

12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

ANOVULATORIOS ORALES  
Y SUS PRINCIPALES EFECTOS

TESIS BIBLIOGRAFICA  
QUE PARA OBTENER  
EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
PRESENTA  
EMA VALDES MUÑIZ

MEXICO, D. F.

1973

M-172554



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ANOVULATORIOS ORALES  
Y SUS PRINCIPALES EFECTOS**

## JURADO ASIGNADO :

PRESIDENTE ..... *MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y M.*  
VOCAL ..... *JUAN JOSE MANDOKI WEITZNER.*  
SECRETARIA ..... *ANA LUCIA VALERO IBARRA .*  
PRIMER SUPLENTE ... *MA. DEL CONSUELO RUBIO POO .*  
SEGUNDO SUPLENTE -- *MA. ELENA BUSTAMANTE C.*

SITIO EN DONDE SE DESARROLLO

EL TEMA : B I B L I O T E C A S .

ASESORA DEL TEMA : MA. DEL CONSUELO HIDALGO  
Y M O N D R A G O N .



## DEDICATORIAS :

*A* MIS PADRES, QUIENES CON SUS  
CONSEJOS Y LEALTAD LOGRARON  
LA SUBSTANCIA DE MI FORMACION.

*A* MIS HERMANOS  
ROSI, TOÑO Y ANGE L.

*A* MI SOBRINITO ANGEL.

## P R O L O G O

El Control de la Fertilidad por el uso de hormonas no es un conocimiento nuevo, ya que han sido conocidos los efectos de la progesterona y estrógenos hace más de 30 años.

Una laboriosa investigación sobre estudios clínicos y básicos para establecer nuevas sustancias sintéticas progestacionales activas por la vía oral, ocupó la atención de científicos, logrando en la década de los 50s el advenimiento de las primeras tabletas anovulatorias orales. El 1957 se introdujeron a la práctica clínica bajo una producción limitada y por experimentación de un grupo de investigadores de Estados Unidos de Norteamérica. A los 3 años de experimentación fueron aprobados por la F.D.A. y su uso fue extendido a toda la población estadounidense. Posteriormente en otros lugares del mundo también se llevaron a cabo investigaciones al respecto. Esto puede considerarse como uno de los avances más significativos de la Ciencia Moderna, contribuyendo México enormemente al desarrollo de dichos fármacos, ya que del 70-75% de las hormonas que se encuentran en el mercado ac---

tual, se han obtenido de la Dioscorea mexicana.

Esta tesis bibliográfica esta dividida en 3 partes fundamentales:

La primera parte se encuentra constituida por una reseña breve de los acontecimientos previos a la obtención de los anovulatorios orales.

La segunda parte esta dividida en 2 secciones: La primera sección esta integrada por las estructuras químicas, su clasificación y los perfiles endocrinos de cada una de ellas, así como de tablas que sirven como complemento, contribuyendo con ello a profundizar en sus características y en algunos casos, como un dato suplementario.

La segunda sección la componen la obtención del primer anovulador oral, los métodos de administración y las instrucciones generales para su uso.

La tercera parte se apoya básicamente en el estudio del - Capítulo II y se logra visualizar los factores que tienen importancia en la presentación de los efectos asociados cuando los anovulatorios orales son administrados en el organismo femenino, seguida de la clasificación de los efectos y concluyendo con su relación al fenómeno tromboembólico.

Cada parte ha sido preparada para constituir una Unidad.

En el Apéndice se incluye la lista de las Sociedades dedicadas a la investigación de la Fertilidad e Infertilidad, así como de una lista de preparados orales anovulatorios - más difundidos en el mundo y una Tabla de Tablas.

La Bibliografía consultada se encuentra anotada al final de cada capítulo y los Comentarios se incluyen en un glosario que define lo más esencial.

E.V.M.

## O B J E T O

La recopilación de referencias de los anovuladores orales y sus principales efectos de 1959 a 1969 y la investigación de 1961 a 1967 de su relación con el fenómeno tromboembólico que se presenta en la mujer que los usa.

## NOTA DE AGRADECIMIENTO:

AGRADEZCO LOS CONSEJOS Y AYUDA DE MIS MAESTROS: ANA LUCIA VALERO Y DEL DR. J. JOSE MANDOKI, ASI COMO AQUELLAS CRITICAS ESTIMULANTES DE COMPAÑEROS Y AMIGOS. Y LA ORIENTACION INVALUABLE DE LA MAESTRA CONSUELO HIDALGO, QUIEN APORTO MUCHO DE SI PARA LA ELABORACION Y DESARROLLO DE ESTA TESIS.

E.V.M.

## CONTENIDO :

	Pág.
TITULO DEL TRABAJO .....	I
JURADO .....	II
DEDICATORIAS .....	III
PROLOGO .....	IV
OBJETO .....	VI
NOTA DE AGRADECIMIENTO .....	VII
CAPITULOS .....	IX
COMENTARIOS .....	286
APENDICE .....	300

# C A P I T U L O S

P á g .

## I HISTORIA:

1	ANTICONCEPCION A TRAVES DEL TIEMPO.....	1
2	ACONTECIMIENTOS.....	7
3	... Y PRINCIPIA LA HISTORIA.....	16
	BIBLIOGRAFIA DEL CAPITULO.....	31

## II ASPECTO QUIMICO:

### *PARTE "A"*

1	ESTRUCTURAS.....	53
2	CLASIFICACION QUIMICA.....	65
3	PERFILES ENDOCRINOS.....	74

### *PARTE "B"*

4	EL PRIMER ANOVULATORIO ORAL.....	99
5	MÉTODOS DE ADMINISTRACION.....	105
6	INSTRUCCIONES PARA SU USO.....	110
	BIBLIOGRAFIA DEL CAPITULO.....	117

## III EFECTOS:

1	INTRODUCCION.....	143
2	CLASIFICACION.....	144
3	FENOMENO TROMBOEMBOLICO.....	147
	BIBLIOGRAFIA DEL CAPITULO.....	268

# I HISTORIA:

	pág:
<b>1</b> ANTICONCEPCION A TRAVES DEL TIEMPO.....	1
<b>2</b> ACO N T E C I M I E N T O S.....	7
<b>3</b> ..... Y PRINCIPIA LA HISTORIA .....	16
B I B L I O G R A F I A D E L C A P I T U L O.....	31



# 1 ANTICONCEPCION A TRAVES DEL TIEMPO:

(1,2,4 y 6) Desde la más remota antigüedad se ha tratado de encontrar métodos para regular la natalidad. La búsqueda de métodos eficaces surgió espontáneamente en casi todas las regiones del mundo y ha continuado sin cesar a través de los siglos.

( 5 ) Se tienen datos que nos indican la existencia de una técnica anticonceptiva en el Mundo Precristiano del Medite--rráneo. Los más antiguos documentos existentes pertenecen a Egipto. Cinco papiros diferentes, todos ubicados entre los años que van desde 900-1100 a.C., exponen preparaciones anti--ceptivas para ser aplicadas en la vulva. El papiro Kahun tiene tres fórmulas diferentes:

- 1.- Estiércol pulverizado de cocodrilo en mucílago fermentado.
- 2.- Miel y carbonato de sodio.
- 3.- Una substancia indescifrable que debía ser mezclada con mucílago.

Todas estas substancias debían ser esparcidas por la vulva.

En el papiro Ebers se dice que el embarazo puede prevenirse durante 2 o 3 años mediante una combinación de cabos de acacia, coloquintida y dátiles mezclados con miel, mezcla que debía aplicarse en el útero.

El papiro Ramsesum IV informa que para prevenir el embarazo debe aplicarse estiércol de cocodrilo en las fibras humedecidas en la entrada del útero.

En el papiro Berlín: Una receta dada en este papiro consiste en fumigar el útero con la semilla de un determinado cereal.

En el papiro Carlsberg se presentan fórmulas cuyo significado anticonceptivo es evidente.

Estas prescripciones que procuraban bloquear o matar el sémen, constituían los medios usados para intentar la anticoncepción. Los papiros son significativos porque ponen de manifiesto una cultura donde la anticoncepción era ya una materia de técnica médica. El deseo de prevenir el embarazo por medios artificiales aparecerá como rasgo aún más característico en la sociedad que conocieron los cristianos.

Los medios anticonceptivos conocidos por las diversas comunidades judías incluían, no solamente el "coitus interruptus", sino también la evacuación postcoitiva y las pociones esterilizantes. Probablemente la eficacia de estos métodos fue muy variada. El coitus interruptus era, sin duda, un medio seguro de anticoncepción en la medida en que la retirada se hiciera debidamente. La evacuación postcoitiva tenía, por su parte, posibilidades de éxito; las pociones son muy difíciles de evaluar.

#### Información Greco-Romana:

Apartándonos de los papiros considerados por casualidad y de las referencias esparcidas en la argumentación de los rabinos, ahora se verá a la anticoncepción como materia de interés científico:

Se cuenta con los libros de Aristóteles, "Historia de los animales" y la "Historia natural" de Plinio. Los libros de Aristóteles le proporcionaron reputación como observador biológico y desde el siglo IV a.C., hasta el siglo XVII de nuestra era, fue ampliamente estimado.

Además, se cuenta con: "La naturaleza de la mujer" y "Enfermedades de la mujer". Ambos son obras anónimas de la que se llama Escuela de Hipócrates, en la quinta centuria a.C. "De materia médica", de Dioscórides de Sicilia, es una colección de enfermedades farmacológicas desde las más antiguas - fuentes griegas (75 de nuestra era). "Ginecología" de Sorano de Efeso, data de 98-138. La Ginecología fue la fuente principal de información anticonceptiva para el Imperio, para los árabes y a través de estos para la Europa Medieval. La base fundamental de estas indicaciones anticonceptivas era el uso de hierbas muy variadas. Una segunda clase de anticonceptivos, familiar a los antiguos, fue el bloqueo de la entrada del esperma al útero, usando para ello toda clase de aceites, que eran untados.

