grupos:

- a.- Estados Unidos de América.
- b.- Europa Occidental.
- c.- Japón.
- d.- Resto del Mundo.

El mercado de los Estados Unidos de América:

A partir de su aparición en el mercado norteamericano, el uso de anticonceptivos orales ha crecido en forma consistente, observándose declinaciones sólo en el bienio 1969-1970, años que coinciden con las audiencias del Senado Estadounidense y con los de la publicidad sobre los problemas de toxicidad provocados por la píldora.

El número de usuarias de la píldora creció en 1965 a 1975 a una tasa anual de 5.2%, entre las mujeres de 15 a 44 años de edad.

Entre los métodos de control natal en Norteamérica, el anticonceptivo oral (píldora) sigue siendo el más popular, aún cuando su porcentaje de participación entre las usuarias sólo ha crecido del 28.4 al 34.3% entre 1965 y 1975; en tanto que la esterilización en esposo o esposa creció del 8.8 al 31.3% en el mismo lapso. Así mismo, destaca la utilización de DIU (aparato intrauterino) al pasar de 1.1 al 8.7% en el período considerado.

Entre las parejas de 10 o más años de casados, el método de esterilización resulta ser el más usual y la píldora entre las parejas con menos de 10 años de matrimonio.

Las dos terceras partes de las mujeres que se han entrevistado han expresado la intención de no tener más hijos y evitarlos a través de esterilización por medio de operación, ya sea en ellas o en sus cónyuges.

Los logros en el uso del diafragma a partir de 1975, son estimados en un 40% por sus productores, lo que se ha reflejado en un 4% de pérdida en el uso de anticonceptivos orales; sin embargo, este escaso impacto global disminuirá en los próximos años, como resultado de su margen de inseguridad.

El escaso crecimiento unitario de los anticonceptivos orales, ha forzado aparentemente a la industria incrementar los precios de manera sustancial en 1977; la compañía ortho dio inicio a este proceso al que rápidamente se sumaron la mayoría de las empresas que producen anticonceptivos orales.

Los ingresos por las ventas han crecido un 20% en 1977 y avanzan un 12 ó 13% en 1978; sin embargo, el crecimiento a partir de 1979 se reducirá a un 4% anual.

Posiblemente se presente un incremento de estudios clínicos sobre la toxicidad relativa de los componentes progestágenos y existe la posibilidad de que aparezca un agente que se convierta en el progestágeno preferido en los E.U.A.

Con las perspectivas de un modesto crecimiento en el volumen de ventas y la incertidumbre de sus metas a largo plazo, la mayoría de los participantes del mercado norteamericano trata--

rán de mantener su posición relativa y buscarán incrementar sus utilidades, vía reducción de sus costos de promoción. Para las principales compañías, el fuerte incremento en los últimos años - del precio ha demostrado la inestabilidad de las ventas al menudeo de los anticonceptivos orales, lo que obliga a pensar que el principal objetivo de las grandes empresas, debe ser la búsqueda de la utilidad global, producto de la venta de píldoras.

#### El mercado de Europa Occidental:

La demanda de anticonceptivos orales tuvo un fuerte crecimiento en los últimos años de la década de los 60's, particularmente en Inglaterra, Países Escandinavos, Austria, Suiza, Alemania y Países Bajos. En esta zona la píldora es consumida por más del 25% de las mujeres entre los 15 y 44 años de edad.

En los países del sur de Europa, como Francia, Italia, Portugal y Grecia, la adopción de la píldora ha sido lenta, dada la influencia de la Iglesia Católica, la oposición gubernamental y los prejuicios culturales.

Las perspectivas del mercado del norte de Europa que representa casi el 75% del volumen de ventas de anticonceptivos orales, son de un modesto crecimiento, lo que revela la madurez del mercado y la influencia del mismo tipo de factores que actualmente se presenta en los E.U.A.

Se pronostica que el mercado total de Europa Occidental crezca a un ritmo anual del 3 al 5% de los próximos años; sin embargo, el mercado del sur de Europa presenta mejores perspectivas de crecimiento (10 al 12% anual) en el período 1976-1981. De los países ubicados en esta zona, Francia ha sido el mayor consumidor de la píldora desde 1974, año en que el gobierno conceptua-

lizó a los anticonceptivos orales como un producto de alto nivel de retorno y redujo las restricciones para su uso por mujeres jóvenes. En Italia, aunque la posición de la Iglesia se ha suavizado, los remanentes de su oposición todavía duran y su consumo a través de recetas, aún es restringido. De cualquier manera, el mercado italiano deberá crecer a una tasa de 25% por año, en los primeros cinco, España continúa reflejando su fuerte influencia religiosa en la prohibición de la píldora y su uso se debe mantener en el 7% de las consumidoras potenciales. Portugal ya legalizó la píldora para apoyar su programa gubernamental de planeación familiar, pero mantiene la prohibición de publicidad en la profesión Médica.

#### El mercado Japonés:

Los anticonceptivos orales han sido ilegales en el segundo mercado farmacéutico más importante del mundo, por ello las ventas de este producto sólo han alcanzado la cifra aproximada de 12 a 14 millones de dólares. La oposición gubernamental en principio se debió a factores culturales y a que el uso sin control por mujeres jóvenes provocaba problemas familiares; posteriormente, los efectos colaterales de la píldora se hicieron evidentes en su uso a largo plazo, lo que generó la oposición decidida de la Asociación Médica Japonesa. Sin embargo, la píldora es usada por más de 700 mil mujeres (3% de la población fértil) como regulador menstrual en lo que no existe oposición gubernamental.

A pesar de que por muchos años el preservativo mecánico ha sido el método anticonceptivo preferido por los japoneses y que el aborto es legal, barato y disponible, el crecimiento del mercado de la píldora en los últimos años fue a una tasa anual calculada entre el 40 y 50%. Existen varios grupos femeninos que están promoviendo

la legalización de la píldora y se presentan indicios de que será aprobada; si este propósito se logra, se estima un 20% de crecimiento del mercado hasta 1979 y el doble en 1980 y 1981.

#### Resto del Mundo:

Los países encuadrados en este grupo, representan un mercado de ventas de anticonceptivos orales del orden de 110 a 115 millones de dólares; de éstos Canadá, Australia y Nueva Zelandia reúnen un valor de 35 millones de dólares. De los 65 ó 75 millones restantes, se estima que Brasil y México cubren el 50% y las compras para programas gubernamentales, la tercera parte.

Canadá, Australia y N. Zelandia fueron los países en los que el consumo del anticonceptivo oral creció más rápido en los últimos años de la década de los 60's y probablemente son entre los países desarrollados, los que más aceptan el uso de la píldora; en ellos, el 35 ó 40% de las mujeres entre los 15 y 44 años, la consumen.

En este mercado del resto del mundo, se pronostica un crecimiento casi nulo en los próximos años, debido a que el cambio de preferencia a píldora de contenido bajo de estrógenos ya se dio y modificaciones significativas en la participación del mercado no son posibles de pronosticar por el momento.

En los países en vías de desarrollo, el mercado anticonceptivo representa un enorme potencial. En 1975, en ellos habitaban cerca de 400 millones de mujeres entre 14 y 44 años, de las cuales 62 millones se localizaban en Latinoamérica, 72 en África y 266 en Asia, sin incluir a la República Popular China. En estos países menos del 15% de mujeres usan alguna técnica anticonceptiva, comparando con más del 70% que sí la utilizan en los E.U.A.

Para la economía de los países subdesarrollados, el costo mundial de 18-20 centavos de dólar (U.S.) por ciclo resulta demasiado alto, por ello en países como la India, Bangladesh y Pakistán, la esterilización o el DIU son las principales técnicas anticonceptivas utilizadas. Entre los países subdesarrollados la píldora es el anticonceptivo más popular, principalmente en Brasil, Sudáfrica, México, Indonesia, Irán, Corea, Malasia, Filipinas, Tailandia y Egipto.

En el mercado de los países subdesarrollados, se distinguen claramente dos segmentos; el comercial o privado y el gubernamental o público. El primero se estima entre 40 y 45 millones de dólares, que se realiza principalmente en Brasil, México y Sudáfrica, de tal manera que su crecimiento global estará determinado por el movimiento de los mercados particularmente de estos tres países. En Brasil y México, la píldora puede ser adquirida por cualquier persona sin necesidad de receta a un costo relativamente bajo, por lo que las ventas se han podido incrementar en los últimos cinco años y seguramente el mercado mejorará en términos de penetración, cuando la distribución farmacéutica en áreas urbanas se extiende y los programas de uso de anticonceptivos orales sean implementados, aplicándoles con la debida prioridad en las zonas rurales de estos países.

Adicionalmente, la salida al mercado de la solución inyectable para tres meses, de nombre "Depo Provera/Upjohn", se pensó que reduciría el consumo de la píldora, dada la preferencia a la inyección en el medio latinoamericano; sin embargo, se captó que en mayor de 1978 la solución ha sido definitivamente prohibida en los E.U.A. y seguramente pronto será retirada del mercado del continente americano. Con ello se confirma el pronóstico de esperar un relativo crecimiento en la demanda de la píldora, en los países ricos en

petróleo, aunque menor que el registrado para -- Brasil y México.

Los datos que aparecen en las publicaciones de las ventas mundiales en término de dólares no pueden ser interpretadas adecuadamente debido a que los precios por ciclo varían de un país a -- otro. En los Estados Unidos es de 3 dólares y -- en Rodesia 0.18 cts. de dólar, lo que demuestra el sesgo obtenido al tratar de utilizar en promedio para convertir la información expresada en -- moneda a unidades de peso.

El Departamento de Asuntos Médicos del Centro Médico de la Universidad Jorge Washington, -- en abril de 1974 expidió un informe en el que -- menciona que la población mundial de consumido-- res de anticonceptivos orales era 50'000,000 to-- mando en cuenta las ventas de farmacias en 1972, en 30 países y que fueron realizadas a 20'000,000 de consumidores, las muestras médicas y donacio-- nes canalizadas a dos o tres millones más de personas y los programas derivados y del gobierno -- para el control familiar alcanzaron la cifra de 8'000,000 más.

A la fecha el Centro Médico de la Universi-- dad de Washington estimó que en 1976, 55 millo-- nes de mujeres en el mundo utilizaron anticoncep-- tivos orales, dato que aún no ha sido publicado y que se fundamenta en que el consumo en farma-- cia para ese año fue de 26'000,000, y los progra-- mas de planeación familiar alcanzaron 6'000,000.

En el futuro, un mayor número de países po-- siblemente produzcan sus propios anticonceptivos orales para cubrir las demandas locales respectivas. Sin embargo, es de esperar que los costos de envasado y tableteado se incrementen debido -- al número limitado de consumidores de la pobla-- ción existente en cada uno de ellos.

FIGURA No. 1



TABLA No. 1.

## HORMONAS

Millones de Pesos.

	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977*
PRODUCCION	241.1	289.2	270.1	482.3	505	330	308	864.0
IMPORTACION	99.7	102.1	108.4	109.3	131.9	115	97	147.3
EXPORTACION	224.4	262.0	216.6	372.4	490.0	310	288	779.0
CONSUMO APARENTE	116.4	129.3	161.9	219.2	189.3	13.5	117	232.3
CRECIMIENTO C.A. %	---	11.1	25.2	35.4	( 13.6)	( 4.0)	( 13.3)	76.2

\* EL VALOR DEL DOLAR SE CONSIDERO 22.98

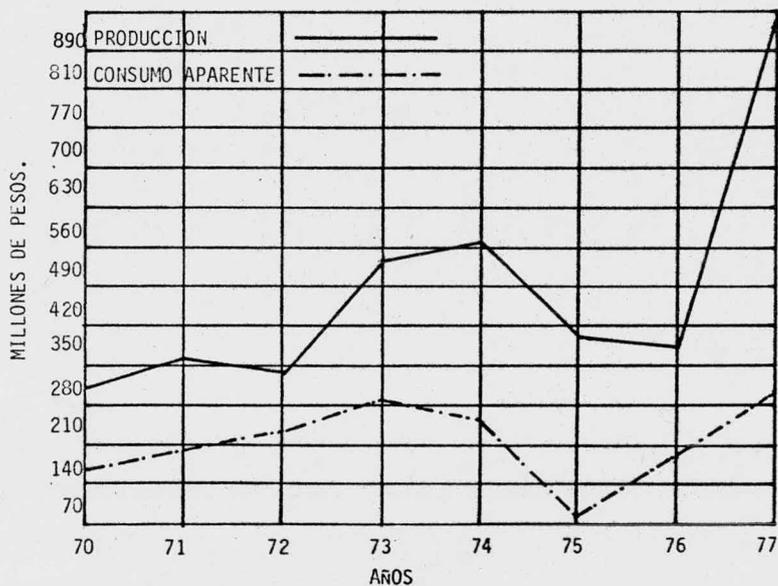


TABLA 2

## PRODUCCION DE BARBASCO SECO EN MEXICO

AÑO	RIZOMA SECO* Kgs.
1960	8'784,000
1961	12'304,000
1962	8'384,000
1963	5'121,000
1964	9'652,000
1965	14'100,000
1966	12'611,070
1967	10'255,000
1968	9'365,000
1969	6'728,000
1970	11'555,000
1971	9'275,000
1972	12'220,000
1973	12'550,000

\* El rendimiento de barbasco fresco a barbasco seco, se considera de 5 a 1.

