

37
241



Universidad Nacional Autónoma
de México



Facultad de Estudios Superiores Cuscutlán

"Efectos Teratogénicos Provocados por la
Administración de Anticonceptivos"
(Revisión Bibliográfica)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
ARACELI SANCHEZ MALDONADO

Directora de Tesis:
Q. F. I. LETICIA ZUÑIGA RAMIREZ



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	PAG
RESUMEN	
GLOSARIO	
1.0. OBJETIVO	1
2.0. INTRODUCCION	2
3.0. GENERALIDADES	5
3.1. Concepción	5
3.2. Anticoncepción	5
3.3. Clasificación de los métodos anticonceptivos	5
3.4. Mecanismo de acción de los anticonceptivos de tipo hormo_ nal	28
3.5. Gestación o Embarazo	31
3.6. Consideraciones fisiológicas fetales	31
4.0. INTERCAMBIOS PLA_ centarios	38
4.1. Consideraciones fisiológicas de la placenta	38
4.2. Transporte de fármacos a través de la placenta por difu_ sión pasiva	42
5.0. BIOTRANSFORMACION QUE SUFREN LOS FARMACOS A TRAVES DE LA PLACENTA	45
6.0. SITIOS DE ACCION TERATOGENA	50

	PAG
7.0. TERATOGENESIS	55
7.1. Efecto teratógeno	55
7.2. Tipos de teratogénesis	57
7.2.1. Teratogénesis de tipo ad_ quirido	57
7.2.2. Teratogénesis de tipo ana_ catadídimo	57
7.2.3. Teratogénesis de tipo ana_ dídimo	59
7.2.4. Teratogénesis de tipo cata_ dídimo	59
7.3. Dificultades para demostrar la acción teratógena de fármacos en animales de experimentación	59
7.3.1. Margen de teratogenicidad	60
7.3.2. Falta de especificidad	60
7.3.3. Influencia del factor gené_ tico	61
7.3.4. La susceptibilidad de la especie frente al agente teratogénico	63
7.3.5. Margen de dosis	64
7.3.6. Variabilidad según la especie	64
8.0. EFECTOS PRODUCIDOS POR LA EXPOSICION PRENATAL DE ALGUNOS PRINCIPIOS ACTIVOS QUE CONFORMAN LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES DE USO COMUN	65
9.0. DISCUSION	74
10.0. CONCLUSION	77
BIBLIOGRAFIA	78

INDICE DE FIGURAS

	PAG
FIG. 1 Gráfica termosintomática	9
FIG. 2 Diafragma y contenedor con gel espermicida	11
FIG. 3 Inserción de un diafragma	12
FIG. 4 Colocación del condón	14
FIG. 5 Tipos de dispositivos intraute- rinos	16
FIG. 6 Dispositivo intrauterino	17
FIG. 7 Inserción de espuma espermicida en la vagina usando un aplicador	20
FIG. 8 Fármacos y dosis diarias	22
FIG. 9 Representación esquemática de una vasectomía	25
FIG. 10 Representación esquemática de una salpingoclasia	27
FIG. 11 Diagrama de un ovario, mostran- do el orden del desarrollo de un folículo	29
FIG. 12 Relación Hipotálamo_Adenohipó- fisis_Ovario	30
FIG. 13 Ciclo menstrual mostrando las hormonas pituitarias, ováricas y cambios histológicos	32
FIG. 14 Representación esquemática de la inserción placentaria al endometrio	39
FIG. 15 Esquematzación de los vasos sanguíneos maternos y fetales en la placenta	44
FIG. 16 Ciclo del citocromo P ₄₅₀ en las oxidaciones de fármacos	49

FIG. 17	Susceptibilidad de sistemas orgánicos a la teratoqénesis	53
FIG. 18	Mecanismo de acción de hormonas esteroides a nivel del receptor específico	62
FIG. 19	Anomalías de una niña de 3 meses de edad	72
FIG. 20	Ciclope con defectos viscerales	72
FIG. 21	Teratóma de un recién nacido	73
FIG. 22	Niña malformada de 6 semanas de edad	73

INDICE DE CUADROS

PAG

CUADRO	1_4	Cuadro del tiempo de desarrollo prenatal humano	34_37
CUADRO	5	Biosíntesis de esteroides en el feto y la placenta	41
CUADRO	6	Periodos de susceptibilidad a la teratogénesis	54
CUADRO	7	Compuestos químicos identificados como posibles teratógenos	56
CUADRO	8	Agentes teratógenos en el hombre y animales	56
CUADRO	9	Periodos de organogénesis y duración de la gestación en varias especies	58

R E S U M E N .

La presente investigación bibliográfica tiene el interés fundamental de analizar y valorar la toxicidad de fármacos anticonceptivos de tipo hormonal, fundamentados en investigaciones realizadas en seres humanos y en animales de experimentación tales como ratas, ratones, mandriles y macacos; Estos fármacos pueden ser un tóxico acumulativo si se fijan fuertemente a los tejidos, o si los procesos metabólicos y de eliminación no actúan adecuadamente y oportunamente, para liberarlos del organismo en el caso de que se presente un estado de embarazo, en el cual la unidad fetoplacentaria puede ser atravesada por el fármaco y llegar a circulación fetal, produciendo efectos teratogénicos en el embrión.

Como una de tantas responsabilidades del Químico farmacéutico-biólogo es la de informar sobre los efectos adversos de los fármacos y mejorar el conocimiento sobre los regímenes medicamentosos que se prescriben, para asegurar un cumplimiento apropiado, en este trabajo se exponen los diferentes métodos anticonceptivos, forma en la que actúan, su forma de uso así como las ventajas y desventajas que provee cada uno de estos métodos. Se establecen de manera general ciertas consideraciones fisiológicas de la placenta como órgano que provee al feto sustancias nutritivas para su desarrollo; y la manera en que éstas sustancias nutritivas así como los fármacos hormonales difunden a través de la placenta llegando al feto para alimentarlo o dañarlo provocando efectos teratogénicos, si el proceso de biotransformación en el organismo materno resulta deficiente se encuentra entonces una acumulación del fármaco pudiendo llegar a concentraciones tóxicas tanto para la madre como para el feto, dependiendo en que etapa de

desarrollo prenatal tenga lugar la exposición al fármaco_ ya que la sensibilidad de cada órgano varía y está en _ función de la alta permeabilidad que presente cada membrana fisiológica. para facilitar el paso del fármaco a la _ circulación general del feto y producir finalmente anomalías o lesiones teráticas.

G L O S A R I O :

Alcilo. Una de dos o más formas alternativas de un gen que están en el mismo sitio de un cromosoma y que de terminan características hereditarias alternativas.

ATP. Trifosfato de adenosín.

Biodisponibilidad. Es un término utilizado para indicar la cantidad relativa de fármaco inal terado, que alcanza la circulación ge neral y la velocidad a la cuál eso ocurre.

Biotransformación. Es la serie de modificaciones que su fre el fármaco en su estructura en el organismo (es a lo que se le denomina el metabolismo del fármaco). Incluye _ activación, desactivación, toxicificaci_ ón.

Carcinoma. (de $\sigma\iota\gamma\eta\mu\alpha$ cangrejo). Cáncer o tumor maligno_ constituido por células epiteliales polimorfa con tendencia a la infiltración de los tejido próximos .

DES. Dietil_etil_bestrol.

Depo_provera. Acetato de medroxiprogesterona.

EB. Benzoato de estradiol.

Edema. (de $\kappa\omicron\sigma\mu\omicron\varsigma$ hinchazón). Acumulación de líquido sero_ albuminoso en el tejido celular, debido a diversas causas disminución de la presión oncótica del plasma por reducción de las proteínas; aumento de la presión hidrostática en los capilares, por insuficiencia cardiaca, mayor permeabilidad de las paredes de capilares u obstrucción de las vías linfáticas.

EE. Etililestradiol.

Eficacia. Capacidad para ejercer el efecto terapéutico _ que se persigue.

Embarazo ectópico. _Es la implantación de un óvulo fertilizado en cualquier parte que no sea el endometrio. Habitualmente son en el interior de la trompa tubárica.

Embriocida. _Que provoca la muerte del embrión.

Endometrio. _ (de endo, y μήτρα=matriz). Membrana mucosa de la cavidad uterina.

Epidemiología. _Es el estudio de los factores que influyen en la distribución de las enfermedades en una población, incluyendo las enfermedades infecciosas que son difundidas por germen patógenos.

Etiología. _Parte de la medicina que estudia las causas de las enfermedades.

Falo. _Miembro viril.

Fármaco. _Es toda sustancia de origen vegetal, animal o mineral capaz de afectar al ser vivo.

Farmacocinética. _Es la ciencia que estudia las variaciones genéticamente determinadas que sólo se ponen de manifiesto por los efectos de los fármacos.

FDA. _Food and Drug Administration.

Focomelia. _Se le designa así a las anomalías resultantes por la administración de Talidomida a mujeres embarazadas, en las que la descendencia presenta extremidades en forma de aletas de foca.

Forma farmacéutica. _Es la forma final que toma un medicamento en volumen y dosis, para su administración, por ejemplo, tabletas, cápsulas, inyectables, supositorios, grageas, etc.

Gen. _Segmento de DNA de un cromosoma que contiene la información necesaria para dirigir la síntesis de una sola cadena polipeptídica.

Heterocigotos. Que tiene distintos alelos en el locus genético que determina a un carácter dado.

HDE. Dosis equivalente al humano.

Hidrosoluble. Que es soluble en agua.

Hipertrofia. Aumento en el volumen celular.

Hipospadias. (de hipo, y $\sigma\sigma\sigma\sigma$ rajar). Abertura congénita de la uretra en la cara inferior del pene.

Hipófisis. Es una glándula situada en la silla turca del esfenoides debajo del cerebro, en la base del cráneo, y ésta controla entre otras cosas el normal funcionamiento de los ovarios.

Hormonas. Compuesto químico que puede ser producido por diversas glándulas, son mensajeros químicos los cuales llevan el lenguaje celular.

Liposoluble. Que es soluble en aceite.

Medicamento. Es una sustancia o mezcla de sustancias preparada de forma adecuada para su administración con el fin de aliviar, prevenir o curar los estados patológicos del hombre o un animal.

NET_AC. Acetato de noretindrona.

Organogénesis. Rama de la medicina que se encarga del estudio de la formación y desarrollo de los órganos.

Principio activo. Componente de un medicamento, casi siempre alcaloide o glucósido de cuya presencia depende la acción terapéutica del producto.

Placebo. Medicamento sin principio activo, no tiene efecto, es inerte.

Placenta. (de placenta, y éste de $\sigma\sigma\sigma\sigma$, torta). Cuerpo plano de color pardo rojizo, único órgano que conecta al feto con la madre, y que tiene a su cargo la nutrición del nuevo ser.

RFA. República Federal Alemana.

Xenobiótico. Es toda sustancia extraña al organismo ya sea benéfica, nociva o inocua excepto sustancias propias del organismo.

O B J E T I V O

Recopilar información sobre los efectos teratogénicos provocados por algunos anticonceptivos en la descendencia, cuando éstos son administrados en el periodo de organogénesis.

2.0. _ INTRODUCCION

El acelerado crecimiento de la población mundial en las últimas décadas, ha originado que cada vez sea mayor el número de habitantes que no dispongan de los medios necesarios para subsistir aún cuando no es el factor principal en el deterioro de las condiciones de vida de la población (como tecnología, cultura.etc) si es causa determinante del mismo; y característica de los países subdesarrollados.

El crecimiento de la población mundial que aumentaba el 0.5% cada año antes de la guerra de 1914, crece el 1 % a apartir de 1920, el 1.8 % después de la segunda guerra mundial y actualmente, más del 2 % anual. Esto ha repercutido inevitablemente en tensiones sociales y dificultades económicas, por lo que, los gobiernos han tenido la necesidad de adoptar una política demográfica. (2)

Ha sido nuevamente la necesidad de resolver este grave problema , lo que ha motivado que los estudiosos traten de encontrar una respuesta al mismo; teniendose como posible solución el estudio de compuestos químicos en la utilización de métodos anticonceptivos, así como difundir de manera accesible el conocimiento y uso de estos, con lo que se lograría reducir el ritmo de crecimiento de la población, además de pretender que la misma adquiera una conducta sexual responsable.

Tenemos como marco de referencia, que la investigación basada en la utilización de sustancias esteroides para la anticoncepción, comenzó a fines del siglo XIX, al observar que los folículos ováricos no se desarrollaban durante el embarazo.. (64)

Se sabe que el primer anticonceptivo oral combinado (ENOVID), contuvo 10 mg de Noretinodrel y 0.150 mg de Mestranol, fué aprobado oficialmente en 1959 para su empleo en Estados Unidos de

Norte América; marcó el inicio de múltiples preparados, cuyo _
diseño farmacéutico ha evolucionado siendo cada vez más eficaces
y aceptables.

No obstante, que las hormonas sexuales (estrógenos y pro__
gesterona, así como sus derivados sintéticos) si se dosifican
adecuadamente pueden actuar como anticonceptivos para impedir _
el embarazo; por otra parte, poseen muchos efectos adversos _
reales, ya que los riesgos de complicaciones graves debidas a _
la administración de anticonceptivos aumenta a medida que se _
incrementa la dosis, la duración de la terapia y la edad de la
paciente. (7)

Finalmente, tenemos que los estudios concernientes a las cau__
sas de los defectos y malformaciones de uno o más sistemas, así
como órganos que conforman al feto, se realizaron por vez pri__
mera en la década de los 30, al observarse que algunas mujeres _
que habían sido sometidas a radiación por Rayos X en la región
pélvica durante el embarazo daban a luz niños con malformaciones

De igual manera, se observa en el año de 1940 que el virus _
de la rubéola es capaz de originar graves malformaciones en ni__
ños cuyas madres habían sufrido la enfermedad, aunque fuese en
forma leve, durante el primer trimestre del embarazo. Pero fué _
el desastre de la Talidomida (esta fué introducida como hipnó__
tico seguro y eficaz, rápidamente se pudo disponer de ella en _
Europa al final de la década de 1950 y comienzos de la década _
de 1960). En los años de 1959 a 1962 cuando se presentó un au__
mento muy notable en el número de infantes nacidos con focomelia
se realizó un estudio retrospectivo para establecerse que las _
madres que habían tomado la Talidomida durante el embarazo (pri__
cipalmente en el primer trimestre del embarazo) era la causa _
de la anormalidad; siendo este hecho de gran trascendencia el _
punto que marcó el establecimiento de que los fármacos pueden _
ser nocivos para el feto, incluso, aunque revelen poca toxicí__
dad para el individuo adulto. Esto se ha demostrado recientemen__
te para el caso del dietil_etil_bestrol (DES), estrógeno de am__
plia difusión, en que se detectó que provocaba una incidencia _
anormalmente alta de carcinoma vaginal en la descendencia feme__
nina de las mujeres que habían recibido DES durante el primer__

trimestre de la gestación. periodo en el cual se está formando entre otros el aparato reproductor. Por lo que, la incertidumbre acerca del riesgo en el uso de cualquier fármaco que podría ___ afectar al feto obliga a evitar toda medicación innecesaria ___ durante el embarazo, y especialmente durante el primer trimes___ tre. (61)

Con lo establecido hasta aquí, se señala el lineamiento que seguirá la citada investigación documental siendo su objetivo _ mencionar el o los efectos teratogénicos que provocan algunos _ de los principios activos, que constituyen los anticonceptivos cuando estos pasan a través de la placenta y llegan a la circu_ lación fetal.

3. 0. _GENERALIDADES

3. 1. _Concepción

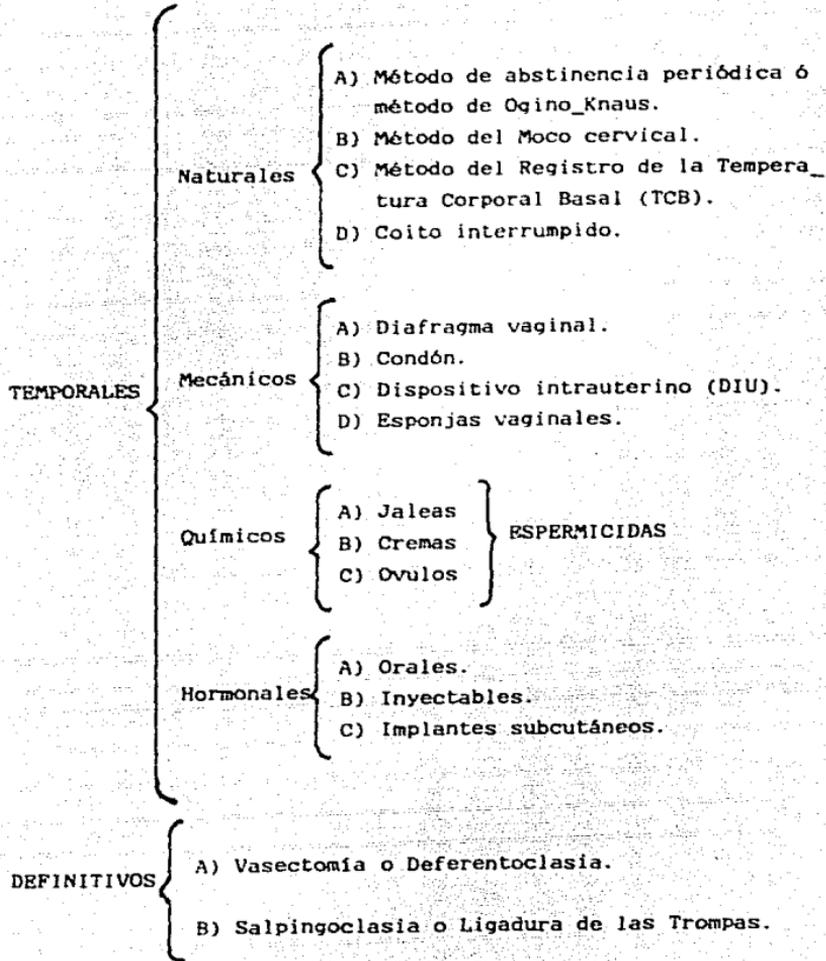
Este fenómeno natural ocurre cuando el gameto femenino (ovocito) ha sido fecundado por el gameto masculino (espermatozoides); para crear una sola célula a partir de la cual se desarrolla el nuevo ser. Esto ocurre en la mujer generalmente entre el decimosegundo y decimoquinto día, después de terminar el flujo menstrual, siempre y cuando sostenga vida sexual activa. (12)

3. 2. _Anticoncepción

Se define como el mecanismo que impide el contacto de un óvulo con el espermatozoide, evitando así la concepción. (13)

3. 3. _Clasificación de los métodos anticonceptivos

A los métodos anticonceptivos los podemos clasificar en dos grandes grupos: Temporales y Definitivos, siendo los temporales subdivididos a su vez en: Naturales, Mecánicos, Químicos y Hormonales de la manera siguiente.