Además de los métodos anteriores, se creía que existía un período estéril en la mujer, y se pensaba que era justamente después de la menstruación. Y finalmente apareció la existencia del uso de amuletos que poseían propiedades especiales.

De lo anterior se llega a varias conclusiones:

- 1.- La prevalencia de amuletos puede hacer pensar que ninguno de los métodos empleados era muy efectivo.
- 2.- Respecto a las pociones de los hebreos preparadas con raíces vegetales puede considerarse que tuvieran acción a través de un efecto sobre la glándula pituitaria.
- 3.- La omisión en los trabajos científicos de los autores Greco-romanos es el "coitus interruptus" poniendo de manifiesto que el esfuerzo principal para controlar la natalidad fue dirigido a la mujer.
- 4.- Queda la impresión, sin embargo, que el conocimiento de la variedad de técnicas habría sido prerrogativa de los

ricos, los más habrían debido limitar su información al dato verbal, a las costumbres y supersticiones populares.

(4) Los métodos primitivos descri<sup>tos</sup> limitaron la natalidad, pero fueron poco eficaces. En la búsqueda de mejores métodos se encontró que existían algunos días del ciclo menstrual en que la concepción es imposible, y de aquí surgió un nuevo método, el "ritmo". Este método no tiene siempre la eficacia deseada, ya que no todas las mujeres tienen ciclos menstruales regulares, y aún en las que los tienen, este método ha reportado fallas, pues en ocasiones existen "ovulaciones extras", los óvulos pueden durar más tiempo siendo viables y así, pueden ser fecundados en fechas consideradas como "seguras". Además, hay que tomar en cuenta que se pueden presentar casos de estado neurótico o mala relación conyugal porque se le quita espontaneidad al acto sexual para convertirlo en una rutina.

Otro método practicado fue el Condon, que primeramente consistía en una bolsa hecha con membranas de animales con que se forraban la vagina, para impedir el paso de los espermatozoides; pero fue hasta 1644 en que se introdujo la vulcanización del caucho en que se usaron muy frecuentemente los condones. Actualmente se fabrican con goma sintética.

Otro método, más o menos efectivo, es el uso de un Diafragma, especie de taza poco profunda hecha de caucho o goma sintética, diseñado para cubrir el cuello del útero e impedir el paso de los espermatozoides. Su tamaño varía entre 5 y 10 cm., dependiendo del tamaño de los órganos internos femeninos y está construido en torno a un anillo metálico, flexible que lo mantiene en la posición correcta, debiéndose insertar antes del acto sexual y quitarse 6 horas después.

Durante mucho tiempo se le consideró como un método infalible, pero nuevos estudios han demostrado que aún el día -- fragna mejor instalado puede desplazarse y dejar desprotegido al útero.

El "coitus interruptus" o "receso", muy usado durante un tiempo en Europa demostró ser poco eficaz.

Las "barreras químicas" que son anticonceptivos en forma de cremas y pomadas a base de sustancias químicas que actúan matando o inmovilizando a los espermatozoides por contacto, son menos populares y de efectividad poco comprobada. También existe el preparado que se envasa a presión de aerosol en latas, pero que todavía no presentan la eficacia que se busca.

La "ducha" como método anticonceptivo no ofrece gran seguridad, pues los espermatozoides depositados en el cuello del útero pueden penetrar en pocos minutos y así, aún cuando el agua de la ducha arrastre parte del semen, la fertilidad corre peligro.

La "esterilidad" por medidas quirúrgicas es un método muy eficaz y consiste en cortar las dos trompas de Falopio en la mujer y atar los túbulos por donde pasan los espermatozoides en el hombre. Este método posee menos voluntarios porque la esterilidad es definitiva, además de que se requiere de una intervención quirúrgica.

Los "dispositivos intrauterinos" constituyen uno de los métodos más nuevos para inhibir el embarazo y se presentan en diversas figuras: anillo, moño, espiral, doble "s"... se fabrican en formas y medidas variadas y de materiales diversos; la mayoría se fabrican de plásticos modernos resultando, además, de fácil aplicación. La mayoría de las mujeres -

que los usan los toleran, aunque algunas de ellas los expulsan automáticamente durante la menstruación, por lo que no ofrece una efectividad del 100%.

El aborto es un procedimiento legal en algunos países como Japón y Rusia, pero como se sabe, es de graves consecuencias.

El método que más se ha popularizado en el mundo entero es el de ingerir una tableta que contiene los ingredientes necesarios para evitar la concepción. Y de acuerdo con el tipo de hormona y concentraciones usadas pueden ser de tres tipos diferentes:

- a) Terapia simultánea o de tipo combinado.
- b) Terapia secuencial.
- c) Terapia continua con progestógeno, denominada también de "microdosis".

Este método por la vía oral, ha resultado mucho más sencillo que cualquiera de los métodos anteriores, y su efectividad depende en mayor grado para quienes lo llevan cuidadosamente y bajo condiciones de un especialista médico.

Otro método usado es el anticonceptivo "inyectado", que puede ser de efecto corto o prolongado.

(6) Horizontes promisorios en la terapia anticonceptiva se abren en el campo de la inmuno-reproducción, cuyos primeros experimentos se remontan a los estudios llevados a cabo por Ledsteiner y Metchnikoff a fines del siglo pasado sobre la antigenicidad de los órganos reproductores. Actualmente se trabaja intensamente en cuatro áreas de esta especialidad, todavía en terreno experimental:

- Inmunización activa del macho con esperma o extractos testiculares para detener la espermatogénesis.

- 2.- Inmunización activa de la hembra con esperma para protegerla del embarazo.
- 3.- Inmunización activa de la hembra con extractos de tejidos específicos del embarazo (cordón umbilical o membranas ovulares).
- 4.- Inmunización activa de la mujer o del varón para neutralizar las gonadotropinas hipofisiarias.

De estos estudios de inmuno-reproducción puede esperarse que pronto una vacuna pueda conferir esterilidad temporal para quienes lo deseen así, de lo que se deduce que será un método anticonceptivo eficaz.

(7) Actualmente no existe un método anticonceptivo eficaz 100% en todos los casos, por lo que el anticonceptivo ideal esta todavía bajo una rigurosa búsqueda de laboratorios y clínicas a través de las Naciones del Mundo entero.

## 2 ACONTECIMIENTOS:

### Prehistoria

#### (hasta 1900):

(8) 1849 Berthold: Realiza los primeros estudios endocrinológicos, utilizando pollos castrados.

(8) 1855 Addison: Se publican los estudios sobre la enfermedad de "Addison" (insuficiencia adrenal), llamada así por su descubridor.

(8) 1884 Brown-Séquard: Se publicaron sus famosos descubrimientos sobre la fisiología y patología experimen-

tal del sistema nervioso.

(9) Zschokke: Trabaja sobre la actividad del cuerpo lúteo en la vaca y observa que la ovulación es inhibida.

(10) 1890 : El término "esteroquímica" se emplea para describir todos aquellos aspectos de la química que tratan de las relaciones espaciales entre los átomos y las moléculas.

(11) 1893 Oliver-Schäfer: Aislan en forma impura la primera hormona: la adrenalina.

(12) 1897 J. Beard: Sugirió de que el cuerpo lúteo in-

(13) hibía el embarazo. Para esta época el funcionamiento ovárico se desconocía en parte.

(14) 1898 A. Prénant: Postuló que la presencia del cuerpo lúteo suprimía la ovulación.

(15) 1898 Zchokke-Beard: En sus animales hembras de experimentación llegaron a la conclusión de que la presencia del cuerpo lúteo inhibía la ovulación.

#### **P e r i o d o   C l á s i c o**

**( 1901 ■■■■■ 1932 ) :**

(8) 1905 Starling: Introdujo el término de "hormona": "Es una substancia producida fisiológicamente por algunas células del organismo que logran alcanzar las más remotas partes del cuerpo a través del torrente circulatorio y ejerce sus efectos sobre todo el organismo".

(16) 1911 L.Loeb: Demuestra plenamente la inhibición de la ovulación en sus animales de experimentación.



(13) 1912 Fellner: Estudió el efecto de extractos o-  
váricos inyectados a hembras vírgenes y observó crecimiento  
mamario y uterino.

(15) 1914 Pearl-Surface: realizaron experimentos so-  
bre la inhibición de la ovulación en la gallina cuando había  
la presencia del cuerpo lúteo.

(9) 1920 G.V. Smith: Observó que los extractos del -  
cuerpo lúteo suprimían la ovulación en la coneja.

(17) 1920 El papel de la pituitaria en el control del  
ciclo ovárico es descubierto.

(9) 1920 Parkes: Notó la dificultad de inducir la o-  
vulación en animales que poseían cuerpo lúteo activo en sus  
ovarios.

(18)(9)(14)1921 Haberland: Trasplantando ovarios de una ra-  
tas a otras, logró producir esterilidad temporal.

(19) 1922 Heidelberger-W.Jacobs: En el Instituto Rocke  
feller para la Investigación Médica, logran aislar y obtener  
la estrofantidina.

(20) 1923 Bumpus-Foulds: Esc.Med. Univ. Washington en  
St.Louis Mo. E.U.A., investigan las hormonas ováricas en los  
animales de experimentación.

(21) 1926 Ruzicka: Químico suizo de origen yugoeslavo  
estudió la química orgánica de los terpenos y la composición  
de los aceites esenciales.