TABLA 3

Tendencia en el uso de anticonceptivos en los Estados Unidos de América  
1965 - 1975

S I T U A C I O N	1965	1970	1973	1975
TOTAL	2,826	3,784	3,906	3,329
Porcentaje (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Usan anticonceptivo	66.5	67.6	72.9	79.0
No usan anticonceptivo	33.5	32.4	27.1	21.0
Embarazadas posterior al parto o tratando de embarazarse	16.4	15.0	13.1	12.0
Estériles y otras	17.1	17.5	14.0	9.0
No. de usuarias	1,901	2,558	2,853	2,617
Porcentaje (%) de usuarias	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Esposas esterilizadas	4.7	6.8	10.8	16.3
Esposos esterilizados	4.1	7.2	11.2	15.0
Píldora	28.4	35.4	35.5	34.3
DIU	1.1	7.5	9.5	8.7
Diafragma	10.5	5.7	4.0	3.9
Preservativo	22.0	14.8	15.1	10.9
Retiro	4.0	2.3	2.3	2.0
Espuma	3.1	6.6	5.3	3.6
Ritmo	11.5	7.1	4.0	2.8
Lavado	3.4	2.3	0.5	0.4
Otras	7.1	4.3	1.7	2.2

TABLA 4

## ANTICONCEPTIVOS ORALES

Preferencia de anticonceptivos entre las mujeres según años de casadas  
en los E.U.A. - 1975

S I T U A C I O N	0-5	5-9	10-14	15-19	20-24
T O T A L	1,041	703	632	553	400
Porcentaje (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Usan anticonceptivos	71.3	76.7	85.9	85.9	79.5
Embarazadas posterior al parto o tratando de embarazarse	23.2	17.3	6.2	2.9	1.4
Estériles y otras	<u>5.5</u>	<u>6.0</u>	<u>7.9</u>	<u>11.2</u>	<u>19.1</u>
No usan anticonceptivos	28.7	23.3	14.1	14.1	20.5
Número de usuarias	742	539	543	475	318
Porcentaje (%) de usuarias	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Esposas esterilizadas	0.8	11.7	20.6	27.8	30.2
Esposos esterilizados	0.7	10.0	22.7	23.8	25.5
Píldora	64.8	38.6	25.2	15.8	10.4
DIU	8.1	14.5	9.0	5.1	3.8
Diafragma	4.3	3.3	1.7	4.0	7.5
Preservativo	12.0	11.7	8.8	9.5	12.6
Retiro	1.8	1.7	1.1	3.4	2.5
Espuma	3.4	4.6	4.4	2.9	1.9
Ritmo	1.8	2.2	3.5	4.0	3.1
Lavado	0.4	0.2	0.4	0.6	0.6
Otras	2.0	1.5	2.6	3.2	1.9

TABLA 5

TENDENCIAS DEMOGRAFICAS RELACIONADAS CON EL USO  
DE ANTICONCEPTIVOS ORALES EN LOS E.U.A.

	% de mujeres entre los 15 - 44 años		% de cambio en los próximos años	
	Más de 35 años	Solteras o divorciadas	15-29	30-44
1975	24.6%	44.6%	14.2%	5.4%
1980	25.1	43.6	5.1	16.4
1985	28.9	41.6	(2.7)	20.8

FUENTE: Oficina de Censos de los E.U.A. del Mi-  
nisterio del Trabajo.

TABLA 6

USO DE ANTICONCEPTIVOS Y DE LA PILDORA EN PAISES SUBDESARROLLADOS SELECCIONADOS. 1975 - 1976

P A I S	% de uso en mujeres fértiles		NUMERO DE USUARIOS (miles)
	ANTICONCEPTIVO - PILDORA		
Bangladesh	4.7	1.2	190
Costa Rica	33.7	23.0	54
Rep. Dominicana	24.0	8.9	53
Ecuador	6.3	2.3	19
El Salvador	10.4	4.7	40
Ghana	2.0	1.1	18
Hong Kong	61.0	26.0	124
Indonesia	14.8	9.1	1,875
Irán	16.5	13.9	718
Corea	34.2	9.7	472
Malasia	43.0	30.0	470
Mauritania	36.9	24.6	29
México	14.0	n/d	n/d
Morocco	6.7	5.3	140
Nepal	17.0	5.4	119
Paraguay	10.0	n/d	n/d
Filipinas	21.7	10.9	559
Singapur	77.1	27.2	75
Taiwan	55.0	6.0	96
Thailandia	32.0	20.5	1,110
Túnez	14.0	3.1	25
Turquía	38.0	n/d	n/d

TABLA 7

COSTO POR CICLO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES POR SECTORES PUBLICO Y PRIVADO EN PAISES SUBDESARROLLADOS. 1975-1976  
(Dólares U.S.)

P A I S	PRECIO PUBLICO	PRECIO PRIVADO
Bangladesh	gratuito	0.64
Bolivia	--	1.50
Bostwana	--	1.78
Brasil	--	0.27
Colombia	gratuito	0.60
Rep. Dominicana	gratuito	1.50-2.00
Egipto	0.12	0.30-0.41
El Salvador	gratuito	0.80-3.20
Hong Kong	0.40	0.40
Indonesia	gratuito	0.84-2.17
Irán	gratuito	1.00
Corea	0.10	0.56
Mauritania	gratuito	2.00
Morocco	gratuito	0.70-1.00
Filipinas	gratuito	0.40
Puerto Rico	gratuito	2.50
Rodesia	0.18	0.18
Taiwan	0.26	1.65
Tailandia	0.25	0.75
Turquía	gratuito	0.67
Uganda	0.28	0.60
Venezuela	gratuito	2.53

## CAPITULO II

### ANATOMIA Y FISILOGIA

Organos genitales externos de la mujer o --  
vulva:

1.- Monte de Venus: Es un pelotón adiposo - cubierto de piel situado sobre la sínfisis del - pubis; en la pubertad aparecen pelos gruesos que persisten toda la vida.

2.- Labios mayores: Presentan superficie externa de piel pigmentada y con pelos, y superficie interna lisa y lampiña.

3.- Labios menores: Están situados dentro - de los labios mayores y cubiertos de piel modificada.

4.- Clítoris: Es un pequeño órgano que consiste en tejido eréctil, situado inmediatamente por detrás de la unión de los labios menores y - homólogo de los cuerpos cavernosos y el glande - del pene. Unico órgano de naturaleza sensitiva.

5.- El meato urinario: Es el pequeño orificio de la uretra.

6.- El orificio vaginal: Es una abertura -- que, en la virgen, suele tener dimensiones apenas mayores que las del meato urinario a causa - del borde constrictor formado por el himen. En la mujer casada, el orificio vaginal es bastante mayor que el meato urinario y está situado hacia atrás del mismo.

7.- Las glándulas de Bartholin son dos formaciones: Tienen importancia clínica porque a menudo experimentan infección sobre todo por gono-coco. Secretan líquido que tiene por objeto lu-

bricar. Las glándulas de Skene tienen interés - clínico porque los gonococos que las atacan son difíciles de eliminar.

El perineo es la región muscular revestida de piel entre el orificio vaginal y el ano.

Organos genitales internos de la mujer.

Los órganos del aparato reproductor de la - mujer:

1.- Organos sexuales primarios: Los dos ovarios (gónadas femeninas).

2.- Organos sexuales secundarios: Dos trompas de Falopio, un útero, una vagina, una vulva (ya descrita en órganos externos) y dos mamas o glándulas mamarias.

a.- Utero: La pared del útero consiste en - tres capas; a saber: endometrio, miometrio y peritoneo parietal. La cavidad del útero es pequeña a causa del grosor de las paredes. La cavidad del cuerpo es plana y triangular; el vértice está dirigido hacia abajo y forma el orificio interno del cuello uterino, que desemboca en el conducto cervical. El útero o matriz participa para lograr tres funciones vitales para la supervivencia humana, pero no para la supervivencia - del individuo, a saber: menstruación, gestación y parto.

b.- Trompas de Falopio: Actúan a manera de conductos para el óvulo, aunque en realidad no - están conectados con los ovarios, órganos que - producen los óvulos.

c.- Ovarios: Son glándulas que guardan semejanza a almendras voluminosas en dimensiones y - forma y están situados uno a cada lado del útero, por debajo y por detrás de las trompas de Faloo-

pio. Tienen dos funciones: ovulación y secreción.

d.- Vagina: Está situada entre el recto por atrás y la uretra y la vejiga por delante. Es parte indispensable del aparato reproductor porque: recibe el semen que deposita el varón; es la porción inferior del conducto del parto; actúa como conducto de excreción para las secreciones uterinas y el flujo menstrual.

El ovario produce tres tipos de hormonas:

I.- Estrógenos: Principalmente estradiol y estrona. Hormona esteroide que desencadena la fase de proliferación del ciclo menstrual, impide la atrofia de los órganos accesorios y desarrolla los caracteres femeninos secundarios. Es producida por el folículo vesicular.

II.- La progestina (progesterona): Producida por el cuerpo lúteo provoca la secreción del ciclo menstrual, es necesaria para la formación de la placenta y para la ovulación.

III.- La relaxina: Se produce en cantidades muy pequeñas antes del nacimiento, ablanda los ligamentos de la pelvis, este reblandecimiento permite que se ensanche el canal durante el alumbramiento. En el ser humano este efecto es insignificante.

La ovulación en los mamíferos es regulada a través de un complejo mecanismo hormonal, mediante el cual y en forma cíclica, el hipotálamo estimula la producción de hormonas gonadotróficas en la hipófisis, las que a su vez estimulan al ovario, iniciándose el desarrollo y la maduración del folículo y posteriormente la liberación del óvulo.

La primera gonadotropina en liberarse es la

H.E.F. (hormona estimulante del folículo), que actúa sobre el ovario dando lugar a que maduren los óvulos y se preparen para ser fecundados. Esto trae como consecuencia que el ovario libere sus primeras hormonas. Los estrógenos que estimulan al endometrio haciéndole crecer, aumentar su número de vasos sanguíneos y de glándulas productoras de moco. Cuando la cantidad de estrógenos circulantes alcanzan niveles muy altos, la hipófisis es frenada por un mecanismo llamado retroalimentación, consistente en el bloqueo del estímulo que desencadena su producción hormonal.

Al detenerse la producción de H.E.F., se inicia la liberación de la segunda gonadotropina: la H.L. (hormona luteinizante), cuya acción consiste en desencadenar la ovulación. Ver fig. 4.

La acción de las progesteronas sobre el endometrio se manifiestan al favorecer que sus vasos crezcan aumentando su circulación y sus glándulas se llenen de glucosa, con lo que se prepara la nidación del óvulo en el caso de que sea fecundado. Cuando la cantidad de progesterona circulante alcanza sus niveles máximos, por el mismo fenómeno de retroalimentación, se deja de producir L.H. y al cesar el estímulo sobre los ovarios se suspende la producción de progesterona. El descenso del nivel de progesterona circulante origina la ruptura de los vasos sanguíneos del endometrio y con ella la descamación de toda la mucosa endometrial, dando lugar a la menstruación.

Si se ha logrado la fecundación, el huevo fecundado forma sus propias gonadotropinas (gonadotropinas coriónicas), que mantienen en alto nivel la producción de progesterona, evitando así que por falta de estas hormonas el endometrio tenga el sangrado y descamación consecuentes, por lo que no se presenta la menstruación.

La ovulación o expulsión del óvulo maduro - se produce normalmente una vez al mes. En las - mujeres que tienen los ciclos de veintiocho días, la ovulación acontece en promedio el décimocuarto día.

Una vez expulsado el óvulo, los restos del folículo donde maduró forman un corpúsculo de color amarillento llamado cuerpo amarillo o corpus luteus, que al ser estimulado por la H.L. produce la progesterona. Si no hay embarazo, el cuerpo amarillo tiene una vida media de catorce días, al final de los cuales degenera dejando una pequeña cicatriz blanquecina, el cuerpo blanco o - corpus albicans. Si hay embarazo, con el estímulo de las gonadotropinas coriónicas el cuerpo -- amarillo continúa en actividad casi hasta la dé-cimasegunda semana de gestación, en que es suplido por la placenta y se atrofia.

FIGURA No. 2

GENITALES EXTERNOS DE LA MUJER

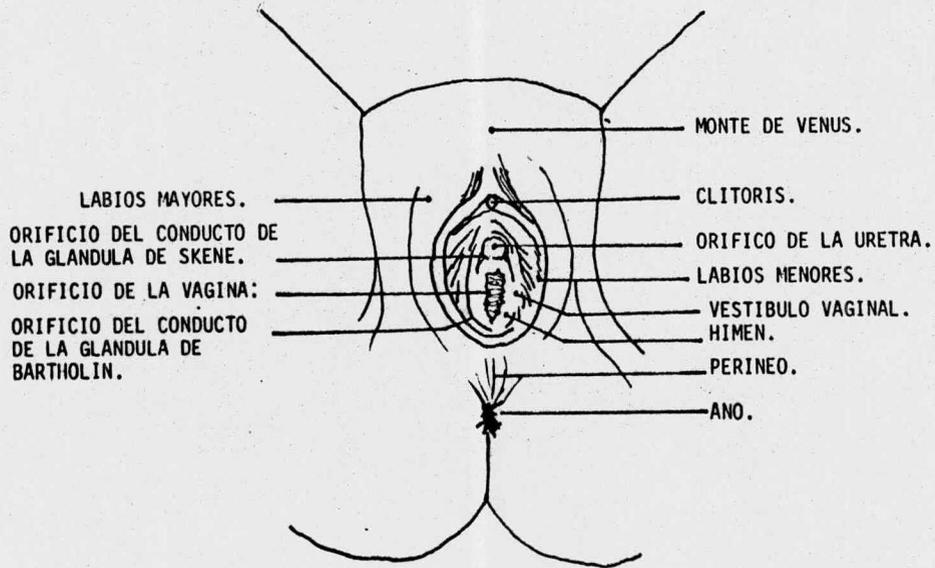


FIGURA No. 3.

ORGANOS GENITALES INTERNOS.