TEMPORALES_ NATURALES

A) Método de Ogino KNAUS. Este método se basa en determinar la fase fértil del ciclo menstrual, ahora bien, para determinar ésta se tiene que llevar a cabo un registro de al menos seis u ocho ciclos menstruales previos, para obtener un patrón de ovulación, estableciéndose de la siguiente manera: Se considera un posible periodo de fertilidad de OCHO días, en el que se incluyen las posibles variaciones de la producción de la ovulación (4días), la supervivencia de los espermatozoides en el interior de los órganos sexuales femeninos (2días) y un posible error de un día en más o en menos. Para situar este periodo dentro de un ciclo menstrual regular de 28 días, contaremos como infecundos los nueve primeros días de la iniciación de la menstruación, como fértiles del 10 al 17, y de nuevo como no fértiles los días 18 a 28. Si el ciclo menstrual tiene cualquier otra duración se suma o se resta la diferencia con el normal de 28 días (según sea mas largo o mas corto). Por ejemplo, para un periodo de 30 días las fechas fértiles serán del 12 al 19. Si para un ciclo que varía de 28 a 32 días (4 días de variación), los días fértiles podrían ser del 10 al 21, es decir, se ha ampliado el posible periodo de fecundidad en los cuatro días de variación. Si los periodos son irregulares, es mucho mas difícil determinar los días "seguros".(39),(49)

B) Método del Moco cervical. A éste método también se le conoce como Método de Billings, este método se atiene a la observación de los cambios en el moco cervical para identificar la fase fértil del ciclo menstrual, ya que este moco es necesario para la lubricación natural y para proporcionar un ambiente ideal para la concepción. Esta secreción mucosa, se revisa con facilidad al insertar uno o dos dedos en la vagina y confirmar la consistencia del moco al unir el dedo índice y el pulgar. Reconociéndose estos cambios en la consistencia, sabiendo que

en los días previos a la ovulación no habrá secreción o será __
escasa. Días antes de la ovulación las secreciones se tornan __
espesas y opacas, mientras que para el día en que se da la ovu-
lación, estas secreciones, se hacen mas transparentes y líqui-
das, teniendo una textura lubricante y deslizante. En mujeres, __
que normalmente tienen secreción todo el ciclo, puede ser di-
fícil valorar un patrón fértil de secreción.

Hay algunos factores que pueden afectar la valoración del __
moco cervical entre ellos están :

1. __ Infecciones vaginales
2. __ Coito el día anterior
3. __ Uso de preparaciones espermicidas y lubricantes
4. __ Aplicación de duchas vaginales. (49)

C) Método del Registro de la Temperatura Corporal Basal (TCB).

La temperatura corporal basal, es la menor temperatura corporal alcanzada por una persona sana al levantarse; según la hora __
del día y la actividad realizada por la mujer, ésta temperatu-
ra es afectada por las variaciones hormonales. Para confiar en
su exactitud y adoptar éste método como control de la natali-
dad, han de hacerse representaciones gráficas de seis a ocho __
meses antes de llevarlo al cabo, para este registro se requie-
re un termómetro clínico, junto con gráficas para temperatura
basal (Ver FIG.1). La temperatura puede tomarse por vía rectal
o bucal siempre y cuando se use el mismo sitio para todas las __
lecturas. Invariablemente se tomará todas las mañanas, al des-
pertar, antes de levantarse (esto significa antes de ingerir __
cualquier alimento o ducharse). Se observará que todos los __
meses, en la mujer normal, esta serie de temperaturas anotadas
forma un dibujo semejante a una meseta, dando valores por deba-
jo de 37°C hasta un día antes de la ovulación, en que la tem-
peratura se eleva por encima de los 37°C, persistiendo unos __
dos días así, para caer otra vez por debajo de los 37°C, y a __
parecer la menstruación. Cuando empieza la elevación de la cur-
va d temperatura es probable que se pueda producir un descenso

de la temperatura, y ésta, es baja precisamente los seis primeros días después de la menstruación y los cuatro primeros días anteriores a la próxima menstruación. (49)

D) Coito interrumpido. Este método es quizá el intento de control de la natalidad más antiguo. En este caso, el varón extrae el pene de la vagina antes de eyacular. No obstante, no es confiable, porque se requiere por parte del hombre un autocontrol y autodisciplina, pues si el hombre es lento para zafarse (siendo las primeras gotas de la eyaculación las que contienen la mayor cantidad de espermatozoides) y entrase algo de esta eyaculación en la vagina, el coito interrumpido puede resultar con facilidad extraordinaria un fracaso, como método de control de la natalidad. Además que la secreción de las glándulas de Cowper de muchos hombres contienen espermatozoides frecuentemente se escurren hacia la vagina, aún cuando no hay eyaculación. (39)

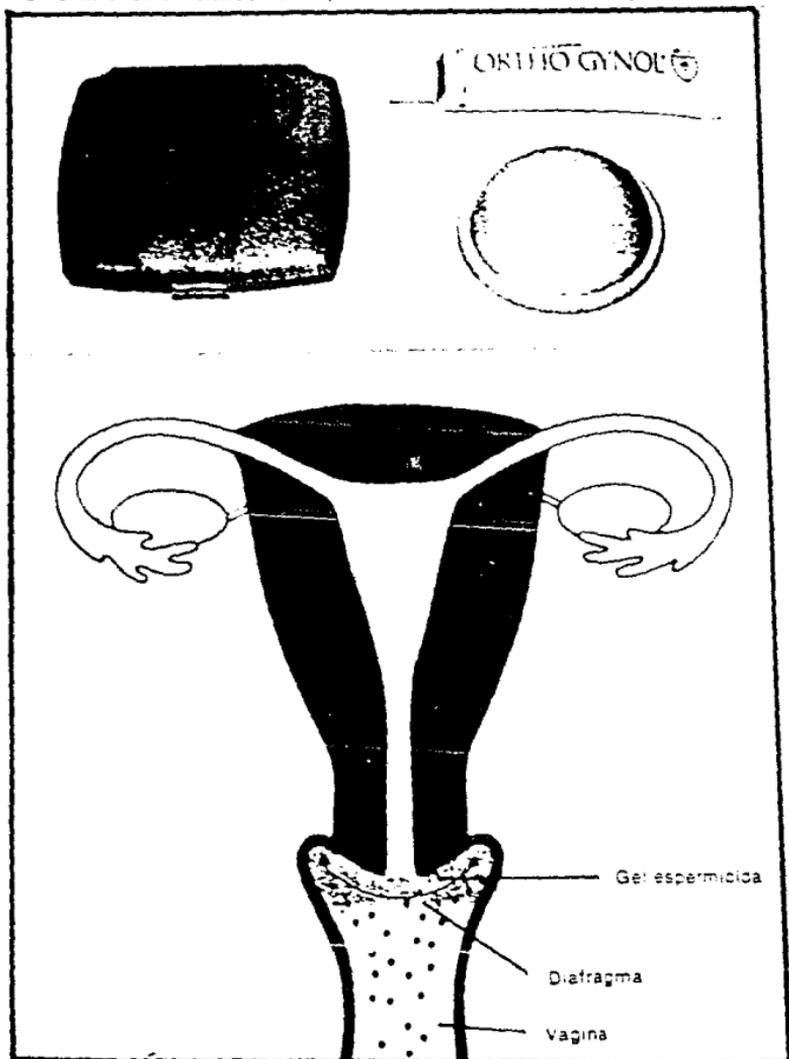
TEMPORALES MECANICOS

A) Diafragma vaginal. Los inventores de lo que podría ser el precursor del diafragma y el capuchón cervical fueron China y Japón; consistían en papel de seda embebido en aceite y colocado contra el cuello uterino. Mas tarde, en Europa y Rusia se usaron telas de lino y obleas de cera moldeada. El diafragma hoy en día es una copa delgada de hule en forma de cúpula, (Ver FIG:2) estirada sobre un anillo de metal colapsable, diseñado para cubrir la entrada al útero.

Para que resulte efectivo debe siempre ser empleado con alguna crema o jalea espermicida: el dispositivo sella el cervix mientras que la crema o jalea inactiva a los espermatozoides.

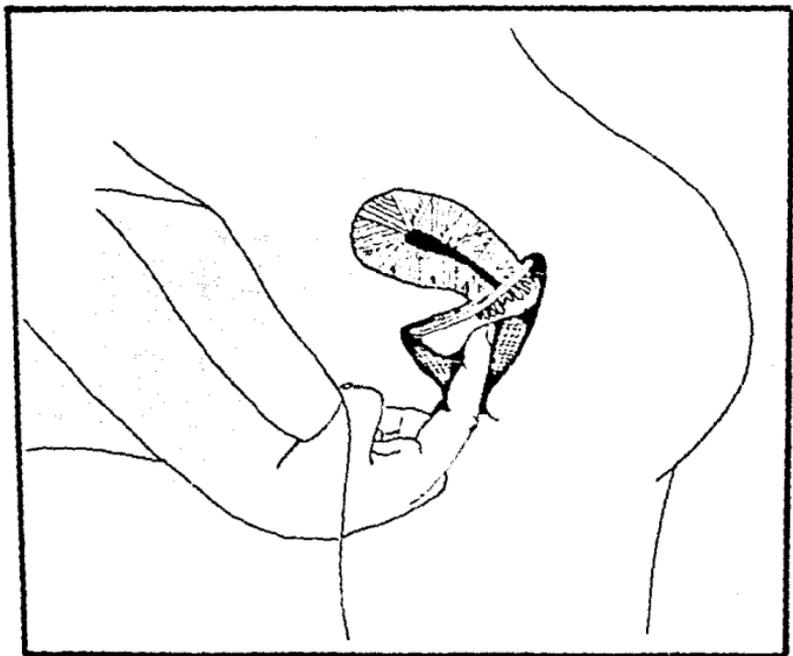
El diafragma debe ser adaptado por un médico, este mostrará como insertarlo en forma apropiada y como quitarlo, (Ver FIG.3)

FIG. 2. Diafragma y contenedor con gel espermicida.



Diafragma colocado sobre la boca del cuello uterino junto con gel espermicida. (Reproducido con autorización de Wyeth Ltd. 1988).

FIG. 3. Inserción de un diafragma



Para la inserción de un diafragma, hay que asegurarse de que el cuello uterino quede cubierto y de que el diafragma esté seguro. (de Kilby D., 1988).

siendo de vital importancia que tenga el tamaño correcto y la forma adecuada para una eficacia máxima como anticonceptivo; debe insertarse no más de seis horas antes del coito y ser conservado en su lugar por al menos una seis horas después. Si se anticipa otro coito en las seis horas siguientes, es necesario introducir más espermicida en la vagina sin extraer el diafragma.

Dentro de las ventajas están : No crea cambios hormonales, no interfiere con el amamantamiento, actúa como barrera contra las enfermedades transmitidas por contacto sexual. Las desventajas son: Es posible que se desacomode durante el orgasmo, en algunas mujeres aumenta la frecuencia de infecciones de la vejiga urinaria. (49)

B) Condón. Los prototipos del condón se hicieron de la vejiga urinaria de animales, y se confeccionaron siguiendo la forma del pene. Ignorando sus efectos anticonceptivos, los romanos usaron esos primeros condones para protegerse contra las enfermedades venéreas. A este dispositivo anticonceptivo se le llama también preservativo o dispositivo profiláctico.

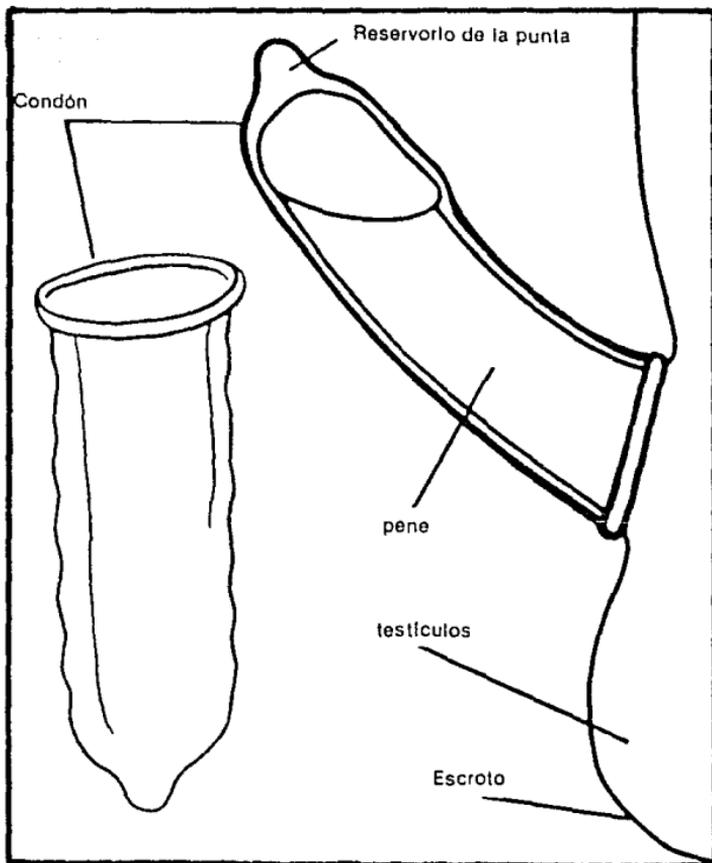
El condón es una simple vaina cilíndrica con un anillo de hule al rededor de 3.6 cm de diámetro en el extremo abierto y aproximadamente 19 cm de longitud, el extremo cerrado, por lo general, es plano, pero algunos tienen una bolsita que proporciona espacio para el semen eyaculado.

Para su uso se recomienda tomar en cuenta :

1. Colocar el condón antes de que haya contacto vulvar o vaginal con el pene
2. Desenrollarlo sobre el pene erecto hasta donde sea posible (Ver FIG:4)
3. Para evitar que se derrame el líquido seminal en la vagina, sacar el pene antes de que se pierda la erección
4. Al retirar el pene, sostener el condón por el borde para evitar que el preservativo se quede en la vagina.

Entre sus ventajas que ofrece este método son : Económicos,

FIG. 4. Colocación de un condón



Al colocar el condón hay que procurar dejar aproximadamente 1.5 cm en el extremo distal, para retener el eyaculado. (Reproducido con autorización de Wyeth Ltd., 1968).

sencilos de usar, tienen un periodo de almacenamiento de dos años, protege contra enfermedades venéreas, mientras que entre sus desventajas encontramos : Una vez utilizado el condón debe desecharse, el rechazo de algunos hombres para usarlo debido a que se pierde la sensación del placer del coito ya que se debe interrumpir el juego sexual para ponérselo. (5). (49)

C) Dispositivo intrauterino (DIU). _ El científico alemán Gra_ efenburg se le ha acreditado como el precursor del DIU, este empleo un anillo embobinado de plata. Desgraciadamente, el me_ tal a menudo provocaba infecciones. Han sido hechos de madera, marfil, vidrio e inclusive de diamante repujado con platino; los que se manejan hoy en día son de formas y materiales múltiples. Quizá el más conocido es el asa de Lippes Loop, el 7 de cobre (dispositivo pequeño de plástico y enrollado al rededorde 89 mg de alambre de cobre), la T de cobre, y el Saf_T_Coil, otro dispositivo en forma de T llamado Progestasert (Ver FIG:5), este libera pequeñas cantidades de progesterona (combinando los efectos del DIU y la inhibición hormonal).

No se ha dilucidado como los DIUs evitan la concepción, pero la mejor teoría describe que el útero se vuelve resistente a la implantación del óvulo. Tecnicamente, el método no consti_ tuye una forma de anticoncepción. Con mayor precisión es una forma de contraimplantación.