(22) 1927 Parkes-Bellerby: Demostraron que la progeste-  
rona podía inhibir la ovulación.

(10) 1927 Diels-G&ake: Publican un artículo sobre la -  
producción de criseno a partir del colesterol mediante carbo-  
no paladiado caliente. Este descubrimiento revolucionó la es-  
tructura del colesterol.

- (10) 1927 Windaus-Heilbron: investigaron intensamente la química del ergosterol.
- (23) 1927 Zondek-Aschheim: Univ. Frauenklinik der Charité zu Berlin, estudian a las hormonas ováricas, su relación con el hipotálamo y sus efectos sobre los animales de experimentación.
- (24) 1928 Wieland de la escuela de Friburgo y Windaus (14) de la escuela alemana de Göttingen, obtienen el premio Nóbel por sus trabajos sobre la estructura del colesterol y de los ácidos biliares.
- (24) 1928 Corner-Allen: Demostraron que el cuerpo lúteo (14) contenía una hormona y así, el camino estuvo abierto para el aislamiento de la progesterona.
- (10) 1928 En relación a este período, deben recordarse los nombres de Borsche, Heilbron, Mauthner y Schenck.
- (15) 1929 Parkes-Smith: Realizaron numerosas investigaciones sobre la hormona del cuerpo lúteo y la inhibición de la ovulación.
- (21) 1929 Adolph Friedrich Butenandt: Lab.Univ. Aisló e identificó la hormona del folículo de Graafian.
- (25) 1929 Guy Frederick Marrian: Departamento de Fisiología y Bioquímica en la Univ. de Londres, realiza numerosas investigaciones sobre las obtenciones del estriol a partir de la orina de yeguas y de mujeres embarazadas.
- (26) 1930 Sindney-Thayer-Doisy: Lab.Biol.Quim. Esc. Med.Univ. St.Louis, St.Louis Mo. E.U.A, preparan e identifican la hormona ovárica folicular de la orina de las mujeres embarazadas.
- (27) 1930 Collip, profesor de Bioquímica, Univ.Mon--- (13) treal, aisla la progesterona y el estrógeno ovárico, estriol.

(28) 1931 Robert Latou Dickinson: Fue el primer científico abogado al control de la natalidad, siendo miembro activo del "Planned Parenthood Association of America" (Asociación de Planeación familiar de América). Publicó su libro: Control of Conception (Control de la concepción).

(17) 1932 Moore-Price: Describen el mecanismo de acción de la glándula pituitaria.

(10) 1932 Bernal: Encontró, por exámen con rayos X de varios cristales de esteroides, que las dimensiones de las células requerían de una molécula larga y eran difíciles de reconciliar con las fórmulas aceptadas.

(10) 1932 Eosenheim-King: National Institute for Medical Research (Instituto Nacional para la Investigación Médica), Londres. Sugirieron que de todo lo estudiado desde el año de 1900 sobre las fórmulas del hidrocarburo de Diels y los datos obtenidos de los rayos X por Bernal, podían representarse por una fórmula como las que usan actualmente. Se propuso en un principio una estructura con un anillo de 6 eslabones, pero pronto la modificaron por la que se conoce actualmente (con un anillo pentagonal).

#### **Periodo Moderno Inicial**

**( 1933 ~~1934~~ 1940 ) :**

Este período se distingue por el desarrollo de la cromatografía en columna y las posiciones de las sustancias quedaron determinadas en la mayoría de los compuestos.

(17) 1933 Hartman: Hizo aparente la posibilidad de inhibir

la ovulación y sugirió que la "amniotina" (una preparación de estrógeno de fluido amniótico del ovario) podría ser usado como un anticonceptivo.

(29) 1933 Boleslaw Skarzynski: Instituto Médico-Químico, Univ. Jagellonian, Cracow. Aisla el estriol del sauce americano.

(30) 1933 George W. Corner: Aisló la progesterona como ( 2 ) una sustancia activa del cuerpo lúteo.

(15) 1934 Willard-Glotta: Univ. Columbia, Nueva York. Estudian al ganzo como una fuente de obtención de progesterona.

(21) 1934 Leopoldo Ruzicka: Colaboró en la síntesis de - las hormonas sexuales masculinas, androsterona y testosterona.

(31) 1934 Jacobs-Elderfield: Estudian la estructura de - los aglucones cardíacos y logran determinar la estructura de la estrofantidina en el Instituto Rockefeller para la Investigación médica en Nueva York, E.U.A.

(32) 1934 Collip-Brown-Thomson: Univ. Mc Gill, Montreal Canadá. Estudian la naturaleza química del estriol.

(33) 1935 Windaus-Noller-Simpson-Jacobs-Tsche-Hagedon: Proponen una estructura para la cadena lateral de la sarsapogenina, única porción de la molécula aún en duda.

(34) 1935 Robert C. Elderfield: Instituto Rockefeller para la Investigación Médica, Nueva York. Realiza numerosas investigaciones sobre la química de los glicósidos cardíacos. ( estrofantidina ).

(35) 1935 David Dingemans-Freud Laquer: Sintetizan la - testosterona.

(36) 1935 Eutenandt-Hanisch: Logra establecer la estructura de la testosterona.

(37) 1935 Saul Louis Cohen-Guy Frederic Marrian: Depto. -

Bioquímica, Univ. Toronto, Canadá. Aislan el estriol de la orina de mujeres embarazadas.

(33) 1935 Fieser: Concluye que la estructura del ácido anhidrosapogenico es sólida y la única formulación de la cadena lateral de las sapogeninas consistente con ésta estructura es la propuesta por Tschesche-Hagedorn-col.

(38) 1936 Mac Corquodale-Thayer-Doisy: Por medio de extracciones obtuvieron 25 mg de 17-beta-estradiol, de la orina de yeguas en el Lab. Biol.-Quim., Esc. Med. Univ. St. - Luis Mo., E.U.A.

(39) 1936 Seyle-Brown-Collip: Logran demostrar la acción de la progesterona sobre la inhibición de la ovulación en la rata hembra.

(40) 1936 Browne-Collip: Demostraron que dosis diarias inyectadas de progesterona, inhibían la ovulación en la rata.

(10) 1936 El nombre de "esteroides" fue introducido para reunir a todos los compuestos que poseen un esqueleto del tipo de los esteroides.

(41) 1936 Tschesche: Realiza numerosos estudios de investigación sobre la estrofantina.

(42) 1937 Maxepear-Weinsteing-Friedman: Observaron la eficacia de la progesterona como un potente inhibidor de la ovulación en la coneja.

(43) 1937 Kurzrok: Estableció que el tratamiento de la dismenorrea con estrógenos era acompañada por una inhibición de la ovulación. De aquí, años más tarde nacería la idea del método secuencial.

(44) 1937 Ruzicka-Hoffmann: Sintetizaron la etiniltosterona (etisterona), descubriéndose que por la vía oral era un progestógeno débil. Además, elaboraron la estereoquímica fundamental, aclarándose que era una molécula relativamente

plana, con todas las uniones angulares "trans".

(45) 1937 Butenandt: Realizó la obtención de beta-estradiol en la orina de yeguas.

(46) 1937 G.M. Cooper: En el Estado de Carolina del Norte E.U.A., indica que se ha prestado servicio de Control de la Fertilidad como parte del programa de la Salud del niño y de la madre.

(47) 1937 Mamoli Vercellone: Prepara la testosterona a partir de otros esteroides. El intermediario, dehidroandrostano, es transformado a testosterona por medio de un proceso microbiológico.

(48) 1938 Inhoffen-hohlweg-Serini: Preparan el etinil estradiol a partir de la estrona.

(49) 1938 Hilderbrand-Schwenk: Patentan el método de obtención del estradiol para Schering Corp. ( E.U.A. ) Pat.No 2 096 744.

(9-13-22-43-48) 1938 Parkes-Lodds-Noble: Estudian la potencia del etinil estradiol y el etilbestrol como inhibidores de el embarazo en la rata y coneja.

(9-13) 1938 Hans Inhoffen: Preparó la etisterona y encontró que ésta tenía efecto débil como agente progestacional cuando se suministraba por la vía oral. La síntesis fue por medio de la adición de acetileno al dehidroepiandrosterona seguida de una oxidación de Oppenauer.

(10) 1938 Reichstein, Kendall-Wintersteiner: Elucidaron las estructuras de las hormonas de la corteza suprarrenal y de muchos compuestos inactivos relacionados con ellos, saponinas y aglicones cardiotónicos.

(50) 1939 Russell-Rohrman: Esc. Fis.Quim. Univ. Pensilvania, E.U.A. Publican el primer estudio sobre sapogeninas y sarsasapogeninas, usando el método de "Legradación de Mar-

ker" vía hidrólisis de oxidación controlada hasta llegar a la ansiada progesterona.

(8) 1939 Courrier-Jost: Reportaron que la etisterona podía substituir a la progesterona, pero sus efectos por la vía oral resultaron poco potentes.

(51) 1939 Astwood-Fevod: demostraron la inhibición de la ovulación de la rata hembra durante la administración inyectada de progesterona.

(10) 1939 Bachmann: Sintetiza la equilenina.

(8) 1939 Robson: Descubre que la progesterona no era la única substancia que poseía propiedades progestacionales, introduciendo la desoxicorticosterona.

(21) 1939 Butenandt-Ruzicka: Obtienen el Premio Nóbel de Química por la producción comercial de la cortisona.

(8) 1940 Leathem-Crafts: Indicaron que la progesterona no es la única substancia con propiedades progestogénicas.

(52) 1940 Sturgis-Albrighy: Reportaron que el uso de estrógenos administrados en forma cíclica corregían los síntomas de la dismenorrea funcional, la cual, se pensaba solo ocurría en ciclos ovulatorios.