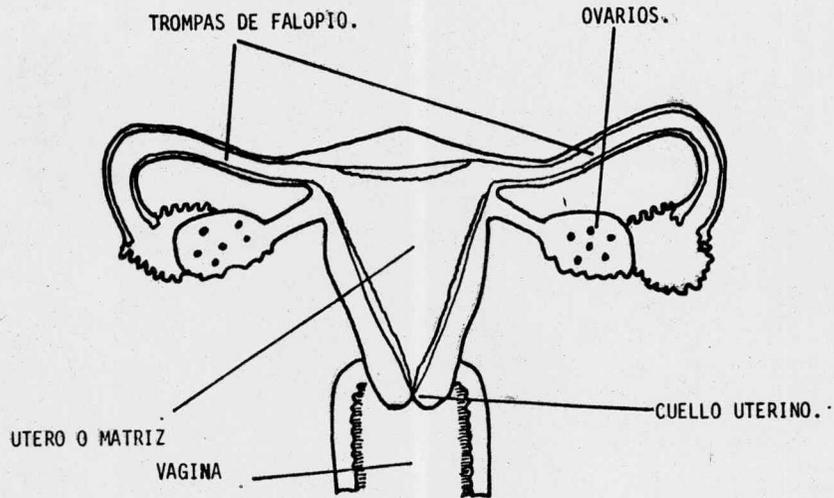
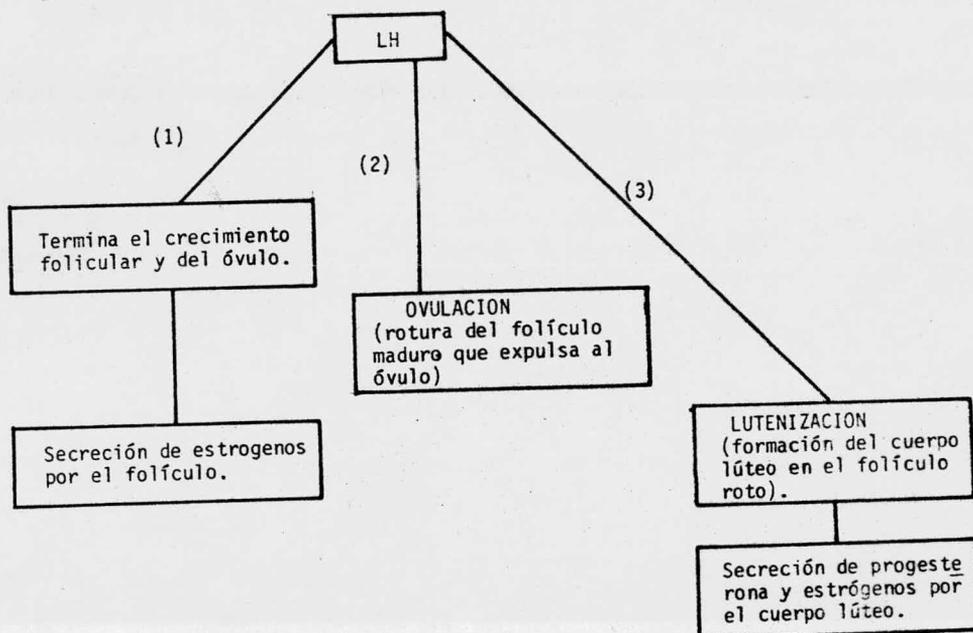
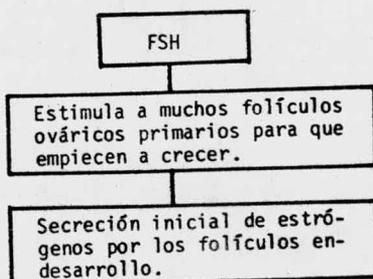


FIGURA No. 4



## EFECTOS DE LA HORMONA LUTEINIZANTE EN LOS OVARIOS.

- 1) La LH actúa como sinergista de la FSH para fomentar sus efectos en el desarrollo y la secreción foliculares.
- 2) La LH desencadena posiblemente la ovulación.
- 3) Se trata de un efecto luteinizante de la LH.



Efectos principales de la hormona estimulante del folículo en los ovarios.

## CAPITULO III

## FARMACOLOGIA

Anticoncepción es la serie de métodos que puede emplear la pareja en forma voluntaria o forzada, temporal o definitivamente, para evitar el embarazo.

La propiedad de estrógenos y progesterona, en cantidades relativamente grandes, de suprimir la producción de H.E.F. (hormona estimulante del folículo) y H.L. (hormona luteinizante) es la explicación probable de la forma en que los anti-ovulatorios actúan en parte como tales: suprimen la ovulación. Se supone que un estrógeno o un progestacional sintético, cuando se introduce en el organismo, ejercen este mismo efecto sobre la hipófisis deteniendo la producción de hormonas proteínicas necesarias para la ovulación, se cree que éste sea el mecanismo por el cual se bloquea la ovulación en antiovulatorios simultáneos y secuenciales.

Se ha descubierto que un progestacional administrado en pequeñas cantidades tiene el efecto opuesto: actúa sobre las glándulas cervicales haciendo que éstas produzcan un moco más espeso, que el espermatozoide puede penetrar solamente con grandes dificultades.

El progestacional llega a la sangre en una fase temprana del ciclo que aquella en que aparece comunmente la progesterona e influye así sobre el endometrio para hacerlo hostil a la implantación.

Los anticonceptivos orales contienen un estrógeno sintético, el etinilestradiol o su éter 3-metílico, mestranol. En cuanto al progestágeno hay mucho más en que elegir y los compuestos

utilizados comercialmente pueden pertenecer a la serie de estrano, gonano o pregnano. Los progestágenos de la serie retropregnánica (la más utilizada es la 6-dehidroretroprogesterona, la que precede de la 6-dehidroprogesterona, por inversión del átomo de hidrógeno del carbono 9 a la posición beta y del grupo metilo en el carbono 10 a la posición alfa. Estas modificaciones aumentan considerablemente su actividad progestacional por vía oral) se han usado ahora en productos anticonceptivos experimentales que no han salido al mercado.

Las hormonas sexuales naturales inducen su actividad biológica penetrando en sus células---blanco donde se conjugan a receptores macromoleculares específicos. El complejo receptor hormonal se desplaza entonces al núcleo celular y se conjuga a "sitios aceptores" de ácido desoxirribonucléico. El resultado general es estimular la síntesis de especies moleculares específicas de ácido ribonucléico y proteínas. Las hormonas sexuales sintéticas del tipo empleado en los anticonceptivos orales imitan los efectos de las hormonas femeninas naturales: estradiol y progesterona. Ello implica que los esteroides sintéticos deben ser capaces de activar los mecanismos receptores íntegros de las células-blanco (hipotálamo, hipófisis, útero, etc.).

Estudios recientes del etinil estradiol y del mestranol han demostrado que el etinilestradiol se conjuga bien a los receptores de estradiol, al paso que el mestranol se conjuga sólo en forma insignificante (Korenman, 1969). Existen pruebas de que el mestranol es desmetilado a etinilestradiol por el hígado. Sin embargo, una observación potencialmente alarmante es la que muchos de los progestágenos obstaculizan esta -- conversión (Kappus y colab., 1973).

Las moléculas receptoras citoplasmáticas de

la progesterona difieren de la del estradiol. Sólo últimamente se han efectuado estudios detenidos de los receptores de progesterona y su "especificidad conjugante".

Existen ya pruebas suficientes de que el -- acetato de noretisterona, el diacetato de etinodiol, el noretinodrel y el linestrol se metabolizan a noretisterona por el hígado; de modo que los esteroides progenitores sólo tienen una progestagenicidad intrínseca débil.

Sus efectos biológicos están probablemente relacionados con sus porcentajes respectivos de conversión a noretisterona.

No se han investigado todavía los factores endógenos y exógenos que influyen sobre estas activaciones metabólicas; pero se conocen varias - sustancias que reducen su eficacia anticonceptiva. Los pregnanoprogestágenos inducen tumores - mamarios en sabuesas tras la administración prolongada de dosis elevadas, si bien la aplicación de estos resultados a la toxicidad en las mujeres es discutible.

Se sabe desde muchos años que las hormonas esteroides ejercen una influencia marcada sobre la función hepática y que la interacción de los esteroides con las células hepáticas puede ser - evaluada por los cambios consecutivos en las proteínas y lípidos plasmáticos.

Dosis grandes de muchos esteroides inducen colestasis y daño hepatocelular, pero las dosis pequeñas producen efectos análogos a las alteraciones de la función hepática que ocurren durante el embarazo normal. Pruebas de sensibilidad sobre las alteraciones del metabolismo hepático consecutivas a la actividad de las hormonas sexuales son las concentraciones plasmáticas de ceruloplasmina ( $\alpha_2$ globulina que contiene cobre), -

de globulina conjugante de hormonas sexuales -- ( $\beta$ globulina que se conjuga al estradiol y a la - testosterona) y  $\gamma$ glutamyl-transpeptidasa (L- $\gamma$ --- glutamil-p-nitroanilida: transferasa glutamilami noácida, EC 2.3.2.1).

Kenematsu y Sawyer observaron que la implan tación de pequeñas cantidades de noretindrona en la parte posterior de la eminencia media inhibía la ovulación de la coneja, mientras que la im--- plantación en la hipófisis no interfería en este proceso. Por otra parte, Docke y colaboradores han encontrado que la implantación de acetato de clormadinona tanto en la eminencia media del hi potálamo como en la hipófisis, bloquea la ovula ción en la rata.

Sin embargo, estos autores sugieren que el sitio primario de acción de este compuesto se -- ejerce a nivel hipofisiario, ya que los implan-- tes intrahipofisiarios son más efectivos para - bloquear la ovulación inducida por la estimula-- ción eléctrica del área preóptica, que los loca-- lizados en la eminencia mediana del hipotálamo.

Exley y colaboradores concluyeron que la -- clormadinona actuaba sobre el sistema nervioso - central a un nivel por encima de la eminencia me dia. Schally y colaboradores observaron que la administración de varios compuestos anticoncepti vos, aún en dosis muy elevadas, no impiden la lí beración de hormonas luteinizantes producidas - por la inyección de pequeñas cantidades del fac tor liberador de la hormona luteinizante.

Minaguchi y Meites informan que la adminis tración de combinaciones de noretinodrel y mes-- tranol por períodos de 20 días, disminúa la con centración de los factores de las hormonas lutei nizante y estimulante del folículo y del "factor inhibidor de la prolactina" en la eminencia me-- dia del hipotálamo.

Existen evidencias experimentales, de que algunos de los esteroides anticonceptivos también pueden modificar el grado de respuesta de las células hipofisiarias de los diversos factores de liberación hipotalámica.

Hilliard y colaboradores, concluyen que la noretindrona previene la liberación de la hormona luteinizante inhibiendo la acción del "factor liberador de la HL" sobre la adenohipófisis.

Se han observado variaciones muy amplias en el poder de los diferentes estrógenos para disminuir o estimular la secreción de las diferentes hormonas gonadotróficas por la hipófisis. Las dosis pequeñas, de 10 a 20 mcg de un estrógeno sintético, como el mestranol, estimulan la secreción de la hormona estimulante del folículo, en cambio dosis superiores a 80 mcg inhiben la producción de esta gonadotropina. La administración de este estrógeno por períodos cortos, tiene poco o ningún efecto sobre el pico preovulatorio de hormona luteinizante, en tanto que lo inhibe totalmente cuando se administra durante períodos prolongados.

Los progestágenos sintéticos inhiben el pico ovulatorio de hormona luteinizante, sin modificar la secreción basal de esta hormona. Asimismo, la mayoría de los investigadores no han observado ningún efecto en la excreción de la hormona estimulante del folículo.

El mecanismo de acción de la administración continua de dosis bajas de un progestágeno no parece consistir primordialmente en la inhibición de la ovulación en una proporción considerable de casos, ya que en 70% de 50 mujeres a las que se les practicaron estudios culdoscópicos durante los diferentes ciclos de tratamiento, se hallaron cuerpos lúteos activos, lo que confirmó en 12 de 18 mujeres por el estudio histológico.

La participación del ovario en el mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales, se ha estudiado mediante el uso de gonadotrofinas - hipofisiarias humanas. Los resultados han sido contradictorios, ya que por una parte se ha informado que los anticonceptivos esteroides suprimen la respuesta del ovario en mujeres tratadas simultáneamente con gonadotrofinas exógenas y que la administración de hormonas gonadotróficas es incapaz de estimular la función ovárica en pacientes sometidas a terapia inhibitoria con 80 mcg de mestranol, mientras que por otra parte, - Taymor y Rizkallah lograron restablecer la función ovárica en 2 mujeres amenorreicas mediante la administración de gonadotrofinas durante dos ciclos sucesivos, en tanto que el acetato de noretindrona a la dosis de 5 mg, no inhibió la respuesta del ovario a las gonadotrofinas exógenas durante el ciclo siguiente; los estrógenos urinarios totales aumentaron y el pregnadiol se inhibió durante la parte media del ciclo, lo cual indica la presencia de un cuerpo lúteo activo.

El mecanismo de acción de las hormonas esteroides, utilizadas con fines anticonceptivos, no queda limitado a la inhibición de la ovulación, sino que también se producen modificaciones en otros parámetros como endometrio, moco cervical y trompas de Falopio.

La utilización de los estrógenos en los tejidos probablemente depende en parte de la acción de enzimas locales.

Ciertos órganos blanco de la acción de los estrógenos poseen una enzima que es estimulada por ellos, esta enzima (transhidrogenasa) no es demostrable en otros tejidos no influidos por los estrógenos.

Probablemente hay dos áreas en el hipotálamo que influyen sobre la secreción de las gonado

tropinas hipofisiarias. Una es la región de la eminencia media, la cual es responsable de la liberación del factor liberador de gonadotropina - (GRF). Esta área puede estimularse por influencias neurales o por las hormonas esteroides. El GRF es llevado luego a través del sistema porta hipofisiario a la pars distalis en donde influye sobre la síntesis y liberación de las sustancias gonadoestimulantes. El centro de acción cíclica puede ser el núcleo preóptico y ser responsable de la liberación intermitente de gonadotropina, produciendo así cambios cíclicos en la función - ovárico-uterina.

El efecto de los estrógenos sobre el oviducto es similar al que ejerce en el útero, pues el esteroide produce un aumento en el crecimiento - de la mucosa y del músculo.

Los estrógenos afectan primariamente las capas epiteliales del revestimiento mucoso de la - vagina y produce aumento en el número de figuras mitóscicas seguido de aumento en el espesor de - las células. Además, el número de papilas epiteliales a lo largo de las membranas basales también aumentan con la terapéutica de estrógenos.

El efecto de los estrógenos sobre la glándula hipófisis desde el punto de vista de la histología y química intracelular es que los gonado--trofos (células que secretan gonadotrofinas) -- pierden su contenido de glicoproteína y se hacen agranuladas, simulando el aspecto histológico de los cromófobos. La acción de los estrógenos puede ser por agotamiento del contenido de gonado--tropina de la hipófisis, así como evitando la liberación de ciertas hormonas.

En el humano, la influencia de los estrógenos sobre la tiroides puede inferirse del hecho de que el tiroides aumenta de tamaño en la pubertad, en la menstruación y durante el embarazo.

Los estrógenos pueden absorberse a través de la piel y membranas mucosas, así como por las vías subcutáneas e intramuscular. La velocidad de absorción por las vías parenterales disminuye por la esterificación del estrógeno. La absorción por la piel puede ser de tales proporciones que cuando se usan cantidades adecuadas del material llegan a presentarse efectos sistémicos. La administración oral produce absorción rápida pero también intensa inactivación en el hígado. Hay varias excepciones: una es cuando la presencia de un grupo etinilo 17 $\alpha$ (etinilestradiol) puede disminuir la velocidad de inactivación en el hígado. Otra excepción especial es el uso de clorotrianiseno, cuya forma parenteral es menos activa, en dosis comparables, que la administración oral.

Hay 3 factores para hacer más lenta la absorción de los esteroides administrados por vía parenteral:

1.- La suspensión acuosa del material prolonga significativamente la duración de la acción de un estrógeno de acción más corta. Sin embargo, un efecto predecible sólo puede hacerse cuando el tamaño de los cristales es uniforme.

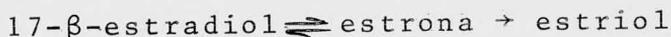
2.- La polimerización del esteroide también puede prolongar su efecto. Esto se ha logrado con el fosfato, para formación de fosfatos de poliestradiol con notoria prolongación de la actividad.