Ya que este dispositivo ha sido diseñado para colocarlo en la cavidad uterina (Ver FIG: 6) , esta inserción debe reali_ zarla un médico y de preferencia durante la menstruación, por_ que el cuello uterino ya está dilatado para permitir el flujo menstrual, lo que facilita su inserción. Durante la inserción puede haber dolor tipo calambre, algunas mujeres pueden "desma_ yarse" como parte de un reflejo causado por la manipulación del cuello uterino y el útero, por lo que una vez mas reitera_ mos que la colocación sea por un médico. Delgadas hebras de

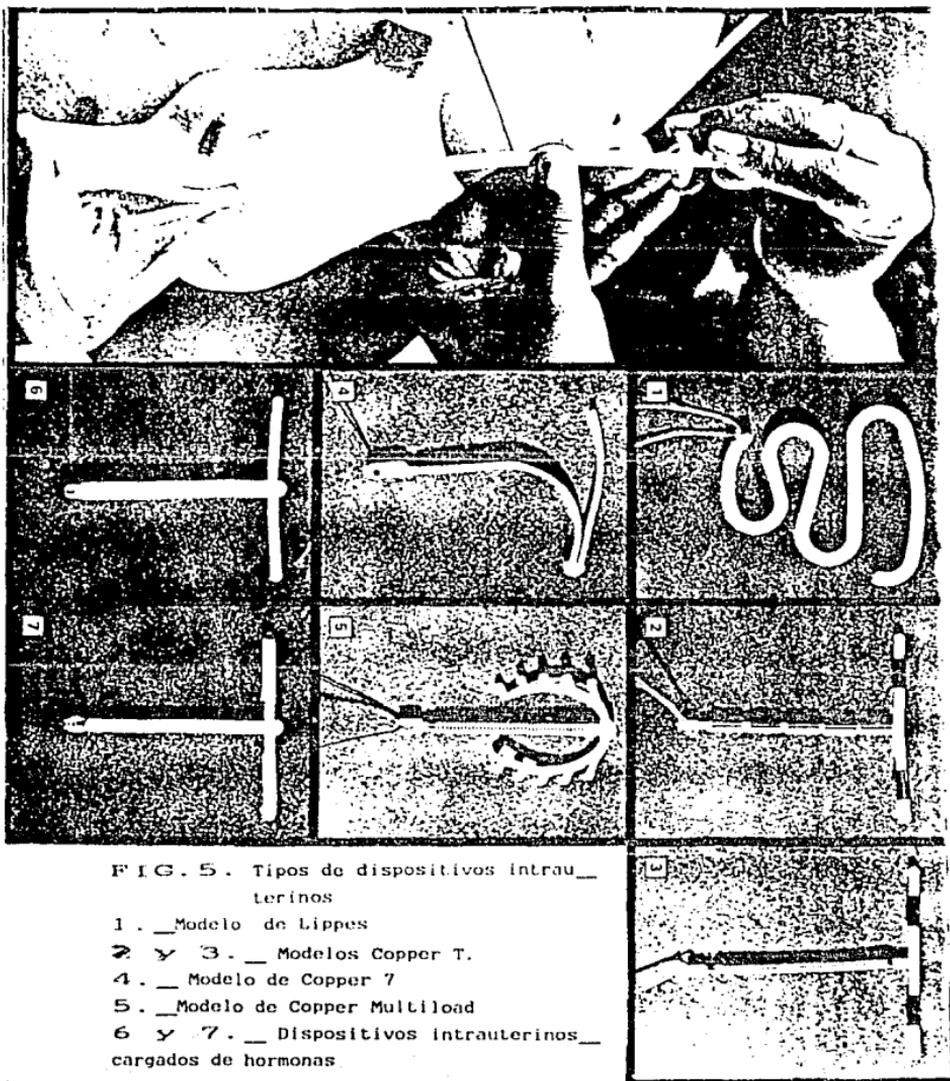
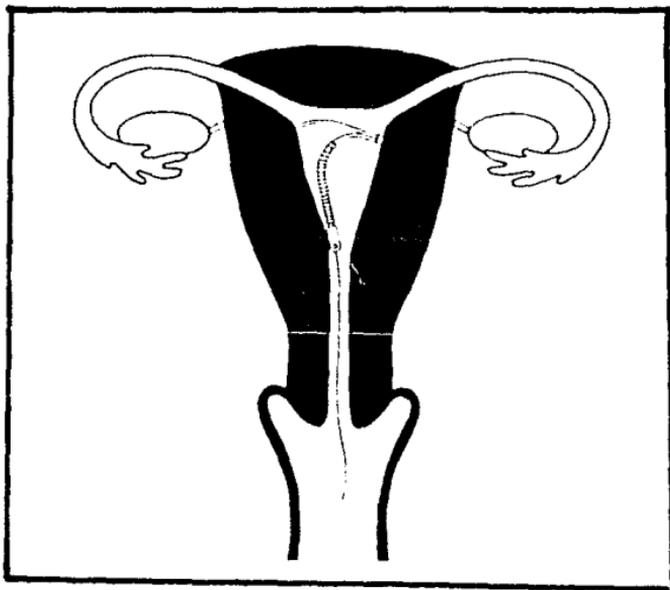


FIG. 5. Tipos de dispositivos intrauterinos

1. Modelo de Lippes
- 2 y 3. Modelos Copper T.
4. Modelo de Copper 7
5. Modelo de Copper Multiload
- 6 y 7. Dispositivos Intrauterinos cargados de hormonas

(FOTOS OMS)

FIG. 6. Dispositivo intrauterino



Dispositivo intrauterino ya colocado en el útero. (Reproduci_ do con autorización de Wyeth D., 1988)

plástico se encuentran en la parte inferior del DIU y estas salen hasta la vagina, si las hebras no pueden sentirse con los dedos, la mujer puede suponer que el DIU ha sido rechazado, o si el mismo dispositivo sale del cérvix, reultará ineficaz, en ambos circunstancias.

Dentro de las ventajas que proporciona este dispositivo (DIU) son: Es económico, no se requiere sustituirlo sino hasta dos años si es de cobre y tres si es de progesterona. Las desventajas son varias entre ellas: Puede causar una posible perforación del útero durante su inserción, pueden aumentar las reacciones alergicas de usuarias que presentan alergia al cobre, puede causar infección pélvica, se ha observado en algunas mujeres un aumento significativo en el embarazo ectópico, cuando se ha usado el DIU por más de dos años, causan hemorragias (esto en mujeres de países desarrollados que están en buen estado de nutrición pueden compensar fácilmente esas pérdidas de sangre, que en los países en vias de desarrollo, por el contrario, pueden acarrear un agotamiento progresivo de las reservas orgánicas de hierro y un aumento en la incidencia de anemias, según se ha comprobado en distintos estudios de la OMS). (32), (49).

D) Esponjas vaginales. Durante siglos se usaron como método anticonceptivo, éstas, se conseguian con facilidad en el lecho marino y podian cortarse a la medida para adptarse a la vagina; podian enjuagarse después de cada coito y usarse repetidamente. En últimas fechas los investigadores han intentado producir una esponja con colágeno que cubriría por completo el cuello uterino, y permanecería en la posición adecuada.

La forma en que actuan estas esponjas de mar es embebiendo los espermatozoides antes de que puedan alcanzar el cuello uterino y las de colágeno absorberian el eyaculado e inactivaría a los espermatozoides como resultado de la acidez del colágeno. Su forma de uso es semejante a la colocación del diafragma. (39)

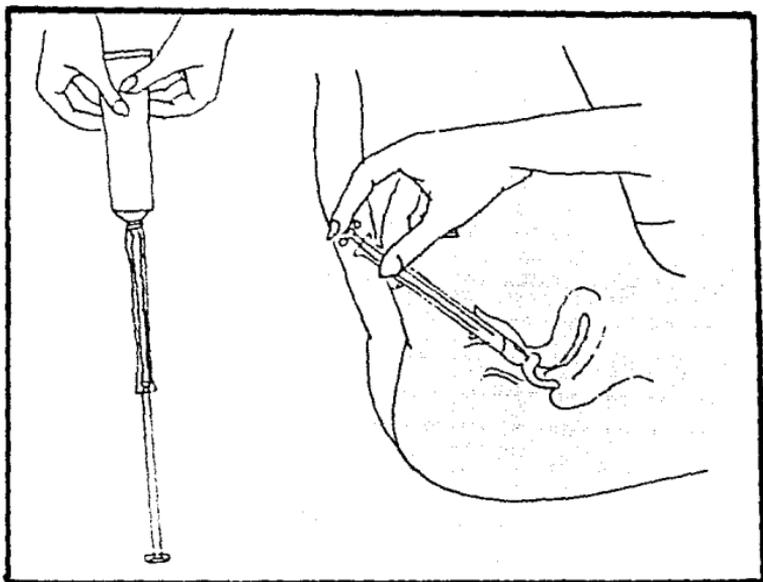
TEMPORALES _ QUIMICOS

La prescripción médica más antigua para un anticonceptivo data alrededor del año 1850 a.C ; y se encuentra en el papiro egipcio Petri; en el que se aconsejaba a las mujeres que empleasen un supositorio vaginal confeccionado con majada de coco, drilo y miel. La sustancia pastosa al parecer impedía la penetración de los espermatozoides al cérvix, a través de los siglos, se han intentado algunas sustancias increíbles como anticonceptivos, como el uso de excremento de ratón, amuletos, etc. Por ejemplo, los antiguos griegos escribieron que algunos materiales permeados con aceite podían constituir un anticonceptivo debido a que el aceite impedía el movimiento de los espermatozoides. (35)

A), B), C) . _ Los espermecidas comprenden sustancias con diferentes preparaciones farmacéuticas como son : espumas, cremas, jaleas, óvulos entre otros. Estas sustancias previenen la concepción en dos formas: Bloqueando la entrada de los espermatozoides al cérvix (por un cambio en la densidad del medio frenando su motilidad) e inactivando a los espermatozoides por cambios de pH vaginal. Su modo de empleo es el siguiente: Se inyecta con un aplicador de plástico una cantidad prescrita de espuma lo más profundamente posible en el interior de la vagina (Ver FIG: 7), de 15 a 30 minutos antes del coito. El contenido debe agitarse vigorosamente. Si se repite el coito, debe usarse una aplicación adicional. Puede realizarse un lavado vaginal después de haber pasado cuando menos 8 horas de la última eyaculación.

El método tiene como desventaja que si no se emplea la suficiente cantidad de sustancia aumenta el riesgo de embarazo. (49)

FIG. 7. Inserción de espuma espermicida en la vagina usando un aplicador



Al tener el aplicador lleno, introducir en el pasaje vaginal__ hasta donde sea posible sin que ocasione molestias. Empujando _ el embolo en esta posición, ya que se facilita la introducción del gel espermicida cuando se está acostada de espaldas, con __ las rodillas dobladas. (de Kilby D., 1988)

TEMPORALES _ HORMONALES

Endocrinólogos, biólogos, químicos y médicos, trabajaron arduamente para demostrar en 1937 que la administración de la Hormona ovárica (PROGESTERONA) podía inhibir la ovulación en conejas. Desde entonces, han desarrollado métodos anticonceptivos de tipo hormonal en el que se tenga con estos productos un esquema de dosificación en forma carcana a los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual normal. Esto ha permitido una reducción en la frecuencia de efectos colaterales y una disminución de la dosis total de hormonas durante un ciclo.

(39)

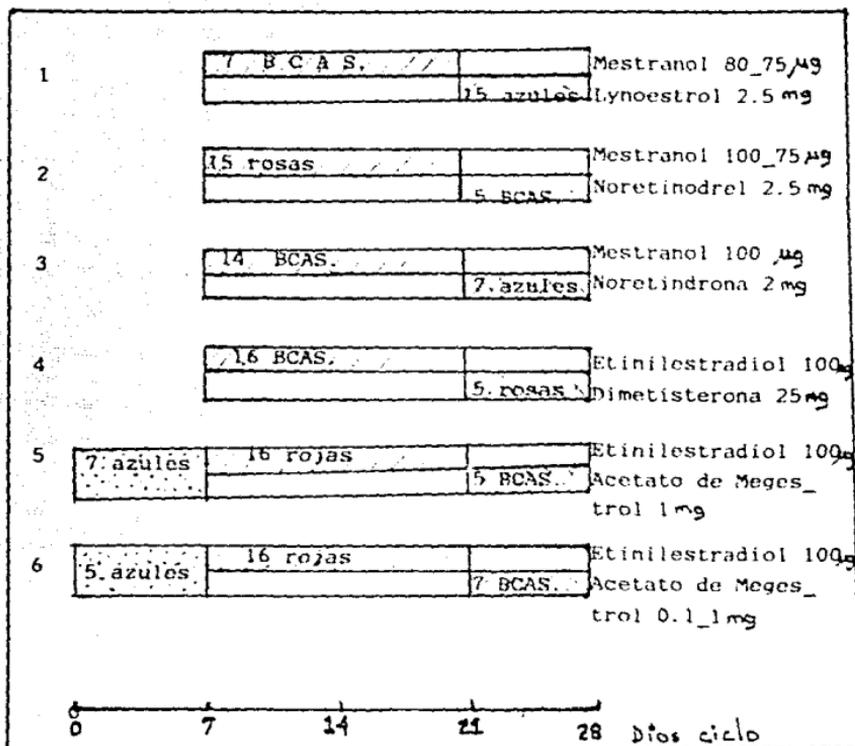
A) Orales _ Se ha usado tres tipos de preparaciones : (1) combinaciones de estrógenos y progestinas (Ver FIG: 8); (2) el uso de estrógenos seguidos por la administración de progestinas y (3) tratamiento continuo con progestinas sin la administración de estrógenos. Sólo se encuentran en el mercado los productos combinados, así como las progestinas.

Las combinaciones de estrógenos y progestinas parecen ejercer su efecto en gran medida inhibiendo la ovulación; así como un cambio en el moco cervical, en el endometrio uterino y en la motricidad y secreción de las Trompas uterinas, todo lo cual disminuye la verosimilitud de la concepción e implantación.

Debiendo tomarse la mayoría de ellas en la forma siguiente:

Contando desde el primer día de la menstruación, se comienza a tomar píldoras al quinto día. Debiendo deglutir una píldora todos los días y de preferencia a la misma hora durante 20 días. A continuación se intercala un descanso de siete días, durante los cuales aparecerá la menstruación, posiblemente diferente en cantidad de la habitual; pasados los siete días de descanso se comenzará un nuevo envase.

FIG. 8. Farmacos y Dosis diarias



Son algunos ejemplos de preparaciones orales secuenciales, don de tienen indicadas las dosis diarias de estrógenos (bloque de arriba) y progestágenos (bloque de abajo) en relación con los 28 días del ciclo menstrual. Los nombres comerciales son: 1 Ovaron, 2 cynformona, 3 OrthoNovin, 4 Ovin, 5 Serial28, 6 Serial (Tomadas de Lara, 1986)

Si se deja de tomar un día la píldora, se deberá tomar apenas se acuerde y tomar la siguiente a la hora regular. Si se olvida de tomar dos, debe tomarselas de inmediato después de que lo recuerde y tomar dos al día siguiente. Si olvida tres es probable que ocurra la ovulación, por lo tanto, el embarazo es una posibilidad.

Las contraindicaciones y precauciones a saber son: Estos medicamentos están contraindicados en pacientes con fenómenos tromboembólicos, trastornos cerebrovasculares o con antecedentes de estos padecimientos; se debe evitar o emplear con precaución en pacientes con enfermedad hepática, asma, migraña, diabetes, hipertensión o enfermedades convulsivas. No debe ser empleados estos fármacos por muchachas que no hayan alcanzado la madurez física (entre los 13 y 18 años de edad), debido a que pueden interferir la terminación del desarrollo en quienes todavía no se ha completado el cierre epifisiario de los huesos largos.

Las desventajas del método las enunciaremos como pequeños problemas comunes que pueden ocurrir a simples cambios en la formulación de las píldoras y son :

1. _ Náusea, hipersensibilidad mamaria (por disminución en el contenido de estrógenos).
2. _ flujo disminuido o amenorrea (por aumento en el contenido de estrógeno o disminución en el contenido de progestina)
3. _ aumento de peso, depresión, cansancio (por disminución en el contenido de progestina).

Y la ventaja más importante es que la tasa de fracaso es de 0.01 % (considerado por la F.D.A.). (31), (37), (39), (49).

B) Inyectables. _ Existen muchas controversias respecto al uso de progesterona inyectable, la llamada Depo_Provera; ya que no

han sido aprobadas por la F.D.A., porque la reversibilidad de la esterilidad una vez que se suspende las inyecciones requiere mayor investigación.

Esta forma farmacéutica puede administrarse 150 mg por vía intramuscular cada tres meses. Una vez inyectada, la hormona se libera con lentitud hacia la sangre.

Su principal desventaja es que podría no haber menstruación durante seis meses a un año después de discontinuar esta práctica anticonceptiva. (49), (72).

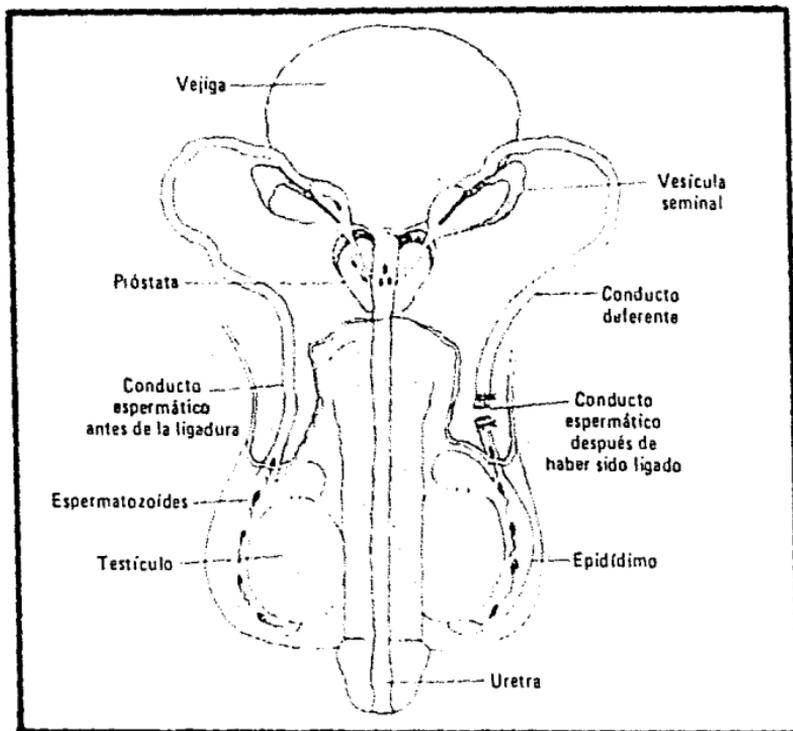
C) Implantes subcutáneos. Se está desarrollando en la actualidad una técnica que involucra la administración de una dosis baja de progestinas. Una cápsula delgada de 2.5 cm de longitud que contiene progestinas se inserta en la pierna, brazo o ingle de la mujer mediante una aguja hipodérmica. La cápsula libera la suficiente cantidad de progestina a una velocidad constante para evitar que la usuaria se embarace.