(17-33) 1940 Russell E. Marker: Pudo obtener grandes cantidades de esteroides a partir de plantas, con lo que rápidamente surgió el descubrimiento de un sin número de nuevos esteroides..

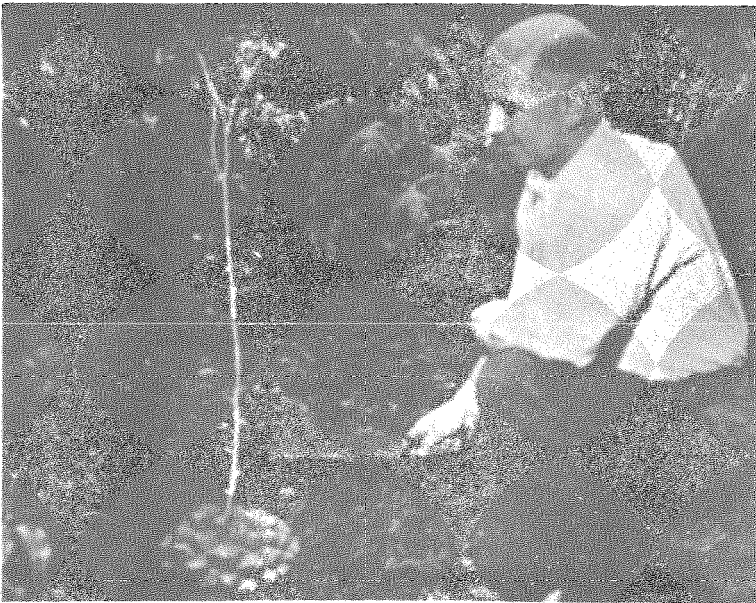
(53) 1940 Pjiffner-North: Lab. Invest. Parke Davis & Co., E.U.A. Aislaron de las glándulas adrenales la 17-alfa-hidroxiprogestero-  
na.

(33) 1940 Tsumoto: Aisló diosgenina de una dioscorea japonesa. De esta obtención, Marker vislumbró la posibilidad de obtener " todas " las hormonas esteroidales del Reino Vegetal.

# 3

## ..... Y PRINCIPIA LA HISTORIA:

" La tableta anovulatoria no existiera sino fuera por una planta silvestre aparentemente inútil llamada: "cabeza de negro" abundante en el sureste de nuestro país "



Russell E. Marker con un espécimen de "cabeza de negro". (Foto Juan Cuzmán)

(33) Russell E. Marker: Trabajando sobre las raíces de la planta " cabeza de negro " encontró fuentes para la producción de hormonas esteroidales en grandes cantidades a precios más económicos, desarrollando procesos de obtención.

### Antecedentes:

Descendiente de una familia de origen alemán, emigrada a Estados Unidos en la segunda mitad del siglo XVIII, nació -



- en Hagerstown, Maryland, el 12 de marzo de 1902.
- 1919 Termina educación primaria.
  - 1923 Licenciatura en Química.
  - 1924 Maestría en Ciencias ( Físicoquímica ).
  - 1925 Becado en Química Orgánica.  
Contrae matrimonio con Mildred Collins.
  - 1926 Trabaja en Ethyl Gasoline Corp.
  - 1927 Pasa a ser investigador sobre Química Orgánica en Rohm & Haas, en Filadelfia.
  - 1928 Estudia lo relacionado a los esteroides.
  - 1935 Desarrolla proyectos sobre los esteroides, trabajando para Parke Davis & Co., y para entonces, profesor de Química en Estados Unidos de Norte América.

(17) . . . . . Y la Historia comienza con Marker y su porfiada búsqueda de nuevas fuentes de una sustancia: " La progesterona". Por esta época era una de las sustancias más raras y caras, vendiéndose a 2.5 millones de pesos/ Kg. Había mucha demanda para el tratamiento de mujeres a quienes sus médicos diagnosticaban como "abortadoras habituales" debido a que su cuerpo no proporcionaba suficiente progesterona, estas pacientes invariablemente perdían a sus bebés en los primeros meses del embarazo. Se había comprobado que con inyecciones de progesterona ( obtenida de animales ) podía conseguirse una mejoría, hasta una mujer que siempre había abortado podía, si se le trataba con progesterona, llegar a dar a luz normalmente. Pero el costo era prohibitivo, pues se necesitaban toneladas de materia cerebral y médula de animales o la grasa lanar además de un proceso muy caro para producir poquitísima progesterona.

Larker decidió buscar por otra parte, en el Reino Vegetal en vez de hacerlo en el Reino Animal. Sabía que en las raíz--

ces de ciertas plantas de la familia de las Liliáceas (33) había una sustancia algo parecida a la que se encontraba en el cerebro de los animales y en la grasa lanar. Al parecido era básico, pero las diferencias eran enormes, que ningún otro químico había intentado jamás transformar aquella sustancia vegetal en progesterona.

Marker, por medio de una serie de reacciones, aisló y de sintegró la molécula vegetal extrayendo finalmente, proes-terona del Reino Vegetal. A partir de la planta "Yucca", se aisló la esmilagenina y a partir de ahí se puede obtener progesterona. Esta planta, perteneciente a la familia de las Liliáceas, fue encontrada en Carolina del Norte, E.U.A. Pero las plantas de esta familia son escasas, crecen sobre todo en climas cálidos. Marker-col. recorrieron las regiones desérticas del suroeste de E.U.A. y el Norte de México. Los laboratorios de su Universidad se llenaron de más de 400 clases diferentes de plantas, poco conocidas y que con sus raíces llegaron a pesar casi 50 000 Kg.

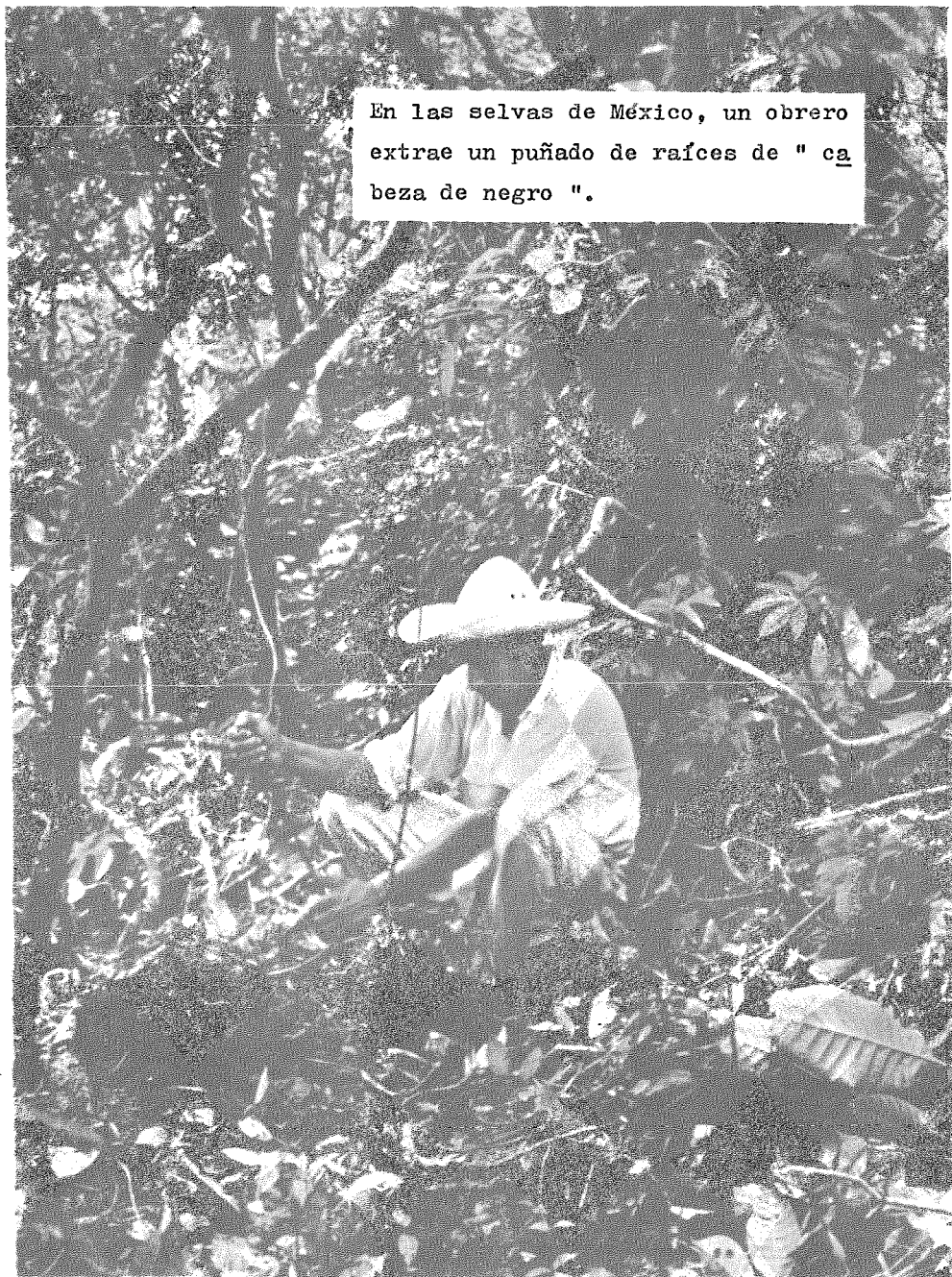
Entre este importante acopio Marker y sus colaboradores comenzaron un escrutinio sistemático, analizando cuidadosamente cada una de las plantas.