3.- Los "pellets", tabletas duras uniformemente comprimidas, implantados en el tejido subcutáneo o en el tejido muscular pueden mantener su efecto hasta por 6 u 8 meses.

Se ha demostrado que la velocidad de absorción es mucho más lenta y prolongada cuando los estrógenos se administran a pacientes obesos; -

ello explica por qué pacientes obesas están más propensas a desarrollar ciclos anovulatorios asociados con hiperplasia glandular quística del endometrio.

El estrógeno principal y fisiológicamente activo en el organismo es el 17- $\beta$ -estradiol. Este esteroide puede convertirse como sigue:



Así el 17- $\beta$ -estradiol puede metabolizarse en la forma 17- $\alpha$  u oxidarse para formar estrona, la cual a su turno puede transformarse en estriol.

Los estrógenos circulan en la sangre en forma libre y conjugada. Los esteroides se conjugan generalmente a través del grupo hidroxilo en el C-3 con sulfato inorgánico o ácido glucurónico. La conjugación ocurre en el hígado. Las formas libres o conjugadas usualmente se ligan a ciertas proteínas del plasma. Esta unión puede evitar que la hormona sea filtrada de la sangre a su paso a través del riñón. Los esteroides conjugados son más solubles en agua y por lo tanto se facilita su excreción en la orina.

También se excretan en la forma libre por el hígado, en la bilis, grandes cantidades de estrógeno. Se conjugan rápidamente en el aparato intestinal; allí puede degradarse alguno de los estrógenos por acción de las bacterias presentes en este aparato. Además, hay reabsorción considerable de los estrógenos excretados por la bilis, lo cual determina una circulación enterohepática del esteroide.

Los estrógenos también pueden excretarse por las heces. Los estrógenos fecales probablemente representan la suma total del estrógeno no absorbido y del que ha sido excretado en la bilis.

## CAPITULO IV

### COMPOSICION QUIMICA

Todas las hormonas esteroides tienen el sistema cíclico del 1,2 ciclopentano-perhidrofenantreno; difieren de otros esteroides en que carecen de una cadena lateral larga, tienen por lo común una cadena de dos carbonos, a menudo oxidada. El grado de oxidación o deshidrogenación, la presencia o ausencia de una cadena lateral son los factores que distinguen las diferentes hormonas.

Los efectos fisiológicos de las hormonas son específicos a la naturaleza estereoquímica de ellas. Se ha observado que mientras menor es la dosis efectiva de un fármaco, mayor es la diferencia de efecto de los isómeros ópticos.

La clasificación de los esteroides y su terminología se basan en:

1.- La relación espacial del hidrógeno en ciertos átomos claves de carbono. Si se considera que las moléculas descansan en un plano y que el metilo angular (entre los anillos A y B, o entre C y D) se proyecta sobre este plano, este compuesto se usa como referencia. Todos los grupos en el mismo lado de la molécula que ese grupo metilo se designan grupo  $\beta$  y se representan uniéndolo a la molécula con un trazo continuo; - aquellas que están del lado opuesto se denominan  $\alpha$ .

2.- Grupos oxidrilo (OH) o cetona (C = O).

3.- Símbolos o términos con el propósito de indicar uno o más dobles enlaces en el anillo o en la cadena lateral.  $\Delta$  (delta) seguida por un número colocado en la parte superior derecha, in

dica que el doble enlace se encuentra entre el carbono designado por ese número y el siguiente, a no ser que se escriban dos números como 8-14 y entonces el doble enlace se extiende entre esos dos átomos de carbono.

La estructura básica de los esteroides gonadales son:

- Los estrógenos son esteroides  $C_{18}$  (es decir 18 átomos de carbono). Las formas saturadas se denominan estrano y las no saturadas, como normalmente existen, se llaman estreno.

- Los andrógenos son esteroides  $C_{19}$  y se dividen en dos categorías que se diferencian por la configuración del C-5; los derivados del androstano y los del etiocolano.

- Las progestinas son esteroides  $C_{21}$  y de acuerdo con la disposición del C-5 son pregnano o alopregnano; el pregnano es análogo del etiocolano y el alopregnano del androstano.

A diferencia de los estrógenos, actualmente no se conoce ningún andrógeno que no posea el núcleo ciclopentanofenantreno. Este grupo consiste de varios compuestos que se obtienen de los órganos productores de esteroides en el cuerpo: testículos, suprarrenales, ovarios y placenta.

#### Estrógenos:

Las hormonas estrógenas están caracterizadas por contener un anillo A bencénico con oxhidrilo fenólico en  $C_3$  y ausencia de metilo en  $C_{10}$ .

Entre los compuestos más importantes de este género está:

**Estradiol:** se encuentra en el folículo de Graaf en un líquido conocido como liquor follicu

lí que contienen el óvulo flotando.

Fue separado de ovarios, se puede obtener, en mejores rendimientos, de la orina de yegua - preñada.

Se puede preparar a partir de estrona, por reducción con hidruro de litio y aluminio o de sodio y boro.

Es metabolizado a nivel del hígado y eliminado por la bilis al intestino, sufre varias veces el ciclo esterohepático antes de transformarse en productos de menor o nula actividad; estos derivados son expulsados por vía fecal o por la orina. Los productos de eliminación urinaria son: estrona, estradiol, equilina, equilenina, - libres y como sulfatos y como glucoronatos.

Etinilestradiol: se obtiene a partir de estrona, no es almacenado en el tejido adiposo, - puede darse por vía oral; por vía subcutánea tiene una potencia igual a estradiol, y por vía bucal es de 15 a 20 veces más efectivo.

Dentro de los estrógenos no esteroides tenemos:

- |                                   |                                       |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| a.- Doisinoestrol                 | f.- Monomestrol                       |
| b.- Acido biodehidro-<br>sinólico | g.- Benzestrol                        |
| c.- Dietilestilbestrol            | h.- Dienestrol                        |
| d.- Clorotrianiseno               | i.- Dipropionato de pro-<br>metestrol |
| e.- Hexestrol                     | j.- Metalenestril                     |

#### Progestinas:

El cuerpo amarillo que se forma una vez que el folículo de Graaf se ha roto y liberado el óvulo, contiene la hormona llamada progesterona.

La progesterona es considerada la hormona -

progestacional original del cuerpo amarillo y es producida en la placenta y en las cápsulas supra<sup>u</sup>renales.

Tienen varias funciones como:

1.- Estímulo de la mucosa uterina para provocar una proliferación del endometrio y prepararlo para recibir el óvulo que ha sido fecundado.

2.- Evita una motilidad uterina que sería perjudicial para el curso del embarazo.

3.- Suprime la secreción de la gonadotropina pituitaria.

4.- Actúa como anovulatorio, evitando la maduración de nuevos folículos de Graaf y liberación de óvulos.

5.- Como consecuencia, es antiestrogénico.

6.- Estimula el desarrollo glandular mamario.

7.- Aumenta la concentración de anhídrido carbónico en el útero.

8.- Dada por inyección es termogénica.

9.- Contrarresta el efecto retenedor de NaCl de la desoxicorticosterona.

10.- Es depresor del sistema nervioso central e induce el sueño.

Los progestágenos se han clasificado en diferentes formas, una de ellas es:

a.- ésteres de 17-hidroxiprogesterona,

b.- derivados de la testosterona,

c.- 19-nor esteroides,

d.- derivados de la retroprogesterona.

Entre los compuestos de las progestinas están:

Progesterona, etisterona, noretinodrel, noretisterona, hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona, acetato de clormadinona.

Andrógenos:

En el caso masculino hay una hormona gonadotrófica que estimula el desarrollo de los testículos; bajo este estímulo, las células intestinales que están fuera de los túbulos seminíferos que no conciernen a la espermatogonia, producen continuamente muy pequeñas cantidades de la hormona sexual masculina, testosterona, que se absorbe y pasa a la sangre.

Las sustancias cuyas actividades son comparables a la de la testosterona se denominan andrógenas.

Inicialmente todos los andrógenos disponibles fueron esteroides C-19, siendo la estructura básica el compuesto no saturado androsteno, originado del androstano o del eticolano.

La testosterona es el derivado 17- $\beta$ -hidroxi 3-ona del  $\Delta^4$ -androstano.

Anticonceptivos hormonales esteroidales:

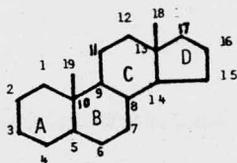
La gran mayoría de los anticonceptivos orales que se expenden en nuestro país son del tipo de derivados de 19-nortestosterona. A excepción de la medicación continua exclusivamente con el progestágeno y el acetato de medroxiprogesterona inyectable, el resto están combinados con dosis

variables de etinil-estradiol o su éter 3 metílico (mestranol). Los derivados de las 19-nor--testorena y los derivados de la 17-alfa hidroxiprogesteronas; cada uno de estos grupos tienen un grupo etinílico en posición 17. La presencia de este grupo etinilo intensifica su actividad por vía oral, pues sus grupos funcionales esenciales no se hidroxilan con tanta rapidez ni se conjugan al pasar por el sistema porta, hecho que sí sucede con los esteroides naturales. Esta es la razón por la que los esteroides sintéticos tienen mayor potencia que los naturales.

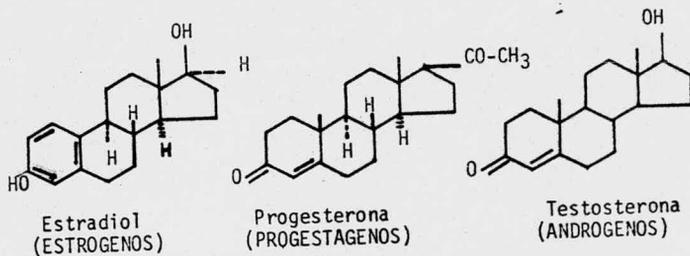
La 17 alfa-hidroxiprogesteronas es un esteroide natural muy importante como producto intermedio en la biosíntesis de los esteroides suprarrenales, ováricos y testiculares. Este compuesto se puede administrar por vía oral; no se excreta como pregnandiol, no tiene efecto androgénico, anabólico o estrogénico y mantiene el embarazo en animales ooforectomizados. Las modificaciones adicionales como las uniones dobles para el acetato de megestrol y clormadinona o los radicales en la posición 6 le dan mayor potencia como anticonceptivos.

El etinilestradiol y el mestranol 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 tiene mucha similitud con los cambios encontrados en asociación con los niveles altos de hormonas durante el embarazo.

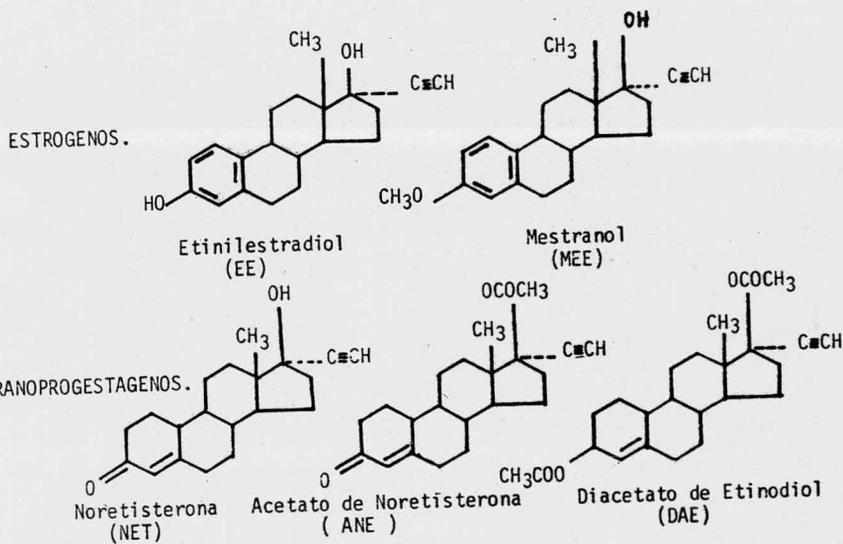
## ESTRUCTURA DEL CICLOPENTANOFENANTRENO.

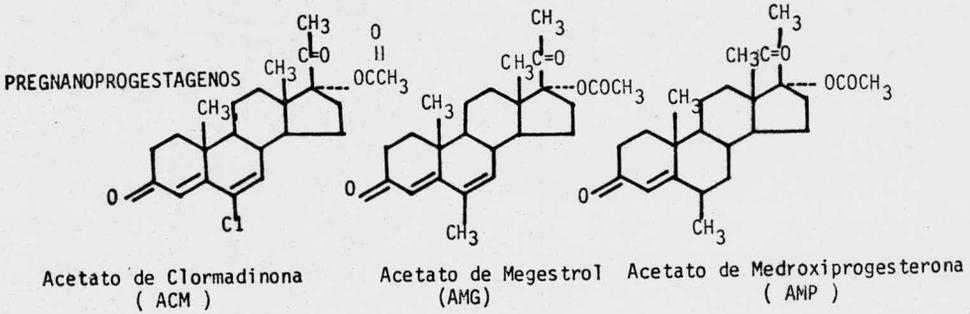
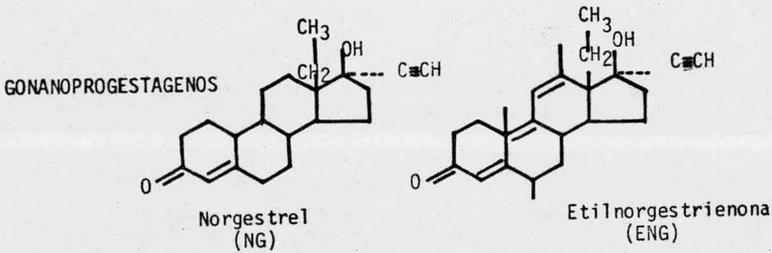
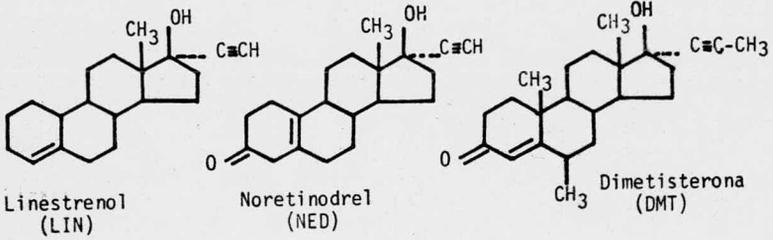


## EJEMPLO DE LOS TRES GRUPOS PRINCIPALES DE HORMONAS SEXUALES



## ESTRUCTURAS DE LOS INGREDIENTES ANTICONCEPTIVOS ORALES.





## CAPITULO V

## EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios que se presentan por el uso de los diferentes agentes anticonceptivos se han clasificado de acuerdo a su carácter subjetivo u objetivo. Estos efectos se presentan unos con mayor frecuencia que otros y con intensidad variada según la respuesta de cada organismo.