Si decide embarazarse sólo se requiere extirpar la cápsula. Puede emplearse cápsulas capaces de liberar progestina hasta por 1, 3, 10 años o inclusive para toda la vida. (70).

DEFINITIVOS

A) Vasectomía ó Deferentoclasia. Constituye un procedimiento quirúrgico mediante el cual los conductos que transportan el semen (conductos deferentes), son cortados y ligados. Se hace una pequeña incisión sobre la piel del escroto, y se saca el conducto cortando unos 2_3 cm. Se anudan los extremos, bloqueando el paso de los espermatozoides de los testículos a los conductos eyaculatorios. (Ver FIG: 9). El hombre vasc_

FIG. 9. Representación esquemática de una vasectomía

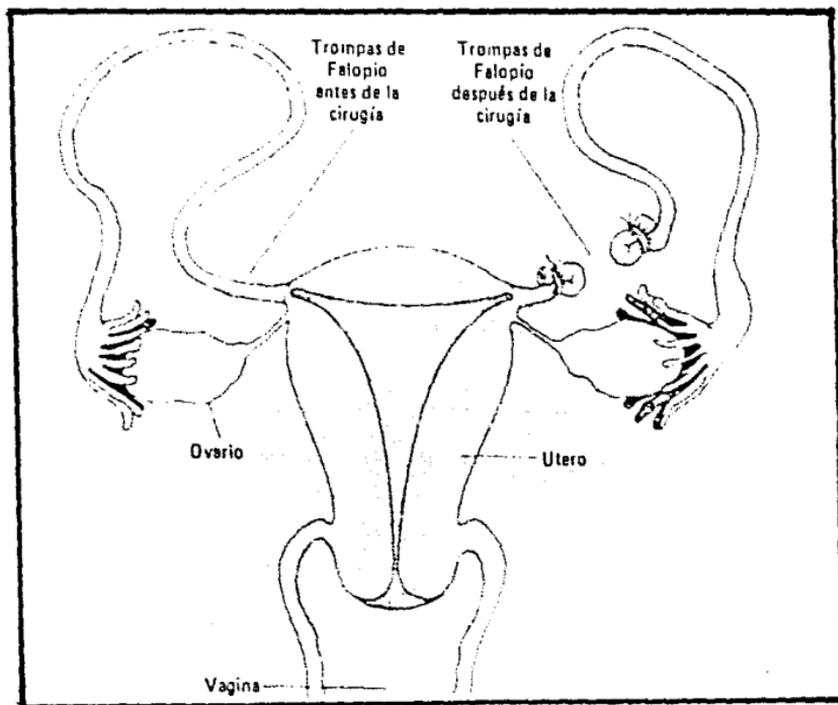


Representación esquemática del sistema reproductivo del hombre, mostrando los efectos de una vasectomía. Nótese que en la esterilización el procedimiento quirúrgico se lleva a cabo en ambos lados. (de Mc.Cary, 1989)

tomizado permanece potente pero estéril y el líquido espermático que produce en adelante es simplemente absorbido por su cuerpo. Esta operación por lo general, puede ejecutarse en aproximadamente 20 minutos en un sujeto bajo anestesia general o local. El paciente permanece fértil por un cierto tiempo después de la vasectomía debido a que las primeras 10 a 20 eyaculaciones a menudo contendrán espermatozoides residuales. (49). (57).

B) Salpingoclasia ó Ligadura de las Trompas. Este procedimiento comprende la cirugía abdominal en la que se cortan las Trompas uterinas y se atan de manera que los dos extremos no se encuentren, manteniendo a los espermatozoides y el óvulo separados (Ver FIG: 10). El volver a conectar las trompas uterinas después de la ligadura tiene un 50 % de éxito. Pero aumenta el riesgo de embarazo ectópico después de la ejecución de dicho procedimiento quirúrgico. (49)

FIG. 10. Representación esquemática de una salpingoclasia



Representación esquemática del sistema reproductor femenino, mostrando los efectos de la ligadura tubarica. Por supuesto el procedimiento quirúrgico se efectúa en ambos lados.

(de Mc.Cary, 1989)

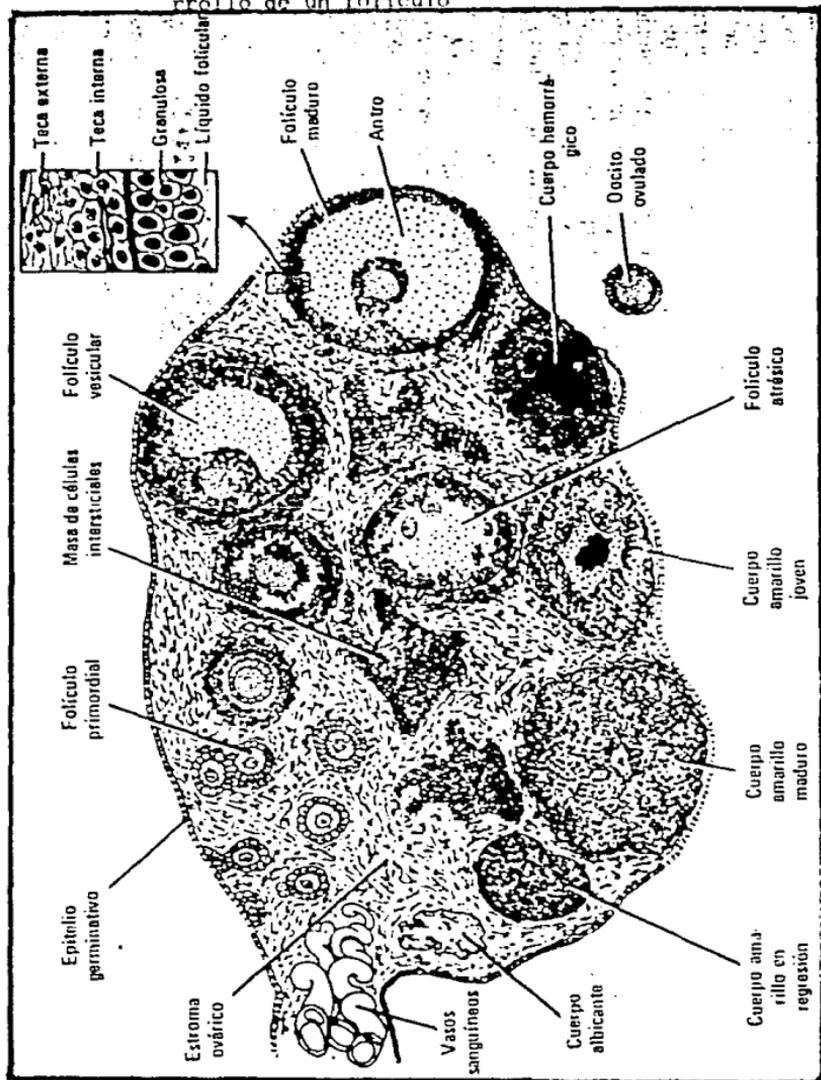
3.4. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTICONCEPTIVOS DE TIPO HORMONAL.

Las combinaciones de estrógenos - progestinas y los de tipo secuencial, parecen ejercer su efecto en gran medida inhibiendo la ovulación, siendo el conocimiento sobre este campo aun incompleto, es probable que estos fármacos operen simultáneamente por diversos mecanismos y se han propuesto los siguientes:

Se sabe que hay tres hormonas gonadotrópicas de origen hipofisiario encargadas del estímulo y función de los ovarios. La primera de estas es la hormona folículo estimulante (FSH). Esta hormona produce estimulación del crecimiento y desarrollo folicular. La FSH es el factor principal responsable de la producción de estrógenos por las células de la teca interna. Naturalmente, aumenta la cantidad de líquido en el folículo de Graaf para formar el folículo maduro (ver fig. 11). Cuando el folículo ha madurado ya lo suficiente y el nivel de estrógenos es apropiado, tiene lugar la liberación de la hormona Luteinizante (LH) y ocurre la ovulación. Sin embargo, aparece entonces la hormona Luteotropa y mantiene la función e integridad del cuerpo amarillo.

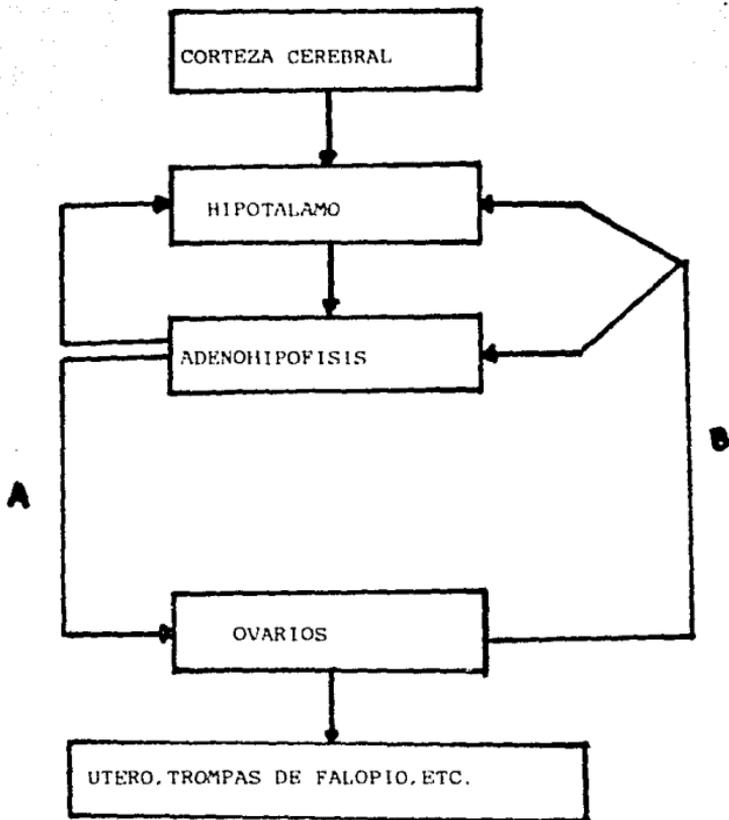
Como la secreción y variación cíclicas de las hormonas gonadotrópicas (FSH, LH, Luteotropa) están influenciadas indirectamente por las hormonas esteroides (estrógenos y progesterona) y la liberación selectiva de las hormonas gonadotrópicas están controladas por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH que se localiza en hipotálamo) por un proceso de retroalimentación positivo y negativo (ver fig. 12) Al darse las concentraciones san

FIG. 11 Diagrama de un ovario, mostrando el orden de desarrollo de un folículo



Se observa la formación de un cuerpo amarilllo, en el centro, la atresia folicular. Una sección de la pared de un folículo maduro está amplificada en la parte superior derecha. La masa de células en medio. (Reproducido por Gorbman, 1962)

FIG. 12. Relación Hipotálamo_Adenohipófisis_Ovario



La liberación de las hormonas FSH, LH están controladas por hipotálamo (A), cuando se tiene la concentración en sangre suficiente de estrógenos y progesterona llegan vía sanguínea a adenohipófisis (B) y hay supresión del proceso de síntesis . (deCraig, 1985)

guíneas suficientes de estrógenos y progesterona para inhibir la secreción de FSH y LH por la adenohipófisis, - la supresión de este proceso (retroalimentación), evita el brusco aumento de LH y en menor grado de FSH, (ver - fig. 13) acabando por provocar un ciclo anovulatorio.

Además de esta supresión de efectos gonadotropicos - causados por las altas concentraciones de estrógeno y progesterona administrados mediante las preparaciones anti - conceptivas de tipo hormonal, estas preparaciones también ejercen efectos sobre el útero despues de un uso prolongado, en el que el cuello del útero puede mostrar algo de hipertrofia produciendo cambios en el endometrio como disminución en la secreción de las glándulas del endometrio - provocando un adelgazamiento de éste. (4), (33), - (64).

3.5. GESTACION O EMBARAZO.

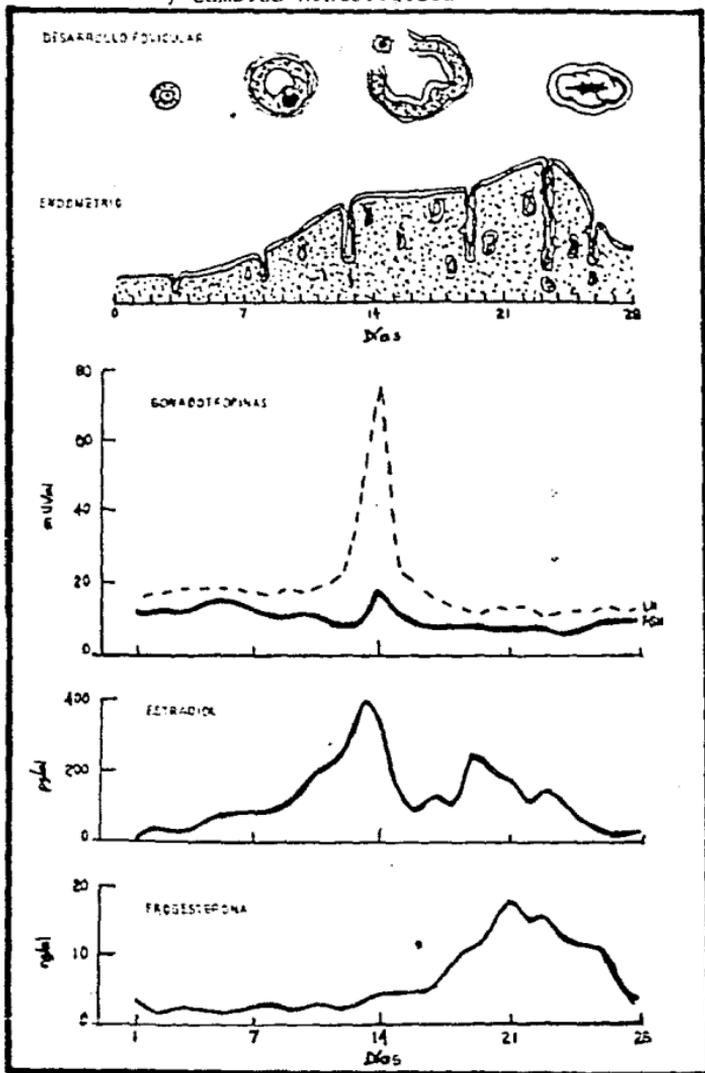
Estado de la mujer en el cual un cigoto fecundado, se desarrolla, multiplica y diferencia hasta el parto.

3.6. CONSIDERACIONES FISIOLOGICAS FETALES.

En general, la fisiología del feto en desarrollo no difiere mucho de la del niño nacido. Todos los órganos adquieren su forma anatomica definitiva, con excepciones secundarias, a los cuatro o cinco meses de comenzada la gestación, casi todos pueden funcionar de manera normal en el sexto mes de desarrollo.

Por ejemplo, mucho antes del nacimiento los riñones - del feto se tornan activos; el aparato digestivo adquiere y absorbe líquido de la cavidad amniótica; hay intentos - de movimientos respiratorios, aunque no sean posibles por

FIG. 13 Ciclo menstrual mostrando las hormonas pituitarias y cambios histológicos



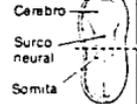
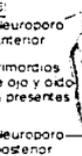
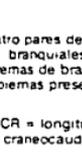
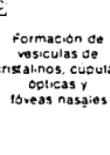
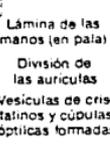
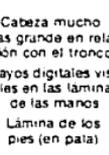
En esta figura se observan los niveles sanguíneos de LH, FSH, Estradiol, Progesterona, así como cambios histológicos a lo largo del ciclo menstrual (de Katzung, 1986).

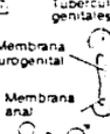
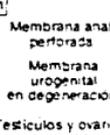
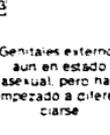
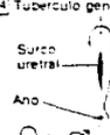
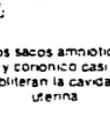
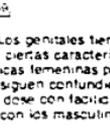
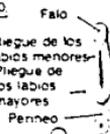
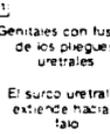
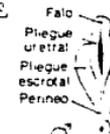
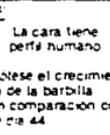
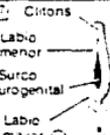
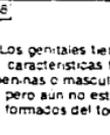
estar el feto sumergido en el líquido amniótico; el corazón impulsa sangre del tercer mes en adelante, y los sistemas metabólicos actúan de manera muy semejante a como lo hacen después del nacimiento. (3)

Desde el momento de la fertilización hasta el primer mes, el cigoto aumenta su peso de 0.000004 g a 0.04 g , - es decir diez mil veces. Por lo que el peso es casi insignificante hasta la decimosegunda o decimosexta semana pero al séptimo mes, el feto suele pesar aproximadamente la mitad del peso que adquiere en el nacimiento, y en el octavo mes pesa aproximadamente las tres cuartas partes - del peso total que tendrá al nacer.