(54) estudiando las raíces de una planta conocida como "Raíz de Beth", que había sido usada en la elaboración de un tónico conocido como "Lydia Pinkham's Compound" empleado en la Unión Americana para reducir los trastornos menstruales, Marker y col. aislaron de dichas raíces, una sapogenina idéntica a la obtenida de la "dioscorea japonesa" pero ésta tenía un doble enlace en el núcleo y había sido llamada "diosgenina" por su descubridor. Por medio de unas reacciones, transposición de Beckman, la diosgenina puede convertirse en androsterona, que es útil para la preparación de testosterona



PRIMERA PLANTA INSTALADA EN LA CIUDAD DE MEXICO PARA  
OBTENCION DE PROGESTERONA A PARTIR DE LA PLANTA  
« C A B E Z A D E N E G R O »

En las selvas de México, un obrero  
extrae un puñado de raíces de "ca  
beza de negro".



y otros andrógénos relacionados.

El resto de las plantas resultaron inútiles, no contenían ni vestigios de las substancias buscadas. Marker viaja al -- sur de México y al fin, en las raíces de la planta de " cabeza de negro ", una enredadera con hojas en forma de cora-- zón y flores pequeñas de colores vivos, que crece en abundan-- cia en las montañas más despobladas, encontró lo que buscaba. Bajo condiciones precarias continuó con su búsqueda y extrae de las raíces de dicha planta, la progesterona por síntesis química, en cantidades jamás vistas hasta entonces.

Se funda por entonces, Syntex Corp. de México.

Actualmente, la fabricación de progesterona y otras hormo-- nas es una gran industria en México.

En 1949 Marker se retira de la vida profesional.

En 1969 La Sociedad Química de México, le otorga un pre-- mio, mostrándole así, su aprecio por la labor que había desa-- rrollado.

(8) 1941 Zuckermann: Indicó que además de la progesterona existen otras substancias con propiedades progestacionales.

(55) 1941 Train-col.: Reportaron que la planta " Lithos-- permum ruderale que crece abundantemente en el desierto de -- Montana (E.U.A.) podría ser útil como agente antifétil, ya que en las Indias Shoshones había demostrado dichas propie-- dades.

(56) 1941 Marker-Turner-Ulshafer-Wagner-Crooks-Wittle-Eme-- rson-Wittbecker: Esc. de Fisicoquímica, Colegio del Estado de Pensilvania, E.U.A. Estudian a las sapogeninas y sus relacio-- nes con: Productos de oxidación a partir de tigogenina.

Relación entre el colesterol y la diosgenina.

Configuración de la isosarsasapogenina.

## Estructura de la pseudosapogenina.

### Pregnanotricles a partir de pseudosapogeninas.

- (57) 1941 Hans Inhoffen-Zühlendorff: Obtienen el beta-estradiol y Koester Logeman: Realiza una síntesis de esta sustancia para Schering Corp.
- (53) 1941 Pfiffner-North: Lab. Invest. Parke Davis & Co., Detroit, E.U.A. Estudian a la 17-hidroxiprogesterona y logran aislarla de las glándulas adrenales.
- (33) 1941 Marker: En los estados de Veracruz y Puebla (México) sintetiza progesterona de los rizomas de "cabeza de negro" ( Dioscorea macrostachya ). Posteriormente, de la Dioscorea Composita, que los indígenas llamaban "barbasco", obtiene 5 veces más diosgenina que la de cabeza de negro.
- (56) 1941 Marker-Turner: Encontraron que las sapogeninas esteroidales tienen el mismo núcleo fundamental que el colesterol. Por medio de una serie de reacciones la diosgenina se convierte en colesterol y delta-colestano ( y éste a su vez puede ser reducido catalíticamente con hidrógeno a colestano.
- (33) 1941,1943 Marker: Como resultado de sus estudios fueron descubiertas muchas saponinas cuya estructura estereoquímica fue esclarecida. Además, se aislaron e identificaron dos esteroides que aparentemente son progenitores de las sapogeninas.
- (58) 1943 Lyon: Confirmó los hallazgos de Sturgis-Albriigt (1940) utilizando un estrógeno activo por vía oral, el etinil estradiol ( a dosis de 0.05 mg).
- (17) 1943 Marker: Sintetiza grandes cantidades de progesterona a partir de diversas plantas de la República Mexicana, en especial a partir del barbasco y con esto abre el establecimiento de la Industria de los esteroides en México.

- (59) 1943 Stain: Sintetiza grandes cantidades de progesterona a partir de otros esteroides ( de aquí salen varias patentes ).
- (60) 1944 Allen-Shreintein: Univ. Washington, St. Louis - Mo. y Univ. de Pensilvania, E.U.A.) A partir de estrofantidina logran obtener 10-norprogesterona, encontrándose que ésta poseía mucha más actividad que la progesterona misma.
- (61) 1944 Shreintein: Consideró la posibilidad de que la progesterona fuera una mezcla estereoquímica y que uno de sus componentes tuviera una actividad progestacional elevada. Esto fue demostrado y la 19-norprogesterona original resultó ser un isómero artificial con un hidrógeno en C<sub>14</sub>-beta y la cadena lateral 17 en posición alfa, por lo que el complicado método de obtención de la 19-norprogesterona a partir de la estrofantidina no era un método adecuado para la preparación de derivados químicos.
- (62) 1944 Inhoffen: Había identificado el beta-estradiol y ahora lo patenta para Schering Corp.
- (63) 1945 Fuller-Albright: Publican un artículo titulado " Birth control by hormonal therapy" ( Control natal por medio de terapia hormonal ) en el que introducen el concepto de que se podían producir ciclos anovulatorios con el uso de estrógenos seguidos de progesterona.
- (55) 1946 Brasher-Zahl: Reportaron sus experiencias sobre el uso antifétil de la Lithospermum ruderale ( propiedades androgénicas y estrogénicas sobre el mono de experimentación ) dicha planta herbácea se supone que inactiva algunas funciones de la hipófisis.
- (63) 1946 Birch: Lab. Lyson Ferrins, Univ. Oxford: Estudia el proceso de algunas reacciones químicas en las que interviene una reducción con sodio y alcohol en amoniaco lí-

quido. Dicha reducción lleva su nombre.

(64) 1947 Goldzieher-Hamblen: Indicaron que a las dosis usuales terapéuticas de sulfato de estrona y estilbestrol, se suprimía la ovulación durante uno o dos ciclos pero sucesivamente se presentaba la ovulación espontáneamente, lo que hacía poco efectivo el método.

(65) 1947 Huffman-Lott: Lepto. Bioquímica, Colegio Médico Southwestern, Dallas, Texas, E.U.A. Establecen la estructura del estriol y otros esteroides similares.

(66) 1947 Huffman: Proporciona una síntesis parcial para la obtención de estriol.

(67) 1949 Huffman-Lott: Proporcionan la síntesis total de el estriol.

(1) 1949 Birch-Mukkerji: Sintetizan 19-noresteroides a partir de beta-estradiol, haciendo uso de una reacción de reducción de Birch.

(43) 1949 Greenblatt: Comienza el tratamiento de la dismenorrea membranosa por supresión de la ovulación con estrógenos durante meses. Se usó por la vía oral el sulfato de estrona, que fue administrado continuamente con dosis pequeñas de etisterona durante 5 días de cada mes para producir el sangrado menstrual.

(7) 1950 Pincus: Fundación Worcester para la Investigación biológica, Massachusetts, Michigan, E.U.A. Estudiaba la relación de las hormonas y el cáncer, enfermedades mentales y desórdenes sexuales y nunca había pensado estudiar el control de la fertilidad sino hasta este año. Sus primeros intentos estuvieron encaminados a un método fisiológico que apuntara al centro mismo del proceso reproductivo y pensó: " si no hubiera un óvulo maduro listo para ser fecundado, - la fecundación no podría tener lugar..." y ahí justo, el Dr. Pincus dió con la idea fundamental.



- (7) 1950 Rock: Profesor de Ginecología de la Univ. Harvard y Dir. Clínica para la Fertilidad. Pensó que grandes cantidades de progesterona producirían una especie de pseudoembarazo y comenzó a desarrollar sus ideas en la experimentación clínica.
- (10) 1950 Zaffaroni: Utiliza la cromatografía en papel para el estudio de los esteroides.
- (1) 1950 Colton-Klimstra: Div. Invest. científica de G.D. Searle & Co. Chicago, Illinois, E.U.A. Presentan en detalle los aspectos químicos relacionados con la preparación del noretinodrel y noretisterona, así como otros esteroides.
- (68) 1950 Birch: Sintetiza la 19-noretisterona y el mestranol.
- (69) 1951 Djerassi-Rosenkranz-Iriarte-Romo-Berlín: Lab. Invest. de Syntex, S.A. México, D.F. Realizan una serie de investigaciones sobre las reacciones esteroidales para la obtención de progestágenos.
- (70) 1951 Romo-Romero-Djerassi-Rosenkranz: Inst. Quím. de U.N.A.M. y Syntex, S.A. de México, D.F. Estudian la reacción de las cetonas esteroidales alfa-beta-insaturadas con el éter bencilmercaptantioenol y la formación de una adición 1,4.
- (71) 1951 Miramontes-Rosenkranz-Djerassi: Estudian fuentes variadas para la obtención de la 19-norprogesterona.
- (72) 1951 Birch: Reporta que la 19-nortestosterona posee aproximadamente un 20% de actividad androgénica en comparación con la testosterona.
- (73) 1952 Pearlman-Cerceo: Depto. Bioquímica., Colegio Médico Jefferson, Filadelfia, E.U.A. Logran aislar a la progesterona de la placenta humana.
- (74) 1952 Turner-Hertz: Observan la elevadísima actividad progestacional de la 19-norprogesterona ( de 4-8 veces más

grande que la progesterona ).