Tales efectos se pueden considerar:

A.- Efectos subjetivos, que varían según cada organismo y son:

1.- Náuseas; 2.- vómito; 3.- mareos; 4.- cefaleas; 5.- dolores de piernas; 6.- mastalgias; 7.- alteraciones menstruales (dolor); 8.- nerviosismo; y 9.- depresión.

B.- Efectos objetivos:

1.- Cambios mamarios (tumoración benigna, aumento de volumen y aparición de secreción); 2.- agrietamiento con sangrado; 3.- manchas en la cubierta de la vagina; 4.- supresión de la regla; 5.- erosión en cambio y secreción cervical; 6.- edema; 7.- aumento de peso; 8.- accidentes vasculares cerebrales; 9.- urticaria; 10.- eritema multiforme; 11.- supresión de lactancia (cuando es dada inmediatamente post parto); 12.- embolia pulmonar; 13.- elevación de la presión arterial en las piernas; 14.- erupción alérgica; 15.- daño de la visión; 16.- caída del pelo del cuero cabelludo; 17.- tromboembolismo; 18.- mucosidad vulvovaginal; 19.- eritema nodosum; 20.- cloasma o melasma; 21.- cambios en la libido; 22.- infertilidad; 23.- embarazo extrauterino; 24.- contracción e infla

mación abdominal.

#### Pruebas de laboratorio:

El uso de anticonceptivos puede alterar los resultados que se observan en algunas pruebas de laboratorio:

- Función hepática: bromosulfotaleína, aumentada y otras pruebas.

- Pruebas de coagulación: aumento en factores protombínicos VII, VIII, IX, X.

- Función tiroides: aumento en PBI, proteínas extraíbles ligada a yodo y decremento en valores de T3.

#### SINTOMAS SUBJETIVOS:

Los anticonceptivos orales provocan estados de depresión, disposición de ánimo como irritabilidad, agresión, fatiga.

En algunos casos la depresión fue tan grande que algunos pacientes intentaron suicidarse y requirieron tratamiento psiquiátrico. 9,12,11.

En aquellos pacientes que presentaron dolores de cabeza antes del tratamiento, después tuvieron dolores de cabeza más severos; también hubieron pacientes normales antes del tratamiento, que después mostraron dolores de cabeza y depresión acompañado de náuseas, fetofobia (temor a quedar embarazada) y fenómenos sensoriales. 11, 13.

Baumblott & Winton, reportó 58 casos de depresión, de los cuales el 76% desapareció con piridoxina. 7

A continuación se muestran dos casos de psicosis:

## Caso 1:

Una mujer de 29 años de edad, empezó a tomar ortho-novum 6 semanas después de su segundo parto. Cuatro meses después presentó una gran depresión, dolores de cabeza y mareos, fue retirado el anticonceptivo y sometida a terapia, y tuvo una mejoría. 6 meses después volvió a tomar el anticonceptivo y a los 2 días empeoró. Al cambiar agente anticonceptivo, se sintió bien cuando tomaba las series estrogénicas de la píldora pero mal con la tableta progestacional.

## Caso 2:

Una mujer de 33 años de edad presentó esquizofrenia 6 días después de empezar a tomar C-quens. 8

Estudios llevados a cabo en hombres a los que se les administró progesterona sugieren que el retiro repentino de progesterona puede traer consecuencias más profundas que el retiro gradual de progesterona que experimenta cada mes la mayoría de las mujeres. Estos experimentos son consistentes con los reportes de depresión y otros disturbios psicológicos, seguidos de parto o discontinuación de la píldora anticonceptiva. Esto sugiere que los síntomas acompañados del retiro de progesterona pueden ser debidos a disfunciones metabólicas. 14

## SINTOMAS OBJETIVOS:

## 1.- Aparato reproductor:

El tratamiento prolongado con noretinodrel disminuye el peso del ovario en ratas y ratones. Los ovarios muestran diferente grado de inhibición folicular y una reducción o ausencia del cuerpo amarillo, indicando supresión de la ovulación.

ción. Una vez terminada la terapia, la función ovárica regresa y las gónadas muestran su cuadro histológico normal. Se ha reportado supresión de ovulación por perturbar la muestra normal de secreción LH. 18. También se ha reportado anovulación por 3 o más meses después de suspender la píldora. 21

El enovid, el ortho-novum y otros compuestos producen un efecto secretor o progestacional en el endometrio humano. Por ser progestacional, pueden aplazar el comienzo de la menstruación cuando se administran después del vigésimoquinto día del ciclo a mujeres que están ovulando normalmente. Se ha encontrado un número apreciable de mujeres jóvenes que usan la píldora por períodos prolongados con cambio endometrial y disturbios menstruales. 16

En examen microscópico de tejido de ovario se observó aumento de fibrosis (formación de tejido fibroso), 75, hipervascularidad y degeneración o folículos germinativos. Se reportaron 21 casos de carcinoma endometrial (cáncer o tumor maligno constituido por células epiteliales polimorfos con tendencia infiltrativa hacia los tejidos próximos y metástasis).

El enovid produce fundamentalmente una respuesta estrogénica en el frotis vaginal, en contraste con el aspecto tipo progesterona y androgénico que sigue a la noretisterona.

La píldora puede causar ablandamiento de cérvix (o cuello del útero).

Mujeres en adolescencia temprana desarrollaron carcinoma de la vagina como resultado de que sus madres ingirieron altas dosis de estrógenos en embarazo temprano. 16

Se han reportado casos de amenorrea (ausen-

cia de menstruación). P. Shearman reportó: 9 en 1966; 22 en 1968; 22 en 1970; 69 en 1971; y 96 en 1972. También con inyección de medroxiprogesterona y minipíldora. 48,49 La amenorrea post píldora es la consecuencia de ataques hipotalámicos por hormonas sexuales sintéticas. 20,22,19,7,17

Hace aproximadamente 5 años, se encontró -- que jóvenes de 14, 15 y 16 años tenían cáncer en la vagina; al hacer su historia clínica se vio -- que sus madres tomaron Dietilestilbestrol (DES) para el tratamiento del aborto. 66

En consumidores de la píldora se han encontrado casos de displasia (anomalías de desarrollo) a carcinoma (cáncer) in situ, que van de benignos a severos. 33,45

En un grupo de pacientes, 76, se encontró alta incidencia de carcinoma.

Pacientes que han tomado noretindrona, presentaron cuerpos lúteos císticos, asociada con elevación de progesterona.

Se presentó Vaginitis por Candida en mujeres que tomaron anticonceptivos por vía oral.

Administrando 20 mg de progesterona a ratas albinas con 4 subdivisiones de 5 mg cada una; en los días 17, 18, 19 y segunda semana de gestación se ha encontrado lesiones al útero y al riñón. 37

Al útero:

- Hemorragia intrauterina con muerte de algunos o todos los fetos.

- Muerte intrauterina del feto.

Se ha observado fibromiomatosis uterina y -

disminución de la histamina uterina. 18,35

En algunos pacientes, los anticonceptivos orales pueden acelerar el crecimiento de fibromas uterinos.

2.- Embarazos extrauterinos (es la anidación del huevo fecundado fuera de la cavidad uterina):

En pacientes que usan anticonceptivos orales combinados, de 8597 embarazos, 17 (0.20%) fueron ectópicos. Para aquellas pacientes que usaron acetato de medroxiprogesterona por un tiempo de 4 meses, la incidencia de embarazos ectópicos fue de 1.3%; para progestin de 16%. Con progesterona a dosis bajas en un período de 1973 a 1976, se reportaron 15 embarazos ectópicos. 26

Weiss y colaboradores reportan 5 casos con progesterona sola y 13 casos similares no publicados usando los progestágenos: clormadinona, diacetato de etinodiol y noretisterona. 25

3.- Anormalidades:

Se han encontrado casos de bebés anormales como resultado de que a sus madres se les aplicaron pruebas de embarazo hormonal. Entre estos reportes, tenemos el caso de 149 bebés, de los cuales, 70 tuvieron anomalías del SNC, 9 con extremidades reducidas, 13 con enfermedades congénitas, 11 con síndrome de Down's (o mongolismo; caracterizado por un aspecto de la cara que recuerda a los orientales, unido a un retraso mental generalmente muy marcado) y 46 con otras anomalías. 27,5

También se ha reportado anomalías VACTERL (que son vertebrales, renales y límbicas) por exposición temprana a compuestos estrógenos-progestágenos en embarazo. 1

108 bebés con reducción de las extremidades, con exposición temprana a hormonas esteroideas en embarazo. 29,4

#### 4.- Virilización:

La masculinización fetal puede suceder si la mujer estuviera embarazada en el momento de comenzar la medicación cíclica, o por haber olvidado tomar algunas tabletas resultara embarazada y continuara el tratamiento.

Los efectos de hormonas sexuales en el desarrollo de embriones y fetos parece ser más frecuente en los órganos genitales. Los grados de masculinización van desde pseudohermafroditismo (femenino estado en que las características sexuales externas son masculinas pero hay ovarios. - Masculino: estado en que las características son femeninas pero existen testículos ordinariamente no descendido), la fusión de labios mayores con hipertrofia del clítoris o crecimiento del clítoris. 35,36

Hay numerosos reportes de casos con pseudohermafroditismo; Bangiovani, recopiló 4 casos de niñas cuyas madres habían recibido dietiletilbesterol durante el embarazo. 34,32

Wilkins reunió en la literatura 35 casos de niños masculinizados, con administración de noretindrona a la madre. 33

Jacobson observó signos de virilización consistentes en hipertrofia del clítoris en 18.3% - de 82 niños, cuyas madres fueron tratadas con noretindrona. Burtein encontró un caso similar con medroxiprogesterona. 33

Goisis y Cavalli no encontraron alteraciones en 108 niños, cuyas madres fueron tratadas con medroxiprogesterona a partir del 1er. trimestre

tre de embarazo.

La introducción de grupos 6 metil y 17 acetoxi en la progesterona, causa marcado efecto virilizante. 77

De 182 mujeres que recibieron 10 a 40 mg -- diarios de noretindrona durante 4 a 35 semanas, el 6% mostró algún grado de virilización 82; la administración de 20 mg durante 12 semanas a 3 - hombres, produjo en todos desarrollo del vello - genital. 83

#### 5.- Efectos oculares:

La administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos, señala que los datos de que dispone en la actualidad, no son suficientes para negar o afirmar la producción de alteraciones oculares durante tratamiento anticonceptivo y es to requiere estudios más cuidadosos. 33

El Dr. Roewer afirma que hay relación entre anticonceptivos orales y desviación exterior de l o ambos ojos. 75

También se ha reportado, visión empañada, - edema retiniano y 2 casos de hemianopsia 78,76. (Ceguera en la mitad del campo visual de uno o - ambos ojos.

Sin embargo, también se encuentran reportes en que no hay relación entre estos efectos y el uso de la píldora. 73

#### 6.- Pelo:

Se ha encontrado que la administración de - sulfato de dihidroepiandrosterona en ratones, - provocó inhibición de crecimiento de pelo. 70

Existe también un número considerable de re

portes de mujeres jóvenes, quejándose por pérdida de pelo. 71

### 7.- Piel:

Mujeres que tomaron enovid presentaron sensibilidad a la luz manifestada en erupción. 77

Rice-Wray en México encontró aparición de cloasma, cuya incidencia variaba según la concentración de estrógenos y progestágenos. Cook en Puerto Rico encontró efectos similares. 43,88

Se ha pensado que el factor étnico sea importante en vista de esta distribución geográfica; sin embargo, pruebas posteriores indican que la aparición del cloasma (consiste generalmente en manchas pigmentarias en forma de lentejas, ~~también más extensas. Su color es amarillento - pardusco~~) puede estar relacionado con la nutrición.

Steet informó de 4 a 10 pacientes con edema de los dedos y tobillos, tratadas con enovid. 84

Goldzieher y colaboradores notaron edema en 5 de 210 mujeres tratadas con ortho-novum. 85. Edema es la acumulación de líquido en los espacios tisulares.

Otro problema común es el melasma y no es fácilmente reversible. 7.87

Glándulas sebáceas y producción de sebo: - Los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre las glándulas sebáceas humanas han sido investigadas por Strauss Kligman y Pochi; los andrógenos producen aumento del tamaño de las glándulas y aumento de la cantidad de sebo en los hombres y mujeres prepúberas y en algunas mujeres adultas, mientras que los estrógenos disminuyen la producción de sebo. 86

Acné: En unas cuantas pacientes que recibie-  
ron ortho-novum se observó acné moderado o un  
brote acneiforme, 85, algunas que han recibido  
enovid notaron desaparición de un antiguo acné -  
intratable. 87,88

#### 8.- Peso corporal:

Se observa en ocasiones aumento de cuerpo -  
corporal, de acuerdo con las dosis y el compues-  
to utilizado, 33. Grandes dosis de estrógenos  
naturales alteran los electrolitos, la retención  
de líquidos y la diuresis. Goldzieher concluye  
que la ganancia de peso observada en un estudio  
de consumidores de anticonceptivos orales no son  
efecto metabólico de las hormonas por sí mismas,  
sino que puede ser debido a factores sociales, -  
psicológicos, etc.