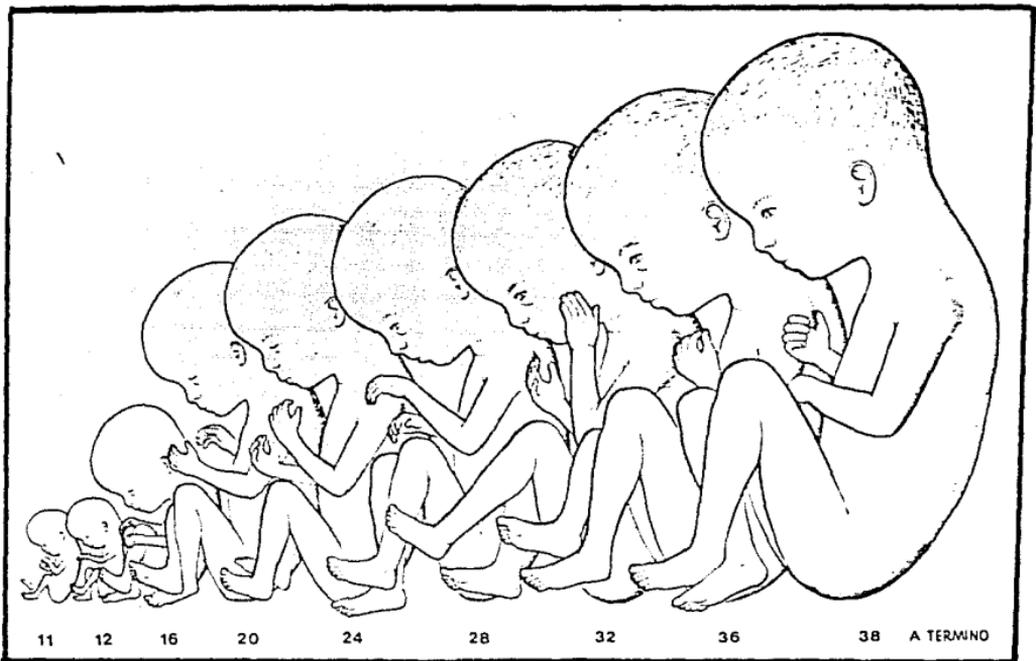
Uno de los principales problemas y de mayor frecuencia en los prematuros es mantener normal la temperatura corporal, pues los centros hipotalámicos del feto de seis o siete meses no suelen haberse desarrollado lo suficiente para regular la temperatura. (3) , (42)

El desarrollo prenatal humano se enuncia de manera simplificada en los cuadros 1,2,3 y 4 , estableciéndose desde la primera semana hasta transcurridas las treinta y ocho semanas para finalizar el evento en el nacimiento.

3	<p>Primera fase del período menstrual</p>  <p>Nudo primitivo</p> <p>Banda primitiva</p>	<p>17 Mesodermo embrionario</p>  <p>Embrión triaminarian</p>	<p>18 Placa neural</p> <p>Banda primitiva</p> <p>Longitud: 2-3 mm I</p>	<p>19 Pliegue neural</p>  <p>Notocordio</p> <p>Celoma embrionario</p>	<p>20 Cerebro</p> <p>Surco neural</p> <p>Somita</p> <p>Empieza a desarrollarse el tiroides</p>	<p>21 Surco neural</p>  <p>Somita</p> <p>Tubos cardíacos a punto de formarse</p>
4	<p>22 El corazón empieza a latir</p>  <p>Los pliegues neurales se fusionan</p>	<p>23 Neuroporo anterior</p> <p>Primordios de ojo y oído ya presentes</p>  <p>Neuroporo posterior</p>	<p>24 El corazón hace protrusión</p>  <p>Dos pares de arcos branquiales</p>	<p>25 Depresión ótica</p>  <p>Tres pares de arco branquiales</p>	<p>26 Yemas de extr. sup</p>  <p>Indica su tamaño real</p>	<p>27 Cuatro pares de arcos branquiales, yemas de brazos y piernas presentes</p>  <p>CR = longitud craneocaudal</p> <p>28</p>  <p>CR 4-5 mm</p>
5	<p>29</p>  <p>CR 6-7 mm</p>	<p>30 Formación de vesículas de cristalinos, cupulas ópticas y foveas nasales</p> 	<p>31 Desarrollo del ojo</p>  <p>Fovea nasal</p> <p>Boca primitiva</p>	<p>32 Lámina de las manos (en pala)</p> <p>División de las aurículas</p> <p>Vesículas de cristatinos y cupulas ópticas formadas</p>  <p>CR 8-11 mm</p>	<p>33</p>  <p>CR 8-11 mm</p>	<p>34 Cabeza mucho más grande en relación con el tronco</p> <p>Rayos digitales visibles en las láminas de las manos</p> <p>Lámina de los pies (en pala)</p>  <p>CR 11-14 mm</p>
6	<p>36</p>  <p>Cavidades bucal y nasal confluentes</p>	<p>37</p>  <p>CR 14-16 mm</p>	<p>38</p>  <p>Formación del labio superior</p>	<p>39</p>  <p>CR 17-20 mm</p>	<p>40 Los brazos se doblan a nivel de los codos</p> <p>Dedos de las manos ya diferenciados, pero palmeados</p> <p>Rayos de los pies sobresalen</p> <p>Desarrollo del</p>	<p>41</p>  <p>vista ventral</p> <p>42</p>  <p>CR 21-23 mm</p>

7	 CR 22-24 mm	 CR 25-27 mm	 CR 25-27 mm	 Perdida de las velosidades. Se forma el cono liso.	 Tuberculos genitales Membrana urogenital Membrana anal	 CR 31 mm	Se encuentran ya las incisiones de todas las estructuras externas e internas.
8	Iniciación del periodo fetal.	 Membrana anal perforada Membrana urogenital en degeneración Testículos y ovarios distinguibles.	 CR 40 mm	 Genitales externos aun en estado asexual, pero han empezado a diferenciarse.	 Surco uretral Ano	 CR 40 mm	Ocurren crecimiento y organización de las estructuras.
9	 Los sacos amniótico y conónico casi obliteran la cavidad ureteral.	 CR 50 mm	 Los genitales tienen ciertas características femeninas pero siguen confundéndose con facilidad con los masculinos.	 Fallo Pliegue de los labios menores Pliegue de los labios mayores Penneo	 Genitales con fusión de los pliegues uretrales El surco uretral se extiende hacia el fallo.	 Fallo Pliegue uretral Pliegue escrotal Penneo	 CR 50 mm
10	 La cara tiene perfil humano. Nótese el crecimiento de la barbilla en comparación con el día 44.	 CR 61 mm	 Citrons Labio menor Surco urogenital Labio mayor	 Los genitales tienen características femeninas o masculinas pero aun no están formados del todo.	 Glande del pene Surco uretral Escroto	 CR 61 mm	

CUADRO 4. Tiempo de desarrollo prenatal humano



(de Moore, 1975).

4.0. INTERCAMBIO PLACENTARIO

4.1. Consideraciones fisiológicas de la placenta.

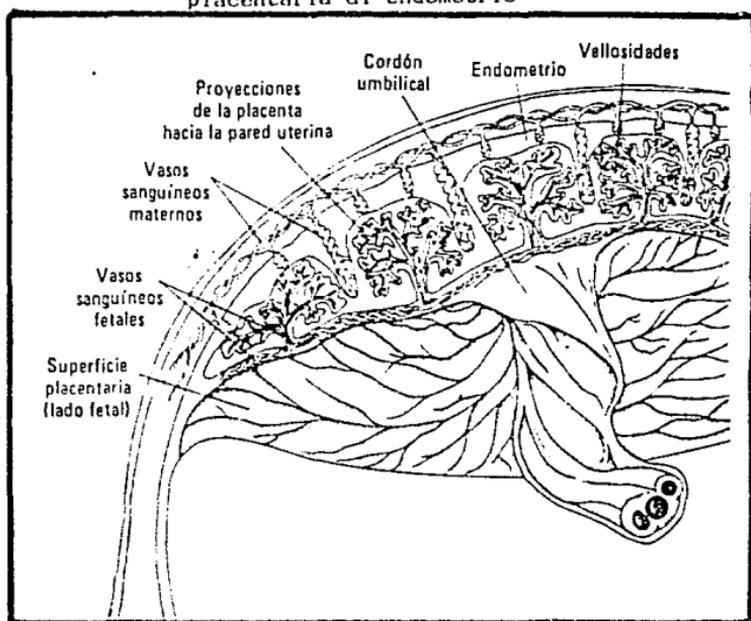
El órgano especial de intercambio entre el embrión y la madre es la placenta, misma que se encuentra muy vascularizada en forma de disco, conformando la superficie interna del útero.

Aunque se desarrolla de la mucosa uterina y la superficie externa del corion, está compuesta primordialmente de tejido fetal. El desarrollo placentario es rápido hasta el quinto mes del embarazo cuando ha alcanzado su máximo tamaño relativo (alrededor de 50% de la superficie interna del útero). Totalmente desarrollada mide aproximadamente de 15 a 18 cm de diámetro y pesa de medio a un kilogramo. Mide más de 2.5 cm de espesor en su parte más gruesa, adelgazándose hacia los extremos.

Las vellosidades placentarias están saturadas de sangre materna la cual penetra a los espacios situados alrededor de las vellosidades mediante pequeños vasos sanguíneos (ver fig. 14). Conforme la sangre circula de nuevo hacia las venas es reemplazada por sangre proveniente de las arterias uterinas; cuya función es desempeñada por el cordón umbilical (el cordón umbilical es la unión entre el embrión y la placenta). De esta manera, la sangre fetal adquiere sustancias nutritivas de la placenta, y su transporte llega al máximo entre las 32 y 36 semanas de la gestación, dándose este transporte de sustancias por un mecanismo de difusión pasiva; mostrando un incremento progresivo de la permeabilidad placentaria conforme avanza la gestación. (34), (42)

La placenta desempeña dos funciones: Actúa como órga-

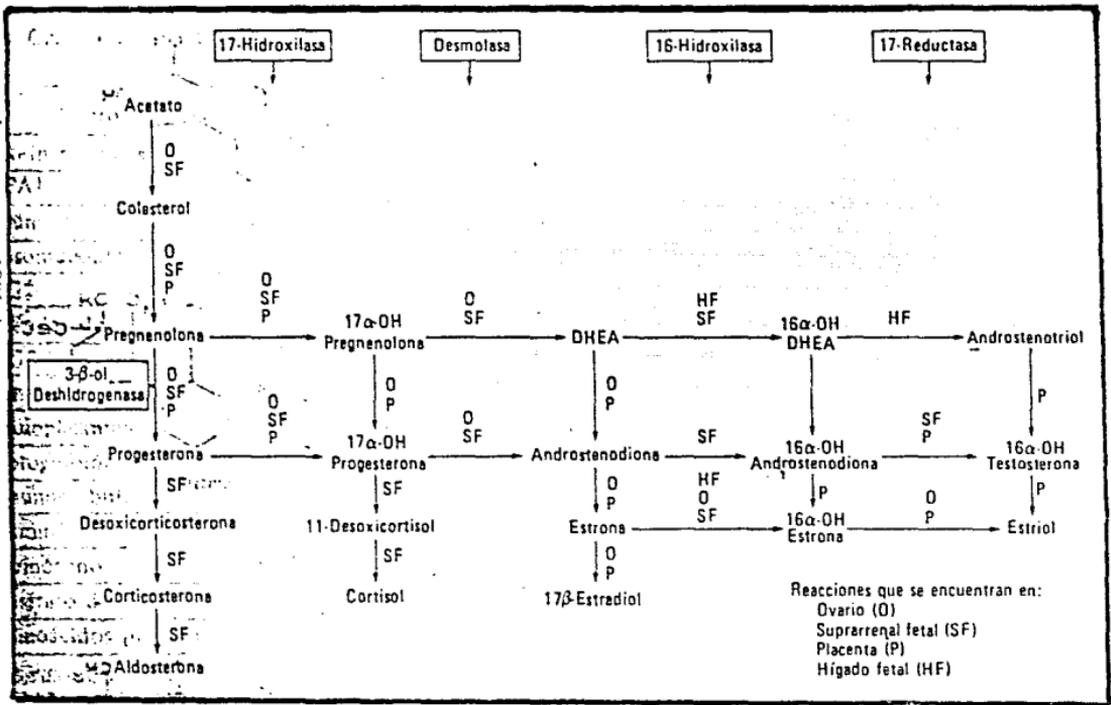
FIG. 14. Representación esquemática de la inserción placentaria al endometrio



Se muestra en la figura las delgadas vellosidades coriónicas dando un intercambio sanguíneo entre los vasos sanguíneos maternos y fetales (de Mc. Cary, 1989)

no de transferencia de productos metabólicos y la otra función es la síntesis de estrógeno (estriol) por la unidad fetoplacentaria para el bienestar fetal y mantenimiento del embarazo, cabe hacer resaltar que ni la placenta ni las suprarrenales del feto contienen todas las enzimas necesarias para esta síntesis, y sin embargo hay una coordinación notable de la actividad que conduce a la producción de esta hormona. Las vías que intervienen y el sitio donde actúan las enzimas se muestra en el cuadro 5. (36), - (46).

CUADRO 5. Biosíntesis de esteroides en el feto y la placenta



(de Kalsang, 1986)

Th

4.2. Transporte de fármacos a través de la placenta por difusión pasiva

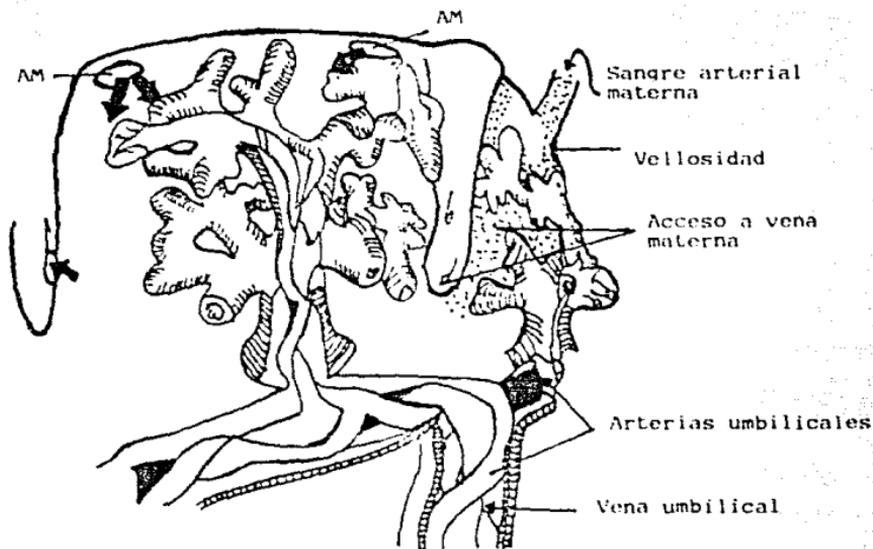
Los fármacos circulantes pueden pasar de la sangre materna a la fetal y viceversa utilizando las mismas vías que sirven para suministrar al feto las sustancias necesarias para su desarrollo y crecimiento. Este intercambio tiene lugar principalmente en la placenta. La placenta contiene cavidades (senos), así como vellosidades que hacen prominencia en el interior de los senos sanguíneos que contienen capilares del feto. Por lo que la transferencia de fármacos y solutos tienen lugar a través de las células epiteliales de las vellosidades y el endotelio de los capilares del feto entran a éste por la sangre venosa umbilical, y los materiales que han de pasar del feto a la madre se dirigen hacia las vellosidades por la sangre arterial umbilical. (ver fig. 15) (36).

Las características de la difusión pasiva de los fármacos desde la sangre materna a la fetal se parece mucho a las del paso a través de cualquier barrera epitelial, ya que a nivel de la placenta se encuentran todas las estructuras características que rigen el paso a través de las membranas. Una vez iniciada la difusión del fármaco a través de la membrana de la vellosidad y su penetración en el capilar sanguíneo fetal, en seguida, el fármaco llevado al feto por vía umbilical, queda finalmente a disposición de ser distribuido a los diversos órganos y tejidos fetales.

Los fármacos liposolubles, pasan fácilmente de la madre al feto, cuanto mayor sea el coeficiente de partición (lípido - agua) y menor sea el grado de ionización (de la forma libre). (73). Por lo que los fármacos

hidrosolubles y de bajo peso molecular pasan con menor -
rapidez. La velocidad y la dirección de tal intercambio -
dependen de los gradientes de concentración y de los -
flujos sanguíneos existentes en las vellosidades y en -
los espacios que quedan entre ellos. (1), (45), (61)

FIG. 15. Esquematación de los vasos sanguíneos maternos y fetales en la placenta



La sangre materna por las arterias uterinas (AM) penetra en un reservorio (espacio intervelloso) donde queda expuesta directamente a las membranas epiteliales de la vellosidad fetal. Ciertas sustancias de la sangre materna atraviesan la membrana de la vellosidad y penetran en los capilares del feto, desde donde son llevadas hasta éste por las venas placentarias fetales que se unen formando la vena umbilical. Las sustancias que han de pasar de la circulación fetal a la sangre materna llegan a la zona fetal de la placenta por las arterias umbilicales. (de Levine, 1979).

5.0. BIOTRANSFORMACION QUE SUPREN LOS FARMACOS A TRAVES DE LA FLACENTA

El estudio de la degradación de los fármacos muestra que existen desigualdades en la sensibilidad que se deben a diferencias en la biotransformación que corresponden a la existencia de dispositivos enzimáticos (microsomas o no) distintos, así como a la utilización de vías y tipos de metabolización diferentes. Es comprensible por tanto, que los factores que perturban las diversas fases farmacocinéticas (absorción, difusión, biotransformación y eliminación) puedan influir sobre las respuestas esperadas. Estos factores son :

Factores fisiológicos como : Modificaciones debidas al individuo que comprende edad, sexo, estado nutricional, raza y embarazo, así como factores patológicos en los que podemos mencionar a las alteraciones renales, afecciones endócrinas y metabólicas; también influyen los factores ambientales y por último los factores genéticos. (1).