- (1) 1952 Colton: Sintetiza el noretinodrel.
- (75) 1953 Herslberg-col.: Reportan a la 19-nortestosterona como un potente agente anabólico.
- (76) 1953 Djerassi-col.: Preparan la 17-metil-19 nortestosterona. Potente sustancia androgénica.
- (77) 1953 Djerassi-col.: Estudian a la 19-norprogesterona y comunican que es una sustancia progestacional potente.
- (78) 1953 Julian-col.: Preparan la 17-alfa-hidroxiprogesterona pasando a propiedad de Glidden & Co.
- (23) 1953 Pincus-Chang: Realizan numerosos experimentos - sobre la inhibición de la ovulación en conejas, a las que se les administraron diferentes agentes progestacionales.
- (79) 1954 Djerassi-col.: Syntex, S.A. México, L.F. Introducen el grupo de los 19-noresteroides.
- (22) 1954 Slechta, Pincus-Chang: Estudian la inhibición - de la ovulación en la rata.
- (60) 1954 Stafford-col.: Confirman las observaciones de - Herslberg (1953).
- (81) 1954 El mestranol es patentado por G.D. Searle & Co. ( Había sido preparado por Colton-col.). Clasificada como - una sustancia estrogénica.
- (53-76) 1954 Djerassi-Miramontes-Rosenkranz-Sondheimer: Lab. Invest. Syntex, S.A. Obtienen noretisterona y 19-nor-17 alfa-metil-testosterona por medio de una serie de reacciones a partir de la 19-nortestosterona.
- (82) 1954 Colton-col.: Preparan el noretinodrel y este - pasa a propiedad de G.D. Searle & Co.
- (83) 1954 Leeds-Fukushima-Gallagher: Instituto Invest. - del Cáncer SloanKettering. Proporcionan una síntesis nueva para la obtención del estriol y otros esteroides de estructuras similares.

- (79) 1954 Introducción de la 17-alfa-hidroxiprogesterona.
- (84) 1955 Colton-col.: Sintetizan la noretandrolona. Pasa a propiedad de G.D. Searle & Co.
- (85) 1955 Con las nuevas sustancias químicas que se experimentaron se descubrió, que su costo era mucho más bajo que la progesterona y además, con el gran descubrimiento de que la mayoría de ellos eran mucho más potentes que ésta.
- (86) 1955 Pincus: Reportó ante la " 5ta. Conferencia Internacional de Planeación Familiar" efectuada en Tokyo, Japón el uso de progestágenos eficaces como anovulatorios orales.
- (13) 1956 Syntex Corp. de México: Patenta la noretisterona. Preparada por Carl Djerassi-col.
- (87) 1956 Nelson: Estudia los puntos vulnerables de los fenómenos de la reproducción en el varón y en la mujer.
- (88) 1956 Djerassi-Saunders-Drill: Estudian algunas propiedades biológicas de los derivados 17-etinil y 17-alcohol de la 17-hidroxiestrenonas.
- (77) 1956 Colton: Confirma una vez más, los datos sobre la 19-nor testosterona experimentada anteriormente. Introduciendo un grupo de derivados de dicho compuesto.
- (86) 1956 Saunders-Drill: Estudian las propiedades androgénicas de la 19-nortestosterona y sus derivados.
- (89) 1956 Lyster-Lund-Stafford-Herr-Hogy-Levin: Preparan algunos compuestos 11-oxigenados derivados de la 17-metiltestosterona, que presentan actividad, tanto anabólica como androgénica, siendo el 17-metil-9-alfa,flúor-11-oxotestosterona, el compuesto más activo.
- (90) 1956 Pincus-García: Hospital de la Mujer y Centro de experimentación para la Investigación Biológica, Shresbury, Massachusetts, E.U.A. Observan ciertos efectos de los 19-nor-esteroides en el ciclo menstrual humano.

- (79) 1956 Pincus-col.: Realizaron experimentos con el uso de los nuevos anovulatorios orales en pacientes voluntarias de San Juan de Puerto Rico.
- (35) 1956 Idem.: Demuestran la efectividad de algunos 19-noresteroides sobre la inhibición de la ovulación en sus animales de experimentación.
- (91) 1956 Rock-col.: Demuestran la efectividad de algunos 19-noresteroides sobre la inhibición de la ovulación en un grupo de pacientes de su clínica particular de la Fertilidad.
- (92) 1957 Es identificada la estrofantidina.
- (93) 1957 Pincus-Rock: Usan un progestógeno en combinación con un estrógeno ( éste en pequeña cantidad ), para ayudar al endometrio durante el tratamiento progestacional.
- (94) 1957 Rice-wray y Pincus: Establecieron el régimen de administración de los anovulatorios orales del quinto al 24avo. día del ciclo menstrual con estos dos objetivos:
- a) inhibir la ovulación.
  - b) establecer el ciclo menstrual regular.
- (13) 1957 G.D. Searle & Co. Chicago, Illinois, E.U.A. Elaboran el primer anovulatorio por la vía oral, el ENOVID, que fue una combinación de noretinodrel (progestógeno) y mestranol (estrógeno).
- (95) 1957 Ringold-Stork-col.: Preparan la 17-alfa-hidroxiprogesterona y ésta pasa a propiedad de Syntex, S.A.
- (109) 1957 Colton, Nysted, Riegil y Raymond: Lab. Investigación de G.D. Searle & Co. E.U.A., prepararon la serie de la 17-alquil-19-noretisterona y sus derivados; 17-alil-19-nortestosterona y el 17-etinil-19-nortestosterona (mestranol).
- (96) 1956 Pincus-col.: Realizan experimentos anovulato--

- rios en pacientes de San Juan de Puerto Rico con el ENOVID.
- (97) 1958 De Ruggiere: Suministra una nueva síntesis para la obtención de noretisterona.
- (98) 1958 Allais Hoffmann: Obtiene alfa-estradiol, aislando de la orina de yeguas embarazadas.
- (99) 1958 Babcock-Gutsell-col.: Lab. Invest. Upjohn Co. de Kalamazoo, Michigan, E.U.A. Sintetizan derivados 17 acilados de la 6-alfa-metil-17-alfa-hidroxiprogesterona, una nueva -- sustancia progestogénica, medroxiprogesterona y su acetato.
- (100) 1958 Kirk-Petrow: Realizan numerosas modificaciones en las estructuras de las hormonas esteroidales que posteriormente son llevadas al campo de la experimentación biológica.
- (101) 1958 Francis Saunders-Drill: Lab. de G.D. Searle & Co., E.U.A. Investigan las propiedades biológicas de algunos derivados de la 17-hidroxiestronona ( 17-etinil y el 17-alquil).
- (102) 1958 Dulaney-McAller: Sintetizan 17-alfa-hidroxiprogesterona, que pasa a ser propiedad de Merck & Co. Inc.
- (103) 1958 A. Csapo: Revisa ampliamente la farmacología de la progesterona.
- (104) 1959 Cutler-Mandell-Fisher-Shew-Chemerda: Lab. de Invest. de Merck Sharp & Dohme, Inc. Sintetizan a la progesterona, 17alfa-hidroxi-progesterona, 5,6-dicloroesteroides y el acetato de la sustancia de Reichstein S.
- (105) 1959 Barton-Burn-col.: Proporcionan un método para obtener dimetisterona.
- (106) 1959 Además del grupo de los 19-noresteroides, surge un nuevo grupo, la 17-acetoxiprogesterona y sus derivados que al combinarlos con pequeñas cantidades de estrógeno, son anovulatorios orales sumamente eficaces.
- (107) 1959 Edward T. Tyler-col.: Esc. Med. U.C.L.A., LA.

CA, E.U.A. Confirman ampliamente la acción anovulatoria eficaz por la vía oral del Enovid, en pacientes de clínicas del control de la Fertilidad en Los Angeles, California.

(108) 1959 Sondheimer-Klibansky: Inst. Daniel Sieff de Invest., Inst. Ciencias Weizmann de Rehovoth, Israel. Sintetizan el diacetato de etinodiol, progestógeno eficaz por la vía oral e investigan su efectividad biológica en animales de experimentación.

(109) 1959 Ringold-Pérez-Batres-Djerassi: Lab. Invest. de Syntex, S.A. México, D.F. Obtienen por medio de una serie de reacciones químicas el acetato de megestrol.

(110) 1959 Drill: Div. Biol. Invest. de G.D. Searle & Co. E.U.A. Estudia los efectos biológicos de los esteroides con propiedades progestogénicas.

(111) 1959 Kirk-Petrow: Lab. Invest. Quim. The British Drug Houses, LTD, Londres. Investigan la acción progestacional de la dimetisterona.

(112) 1959 Taub-Wendler: Lab. Merck & Co. Inc. Rahway, Nueva Jersey, E.U.A. Investigan algunos rearrreglos moleculares esteroidales relacionados con la obtención de linestrenol.

(112) 1959 Winter-Siegmann-Szpilfogel: Lab. Invest. N.V. Organón, Oslo. Preparan el linestrenol e investigan su actividad progestacional efectiva por la vía oral.

(113) 1950 El acetato de noretisterona pasa a propiedad de Schering A.G.

(114) 1960 El alilestrenol pasa a propiedad de los laboratorios Organón.

(115) 1960 La dimetisterona sintetizada por Ellis y col. pasa a propiedad de British Drug Houses I.T.D.

(116) 1960 Brücker prepara el acetato de clormadinona y

pasa a propiedad de B. Merck A.G.

(13) 1960 El uso de los anovulatorios orales fue aprobado por vez primera por la Asociación de Planeación de la Familia en Inglaterra y en Estados Unidos por la F.D.A. ( Food and Drugs Administration ).