Los anticonceptivos disminuyen la secreción  
de sodio y retienen el agua, desarrollándose un  
grado variable de edema con aumento en el peso -  
de uno a tres Kg por año. 62

#### 9.- La líbido (instinto, apetito sexual):

El efecto de los anticonceptivos orales so-  
bre la líbido es muy discutido, pues mientras al-  
gunos dicen que no afecta, en varios reportes se  
encuentra que sí afecta disminuyendo la sensibi-  
lidad sexual. 63,64,62

En experimentos en animales, la inyección -  
de progesterona ha producido problemas de recha-  
zo sexual. 65

En un estudio el 50% de las mujeres perdió  
la líbido completamente, quizá se deba a que el  
origen de la líbido femenina sea el impulso de -  
la reproducción. 19

#### 10.- Diversos:

Problemas de obstrucción en la trompa de Eustaquio causando muchas veces fuertes dolores de cabeza, se ha presentado en mujeres con tratamiento hormonal. 53

Se presenta un problema de herpes. (Afección inflamatoria de la piel caracterizada por la aparición de pequeñas vesículas transparentes reunidas en grupo rodeadas de una areola roja), con anticonceptivos:

Una paciente de 28 años de edad, desarrolló una erupción en muslo, pierna, brazo y senos en 4 ocasiones; el primer ataque ocurrió cuando se dio hormonas femeninas para suprimir la lactación; el segundo en el embarazo; el tercero semanas después de empezar a tomar la píldora y el último cuando cambió la marca de anticonceptivo oral. 57

Se han presentado casos de gingivitis hipertrófica debido a cambios hormonales, que puede hacerse aguda o crónica o llegar a piorrea. 56

Existen también algunos reportes de partos múltiples, entre ellos nacimientos óctuplos en México y cuádruples en Wales, seguido del uso de anticonceptivos orales. 40

#### 11.- Lactancia:

Inhibición de la secreción láctea fue observada en 47.5% de 82 mujeres. 33

En 212 mujeres, no se observó supresión de lactación, pero en 12% de los casos fue necesaria alimentación suplementaria. 58,43

Pacientes tomando ovulen, también presentaron problemas de lactación. 59

Con dosis altas de enovid u ortho-novum administradas durante el post-parto, se puede disminuir o suprimir la lactación. Usando enovid - en dosis de 5 y 10 mg, Satterthwaite y Gamble observaron desaparición de la leche durante la primera y segunda serie del tratamiento iniciado en madres lactantes. 89 Rice-Wray y colaboradores también informaron que la lactancia disminuyó o desapareció en una tercera parte de las mujeres que recibieron ortho-novum de 10 mg. 90,91

## 12.- Senos:

La progesterona y los estrógenos pueden -- afectar las mamas y como los anticonceptivos tienen propiedades hormonales similares también pueden producir cambios en ciertas mujeres. Algunas pacientes han notado modificación en la sensibilidad mamaria, tumefacción, dolor o aumento de tamaño. Tales cambios se han informado en el 1 al 3% de las mujeres y generalmente son moderados, transitorios y más frecuentes en el 1er. ciclo. 2,3,6

Estudios experimentales en 5 especies diferentes de animales han demostrado que la administración prolongada de estrógenos induce la aparición de cáncer genital y mamario. 33

Algunas pacientes han desarrollado fibroadenomas mamarios con estructura morfológica peculiar.

También causan ligera hiperplasia del estroma y del tejido glandular y deficiencia o supresión de secreción de glándulas. 47

13.- Trombosis: obstrucción de los vasos -- sanguíneos.

Se ha reportado un aumento de muertes por - trombosis en mujeres jóvenes debido al uso de an

ticonceptivos orales. 13 La proporción de muertes por enfermedades del sistema circulatorio - fue 5 veces más para los consumidores de la píldora y 10 veces más para aquellos que usaron la píldora continuamente por 5 o más años. 70

Hay un mayor riesgo de ataques trombóticos para las mujeres blancas y para las fumadoras. - 68,69

También se ha reportado casos de infartos - al miocardio. 13

Los anticonceptivos orales afectan el proceso de coagulación. 7,13

Se han propuesto dos mecanismos de trombo--sis a causa de anticonceptivos orales:

- a.- Elevada tendencia a coagulación.
- b.- Estancamiento de la sangre venosa, debido a decremento en la elasticidad y tono en el músculo liso del sistema vascular periférico.

Existen varios reportes sobre la producción de trombosis en personas que reciben anticonceptivos orales.

Se considera un factor frecuente por el que los pacientes descontinúan la píldora.

En un estudio de Planeación Familiar, de un total de 17,032 participantes, 43 murieron y 9 - por causas vasculares. 70

El comité de seguridad de drogas recibió un reporte de 1024 casos de trombosis después de - usar anticonceptivos orales; 88 pacientes murieron. 11

La incidencia de trombosis venosa está relacionada con la dosis de estrógenos. 5 Esto es

que los estrógenos reducen la tasa de flujo sanguíneo al aumentar la capacidad de distensión venosa y ocurre hipertensión por dilatación del endotelio en las válvulas. 33 Se encontró fibrosis subendotelial y proliferación endotelial en los sitios donde se formaron los trombos. 62

Con anticonceptivos orales fue disminuida la respuesta de contractividad de segmentos de vena a estimulación eléctrica. 78

Inman y Vessey encontraron elevación de muertes por enfermedades arterial coronaria con el uso de anticonceptivos orales.

Se reportó 2 casos con daño vascular del colon. 74

Una paciente de 23 años de edad presentó síndrome de Budd-Chiari (Síndrome de bloqueo post hepático de las venas suprahepática consecutivo de una enflebitis obliterante (trombosis), de comienzo brusco. Se trata de una verdadera cirrosis con hepatomegalia, bazo muy grande, edema de los miembros inferiores, circulación colateral y ascitis). A los 14 días de tomar la píldora, el hígado aumentó al doble su tamaño y en autopsia se encontró anasarca (edema generalizado a todo el cuerpo) y ascitis (edema del peritoneo), trombosis de la vena hepática, cava portal y ácigas. 74

Una mujer de 28 años de edad, con anticoncepción oral periódica por 12 a 18 meses presentó náuseas y más tarde su condición empeoró, desarrollándose edema de las piernas y ascitis, muriendo 2 meses después, la autopsia mostró trombosis en vena hepática.

Otro caso de síndrome de Budd-Chiari se presentó en una mujer de 37 años de edad, con 2 hijas y tomando la píldora con un año, murió días

después de la aparición de síntomas. 56

Una mujer de 39 años de edad, con anticoncepción oral durante 2 y medio años, desarrolló inflamación abdominal; la laparotomía reveló hígado cirrótico aumentado y regular. Descontinuando la píldora ella mejoró. 57

Otras dos pacientes desarrollaron síndrome de Budd-Chiari, una de 24 y otra de 40 años de edad y murieron. 57

#### 14.- Hipertensión Arterial:

Las mujeres que toman anticonceptivos orales desarrollan hipertensión arterial o presentan una exacerbación de una hipertensión previa. Si la terapia se suspende, la presión mejora y vuelve a la anormalidad en uno a 3 meses.

En 1962, Bronningg reportó el caso de una mujer que desarrolló un síndrome de hipertensión, edema y albuminuria parecida a la toxemia durante la ingesta de anticonceptivos orales. Las pacientes más propensas a toxemias son aquellas que tienen antecedentes de toxemia en embarazos previos, las cercanas a la menopausia y las obesas.

Los anticonceptivos orales causan hipertensión en algunas pacientes, particularmente aquellas que tienen otros factores o riesgo por enfermedades hipertensivas.

La incidencia de hipertensión está relacionada con la dosis de progesterona y el tiempo de su uso.

## 15.- Efectos Metabólicos.

### A.- Función hepática:

Numerosos reportes han mostrado un severo aumento en la asociación de adenomas hepáticos con el uso de anticonceptivos orales.

Estos tumores histológicamente benignos, han causado hemorragia intraperitoneal fetal en numerosos casos.

Un reporte reciente sugiere que transformaciones malignas de un tumor del hígado ocurrió en una mujer tomando anticonceptivos orales.

O'Walley y colaboradores en 1970 descubrieron que las mujeres que tomaban anticonceptivos orales presentan una disminución de la actividad enzimática, que se manifiesta por un aumento de la vida media de la antipirina en el plasma. También Rifkind y colaboradores en el mismo año reportaron que estos compuestos alteran la enzima hepática encargada del metabolismo de las porfirinas y sus precursores y su elevación puede producir ocasionalmente ataques intermitentes de porfiria. Estas alteraciones son atribuidas al componente progestacional. 62

Gallager ha demostrado que numerosos estrógenos naturales y sintéticos alteran la excreción de la bromosulfotaleína en animales y Muller y Kappas han observado un efecto semejante en humanos mediante el uso de estriol y estradiol.

La ictericia producida por los anticonceptivos orales parece ser más frecuente en la región norte de Europa y en Escandinavia. Larssocohn en un grupo de 22 mujeres suecas en tratamiento anticonceptivo con esteroides encontró retención anormal de la bromosulfotaleína en el 72% de los

casos después de 12 meses de tratamiento.

La administración prolongada de anticonceptivos hormonales conteniendo estrógenos y progestágenos en forma combinada y secuencial o bien - la administración de 500 mcg de acetato de clor-madinoma en forma diaria y continua, produce alteraciones en la ultraestructura del tejido hepá-tico consistentes en dilataciones moderadas y ve-siculación del retículo endoplásmico, tanto rugo-so como liso, así como aumento de tamaño, defor-midades e inclusión multilaminares osmiofílicas de las mitocondrias. 33

Se han reportado 140 casos de ictericia y - 50 casos más siguiendo la administración de anti-ceptivos orales. 42,71

#### B.- Metabolismo de carbohidratos y lípidos:

Las hormonas anticonceptivas pueden alterar la tolerancia a los hidratos de carbono, así como los niveles de piruvatos y de fracciones lípi-das séricas, particularmente triglicéridos y li-poproteínas de muy baja densidad. Estas alteraciones parecen presentarse con mayor grado en -- aquellos compuestos que contienen mestranol.

Spellacy y colaboradores han informado de - alteraciones en el metabolismo de hidratos de -carbón, más frecuentes en personas que reciben anticonceptivos combinados de estrógenos-proges-tágenos. 33

Niveles altos de triglicéridos se presenta-ron en 61% de mujeres tratadas con enovid por 10 meses. Otro reporte se refiere a 80% de casos.

7

Los tejidos de mujeres con anticonceptivos orales están crónicamente expuestas a altos nive-les de hormonas de crecimiento, un antagonista -

potente de insulina. 72

Hay una modificación recíproca de respuesta en estimulación de glucosa y suero de insulina - con etinil estradiol y derivados de nortestosterona en monos macaco de la India.

Vermeulen estableció aumento de los valores de insulina en algunos pacientes en anticoncepción oral, a pesar de pruebas de tolerancia a la glucosa normal. 7

Existe evidencia de disminución de la tolerancia de glucosa con anticonceptivos orales. 73

Hazzard y colaboradores demostraron que el tratamiento con anticonceptivos orales disminuye la actividad de la enzima lipasa encargada de hidrolizar los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos ocasionando por ello aumento de triglicérido en los niveles sanguíneos.

Hay reversibilidad de los cambios en los lípidos de 2 a 19 meses después de suspendido el tratamiento anticonceptivo.

La incidencia de resultados anormales en las pruebas de tolerancia de glucosa en mujeres bajo tratamiento parece depender de la duración.

En 176 mujeres se encontraron alteraciones de pruebas de tolerancia de glucosa. En 45 casos no publicados, sólo 13 reportaron elevación de glucosa.

Fuertes de la Haba y col. reportaron curvas de tolerancia a glucosa anormales en el 22.6% de los pacientes, después de 13 años de tratamiento. Y en otros estudios, curvas anormales de 0 a --- 38.7% de mujeres con diferentes tipos de anticonceptivos con más de 5 u 8 años de tratamiento.

Asimismo, hay aumento de los niveles de insulina plasmática.

#### C.- Tiroides:

Con los hormonales contenidos en los anti--conceptivos orales, el yodo ligado a las proteínas (ILP) se eleva en aproximadamente 25 a 40% - sobre los valores encontrados antes del trata---miento, la tiroxina total del suero está igual--mente elevada, esto se debe principalmente al - componente estrogénico del medicamento.

Después de 2 a 4 meses de suspendido el tra--tamiento, los niveles plasmáticos de hormona ti--roide vuelve a la normalidad.

Se ha observado aumento de valores de yodo protéico en forma semejante a la observada duran--te el embarazo. 33

Holander encontró una disminución en la cap--tación de triyodotironina por los eritrocitos, - debido a la acción de los estrógenos.

#### D.- Suprarrenales:

Los estrógenos causan aumento de los nive--les de cortisol en el plasma total, el cual pue--de aproximarse a valores similares del síndrome de Cushing. También provocan un aumento en la - vida media del cortisol. Pero a pesar de ello, su producción está disminuida y como resultado - hay una disminución moderada en orina de los 17 esteroides cetogénicos, 17 hidroxicorticoides y 17 cetosteroides.

Tanto los estrógenos solos como los combina--dos con progestágenos producen un aumento en las cifras de transcortín plasmático y ésta en conse--cuencia incrementa la concentración total del - cortisol.

A pesar de estas evidencias de un aumento - ligero en el funcionamiento del eje hipófisis-su prarrenal, no se ha demostrado hiperfunción su-- prarrenal clínica ni en condiciones normales ni de emergencia en pacientes en tratamiento con an ticonceptivos hormonales.

## CAPITULO VI

## DISPOSITIVO INTRAUTERINO

El dispositivo intrauterino (DIU) es uno de los elementos más importantes en la anticoncepción moderna y aunque no llega a ser el ideal como originalmente se pensó, es eficaz y ampliamente usado en aproximadamente 15 millones de mujeres en el mundo.

## HISTORIA:

Los dispositivos intrauterinos distan mucho de ser recientes y ya se les menciona en los escritos de Hipócrates, a quien se le acredita el uso de un tubo o sonda de plomo para insertar medicamentos o pesarios en úteros humanos, pero las traducciones varían en sí el procedimiento - tenía fines anticonceptivos u otros propósitos.

Se debate aún en nuestros días dónde y cuándo los dispositivos intrauterinos fueron usados por primera vez. Una versión muy conocida, pero sin confirmar, describe la utilización por parte de los camelleros turcos y árabes de una piedrecilla colocada en el útero de sus animales de silla para así prevenir el embarazo durante sus largas travesías de caravana. La literatura del siglo XIX y principios del XX, hacen mención de los pesarios cérvicouterinos precursores del DIU moderno, que consistía en tallos intracervicales con un pequeño botón que cubría el orificio cervical, hechos de una gran variedad de materiales tales como marfil, madera, vidrio, plata, oro, ébano, peltre y platino, usados entre otros propósitos muy posiblemente como anticonceptivos. 1

El primer dispositivo intrauterino diseñado específicamente para anticoncepción fue un anillo de fibra de gusano de seda descrito por Rit-

cher, médico alemán, en 1909.

Pust diseñó en 1920 un botón cervical adherido por un eje a cuerdas de fibra de gusano de seda. No ocurrieron embarazos o complicaciones en 453 mujeres en quienes fue insertado el DIU. En este mismo año Graefenberg diseñó el anillo de plata para su colocación total intrauteri-  
na. 2 En 1934 Ota, médico japonés introdujo el anillo que lleva su nombre, que consistía en un anillo de oro o de plata cubierto de oro, con un pequeño disco adherido a su centro mediante tres rayos de rueda.