Dentro de los distintos sitios de biotransformación se encuentran principalmente en hígado, después en riñón, bazo, piel, pulmón y plasma sanguíneo (a nivel sanguíneo se puede dar un ejemplo de biotransformación rápida mediante la administración de anestésicos locales como lo es la xilocaína).

Durante el embarazo se presenta un estado de insuficiencia hepática temporal, por lo que los fármacos que normalmente son biotransformados a nivel de hígado, se pueden acumular en concentraciones subtóxicas, siendo peligroso no solamente para ella, sino también para el feto. (1), (36), (39), (47).

Se sabe que todos los tejidos tienen una capacidad para metabolizar a los fármacos, sin embargo el hígado es el órgano principal donde se metabolizan por medio de reacciones químicas que generalmente son catalizadas por enzimas. Muchas enzimas que metabolizan fármacos se localizan en las membranas del retículo endoplásmico liso de las células hepáticas y en otros tejidos. Cuando esas membranas laminares son aisladas mediante homogenización y fraccionación de la célula, son retransformadas en vesículas llamadas microsomas. Estas retienen la mayor parte de las características morfológicas y funcionales de las membranas íntegras, como la rugosidad y lisura de la superficie del retículo endoplásmico rugoso y liso. A pesar de que la principal función de los microsomas rugosos es la síntesis de proteínas, los microsomas lisos tienen una cantidad relativamente alta de enzimas que se encargan del metabolismo oxidativo de los fármacos. En particular, contienen la variedad de enzimas conocidas como oxidasas de función mixta o monooxigenasas. La actividad de este sistema enzimático requiere la presencia de un agente reductor (NADPH) y de oxígeno molecular. (33)

El proceso de biotransformación puede ocasionar la cesación o la alteración de la actividad biológica del fármaco administrado, si el fármaco es de características lipófilicas es transformado a productos más polares para ser excretados con mayor facilidad, estas transformaciones se pueden lograr por medio de dos etapas :

La primera comprende las reacciones de tipo No Síntético que son :

- a) Hidrólisis
- b) Reducción
- c) Oxidación ↙ microsomal
↘ mitocondrial

Y la segunda comprende las reacciones de tipo Sintético - que son las reacciones de conjugación.

Como los datos reportados de las investigaciones que se tienen llevan el enfoque de la evaluación de la actividad de los sistemas enzimáticos microsomales (como la flavoproteína, citocromo P-450 y NADPH), se hará referencia sólo a las reacciones de tipo No Sintético, específicamente, a las de oxidación microsomal.

La actividad de los sistemas enzimáticos microsomales - y principalmente los del tejido hepático, es muy reducida al inicio del desarrollo prenatal y aumenta progresivamente durante la maduración postnatal. En el niño, esta actividad enzimática no llega a funcionar en su totalidad sino hasta los tres meses de edad, ya que los sistemas no tienen un desarrollo coordinado y se van normalizando independientemente unos de otros.

Como no puede poner en funcionamiento los distintos mecanismos que realizan las biotransformaciones (Ver fig. 16), el organismo es muy sensible a los fármacos. (9).

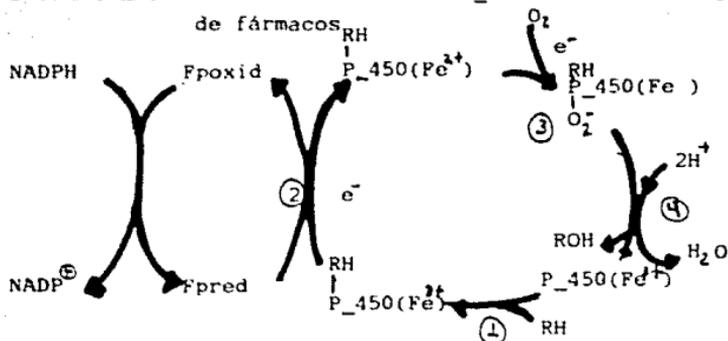
Ya varias investigaciones se han realizado con el fin de investigar que tan desarrollada se encuentra la actividad enzimática en fetos, de estas investigaciones se tienen los siguientes resultados :

Un investigador de nombre Zamboni en 1955 sugiere que -
alrededor de los tres meses de gestación las células hepá-
ticas alcanzan su diferenciación, esto comparandolas con-
la función de las células del hígado adulto. (55).

Räihä en 1973 cita la glucoroconjugación incompleta --
para la progesterona, morfina, en estos fetos humanos de-
13 semanas de gestación debido a la carencia en UDPG-des-
hidrogenasa y de glucuroniltransferasa que origina el -
riesgo de una acumulación de fármacos en forma libre.(55)

Para este último dato se hace referencia a la reacción
de tipo sintético que es la conjugación, aunque no se des-
glosa, si se menciona como dato, por el hecho de que a -
menudo los fármacos originales o sus metabolitos (obte -
nidos por las reacciones de tipo No Sintético) contie -
nen grupos químicos apropiados que pueden ser sometidos -
a reacciones de acoplamiento o de conjugación con una -
sustancia endógena para producir conjugados farmacológi -
cos, que generalmente son sustancias polares facilitan -
dase así su excreción del organismo.

FIG. 16. Ciclo del citocromo P₄₅₀ en las oxidaciones de fármacos



RH- fármaco original, ROH-metabolito oxidado, Fp-flavoproteína, e-electrón.

El citocromo P₄₅₀ oxidado(Fe³⁺) se combina con el sustrato de un fármaco para formar un complejo binario (paso 1, el NADPH dona un e⁻ a la reductasa de flavoproteína, la cual a su vez reduce el complejo citocromo oxidado P₄₅₀-fármaco paso 2). El NADPH dona un segundo electrón el cual se introduce por medio de la misma reductasa de la flavoproteína, y que sirve para reducir el oxígeno molecular y para formar un complejo de "oxígeno activado"-citocromo P₄₅₀-sustrato (paso 3 este complejo a su vez transfiere el oxígeno "activado" hacia el fármaco que sirve de sustrato para formar el producto activado paso 4). El complejo enzimático formado es de muy baja especificidad, la única característica de fármacos y productos químicos que sirve en este sistema para ser sustrato reconocido es la elevada liposolubilidad que presentan (Tomado de Katzung B., 1986)

6.0. SITIOS DE ACCION TERATOGENICA

Durante el periodo que transcurre entre la concepción y el parto los efectos negativos de los fármacos pueden ser particularmente muy graves e imprevistos para el organismo en desarrollo. Por lo que en los últimos años se ha puesto en duda que la placenta brinda protección total al feto contra el insulto químico, y ahora se acepta en general que la mayor parte de fármacos que existen en la circulación materna puedan llegar hasta el embrión. (45)

Durante las diferentes etapas del desarrollo en el útero se muestra sensibilidad variable a los efectos que causan los productos químicos extraños (Ver FIG.17). El tiempo transcurrido desde la fertilización hasta la formación de la etapa germinativa, que tiene lugar en la segunda semana (Ver cuadro 1), se conoce como capa pregerminativa o etapa de prediferenciación, caracterizada por una rápida multiplicación de células que muestran poca o ninguna diferenciación. En general, se acepta que en esa fase a causa de los productos químicos (fármacos) la mayor parte de las células son lesionadas, provocando la muerte del embrión; o sólo son lesionadas unas cuantas células y el organismo puede compensar el trastorno sin que produzca anomalidad.

Después de la etapa de prediferenciación viene el periodo embrionario , caracterizado por una intensa diferenciación celular. Durante esta etapa (aproximadamente de 15 a 56 días después de la concepción, cuadro 2 y 3) es cuando pueden producirse efectos teratógenos. Durante esta fase hay un equilibrio celular de proliferación, diferenciación migración y finalmente organogénesis. Como cada etapa

cada etapa de la embriogénesis puede depender de la anterior, y muchos tejidos y órganos se están desarrollando - paralelamente (ver fig. 17), incluso una alteración temporal del desarrollo de un grupo celular puede estar fuera de fase con el resto del embrión y ser causa de malformación. El tipo de malformación se relacionará con la etapa del desarrollo durante el cual tiene lugar la exposición al fármaco. Así por ejemplo, el sistema nervioso es particularmente sensible desde los días 18 a 25, el corazón del 21 a los 35 (de la tercera a la quinta semana) - y las extremidades de los días 26 a 45. (ver cuadro 2,3 - y fig. 17). Después del primer trimestre la mayor parte de los órganos están formados y no son susceptibles de cambios teratogénicos. Son excepciones importantes los órganos genitales, los dientes y el sistema nervioso en su maduración ulterior, a los que podríamos llamar defectos fisiológicos y anomalías morfológicas de tipo menor.

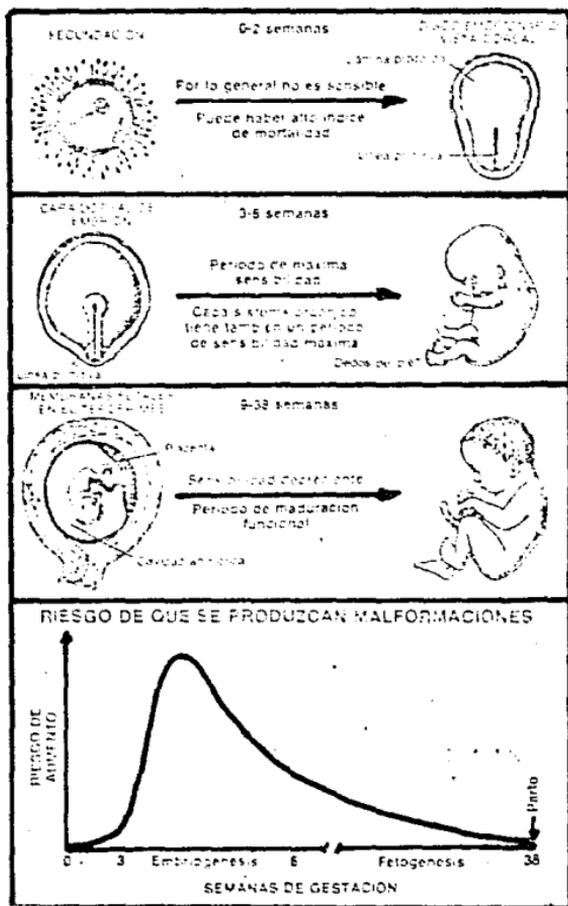
Una vez completada la organogénesis, el feto aunque - relativamente protegido de efectos teratogénicos de fármacos, sigue siendo susceptible a efectos tóxicos (ver cuadro 6). (3). (9), (46).

Los ejemplos que enseguida se enuncian, ilustran los modos en los cuales los diferentes teratogénicos afectan a distintos sistemas que se están desarrollando paralelamente.

- A) Las radiaciones tienden a producir anomalías del sistema nervioso central (SNC), el ojo, así como retraso mental
- B) El virus de la rubeola altera ojo, oídos y corazón - provocando cataratas, sordera y malformaciones cardíacas.

- C) La talidomida produce malformaciones esqueléticas -
D) Los progestágenos producen alteraciones en los geni -
tales tales como : alargamiento del clitoris, puede -
producir ciclopes y defectos viscerales entre otros. -
(45), (56).

CUADRO 6. Periodos de susceptibilidad a la teratogénesis



(de Moore, 1975)

7.0. TERATOGENESIS

La disciplina de la teratogénesis la fundó Etienne -- Geoffroy Saint Hilaire, su estudio comprende las causas, mecanismos y manifestaciones de desarrollo anómalo de naturaleza estructural y funcional de los órganos y sistemas que componen la estructura del cuerpo humano. Se tienen asignados como efectos embriotóxicos aquellos que son producidos por sustancias químicas que influyen adversamente sobre el desarrollo del feto, que varían desde pequeñas malformaciones o bien retraso del crecimiento hasta la letalidad. (39)

Se sabe de algunas sustancias que han demostrado experimentalmente que provocan o dan lugar a alguna forma de embriotoxicidad (ver cuadro 7 y 8) produciendo malformaciones en el feto llamadas teras o lesiones teráticas y designándose toxicológicamente a este agente químico que las produce como agente teratogénico. (39), (67).

7.1. EFECTO TERATOGENO

La diferencia en el tipo de efecto teratogéno inducido por diversos agentes químicos, radica principalmente en : la dosis y en la fase de gestación en que el feto está expuesto al agente teratogénico, Los órganos que se encuentran en un estadio crítico de desarrollo en el momento de la exposición al fármaco son los que tienen mas probabilidad de sufrir malformaciones, porque se tiene un periodo de sensibilidad máxima comprendida aproximadamente entre las semanas 1 a 3 después de la implantación-

CUADRO 7. Compuestos químicos identificados como posibles teratógenos

FARMACO	NUMERO DE CASOS
Talidomida	7000_8000
ANDROGENOS	> 600
PROGESTAGENOS	> 600
AMINOPTERINA	12
METOTREXATO	12
FARMACOS ANTITIROIDICOS	> 100

(Tomado de Schardein, 1980)

CUADRO 8. Ejemplos de teratógenos en hombre, animales

Teratógenos en hombre y animales	
Talidomida	Azul de Tripán
Tiouracilo	Azul de Evans
Cloropropamida	Tetraciclina
Etinilttestosterona	Plomo
Mostaza nitrogenada	
Colchicina	
Exceso de Vitamina A	
Exceso de nicotina	

(de Loomis, 1988)-

del embrión en el útero. Hay variación en este periodo - según sea la especie (ver cuadro 9)

Se propone que si bien los teratógenos pueden actuar - directamente sobre el feto, pueden actuar también indirectamente sobre las vías metabólicas celulares (ciclo de - Krebs, glucólisis, glicolisis, etc.) y dañar al feto - por alteración del medio materno. (67).

7.2. TIPOS DE TERATOGENESIS

Se han organizado en cinco grupos los tipos de teratogénesis ya sea en forma adquirida o inducida por alguno o algunos fármacos y son : Adquirido, anacatadídimo, anadídimo, atresico y catadídimo.

7.2.1. TERATOGENESIS DE TIPO ADQUIRIDO

A éste tipo de deformidad corresponde el que resulta - de accidente o de enfermedad sin llegar a ser un teratismo verdadero. (56)

7.2.2. TERATOGENESIS DE TIPO ANACATADIDIMO

A éste tipo corresponde la unión teratológica entre - dos fetos a nivel de la cintura o caderas o cerca de ella existiendo dos cabezas, cuatro piernas y dos series de - órganos genitales. (56)

CUADRO 9. Periodos de organogénesis y duración de la gestación en varias especies

ESPECIE	DIAS DE GESTACION	
	ORGANOGENESIS	DURACION TOTAL
HAMSTER	4 _ 14	16
RATON	5 _ 15	19
RATA	6 _ 15	22
CONEJO	6 _ 18	32
CUYOS	6 _ 20	68
CERDO	7 _ 35	115
MONO (RHESUS)	9 _ 40	164
HOMBRE	12 _ 90	267
SNC	15 _ 25	
OJOS	24 _ 40	
CORAZON	20 _ 40	
PIERNAS	24 _ 36	

(de Bowman, 1980)

7.2.3. TERATOGENESIS DE TIPO ANADIDIMO

En este, se presenta la fusión teratológica de dos fetos, dando como resultado la monstruosidad que consta de solo una cabeza, dos brazos, cuatro piernas y dos órganos genitales. (56)

7.2.4. TERATOGENESIS DE TIPO CATADIDIMO

Aquí se presenta el tipo de teratogénesis en el cual se tiene la unión teratológica de dos fetos en las partes inferiores del cuerpo, la monstruosidad presenta entonces dos cabezas, cuatro brazos y dos piernas. (56)

7.3. DIFICULTADES PARA DEMOSTRAR LA ACCION TERATOGENA DE FARMACOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION

La administración de un medicamento a la mujer embarazada puede, teóricamente, influir sobre el feto de diversas maneras :

- A) Puede mejorar sus expectativas de vida y su desarrollo al aliviar la enfermedad materna.
- B) Puede dañar al feto de todo que presente malformaciones congénitas, pero sin afectar su sobrevivencia.
- C) Por último, el fármaco puede matar al feto (efecto embriocida). El que los medicamentos administrados en los primeros meses de gestación (primer trimestre) sean responsables de las malformaciones, requiere un apoyo en ensayos experimentales para demostrar tal aseveración, lo cual es muy difícil de lograr por intervenir varios factores como : Margen de teratogenicidad, falta de especificidad, influencia del factor genético, la susceptibilidad de la especie frente al agente teratogénico, margen de dosis y variabilidad según la especie. (5).

7.3.1. MARGEN DE TERATOGENICIDAD

El margen de teratogenicidad resulta ser muy estrecho porque en los resultados se tiene que o bien se afectan pocos embriones o no se lesionan, lo que provee una baja frecuencia de casos como para obtener datos estadísticos significativos.

7.3.2. FALTA DE ESPECIFICIDAD

Uno de los aspectos más sorprendentes de la teratología es que diferentes fármacos pueden producir el mismo efecto estructural en los fetos y, por otra parte, un fármaco puede provocar numerosas anomalías en un solo feto. Se deduce de lo anterior que un organismo en desarrollo presenta una multitud de vías metabólicas posibles de ser alteradas por dos mecanismos bastante diferentes sobre los que se basa la especificidad hormonal. Ambos comprenden moléculas receptoras: en uno, las moléculas receptoras son intracelulares (se encuentran en el núcleo o en el citoplasma), en el otro, las moléculas receptoras se encuentran en la superficie de la membrana celular. Las hormonas esteroideas son miembros del primer grupo; las hormonas amínicas, peptídicas y protéicas son miembros del segundo grupo.