(117) 1960 Alberto Ercoli-R.Gardi: Lab. Invest. Vister en Casatenovo, Italia. Estudian a la 17-alfa hidroxiprogesterona y su actividad progestacional.

(118) 1961 Pederson: Sintetiza la 17-hidroxiprogesterona y pasa a ser propiedad de Upjohn & Co.

(119) 1961 El acetato de medroxiprogesterona es patentada por G.D. Searle (E.U.A.) y por Syntex, Inglaterra.

(120) 1962 Ercoli: Prepara el éter de 17-alfa-hidroxiprogesterona 3-ciclopentil enol a partir del alcohol libre y del acetato y se patenta en Estados Unidos. Este agente progestacional se usó en la elaboración de Gestovis .

(1) 1962 Una combinación de noretisterona-mestranol, llamada Orthonovum, demostró ser eficaz y segura para inhibir la ovulación. Su uso fue aprobado por la F.D.A. para la práctica clínica. Así, se dispuso de un segundo anovulatorio oral.

(121) 1962 Ruggieri-Ferrari-Camerino-col.: Preparan la medroxiprogesterona y fue patentada por Ormonoterapia Richter y Farmitalia.

(122) 1962 Colton-Klimstra: Reportan la síntesis de noretinodrel y que combinado con mestranol era sumamente potente como anovulatorio oral.

(123) 1962 Andrews-Andrews: Reportaron un aumento en la efectividad de nuevas dosis de noretinodrel-mestranol y la marcada reducción de los efectos secundarios. Swyer-Little , realizaron los estudios clínicos.

(124) 1963 Patched-Hoffman-Beyler: Preparan medroxiprogesterona a partir de un intermediario.

Beth lo patenta para Merck & Co. Inc.

(125) 1964 Spero prepara medroxiprogesterona y pasa a propiedad de Upjohn, Co. E.U.A.

(13) 1963 Joseph Goldzieher y col. Introducen el método secuencial anovulatorio por la vía oral.

(126) 1965 Klimstra: Prepara el diacetato de etinodiol (25 de julio de 1963 ) y pasa a propiedad de G. D. Searle & Co., el 30 de marzo de 1965.

#### BIBLIOGRAFIA DEL CAPITULO I:

- (1) Drill, V.A.  
" Oral contraceptives".  
Mc Graw Hill Book & Co.  
Nueva York, E.U.A.  
1966  
Capítulo I.
- (2) Guttmacher, Alan F.  
" Birth control and love ".  
Mac Millan Co.  
Londres, Inglaterra.  
1961  
p. 16-17
- (3) Glass, Robert y Kase, Nathan G.  
" Woman's Choice ".  
Basic Books, Inc.  
Nueva York- Londres. 1970  
p. 40-44



- (4) Artículo Original.  
 "Generalidades sobre los métodos anticonceptivos".  
 Medicina Revista Mexicana.  
 Tomo XLIX Año L No. 1065 440-442 10 agosto 1969.
- (5) Noonan, John T. Jr.  
 "Contraception".  
 Editorial Troquel.  
 Buenos Aires Argentina.  
 1967  
 p. 11-24
- (6) Lichtinger, Kuba.  
 "Diversos métodos para lograr el control de la fertili-  
 dad". Rev. Cir. Hosp. Juárez de México.  
 LV época(6) 101-123 marzo-abril 1969.
- (7) Pincus, Gregory.  
 "El Control de la Fecundidad".  
 Editorial Pax-México.  
 1968  
 p. 285
- (8) Szontagh, F.S.  
 "mechanism of action of oral progestogens".  
 Akadémiai Kiadó, Budapest.  
 Hungría.  
 1970.  
 p.21
- (9) García, C.R. y Pincus, G.  
 "Ovulation inhibition by progestin-estrogen combina-  
 tion". Int. J. Fert.  
 9(1) 95 enero-marzo 1964.
- (10) Klyne, W.  
 "Fertility and contraception in human female".

Compañía Editorial Continental S.A.

1970.

p. 10

- (11) Vollmer, E.P. y Gordon, A.S.  
" Effect of sex hormones and gonadotrophic, upon the -  
blood picture of the rat ".  
Endocrinology  
29 828-837 noviembre 1941.
- (12) Beard, J.  
" The rhythm of reproduction in mammalia ".  
Anat. Anz.  
14 97-102 1898.
- (13) Peel, John y Potts, Malcolm.  
" Textbook of contraceptive practice ".  
Cambridge University Press.  
1969  
p. 89-90
- (14) Prénant A.  
" Le la valcur morphologique du corps jaune, sur action  
physiologique et thérapeutique possible ".  
Revue gén. Sci. pur. appl.  
9 646-650 1898.
- (15) 1.- Wintersteiner Oskar y Allen, Willard A.  
" Crystalline progesterin ".  
J. Biol. Chem.  
107 321-336 1934.
- 2.- Loraine John A. y Bell Trevor.  
" Fertility and contraception in human female ".  
Baltimore.  
The Williams & Wilkins Co.  
1958  
259-314
- (16) 1.- Loeb, Leovon.  
" The cyclic changes in the ovary of the Guinea --  
pigs ".  
J. Morph.  
22 37-70 1911.
- 2.- Loeb, Leovon.  
" Ueber die bedeutung des corpus luteum für die --  
periodizität des sexuellen zyklus beim weiblichen  
Säugetierorganismus ".  
Dt. Med. Wschr.  
37 17-21 1911.

- (17) Haveman, E. y los redactores de LIFE.  
 " Control de la natalidad ".  
 Nueva York- Nederlan Países bajos.  
 1967  
 p. 43-51
- (18) Haverlandt, L.  
 " Ueber hormonale sterilisierung des weiblichen tier--  
 korpus ".  
 Munch. Med. Wschr.  
 88 1577-1578 1921.
- (19) Heidelberger Michael y Jacobs, W.A.  
 " Strophanthin ".  
 J. Biol. Chem.  
 54 253-261 1922.
- (20) Bumpus Herman C. y Foulds Gordon S.  
 " an ovarian hormone. Preliminary report on it's locali-  
 zation extraction and partial purification, and action  
 in test animals ".  
 J.A.M.A.  
 81 819-821 1923
- (21) butenandt, Adolph Friedrich.  
 " Uber,, "Progynon" ein Krystallisiertes weibliches sex-  
 ual hormon ".  
 Naturwissinschoften  
 17 879 1929
- (22) Jackson, Harold.  
 " Antifertility Compounds in the male and female ".  
 Charles Thomas, Pub.  
 Springfield, Illinois. U.S.A.  
 1966  
 p.130-131
- (23) Aschheim S. y Zondek B.  
 " Hypophysenvorderlappenhormon und ovarialhormon in harn  
 von schwageren ".  
 Klin. Wochschr.  
 6 1322 julio 1927
- (24) Petrow Vladimir.  
 " Steroidal oral contraceptive agents ".  
 Essays in Bioch.  
 2 118-119 1966
- (25) l.- Marrian, Guy Frederic.  
 " CXVII. The chemistry of oestrin I. preparation -  
 from urine and separation from an unidentified solid  
 alcohol ".  
 Biochem. J.  
 23 1090-1096 1929

- (25) 2.- Marrian, Guy Frederic.  
 " CXXXVII. The chemistry of oestrin II. Methods of purification ".  
 Bioch. J.  
 23 (Parte 2) 1033-1041 7-oct. 1929
- (26) 1.- Veler, Clement., Sidney, Thayer y Doisy, Edward.  
 " The preparation of the crystalline follicular ovarian hormone ": Theelin ( Hormona follicular ).  
 J. Biol. Chem.  
 87 357 1930
- 2.- Doisy, Edward., Veler, Clement D. y Thayer, Sidney.  
 " The preparation of the crystalline ovarian hormone from the urine of pregnant women ".  
 J. Biol. Chem.  
 86 499-509 1930
- (27) Collip, J.B.  
 " Placental hormones ".  
 Brit. Med. J.  
 2 1080-1081 27 diciembre 1930
- (28) Gebhard, Bruno.  
 " Medical pioneers in contraception ".  
 Ohio Ste. Med. J.  
 58 422 abril 1962
- (29) Skarzynski, Boleslaw.  
 " An oestrogenic substance from plant material ".  
 Nature  
 131 766 27 mayo 1933
- (30) To-day drugs.  
 " Oral contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 5355 489-491 24 agosto 1963
- (31) 1.- Jacobs W. y Elderfield R.C.  
 " The digitalis glucosides VIII. The degradation of the lactone side chain of digitoxigenin".  
 Science  
 80 (2080) 434 9 noviembre 1934
- 2.- Jacobs Walter y Elderfield R.C.  
 " The structure of the cardiac aglicons ".  
 Science  
 80 (2084) 533-534 7 diciembre 1934
- (32) Collip, J.B., Browne, J.S.L. y Thomson D.L.  
 " The chemical nature of oestrogen ".  
 Endocrinology.  
 18 71-74 1934
- (33) Lehmann, P.A., Bolívar A. y Quintero, R.  
 " Russell L. Marker, Pionero de la Industria de los esteroides ".  
 18 71-74 1934

- Rev. Soc. Quim. Méx.  
XIV 133-135 mayo-junio 1970
- (34) Elderfield Robert C.  
" The chemistry of the cardiac glycosides ".  
Chem. Rev.  
17 187-249 1935
- (35) Dingemanse David y Laquer Freud.  
" Testosterone ".  
J. Physiol. Chem.  
233 281 1935
- (36) 1.- Butenandt, Hanisch.  
" Estructura de la testosterona ".  
Ber.  
68 1859 1935
- 2.- Ruzicka L. y Wettstein A.  
" Sexualhormone VII. Über die Künstliche Herstellung  
des testikelhormons testosteron ( Androsten-3-on-  
17-ol ) ".  
Helv. Chim. Acta.  
18 1264-1275 1935
- 3.- Kägi H., Ruzicka L. y Wettstein A.  
" Sexualhormone VIII. Darstellung von testosteron -  
unter anwendung gemischter ".  
Helv. Chim. Acta.  
18 1478-1482 1935
- 4.- Ruzicka L., Fischer W. y Meyer J.  
" Sexualhormone IX. Über das delta<sup>4-5</sup>-trans-dehydro  
androsteron und die Bereintung des delta<sup>4-5</sup>-  
trans-dehydro-androsterons aus stigmasterin ".  
Helv. Chim. Acta.  
18 1483-1487 1935
- 5.- Ruzicka L., Goldberg M.W. y Rosenberg H.R.  
" Sexualhormone X. Herstellung des 17-methyl-testos-  
terons und anderer Androsten und androstenderiva-  
te Zusammenhängezwischer Hormonwirkung".  
HELV. Chim. Acta.  
18 1487-1504 1935
- 6.- Fieser-Fieser.  
" Steroids "  
Reinhold Publishing Corp.  
Nueva York.  
1959  
p. 729-730; 736, 750.
- (37) Cohen, Saul Louis y Marrian, Guy Frederick.  
"CLXXXIX. The hydrolysis of the combined forms of oestro-  
ne and oestriol present in human pregnancy urine ".