La ola de entusiasmo que produjeron los dispositivos intrauterinos fue seguida de numerosas protestas que los consideró como ineficaces y peligrosos. A fines de la década de 1960 el progreso tecnológico hizo que cambiara la actitud médica que prevalecía. En 1959, Oppenheimer informó desde Israel que él había usado el anillo de Graefenberg para dar anticoncepción segura y eficaz a 1,500 mujeres. Ishaima en el mismo año describió la utilización de anillos de Ota en 20,000 japonesas. Un año más tarde, Margulies empezó las investigaciones en el primer DIU lineal en forma de espiral en el Hospital de Mount Sinai en Nueva York.

En 1962, el consejo de la población con A. Guttmacher como su presidente, convocó la primera Conferencia Internacional sobre el DIU en la ciudad de Nueva York, médicos de muchos países informaron pública y favorablemente sus resultados, ayudando a establecer el dispositivo intrauterino como anticonceptivo aceptado médicamente.

En los últimos 5 años se han desarrollado una serie de dispositivos denominados bioactivos.

## MECANISMO DE ACCION:

A pesar de las extensas investigaciones con respecto al DIU, aún no existe una sola explicación aceptada sobre el mecanismo de acción que tienen éstos en el ser humano.

En diferentes especies de animales se ha demostrado que pueden actuar en diversas formas. - En la oveja los DIU aparentemente previenen la fecundación mediante la estimulación de la fagocitosis o la citolisis o ambas, que destruye los espermatozoides en el útero antes de la fecundación, asimismo previene que los espermatozoides sobrevivientes se movilicen a través de las trompas de Falopio mediante la inversión de la dirección de las contracciones uterinas. 3

En el conejo, los DIU previenen la implantación del óvulo fecundado mediante el aumento en la concentración de prostaglandinas en el útero. En la mona Macaco la presencia del DIU acelera el paso de los óvulos de las trompas al útero; - por otra parte, la migración de los espermatozoides no sufre cambios en su velocidad.

En la mujer, el DIU aparentemente no inhibe la ovulación ni interfiere con el cuerpo lúteo o la migración de espermatozoides, como ha sido observado en numerosos casos.

Parece que el DIU interfiere de alguna manera con la fecundación del óvulo, posiblemente debido a una reacción inflamatoria no específica del endometrio. Se ha encontrado en el líquido uterino post-coito obtenido de mujeres con DIU, un gran número de macrófagos fagocitando a espermatozoides intactos.

Algunos autores han descrito que el DIU podría provocar ciertas reacciones endometriales, que harían la cavidad uterina inadecuada para la

implantación de blastocisto, hecho no completamente esclarecido. Otros investigadores han observado una mayor contractividad uterina en presencia del DIU, debido probablemente, a un mayor nivel de prostaglandinas intrauterinas. 4

Moyer y asociados sugieren que el DIU causó alteraciones significativas del endometrio, haciéndolo hostil a la implantación.

Dos mecanismos de acción más aceptados son:

1.- Hace que la mucosa uterina (endometrio) reaccione ante el cuerpo extraño, concentrando en esta zona gran cantidad de glóbulos blancos, elementos naturales de defensa del organismo, que teóricamente están atacando al DIU. Es lógico que no pueden rechazarlos, pero crean un ambiente hostil para él, que afecta a todos los organismos que llegasen a pasar por ahí al entrar en contacto con este ambiente hostil de un endometrio que está atacando a los cuerpos extraños, espermatozoides y óvulos son destruidos rápidamente.

2.- El cuerpo extraño hace que las trompas uterinas tengan mayor capacidad para contraerse y por ello los óvulos viajan más rápidamente a través de ellas, disminuyendo el tiempo de exposición a los espermatozoides y por consecuencia, su oportunidad de ser fecundados. 6

Todos los dispositivos intrauterinos actúan de manera similar, aunque algunos tienen acciones muy particulares. Sería prolijo referirse a todos los que hay en el mundo, solamente mencionaremos aquellos que tienen una utilidad masiva, porque sus mecanismos de acción se encuentran perfectamente definidos. Así tendríamos el anillo de Ota, el Saf-T-coil, el asa de Lippes y el Dalkon Shield, que ha sido recientemente retirado entre los dispositivos inertes más utilizados.

Como ya se dijo, tienen la particularidad de actuar por infiltración leucocitaria, produciendo lisis en el endometrio y aumentando el movimiento ciliar y peristáltico de las trompas, así como la contractividad del miometrio.

Los dispositivos activos con cobre, además de los mecanismos de acción ya mencionados, exacerbaban las reacciones inflamatorias. Ahora bien, en los activados con progesterona habría que sumar a los mecanismos de acción de los inertes, - los de la progesterona aplicada tópicamente, que todavía no está bien determinada.

Los dispositivos que liberan cobre producen un aumento considerable de las enzimas lisosomales que afectan al blastocisto e impiden su implantación y crecimiento. Mientras que los que liberan progesterona actúan especialmente sobre el espermatozoide impidiendo la fecundación y la reacción del cuello uterino. 5

Los principales efectos colaterales que se producen con el DIU son: 7

- Problemas durante la inserción.
- Expulsión.
- Embarazo.
- Sangrado y dolor.
- Infección.
- Mortalidad.

#### 1.- Problemas durante la inserción:

Muchas de las complicaciones relatadas en la literatura del uso del DIU están relacionadas con fallas en la técnica de aplicación y no considerar las contraindicaciones que se han señalado por este tipo de métodos.

La complicación más frecuente de la inserción es la perforación del útero. Aznar y col.

reportaron que los DIU más rígidos son los que - con mayor frecuencia provocan bradicardia (Ritmo lento del corazón) durante la aplicación.

## 2.- Expulsión:

Si pronto se descubre la expulsión no constituye un problema serio; sin embargo, el problema es que la mujer no pueda notar la expulsión. Se ha estimado que aproximadamente una tercera parte de los embarazos entre usuarios del DIU - ocurren después de la expulsión desapercibida.

## 3.- Sangrado y dolor:

Es una de las principales causas de extracción de DIU, las tasas varían de 4.0 al 14.7 por 100 usuarias. La cantidad de flujo menstrual aumenta con este método.

## 4.- Infección:

La extracción por enfermedades inflamato---rias pélvicas fluctuaron entre 1.3 y 2.5 por 100 usuarias después de dos años de uso.

Targum y Wright encontró 48% de mujeres con un primer episodio de enfermedades inflamatorias pélvicas agudas, usando este método anticonceptivo.

No existe evidencia clara en relación a que el empleo del DIU favorezca la aparición de enfermedades venéreas a pesar de la alta frecuencia de su coincidencia.

## 5.- Mortalidad:

La mortalidad relacionada con el DIU es de una ocurrencia baja, en los Estados Unidos se estima de 1 a 10 por un millón de años de uso mujer.

La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (USFDA) recolectó de 1966 a octubre de 1974, 39 muertes atribuidas al uso del DIU. De éstas, 35 estuvieron relacionadas con alguna forma de sepsis y 18 de las 35 asociadas al embarazo.

El escudo de Dalkon parece presentar el mayor peligro en relación al aborto séptico.

En cuanto a la mortalidad grave que requiere hospitalización, se reporta de 3 a 10 por 1,000 años de uso mujer, obtenidas estas cifras por un estudio de Kahan y Tyler.

#### 6.- Embarazo:

Las tasas netas de embarazo para los dispositivos usados, generalmente varían de 0 a 5.6 por 100 mujeres el primer año.

Se reportan 45 embarazos ectópicos en 30,000 inserciones y uno de cada 25 a 29 embarazos son de esta naturaleza.

El aborto espontáneo oscila entre el 49 y el 54%.

El primer embarazo con DIU fue presentado por Tietze en 1966; en su estudio de 588 embarazos, 4.4 fueron ectópicos.

Se han reportado varios casos de embarazo ectópico con el uso del DIU, algunos de ellos:

103 embarazos ectópicos, 14 de ellos con el DIU in situ. 8 Seward en 1972 reportó 2 casos de 59 embarazos. 12 Vessey en 1974 encontró una incidencia de 8.9% en 90 embarazos accidentales. 13 Breen reportó 3 muertes maternas en 654 embarazos ectópicos en un período de 21 años. 12 Jain reportó una incidencia de 1.45%

con asa de Lippes, de 897 embarazos. 13

Jonas reportó que el 36% de embarazos ectópicos entre usadores del DIU fue situada en el ovario, ello sugiere que hay deterioro de trompas de Falopio en transporte de zigoto. 14

Se ha encontrado que el asa de Lippes, el Dalkon Shield y Saf T-coil aumentan la incidencia de embarazos ectópicos, comparados con el cobre T o cobre 7. 9

Guillebaund en un estudio de 20,684 inserciones de cobre 7, encontró que de 714 sólo 167 sobrevivieron y de ellos 159 fueron normales y 8 con anomalías congénitas. 11

Hay una asociación entre el Dalkon Shield y embarazo complicado; presentándose 61.6% de casos con este aparato. 10

Se ha encontrado una proporción de 48% de abortos espontáneos asociados con el asa de Lippes. 11

Ajjimakorn reportó el primer caso de embarazo ovárico en 1972. Piver en 1967 reportó un caso de embarazo ovárico con DIU in situ. 12

De 23,812 partos en un período de 6 años, hubo 194 embarazos ectópicos, entre los cuales estaban 2 embarazos ováricos, ambos con DIU in situ. 12

Se ha estudiado el caso de embarazo ovárico primario no roto con el uso del DIU, la paciente de 28 años de edad, usó el aparato (espiral margulies o gynekoil) por 5 años, fue admitida en el hospital con dolor abdominal durante 4 días. 15

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

El hombre siempre se ha interesado por conocer y resolver los problemas que se le han ido presentando.

Ya desde épocas muy antiguas se usaba como método anticonceptivo el estiércol de cocodrilo.

En la actualidad existen varios métodos anticonceptivos, para poderse aplicar a las necesidades de cada persona.

El uso de anticonceptivos ha aumentado en forma consistente, observándose declinaciones sólo en los años 1969-1970, en que se publicaron los efectos de toxicidad provocados por la píldora.

Con respecto a las hormonas esteroides, su consumo aparente aumentó de 1976 a 1977 al doble, su producción se elevó 270% y su exportación --- 150%.

Los progestágenos actúan a nivel de moco cervical solamente, impidiendo el paso de los espermatozoides. Estos compuestos ocasionan menos problemas que los estrógenos. Su uso en dosis pequeñas diarias es el más ineficaz de los métodos basados en esteroides.

Las pruebas de embarazo a base de estrógenos y progestágenos provocan anomalías en el recién nacido.

En nuestro país no tenemos datos sobre los consumidores de la píldora, sólo se conoce que el 14% de las mujeres fértiles usan anticonceptivos. La píldora es expedida sin necesidad de receta médica.

Los anticonceptivos deben ser considerados como fármacos especiales, ya que se van a administrar a mujeres sanas; es una droga muy potente; se va a usar por períodos largos; van a suprimir gran parte de las funciones de la glándula pituitaria, alterando el equilibrio hormonal, y además, no sólo pueden afectar a la madre, sino a las generaciones subsecuentes.

Es muy conveniente que se le haga una historia clínica a la paciente y de acuerdo a ésta, administrar el anticonceptivo adecuado.

Los estudios preclínicos y clínicos de la píldora al salir al mercado debieron ser más rigurosos, pensar en los problemas que provocarían y tomar en cuenta la calidad humana y no el factor económico.

Haciendo estudios más completos sobre este tema, ojalá se llegara a encontrar otro tipo de medicamento eficaz y con menos problemas que los que presenta la píldora en la actualidad.

Hay un nuevo método de planificación familiar natural, el de Billings, o de la ovulación, se basa en el hecho de que la evidencia de fertilidad en la mujer siempre se acompaña por una secreción de un tipo particular de flujo mucoso que escurre de las glándulas cervicales en el cuello del útero.

El éxito de este método depende de las decisiones mutuas de los cónyuges, atendiendo a las necesidades de uno y de otro.

## BIBLIOGRAFIA

## CAPITULO I

## HISTORIA

- 1.- Gaceta UNAM, Vol. II, No. 45, 6 de julio de 1978. págs. 12 a 15.
- 2.- Una corporación y una molécula. Syntex. Im-  
preso en los talleres de LITOARTES, S. de -  
R.L. México, 1967. Págs. 11 a 34; 51 a 64.
- 3.- Programa Nacional para la extracción, bene-  
ficio y comercialización del barbasco (estu-  
dio preliminar). Fondo Nacional de Fomento  
Ejidal. Septiembre, 1974.
- 4.- No gestionarse. Dr. Jorge Gaona Arroyo. -  
Ediciones exclusivas, S.A. México, 1978. -  
Págs. 20 a 28; 72; 92; 116.
- 5.- Método Natural de Planificación Familiar pa-  
ra la pareja. Evelyn L. Billings, John Bi-  
llings y Maurice Catarinich. Publicaciones  
Paulinas, S.A. 1978. Págs. 5 a 12.
- 6.- Problemas Médicos en Sexualidad. Editada -  
por Intersistema, S.A. de C.V. Junio, 1976.  
Año I, No. 3, págs. 10 a 21.
- 7.- Contraception. Time, april 7, 1967, págs. -  
56 a 60
- 8.- Basic Chemicals Pharmaceuticals and Cosme-  
tic Export Promotion Council. Export Poten-  
cial of Selected Medicinal Plants and their  
Derivatives. Bombay. (1975).
- 9.- Djerassi Carl. Steroid Contraceptives in -  
the people's Republic of China. The New -

England Journal of Medicine. September ---  
(1973).

- 10.- Djerassi Carl. Fertility Limitation through contraceptives Steroids in the people's Republic of China. Studies in family Pla---  
nning. 5.- 13-30.- 1974.
- 11.- Simposium Internacional. Presente y futuro de la industria de esteroides. Sesión 3.-  
Febrero 7.- (1978).
- 12.- N. Applezweig. Steroid Drugs. Mc. Graw --  
Hill. N. York. (1962)
- 13.- N. Applezweig. Steroid Drugs. 60-65. Mc.  
Graw Hill. N. York. 1962.
- 14.- C. Addinall: The Commercial Development and  
Manufacture of Synthetic Hormones in Germa-  
ny. Field Information Agency. Final Re---  
port.- 996. (1947)
- 15.- Oral contraceptives & Steroids Chemistry in  
the People's Republic of China. CSCPRC Re-  
port No. 5, pág. 30.
- 16.- D. Burn, G. Cooley, M.T. Davis, J.W. Ducker,  
B. Ellis, P. Feather, A.K. Hiscok, D.N. ---  
Kirk, A.P. Feftwick, V. Petrow and D.M. Wi-  
lliamson. Tetrahedron, 20, 597. (1964)

## CAPITULO II

### ANATOMIA Y FISILOGIA

- 1.- James Crouch, Robert Mc Clintic. Principios  
de Anatomía Humana. Editorial Limusa. 1a.  
edición. México, 1973, págs. 506 a 522; -  
634.