El estradiol es el ejemplo mejor estudiado del grupo de hormonas esteroideas, la hipótesis con la que actualmente se está trabajando es que la molécula de estradiol entra en la célula blanco por difusión, una vez dentro del citoplasma de esa célula, se combina con una molécula protéica específica (receptor) dando como resultado un complejo HORMONA - RECEPTOR, el cual se mueve ha -

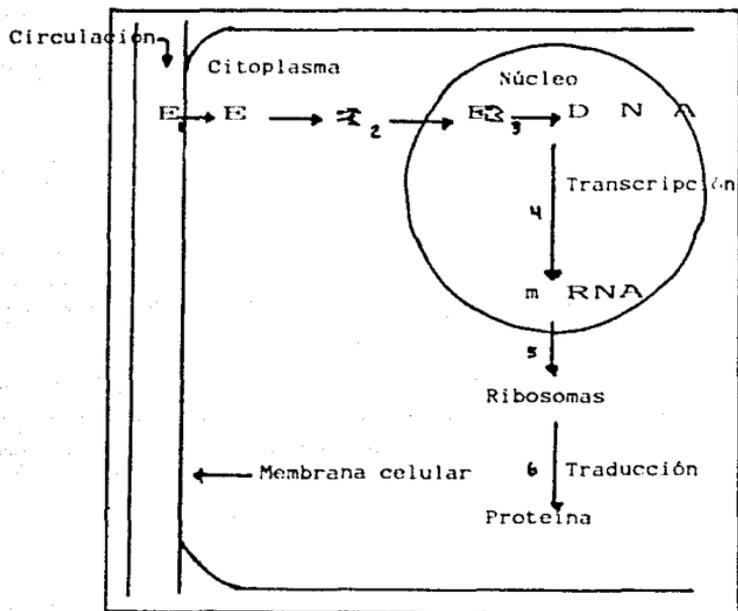
cia el núcleo donde se une a un cromosoma iniciando la transcripción del RNA que conduce a la síntesis proteica (ver fig. 16). Estos hallazgos explican porqué diferencias muy ligeras en la configuración entre moléculas esteroideas pueden correlacionarse con efectos tan drásticamente diferentes. (5), (79)

7.3.3. INFLUENCIA DEL FACTOR GENETICO

Las grandes diferencias que ocurren en el destino de muchos fármacos entre distintos individuos, obedece en gran medida a la influencia que ejercen los factores genéticos , ya que existe una estrecha relación entre los sistemas enzimáticos y los efectos de los fármacos. Estas respuestas discrepantes que se observan en los individuos frente a los fármacos es razonable suponer que la genética es responsable, partiendo de la situación de que los individuos son heterocigotos y que la variabilidad humana en la respuesta frente a las dosis convencionales de fármacos comunes es un fenómeno de la farmacogenética que ha sido citado como una manifestación importante cuando se administra un fármaco dado a un paciente con diferencias enzimáticas . A continuación ejemplificaremos algunos cuadros clínicos resultantes de la deficiencia enzimática:

La causa de Kernicterus (es un estado de hemólisis clínicamente significativo) en el neonato prematuro se relaciona con la inmadurez del hígado neonatal . Este órgano es deficiente en la enzima glucoroniltransferasa, y por ende, su esfuerzo por conjugar la bilirrubina es débil. La administración de análogos de la vitamina K exagera esta reacción .

FIG. 18 Mecanismo de acción de hormonas esteroides a nivel de receptor específico



Las etapas de este mecanismo son: 1) difusión de la hormona a través de la membrana celular, 2) fijación de la hormona a una proteína receptora del citoplasma y transferencia del complejo hormona _ receptor al núcleo, 3) fijación del complejo al DNA nuclear, 4) síntesis de RNA mensajero (mRNA), 5) transferencia de mRNA a ribosomas y 6) síntesis de proteínas en el citoplasma (de Ganong, 1984).

El "síndrome gris " de los neonatos se relacionaría - con un defecto en el metabolismo del cloranfenicol por - inmadurez de las enzimas microsomales hepáticas.

Los genes no atenúan ni incrementan la susceptibilidad del feto a la acción del teratógeno, pero sí pueden influir sobre algún órgano en particular del feto ya que algunos fármacos tienen efectos prolongados y como se tiene una inmadurez enzimática, se corre el riesgo de tener una acumulación del fármaco en algún órgano repercutiendo en su completo funcionamiento y desarrollo. (5), - (64).

7.3.4. LA SUSCEPTIBILIDAD DE LA ESPECIE FRENTE AL AGENTE TERATOGENICO

La susceptibilidad hacia los medicamentos varía en el transcurso de la gestación, provocando desordenes en la función de los órganos siendo estos producidos en el periodo de organogénesis (abarca desde la tercera semana hasta la décima semana aproximadamente). En general, los fármacos pueden afectar en cierto modo la diferenciación del blastocisto al principio del desarrollo embrionario.

El efecto teratogénico depende de el estado de organogénesis en que se encuentre el embrión en el momento del contacto con el teratógeno y del tiempo de acción de éste, Como se ilustra para el caso de la teratogénesis inducida por la rubeola en la que las anomalías cardíacas se tenían en un 33% de posibilidades de estas estaba entre la tercera semana a sexta semana de gestación y en -

un 15 % de la séptima a la décima semana.

Esta susceptibilidad aumenta en el feto caracterizada por una alta permeabilidad de las membranas fisiológicas esta permeabilidad puede así mismo ser responsable del paso a la circulación general de sustancias químicas. Como ejemplo tenemos a la barrera hematoencefálica que es franqueada más fácilmente por barbitúricos por la ausencia de mielinización de las fibras nerviosas favoreciendo una penetración de éstos en la sustancia blanca mas que en la gris. (1).(5)

7.3.5. MARGEN DE DOSIS

La teratogénesis se provoca con una dosis superior al umbral pero debajo de la dosis letal a la madre o al embrión antes de llevar adelante el desarrollo embrionario; este margen es estrecho, ya que por encima del cual es frecuente que se produzca la muerte del embrión y por debajo ninguna repercusión. (5)

7.3.6. VARIABILIDAD SEGUN LA ESPECIE

El efecto teratogéno que presentan las diferentes especies de animales de experimentación utilizadas en el estudio, pueden resultar con cierta discrepancia, porque hay fármacos que son teratogénos para una especie animal pero no para otras, incluso puede haber diferentes acciones en distintas cepas de una misma especie. Por ejemplo, se ha visto en ensayos que las ratas " Hooded " y " Sprague_Dawley " son resistentes a la Talidomida y sin embargo, son susceptibles a los agentes alquilantes. (1).(5)

**8.0. EFECTOS PRODUCIDOS POR LA EXPOSICION PRENATAL
DE ALGUNOS PRINCIPIOS ACTIVOS QUE CONFORMAN
LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES DE USO COMUN.**

Algunos de los anticonceptivos hormonales estudiados - no presentan efectos teratogénicos comprobados, entre - ellos tenemos al CAPROATO DE HIDROXIPROGESTERONA, princi - pio activo de un anticonceptivo que se encuentra en el - mercado con el nombre de DELALUTIN, presentado en solución oleosa de 125 mg/ml si se encuentra suspendido en aceite de sésamo y de 250 mg/ml en aceite de ricino para adminis - tra rse intramuscularmente una vez por semana. (24)

De las investigaciones realizadas por Hendrickx A. en - el laboratorio de Farmacología y Toxicología en R.F.A. - (1987), reporta : no se encuentra diferencia entre los - controles y los grupos tratados con respecto al peso y - medidas fetales. Esta investigación se realizó en Monos - macacos (Macaca mulatta y Macaca fascicularis), la do - sis administrada se realizó durante la organogénesis y - era equivalente a la dosis prescrita en el humano. (29)

El estrógeno sintético, DIETILESTILBESTROL, (DES) - forma el principio activo del tratamiento hormonal llama - do "de la mañana siguiente ", se conoce con el nombre co - mercial de DIENESTROL - NR; se encuentra en tabletas y - se prescribe dentro de las 24 a 72 horas después del co - ite, ingiriendo 0.5 mg 3 veces al día durante 5 días. (24)

Este estrógeno es centro de atención e investigación - por lo que el departamento de Obstetricia en la Universi - dad de Rochester Medical Center, New York. Henry C. etal - (1983) experimenta con ratas, determinando en este estu - dio los efectos observados en las ratas relacionandolos - con el DES; el cual lo administra en una dosis de 0.1 y -

1.0 y 10 μg , inyectando directamente al feto de 19 días de gestación, en las 6 a 7 semanas de la gestación, en las crías expuestas al DES, se observa una incidencia en la hendidura del falo, hipospadias, y la porción de la trompa uterina que se incurva cerca del ovario normalmente, en estos fetos expuestos al DES no se observa.

Por lo que se deduce que el DES puede actuar directamente sobre el feto sin requerirse mediación materna. (30)

Las alteraciones en el tejido reproductivo de las ratas, como se mencionó anteriormente fueron reportadas también por Melvin W. et al (1986) quien trabajó con ratas Sprague - Dawley utilizando DES. (43)

Otros datos que arroja el estudio realizado por Gilder sleeve R. en la Universidad del Estado Norte de California (1984), es que trabajando con los huevos de codorniz, a los cuales se les inyecta una dosis de 0.9-1.0 μg de DES, al practicarles la necropsia se observa que la bolsa cloacal no tiene un desarrollo completo, se tiene una hipertrofia en las gónadas y en las hembras se ve disminuido el poder de empollar e incubar. (21)

Ahora nuestra atención se pone en el 17- β -ESTRADIOL es un estrógeno natural, principal, y fisiológicamente activo, este constituye el principio activo de tabletas para uso anticonceptivo, conocidas con los nombres de ASUADIOL Y PROBYNON. (24)

El estudio referente a este principio activo lo realizó Henry C. et al (1983), para lo cual trabajó con ratas a las que les administró una dosis de 100 μg / g de peso de la rata, de estradiol, reportando malformaciones-

observadas como : Hipsopedias, daño en el sistema repro - ductor de las ratas (como un incompleto enrollamiento de los oviductos). Por lo que estableció que las malformaciones inducidas por el 17- β - ESTRADIOL son similares a las provocadas por el DES.

Otro principio activo constituyente de los anticonceptivos hormonales es el ACETATO DE NORETINDRONA, es una progestina, que se encuentra en el mercado con el nombre de PRIMOLUT-NR, con la forma farmacéutica de tabletas de 5 mg ingiriéndose una dosis diaria de 10 mg. (24)

De los estudios realizados para este principio activo se sabe que Pulkkinen M. en la Universidad de Turku, Turku en Finlandia (1953) realizó el estudio con dos grupos de mujeres (25 y 20 elementos respectivamente), el segundo es un grupo control. Para el primer grupo de 25 mujeres (de 6 a 9 semanas de embarazo) recibieron 20mg de acetato de noretindrona (NET-AC) y el segundo grupo recibió placebo. E indica que encuentra diferencias poco significativas entre el grupo tratado y el control y postula como una hipótesis que no hubo una gran afección porque en la placenta no se observan cambios en las exámenes macro y microscópicos, sin embargo, los resultados del estudio no soportan tanto la hipótesis, ya que la investigación tuvo un enfoque más directo al aspecto farmacocinético. (57)

Y para el año de 1987 Hendrick A. et al reporta el trabajo que realizó en mandriles con este principio activo y dice : Se observa tras la administración de NET-AC en mandriles, una embriotoxicidad que en algunos casos provocó la muerte fetal; además de una masculinización de

los genitales externos de los mandriles hembras. (28).

Otro estrógeno de origen sintético es el BENZOATO DE ESTRADIOL, se encuentra disponible en el mercado con los nombres de BENZOATO DE DIHIDROESTRONA - NR, PROGYNON B, Y BENZO-GYNESTRYL -NR; en presentación farmacéutica de inyectables de 1 ml de solución oleosa de 5 mg, aplicando - se intramuscularmente una dosis de 2.5 mg dos veces por - semana. (24)

En la Universidad de California el investigador Hendri cks A. (1986) realiza estudios sobre los efectos embri - tóxicos producidos por la combinación de Hormonas Este - roides (Benzoato de estradiol (EB), Progesterona, Ace - tate de noretindrona) administradas durante la preñez - en mandriles (*Papio cynocephalus*) y macacos (*Macaca - mulatta* y *Macaca fascicularis*) utilizando dosis de 0.1-- 25 X HDE y aplicandolas intramuscularmente.

Para realizar sus observaciones en los fetos les practica cesárea a los mandriles y macacos tratados y deter - mina que existe un retardo en el crecimiento de los fe - tos por lo que también hay una reducción del peso fetal, - de los fetos hembras se reporta daños en los genitales - externos que son masculinización de éstos, considerando - se así por manifestarse un alargamiento del músculo cli - torial, en dos casos se observa que la distancia ano - 3g nital se ve incrementada y la abertura vaginal se ve re - ducida. (28)

El ETINILESTRADIOL es un estrógeno de origen sintético-- derivado del fenantreno y constituyente de anticonceptivos hormonales conocidos con los nombres comerciales de QUI-LEA-NR, ESTINYL Y FEMINONE los cuales se presentan en tabletas de 0.025, 0.05 y 1 mg ingiriéndose 0.05 mg dos veces por día. (24)

En evaluaciones anteriores (1977, 1981, 1985) realizadas por Yasuda en el Departamento de Anatomía de la Universidad de Osaka, Japón con componentes estrogénicos-sintéticos reporta que al trabajar con ratas y administrarles EE a dosis de 0.02 e 0.2 mg/g peso, los fetos que se obtuvieron (del sacrificio de ratas de 19 días de preñez) presentaban una disgénesis gonadal tanto en hembras como en machos; y en fetos hembras se tenía además una hipertrofia del tejido per fuera del cuerpo lúteo. Ya se administra combinado con NET-AC es tóxico para la madre; esto se conoce porque el grupo tratado con esta combinación ocurrió dos muertes de la madre al final del período de tratamiento (Hendrickx'86).

Yasuda en 1981 realiza una evaluación del EE en la diferenciación de las células que se encuentran en los testículos, para ello experimentó con ratones y sus determinaciones las realizó con ayuda de preparaciones histológicas y reporta que la exposición de fetos macho al EE (de los 11 a 17 días de gestación) afecta a la formación de los tubulos seminíferos, la diferenciación de las células sustentaculares, éstas últimas tienen muchas funciones en el período fetal, juegan un papel importante en la formación de túbulos seminíferos, y en la producción de la Hormona Anti-Müllerian. (76)

Determinando la teratogenicidad de los anticonceptivos - de tipo oral usados en humanos que tienen como principio - activo al EE, reporta Nera'75 y Schardein'80 una relación - existente entre las malformaciones de infantes y la exposición hormonal materna, dichas anomalías múltiples se - han llamado el síndrome " VACTERL ", V= vertebral, A=anal - C= cardíacas, T= traqueales, E= esófago, R= renales y L= - miembro viril; confirmandose esta asociación de el VACTE - RL con la exposición de estrógenos y progestinas en el - primer trimestre del embarazo por investigadores como - Kaufman, Balci, Buffoni y Oakley. Este síndrome se ha - visto reportado en historias clínicas de pacientes expu - estas al alcohol, por datos estadísticos se tiene una - frecuencia de 1:3500 . (52)

El último principio activo que trataremos es el ACETA - TO DE MEDROXIPROGESTERONA, disponibles en la actualidad - con los nombres de DEPO-PROVERA Y PERLUTALE-DEPORT-NR - en presentaciones de tabletas e inyectables, ingiriendo - 10 mg una vez por día si es oral y aplicando intramuscu - larmente 150 mg cada tres meses si es inyectable. (24)

Son varios los investigadores que se suman a la cuenta de estudios realizados sobre este principio activo (Ta - rara R. et al;'83, Prabalapa B;'84, Yovich J;'87, Pard - thaisong T;'87). Los datos experimentales obtenidos por - Tarara R. et al; en el Instituto de Kenya, utilizando - como animales de experimentación a los mandriles (Papio - anubis), a los que les administró una dosis simple de - 150 mg de Depo-provera vía intramuscular, y observandose - a los fetos de 100 días de gestación reporta una femini - zación del macho y una masculinización de la hembra, ano - malías provocadas por este compuesto. Por lo que Tarara -

establece que la exposición prenatal a hormonas esteroi -
des exógenas (Depo-provera) causa efectos teratógenos -
en primates; y que a altas dosis (de 40 - 280 veces la -
HDE) el acetato de medroxiprogesterona es teratógeno en -
monos cuando se administra durante la organogénesis. (73)

Posteriormente un estudio realizado por Yovich J. en -
Australia (1987). se tubo como cuestión principal eva -
luar el potencial teratógeno tras la administración en el
primer trimestre del embarazo en mujeres atendidas en el
PIVET MEDICAL CENTRE, observandose una virilización de -
los genitales externos de las niñas cuyas madres ingirie -
ron acetato de medroxiprogesterona (ver fig. 19), se -
les encontraron además anomalías menores como hernia um -
bilical. (78).

Paralelamente Pardthaisong T. et al; en la Universi -
dad de Chiang Mai Tailandia (1987) encuentra evidencia -
en los niños de madres que ingirieron acetato de medroxi -
progesterona presentaban defectos en el miembro viril, -
así como anomalías cardiovasculares, viscerales y otras -
(ver fig. 20, 21 y 22) . (55)

FIG. 19 Anomalías de una niña de 3 meses de edad



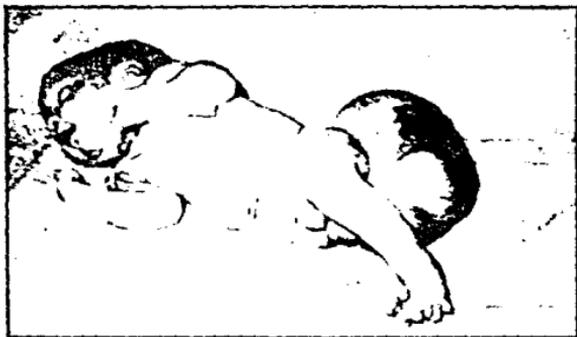
La madre de esta niña recibió una cantidad alta de acetato de medroxiprogesterona, se observa agrandamiento del clitoris (de Schardein, 1984).