- 2.- No gestionarse. Dr. Jorge Gaona Arroyo. - Ediciones exclusivas, S.A. México, 1978. - págs. 29 a 46.

### CAPITULO III

#### FARMACOLOGIA

- 1.- Victor A. Drill. Farmacología Médica. Editorial La Prensa Médica Mexicana. 1a. edición. Traducida al español por Gaudencio Alcántara y col. México, 1974. págs. 1192 a 1209; 1396 a 1398.
- 2.- Jorge Martínez Manautou, Juan Ginner. Gaceta Médica de México. 100 (10): 993-995.
- 3.- Odell & Molitch. Farmacology of contraceptives. Annu. Rev. Pharmacology 14:413 a 434. 1974.

### CAPITULO IV

#### COMPOSICION QUIMICA

- 1.- María del Consuelo Hidalgo y Mondragón. Farmacia Química. Editorial Alhambra, S.A. - Primera edición. Págs. 572 a 604.
- 2.- Victor A. Drill. Farmacología Médica. Editorial La Prensa Médica Mexicana. 1a. edición. Traducida al español por Gaudencio Alcántara y col. México, 1974, págs. 1175 a 1177.
- 3.- Sergio Correa Azcona y Alejandro Cervantes B. Actualidades de Ginecología y Obstetricia. Vol. III. VII Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. 1978. - Págs. 165 a 169.

- 4.- Michael Briggs y Maxine Briggs. Bioquímica y Selección de anticonceptivos orales. De una serie de coloquios celebrados en Singapur y Hong Kong.

## CAPITULO V

### EFFECTOS SECUNDARIOS

- 1.- Edith Levy, Abraham Cohen F. Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. Lancet 1:611. 1973.
- 2.- Andrews W.C. y M.C. Andrews. The use of progestins for oral contraceptives. South M.J. 55:454-456. 1962.
- 3.- Binks R.P., Combourn M.J. Australia. 1:716-717. 1962.
- 4.- Lancet 2 (7985): 555. 1976.
- 5.- S. Harlap, R. Prywes, M. Davies. The pill and subsequent pregnancies. Lancet 1 --- (7909): 682-683. 1975.
- 6.- Wearing M.P. Post partum contraception: subsequent pregnancy, delivery and abortion rates. M.A.J. 89:239-242. 1963.
- 7.- Odell & Molitch. Farmacology of contraceptives. Annu Rev Pharmacology. 14:413-432. 1974.
- 8.- Robert J. Daly, Francis, J. Kone, J. Ewing. Lancet II: 444-445. 1967.
- 9.- Brenda Herzberg. Medical World News. 1968.
- 10.- P. Balla, J. Ind. State M.A. 61:61. 1968.

- 11.- Brit. Med. J. 2:99, 453-454. 1968.
- 12.- Francis J. Kone Jr. Am. J. Obst. & Gynec. 102:1053-1063. 1968.
- 13.- E.C.G. Grant & J. Pryse-Davis. Brit. Med. 3:777-780, 187-188. 1968.
- 14.- B.C. Little, A.J. Matta and T. Zahan. Physiological and psychological effects of -- progesterone in man. The Journal of nervous and mental disease 159 (4):256-261. 1974.
- 15.- Francis J. Kone Jr. American psychiatric assoc. 121, Annual meeting, Tribuna Médica. 1965.
- 16.- K. Vernon Bailey. Brit. Med. J. 4:492. -- 1972.
- 17.- Brit. Med. J. 4 (5832): 59-60. 1972.
- 18.- Matsumoto S., Tomad T., Tsujui Y. Chemical abstracts 83 (198936 d): 108, pte. 13. 1975.
- 19.- T. Lovegrove. Infertility after the pill. Br. Md. J. 1:48. 1973.
- 20.- M. James Whetelaw. JAMA 195: 789-782. 1960.
- 21.- O.I. Dodek Jr. Am. J. Obst. and Gyn. 98: 1065-1070. 1967.
- 22.- R.P. Shearman. Lancet 2:1110-1111. 1966.
- 23.- Howard J. Tatum, F. Rick, H. Schmidt. Fertility and sterility. 28(4):407-421. 1977.
- 24.- Gary S. Berger, R. Taylor, Alan E. Treloar. Ectopic pregnancy and the pill. Lancet 2. (7992):961. 1976.

- 25.- Per Bergsjä, H. Langengen y J. Ass. Tubal pregnancies in women using progestegenonly contraception. Acta Obstet. Gynec. Scand. 53:377-378. 1974.
- 26.- Pekka Luikko y Risto Erkkola. Br. Med. J. 2(6046): 1257. 1976.
- 27.- G. Greenberg, W. Inman, C. Weatherall, A. - Adelstein. Hormonal pregnancy tests and - congenital malformations. Brit. Med. J. 2 (5964): 191-192. 1975.
- 28.- J.R. Durocher, M. Susan Weir, W.E. Patow, - M.E. Conrad. Effect of oral contraceptives and pregnancy on erythrocyte deformability. - and surface charge. Proc. of Soc. for Exp. Biol. and Med. 150(2):368-370. 1975.
- 29.- D.T. Janerich, J.M. Piper, D.M. Glibatis. - Oral contraceptives and congenital limb reduction defects. The New England J. of Medicine. 291:697-700. 1974.
- 30.- Roy P. Edwards. Brit. Med. J. 3 (5978): - 304. 1975.
- 31.- Lait M. Amboni, J. Joshi, R. Vaidya, P.K. - Devie. Fertil and Sterility 28(8): 791-997. 1977.
- 32.- G.K. Suchowsky and K. Junkmann. A study of the virilizing effect of progestagens on - the female rat fetus. Endocrinology 68:341-349. 1961.
- 33.- Jorge Martinez Manautou, Juan Ginner. Gaceta Médica de México 100(10):993-1023.
- 34.- Castelaza Ayala L., Domínguez R. Ginecología y Obstetricia de México XX (116): 425. 1965.

- 35.- Actualidades de Ginecología y Obstetricia - II: 671-684, XXX aniv. 1975.
- 36.- M.L. Marti, F.A. Marongui, J.O. Lebas. Iatrogenia por medicamentos. Editorial Ate--neo. México, 1971.
- 37.- H.C. Moore. Acta Endocrinol suppl 51. --- 1960.
- 38.- Jack D. Clayton. Surg. Gynecol. Obstet. - 137(2):215-219. 1973.
- 39.- Moghessi K.S. Experta médica 29 (6): 86. - 1973.
- 40.- Robert J. Hetherington. Lancet 1:896-897. 1967.
- 41.- V.E. Goldenberg. Am. J. Clin. Pathol. 49: 52. 1968.
- 42.- J. Margireson. JAMA 207:568. 1968.
- 43.- T.S. Kline. Obs. Gyn. New. Enero, 1968.
- 44.- Bingt Fredricsson, N. Bjorkman. Morpholo--gic Alterations in the human oviduct epithe--lium induced by contraceptives steroids. - Fertility and sterility 24 (1): 19-24. 1973.
- 45.- E. Peritz, S. Romcharon, J. Frank, W. Brown, S. Huang, R. Roy. The incidence of cervi--cal cancer and durations of oral contracep--tive use. Am. J. Epidemiology 106 (6):462-469. 1977.
- 46.- Epidemiology of benign breast lesions: Lack of association with oral contraceptive use. The New England J. of Med. 288(11):551-554. 1973.

- 47.- Widholm O., Alapeessa. Chemical abstracts 86 (134080K):pte. 19, 1977.
- 48.- Shaila Kora, M.B.B.S., Katayun Virkar. Fertility and sterility 26 (2):121-125. 1975.
- 49.- Aref M.D., F. Hefnawi, O. Kandel, T. Abdel. Fertility and Sterility 24(8): 578-582.
- 50.- Michael B. Aufrere. J. Pharm science 65 - (6):795. 1976.
- 51.- R. Cruz Coke. Annales de Genetique 16 (2): 77-81. 1973.
- 52.- Chemical abstracts.
- 53.- A.B.J. Watkins. Med. J. Australia 1:1017. - 1968.
- 54.- S.E. Roever. American Academy of optometry. Anual Meeting. 1967.
- 55.- S.B. Garen. Amer. J. Opthol. 64:447-449. 1967.
- 56.- S. Behrman M.D. Brit Med. J. 4:684. 1967.
- 57.- C. Dupont. Brit. Med. J. 1:699. 1968.
- 58.- Teit Kaern M.D. Brit. Med. J. 3:644. 1967.
- 59.- Ibrahim M. Ch. & N.Z. El Tawil. Int. Surgery 49:561-565. 1968.
- 60.- Capt. Sorret Resnick. JAMA 199:95-99. 1967.
- 61.- R. Carruthers. Med. J. Australia 2:17-20. 1966.
- 62.- Actualidades de Ginecología y Obstetricia - III. VII Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. 1978.

- 63.- William Masters. Insider's Newsletter for woman. 1966.
- 64.- J.E. Eichenlaub. Ibid.
- 65.- Wade cline M.D. Davis'Gynecology and Obstetrics Ch. 21 A: 10. 1968.
- 66.- Dr. Carlos Fernández del Castillo. Presidente de Ginecología y Obstetricia de México.
- 67.- Irwien R. Fisch. JAMA 222 (12): 1507-1510. 1972.
- 68.- Martin P. Vessey The New Englad J. of Med. 288(17):906-997. 1973.
- 69.- Gondon M.D. The New England J. Med 289(15): 809. 1973.
- 70.- Royal college of general practitioners'oral contraception study. Lancet 2(8041): 727-733. 1977.
- 71.- Orellana Alcalde. Lancet II: 1278-1280. - 1976.
- 72.- Mayer B. Davidson, G. Holzman. J. Clin. Endocrin 36:246-255. 1973.
- 73.- P.H. Schriebman. Ibid. Pág. 341-342.
- 74.- Zachary M. Kilpatrick, J.F. Silverman. The New England J. of Med. 278:438-440. 1968.
- 75.- W.V. Zussman. Am J. Obs Gyn 99:99-104. 1967.
- 76.- Morton Mintz. Washington Post. 1968.
- 77.- Kawashima Kunio, Nakaura Shinsuke, Nagao - Shigeyuki. Edocrinol Jpn. 25(1):77-81. -- 1977.

- 78.- Barwin Norman. Microciac (Proc. World Congr.)  
1 st 1975 (pub 1976) 1:268-269.
- 79.- Floody Oveen R., Pfaff Donald. J. Comp. -  
physiol. psychol 91 (3):443-464. 1977.
- 80.- Armstrong R.W., Effer S.B., Younglai. Gynecol Invest 7(6):358-362. 1976.
- 81.- Rawlings N.C., Word W.R. Theriogenology 7  
(6):317-329. 1977.
- 82.- Jacobson B.D. Am J. Obst & Gynec. 84:962-  
968. 1962.
- 83.- Strauss J.S. y AM Kligman. J. Clin Endocrinol 21:215-219. 1961.
- 84.- Street, H.S. Clin Med. 69:435-437. 1960.
- 85.- Goldzieher J.W.; L.E. Moses y L.T. Ellis.  
JAMA 166:1461-1463. 1958.
- 86.- Strausts J.S. J. Invest Dermat 39:139-155.  
1962.
- 87.- Mahan, C.S. West Virginia M.J. 58:298-299.  
1962.
- 88.- Andrews C.W. y M.C. Andrews. South M.J. 59:  
454-456. 1962.
- 89.- Satterthwaite, A.P. y C.J. Gamble. J. Am. -  
M. Women's 17: 797-802. 1962. Puerto Rico.
- 90.- Rice-Wray E. y Col. Fertility & Sterility -  
14:402-409. 1963.
- 91.- Rice-Wray E., M. Schulz-Contreras, I. Gue--  
rrero y A. Aranda Roseel. JAMA 180: 355---  
358. 1962.

- 92.- The Medical Letter 18(11):45-46. 1976.
- 93.- The Medical Letter 18(5): 21-23. 1976.
- 94.- The Medical Letter 14(17):61-62. 1972.

## CAPITULO VI

### DISPOSITIVO INTRAUTERINO

- 1.- Southam, A.L.: Scale of use, safety and impact of birth control methods contraception 8:1. 1973.
- 2.- Sallie Craig H. y col: Los DIU reevaluados. Una década de experiencias. Informes Médicos serie B. Núm. 2. 1976.
- 3.- Hawk H.H. Investigations into the antifertility effect of intrauterine devices in the ewe. J. Reprod. fertil 14: 49. 1967.
- 4.- Fernando Herrera Lasso, Ariel Morales. Ginecología y Obstetricia, Vol. III. VII Congreso de Gin. y Obst. 1978.
- 5.- Problemas Médicos en Sexualidad. Editada por Intersistemas, S.A. de C.V. Junio 1976. año I, No. 3.
- 6.- No gestionarse. Dr. Jorge Gaona Arroyo. Ediciones Exclusivas, S.A. México, 1978.
- 7.- Memorias IV Congreso Mexicano de Gin. y Obst. Tomo II. Ramón Aznar, José Niz. Unidad Gres. Congresos del CMN.
- 8.- George Jonas. Ectopic pregnancy despite intrauterine contraception. Brit. Med. J. 3 (5981):467. 1975.

- 9.- Michael Burke. Ectopic pregnancy intrauterine device. Brit. Med. J. 1 (6054): 169. 1977.
- 10.- Henry S. Kahr, Carl W. Tyler. An association between the Dalkon Shield and complicated contraceptive device-related disorders. Am. J. Obstet. Gynecol. 125(1):83-86. 1976.
- 11.- Howard J. Tatum. Clinical aspects of intrauterine contraception circumspection. Fertility steril 28 (1): 19. 1976.
- 12.- Pongpen Rimdusit. Primary ovarian pregnancy and the intrauterine contraceptive device. Obstetrics and gynecology 48(1) suppl: 57s-59s.
- 13.- Howard Tatum, F. Schmidt. Contraceptive - and sterilization practices and extrauterine pregnancy: a realistic perspective. Fertility and sterility 28 (4): 407-421. 1977.
- 14.- H. Gray. Fertility and sterility 28 (8): - 889-890. 1977.
- 15.- Rassul S. Saber. Primary unruptured ovarian pregnancy with intrauterine device. - Post graduate medical J. 53:152-155. 1977.

TESIS CRUZ

Perú Núm. 115 Acc. 1

México 1, D. F.

Tel. 5-26-89-23