FIG. 20 Ciclope con defectos viscerales



La madre de este infante fué tratada con acetato de Medroxiprogesterona, es un ciclope que presenta múltiples defectos cardíacos (de Schardein, 1984).

FIG. 21 Teratoma de un recién nacido



Se presenta un teratoma a nivel sacro, la madre fué tratada con acetato de medroxiprogesterona y gonadotropinas (de Schardein, 1984).

FIG. 22 Niña malformada de 6 semanas de edad



La madre consumió gran cantidad de anticonceptivos orales aún cuando ella sospechaba embarazo. Tiene paladar endido y extremidades parecidas a las que se da por la focomelia, que produce la Talidomida. (de Schardein, 1984).

9.0. DISCUSION

Los resultados acerca de los efectos teratogénicos provocados por la administración de anticonceptivos mencionados por los diversos investigadores, que se presentaron anteriormente, muestran el riesgo que presenta el feto si estos compuestos químicos alcanzan la circulación fetal.

Aunque estos estudios poseen un valor limitado por el hecho de que no se pueden predecir certeramente los efectos de una especie a otra, resultan de gran valor como antecedente para la observación de teratogenicidad de estos fármacos cuando la madre está expuesta a ellos en el primer trimestre del embarazo principalmente.

No todos los estudios han sido realizados en seres humanos, sin embargo la selección de los animales para los ensayos teratogénicos hasta aquí descritos, se basa en la similitud de su fisiología de la reproducción con la de los seres humanos, teniéndose así un panorama del riesgo y por tanto una aproximación con lo que sucedería en el humano si se expone a estos compuestos químicos durante el desarrollo del feto.

Como el embrión depende del organismo materno para su crecimiento y sustento, la placenta puede actuar en diversos momentos como una barrera más o menos eficiente en cuanto a la transferencia de un agente de la madre al embrión. Por lo que la presencia de este agente de la madre puede afectar directamente la función excretora o incluso la endócrina de la placenta, de manera que de ello se deriva un efecto perjudicial sobre el bienestar del feto. Sabiendo

que si un agente produce toxicidad en la madre, es de esperar que este efecto influya sobre el medio ambiente intrauterino del feto.

Como se observa en los resultados de estas investigaciones las manifestaciones teratogénicas en los distintos fetos (hendidura del falo, hipospadias, incompleto enrollamiento de los oviductos, masculinización y feminización de los órganos externos, hipertrófia del tejido por fuera del cuerpo lúteo, afecciones en la formación de túbulos seminíferos, además del síndrome de VACTERL) presentan diferencias entre especies en cuanto a la respuesta a una sustancia dada, por lo que cabe pensar que hay diferencias en la biotransformación del compuesto en dichas especies, y que el agente activo bien puede ser un metabolito del compuesto original.

Para poder afirmar categóricamente la teratogenicidad de estos fármacos en el ser humano, tendríamos que recurrir a otros estudios que complementen estas bases preliminares con que se cuentan, estos estudios contemplarían un aspecto farmacocinético del fármaco para conocer como "maneja" el cuerpo el fármaco, estudiando velocidades de absorción, metabolismo, eliminación, unión a proteínas, etc. y ayudándonos de la farmacogenética para determinar un parámetro apropiado para analizar las contribuciones relativas de la genética y efectos del medio ambiente, (como se sabe la actividad intrínseca de las enzimas se controla de acuerdo a factores genéticos, aunque puede ser alterada por factores como : trastornos hepáticos, factores dietéticos y la edad, principalmente), en las manifestaciones anómalas producidas por estos compuestos químicos.

Para evitar riesgos innecesarios sugerimos que se tomen en cuenta los siguientes puntos :

- 1.- Cuando se está en un tratamiento prolongado con anticonceptivos de tipo hormonal, es aconsejable, que al cabo de dos años, se suspenda el tratamiento y seguir otro método anticonceptivo, con el fin de dar tiempo al organismo a eliminar la mayor cantidad posible de éste y evitar así una acumulación del fármaco.
- 2.- En caso de menstruaciones ausentes por dos o más ciclos sucesivos, suspender el tratamiento y comprobar por medio de análisis clínicos si existe embarazo (esta posibilidad ha de considerarse también si existe una falta de menstruación)
- 3.- En el caso en el que se prescriba un anticonceptivo oral de dosis mas baja a la que se estaba tomando, es conveniente emplear al mismo tiempo, por lo menos durante dos meses un método anticonceptivo suplementario ya sea de tipo químico o mecánico para asegurar que no ocurra un embarazo.
- 4.- Evitar toda medicación innecesaria durante el embarazo y especialmente durante el primer trimestre.

Así fue como crecieron todos nosotros en popoñismo
"proyecto" de persona dentro del cuerpo de una mujer.



10.0. CONCLUSION

Por medio de las investigaciones establecidas por los autores: Hendrickx, Henry, Gildersleeve, Pardthaisong, Pulkien, Tarara, Yasuda, Yovich; en las que se muestran que el DES, 17 estradiol, NET_AC.EE, Deprovera inducen a diferentes efectos teratogénicos en la descendencia radicando esta diferencia en la dosis, el tiempo de exposición, la susceptibilidad del embrión y la fase de organogénesis en que se encuentre el feto en el momento de la exposición al compuesto químico.

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

- 1.- AIACHE, J.M., Biofarmacia. México D.F., Ed. El Manual moderno, 2a. edición, 1983.
- 2.- AUSTIN, C.R., Control artificial de la reproducción. México, Ed. La Prensa Médica, 2a. edición, Vol. 5, 1982.
- 3.- BALINSKY, A., Introducción a la Embriología. Barcelona, - Ed. Omega, 1a. edición, 1975
- 4.- BERN, A. and PLAPINGER, L., Cervicovaginal abnormalities - in BALB/C mice treated neonatally with sex hormones. - Teratology 30:267-274, 1984.
- 5.- BOWMAN, R., Textbook of Pharmacology. London, Ed. Blackwell Scientific Publications, 2a. edición, 1980.
- 6.- BRANHAM, S. and SHEEHAN, M., Postnatal uterine development in the rat: Estrogen and antiestrogen effect on luminal epithelium, Teratology 38:271-278, 1988.
- 7.- BRAZEAU, G., Modern drug delivery systems for contraception, Pharmacy International 3:69-74, 1985.
- 8.- CORNWALL, A. and BRADSHAW, S., The relationship between prenatal lethality of fetal weight and intrauterine position in rats exposed to Diethylstilbestrol, Zeranol-3,4,3',4'-tetrachloro biphenyl, or Cadmium, Teratology - 30:341-349, 1984.
- 9.- CRAIG, CH. y STILZEL, R., MÉXICO D.F., Ed. Interamericana - 2a. edición, 1985.
- 10.- CRIBB, A. and KOREN, S., Pursuing teratogenic causes of multiple congenital contractures, Clinical Toxicology- 26:3-4, 1988.
- 11.- DEBRA, F. y PAPPS, M., Extraplacental transfer of water in the sheep, J. of Physiology 46:2, 1988.
- 12.- Diccionario Enciclopédico de las Ciencias Médicas - Ed. Mc.Graw Hill, 4a. edición, Vol. 5, 1987.
- 13.- Diccionario Médico Labor, Ed. Labor, Tomo 3, 1987.

- 14.- DRILL, Farmacología Médica, México D.F., Ed. La Prensa - Médica Mexicana, 2a. edición, 1985.
- 15.- DIXON, G., Ethinylestradiol and conjugated estrogens as postcoital contraceptives, J.A.M.A. 244:1336-1339, 1980.
- 16.- Enciclopedia de las Ciencias Fisiológicas, Ed. Asuri S.A. - Tomo 2, 1987.
- 17.- FERENCZ, CH., Teratogenicity of progestational agents - Teratology 29:135-136, 1984.
- 18.- FUCHS, R. and PERREAULT, L., Expenditures for reproduction-related health care, J.A.M.A. 255:76-81, 1986.
- 19.- FRASER, H., New prospects for luteinizing hormone releasing hormone as a contraceptive and therapeutic agent - British Medical Journal 285:990-991, 1982.
- 20.- GARRIGA, M., El Misterio de la vida. España, Ed. Thebé - 1a. edición, 1974.
- 21.- GILDERSLEEVE, R. and CLIFFORD, L., Injection of Diethylstilbestrol on the first day of incubation affect morphology of sex glands and reproductive behavior of Japanese Quail Teratology 29:131, 1984.
- 22.- GODFREY, P., Teratogenicity of progestational agents - Teratology 29:101-109, 1985
- 23.- GOODMAN and GILMAN, Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Buenos Aires, Ed. Médica Panamericana, 7a. edición, 1986.
- 24.- Guía Profesional de los Medicamentos, Ed. El Manual - Moderno, 2a. edición, 1981.
- 25.- GANONG, W., Fisiología Médica. México, Ed. Manual Moderno, 9a. edición, 1984.
- 26.- GRIKES, D., Reversible contraception for the 1980s - J.A.M.A. 255:69-75, 1986.

- 27.- HARLA, S. and LEWIS, J., Chromosomal abnormalities in the Kaiser-permanente birth defects study, with special reference to contraceptive use around the time of conception, *Teratology* 31:361-367, 1985.
- 28.- HENDRICKX, A. and GUNZEL, P., Embriotoxicity of sex hormone combinations in nonhuman primates: Norethisterone acetate + Ethinylestradiol and Progesterone + Estradiol benzoate (*Macaca melatta*, *Macaca fascicularis*, and *Papio cynocephalus*), *Teratology* 35:119-127, 1987.
- 29.- HENDRICKX, A. and GUNZEL, P., Embriotoxicity of sex steroidal hormone in nonhuman primates: Hydroxiprogesterone caproate, Estradiol valerate, *Teratology* 35: 129-136, 1987.
- 30.- HENRY, C. and BAGGS, B., Direct fetal injections of Diethylstilbestrol and 17β estradiol: A method for investigating their teratogenicity, *Teratology* 29:297-304, 1984
- 31.- HOWARD, W., Mortality among young black women using contraceptives, *J.A.M.A.* 251:1044-1048, 1984.
- 32.- KESSLER, A. La investigación sobre dispositivos intrauterinos, *Salud Mundial* 8:18-19, 1980.
- 33.- KATZUNG, B. *Farmacología Básica y Clínica*. México, Ed. Manual Moderno, 2a. edición, 1986.
- 34.- LANGMAN, S. *Embriología Médica*, Argentina, Ed. Médica Panamericana, 5a. edición, 1984.
- 35.- LARA, R., Anticonceptivos orales y alteraciones metabólicas, *Ginec. y Obstet. de México* 54:212-214, 1986.
- 36.- LEVINE, L., *Biología Actual*. San Luis Tomé-Lenares--- Ed. The Mosby Co., 4a. edición, 1979.
- 37.- LINSKI, L., IUDS: An appropriated contraceptive for many women, *Popul. Rep.* 4:215-220, 1983.

- 38.- LITTEB,M., Compendio de Farmacología. Argentina,Ed. - El Ateneo,3a.edición,1984.
- 39.- LOCKIS,T. Fundamentos de Toxicología. Zaragoza España- Ed. Acribia,1a.edición,1988.
- 40.- LOPEZ, I., El Libro de la Vida Sexual. Barcelona,Ed.--- Danne,2a.edición,1973.
- 41.- LOPEZ,J. and TALAMANTES,P. , Effects of perinatal ex - posure to a synthetic estrogen and progestins on tumo- rigenesis in mice, Teratology 38:129-134,1988.
- 42.- MATHEWS,W., Atlas of Descriptive Embriology. New York- Ed. Mc. Graw Hillan Publishing Co.,2a.edición,1976.
- 43.- MELVIN,W., The relationship between prenatal lethali - ty or fetal weight and intrauterine position in rats - exposed to Diethylstilbestrol, Teratology 30:341-349,- 1984.
- 44.- MISHELL,D., Noncontraceptive health beneficet of oral contraceptives, Am.J.Obstet.Gynecol. 142:809-816,1982.
- 45.- MONN,J., La diffusion des médicaments dans l'organism- me, J.Pharmacology Clin. 1:7-17,1974.
- 46.- MOORE,L., Embriología Clínica. México,Ed. Interameri- cana,1a.edición,1975.
- 47.- MONT,R., The Biochemical Basic of Chemical Teratogene- sis. New York Amsterdam,Ed. Elsevier,1a.edición,1980.
- 48.- Mc.ANARKER,E., Adolescent pregnancy and its consequ- ces, J.A.M.A. 262:74-82,1989.
- 49.- MC. BRIDE,M.,and POLAND,B., Growth parameters in nor- mal fetuses, Teratology 29:185-191,1984.

- 50.- MC.CARY, J. Sexualidad Humana de Mc Cary. México, Ed. -
Manual Moderno, 4a. edición, 1989.
- 51.- NISHIMURA, M. y TANIMURA, M., Clinical aspects of the -
teratogenic drugs, *Teratology* 45:121-123, 1988.
- 52.- NORA, J. and NORA, H., Exogenous progestagen and estro -
gen implicated in birth defects, *J.A.M.A.* 240:837-84 -
1987.
- 53.- NORA, C., Teratogenicity of pregestational agents, *Te -
ratology* 29:145-149, 1984.
- 54.- ORME, K., The clinical pharmacology of oral contracep -
tive steroids, *Br.J.Clin.Pharmacol.* 14:31-42, 1983.
- 55.- PARDTHAISONG, R. and CHANDACHAM, A., Steroid contracep -
tive use and pregnancy outcome, *Teratology* 38:51-58, -
1982.
- 56.- PASSMORE, A., Tratado de Enseñanza Integrada a la Medi -
cina. Madrid-Lisboa, Ed. Científico-Médica, 2a. edición -
Vol.2, 1981.
- 57.- PULKKINEN, M. and LAAJOKI, V., Norethisterone acetate -
and Ethinylestradiol in early human pregnancy, *Terate -
logy* 29:241-249, 1984.
- 58.- PRAHALADA, S. and HENDRICKX, A., Embriotoxicity of a -
single dose of medroxyprogesterone acetate (MPA) and -
maternal serum MPA concentrations in cynomolgus mon -
key (*Macaca fascicularis*), *Teratology* 32:421-432, -
1985.
- 59.- PHILIP, M., The Lurking Sperm, *J.A.M.A.* 259:3142-3144, -
1966.

- 60.- RAHWAN, R., The Pharmacology of anoregens and anabolic-steroids, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* - 20:29-40, 1990.
- 61.- RAMSEY, M., Physiological Transport of Drugs, *Adv. Drugs Research* 4:72-100, 1964.
- 62.- ROTHMAN, J., Oral contraceptives and birth defects, - *N.Engl.J.Med.* 299:522-524, 1967
- 63.- ROYAL, C., Royal College of General Practitioners oral - contraception study: Oral contraceptive and gallbladder disease, *Lancet* 2:957-959, 1982.
- 64.- REMINGTON, L., *Farmacía*. Buenos Aires, Ed. Méica Panamericana, 17a. edición, 1987.
- 65.- SAAD, J. and RODWELL, E., Teratology of intravaginally - administration contraceptive jelly containing octo - xynel-9 in rats, *Teratology* 30:25-30, 1984.
- 66.- Significance of pharmacokinetic variables in reproductive and developmental toxicity, *Teratologica* 18:45-59, 1986.
- 67.- SCHARDEIN, J. *Drugs as Teratogens*, Ed. CRC Press.
- 68.- SCHARDEIN, L., Teratogenicity of pregestational agents *Teratology* 29:139-143, 1984.
- 69.- SCOTT, D., *Progress in Genetic Toxicology*. New York, Ed Elsevier Press, 1a. edición, Vol. 2, 1987.
- 70.- SHERMAN, E., Social policy considerations in reproduction, *J.A.M.A.* 255:62-68, 1986.
- 71.- SPADONI, M. *Peligro de los Medicamentos*, España, Ed. -- CEGSA, 1a. edición, 1976.

- 72.- SATDEL, B., Oral contraceptive in young women, *Lancet* 2:957-959, 1980.
- 73.- TARARA, R., The effects of medroxyprogesterone acetate (Depo-provera) on prenatal development in the baboon (Papio anubis): A preliminary study *Teratology* 30: 181-185, 1984.
- 74.- THITHAPANDHA, A., Characteristics of drugs that penetrated the preimplantation blastocyst, *Biochemical Pharmacology* 29:1663-1669, 1980.
- 75.- TRISTECH, T., First trimester transvaginal sonographic - diagnostic of fetal anomalies, *Xenobiotica* 19:45-51, - 1986.
- 76.- WILSON, J., Are female sex hormones teratogenic? , *AM. J. Obstet. Gynecol.* 141:587-590, 1981..
- 77.- YASUDA, T. and TANIMURA, T. , Ovarian follicular cell - hyperplasia in fetal mice treated transplacentally - with ethinylestadiol, *Teratology* 36:35-43, 1987.
- 78.- YASUDA, Y. and TANIMURA, T., Effect of ethinylestadiol on the differentiation of mouse fetal testis, *Teratology* 32:113-118, 1985
- 79.- YOVICH, L. and DRAPER, R., Medroxyprogesterone acetate - therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects, *Teratology* 38:135-144, 1986.
- 80.- Xurtia, H. *Biología. México, 24. Métrica Panamericana, - 4a. edición, 1990.*