- Biochem. J.
- (38) MacCorquodale, D.W., Thayer Sidney y Doisy, Edward A.  
 " The isolation of the principal estrogenic substance -  
 of liquor folliculi."  
 J. Biol. Chem.  
 115 435-448 22 junio 1936
- (39) Selye, H., Browne, J. y Collip, J.  
 " Effect of large doses of progesterone in the female -  
 rat."  
 Proc. Soc. Exp. Biol. Med.  
 34 472-474 1936
- (40) Ver 39.
- (41) Tschesche, Rudoef.  
 " Die chemie der pflanzlichen Herzgifte, Krotengifte und  
 saponine der cholangruppe."  
 Ergeb- Physiol.  
 38 31-72 1936
- (42) Gold Jay J., Scommegna, A. y Borushek S.  
 " The clinical use of ovulation suppressants ".  
 Med. Clin. of North Ame.  
 47(1) 131 enero 1963  
 2.- Ver 17.  
 3.- Ver 15.  
 4.- Ver 22.  
 5.- Makepeare, A.W., Wenistein, G.L. y Friedman, M.H.  
 " The effect of progestin and progesterone on ovula-  
 tion in the rabbit ".  
 Am. J. Physiol.  
 119 512-516 1937
- (43) Ver 24.
- (44) Morris, Norman.  
 " Oral contraception".  
 The Practitioner.  
 194 478 abril 1965
- (45) Butenanöt, Georgens:  
 " Beta-estradiol ".  
 Physiol. Chem.  
 248 129 1937
- (46) Cooper, G.M.  
 " Birth control in the North Carolina Health Department"  
 North Carolina Med. J.  
 I 463-467 septiembre 1940
- (47) Mamoli Vercellone.  
 " Testosterons"  
 Ber.  
 70 470 1937

- (48) 1.- Inhoffen, Hans y Hohlweg, Walter.  
 " Neve per os-wirksame weibliche keimdrüsenhormon--  
 derivate: 17-Aethinyl-oestradiol und pregnen-in--  
 on-3-ol-17".  
 Naturwiss.  
 26 96 1938
- 2.- Idem.  
 Ber.  
 71 1024 1938
- 3.- Patente Alemana No. 702 063 ( 2 de enero de 1941).  
 Soc. pour l'ind.chim.á Bâle.  
 C.A. 36 224<sub>2</sub> 1942
- Ver relación con patente Inglesa No. 516444  
 C.A. 35 6395<sub>q</sub> 1941  
 ( 2 de enro de 1940).  
 " Polyhydrocyclopentanophenanthrene acetylene deri-  
 vates ".  
 Ver relación con patente Suiza No. 202847  
 " Hormones" (16 de mayo de 1939).  
 C.A. 33 9554<sub>7</sub> 1939
- 4.- Inhoffen, Hans y Hohlweg, Walter.  
 " Tertiary alcohols of the estrane series ".  
 Patente E.U.A. No. 2 265 976 ( 9 diciembre de 1941)  
 Para Schering, Corp.  
 C.A. 36 2089<sub>7</sub> 1942
- 5.- Serini, Arthur y Strassberger, Lothar.  
 " Tertiary alcohols(Carbinol) of the polyhydrocyclo-  
 pentanophenanthrene series".  
 Pat. E.U.A. No. 2 243 867 ( 3 junio 1941 para Sche-  
 ring, Corp. ).  
 C.A. 35 5654<sub>1</sub> 1941
- 6.- Kathol, Josef.  
 " Tertiary alcohols of the polyhydrocyclophenanthre-  
 ne series ".  
 Patente E.U.A. No. 2 251 930 ( 12 agosto para Sche-  
 ring, Corp. ).  
 C.A. 35 7660<sub>2</sub> 1941
- 7.- Muller Fetit ( Roussel-UCLAF).  
 " Purification of ethynil estradiol ".  
 Bull Soc. Chim. France.  
 121 1951
- 8.- Kuzicka, Leopold.  
 " Acetylene derivates of the polyhydrocyclopentano-  
 nhenanthrene series ".  
 C.A. 36 2690<sub>1</sub> 1942

- 9.-Stecher, Paul G. (editor) y col.  
 " The Merck Index ".  
 8va. ed. Merck & Co., Inc.  
 Radway N.J., E.U.A.  
 1968  
 p. 443
- 10.-Wilson, Charles O. y Jones, Tony Everett.  
 " American Drug Index ".  
 J.B. Lippincott Co.  
 Filadelfia y Toronto, E.U.A.  
 1970  
 p. 221.
- (49) Hildebrand, Schwenk.  
 " Estradiol ".  
 Pat. E.U.A. No. 2096744 ( para Schering, Corp. )  
 U.A. 32 311<sub>5</sub> 1938
- (50) Marker, R.E. y Rohrmann E.  
 " The structure side chain of sarsapogenin ".  
 J. Amer. Chem. Soc.  
 61 847-851 abril 1939
- 2.- Idem.  
 " Sterols LIV. Pregnanone-20, allo- Pregnanone-20  
 and their reduction products ".  
 J. Amer. Chem. Soc.  
 61 852-855 abril 1939
- (51) 1.- Astwood, E.B. y Revold, H.L.  
 " Action of progesterone on the gonadotropic activity control ".  
 AM. J. Physiol.  
 127 192-198 1939
- 2.- Ver 9  
 3.- Ver 15  
 4.- Ver 22
- (52) 1.- Sturgis, S.H. y Albright, R.  
 " Mechanisms of estrin therapy in the relief of -  
 dysmenorrhea ".  
 Endocrinology  
 26 68 1940
- 2.- Giner-Velazquez, J., Aznar-Ramos, R. y Martínez-Ma  
 natou, J.  
 " Efectos colaterales de los esteroides anticoncep  
 tivos ".  
 22(129) 695 julio 1967
- (53) Pjiffner, J. y North, H.B.  
 " 17-beta-hydroxyprogesterone ".  
 J. Biol. Chem.  
 132 459-460 1940



- (53) 2.- Pfifner, J.J. y Worth, H.B.  
 " The isolation of 17-hydroxyprogesterone from the adrenal gland ".  
 J. Biol. Chem.  
 139 855 1941
- 3.- Reichstein, Von Euv.  
 " Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. 17 beta-oxy-progesteron ".  
 Helv. Chim. Acta.  
 24 Part I 879-889 1941
- 4.- Ruzicka, L. y Meldahl, H.F.  
 " Über Steroide und sexualhormone die Überführung von 17-Athiny-l-androsten-derivaten in pregnenon-derivate- Herstellung des 17-oxy-progesterons".  
 Helv. Chim. Acta.  
 21 1760-1780 1938
- 5.- Reichstein-Gätzi.  
 " Über Bestandteile der Nebennierenrinde. Die Substanzen N und P. sowie Beobachtungen zur Konfiguration am Kohlenstoffatom Nr 17 ".  
 Helv. Chim. Acta.  
 21 Part 2 1185-1196 1938
- 6.- Reichstein-Meystre.  
 " Über bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Allo-pregnandiol-(3,17)-derivate der 17-(beta)-Reiheweiter Beweis für die Zugehörigkeit der Substanzen F und K zur 17 (beta)-Reihe".  
 Helv. Chim. Acta.  
 22 Part I 728-741 1939
- 7.- Reichstein, T., Müller, H., Meystre, C. y Sutter.  
 " Derivate der Androsten-(5)-diol-beta,17-essigsäure-(17) und des pregnen-(5)-triols-(3,17,21)".  
 Helv. Chim. Acta.  
 22 Part I 741-753 1939
- (54) Marker, R.E.  
 " Sterols XL. The origin and interrelation of the steroidal hormones ".  
 J. Amer. Chem. Soc.  
 60 1725 1938
- (55) Berkov, Sam G., Rosenfeld, F.A. y Berkov, L.H.  
 " Oral contraception ".  
 Obst. & Gynec.  
 20(3) 324-325 septiembre 1962
- (56) 1.- Marker, R.E., Turner, L.L. y Ulshafer, F.R.  
 " Sterols CXIV. Sapogenins XLV. The isosarsasapogenin configuration ".  
 J. Biol. Chem. 237 117-124 1962

- J. Amer. Chem. Soc.  
63 772-774 marzo 1941
- 2.-Marker, R.E. y Turner, L.L.  
" The relatio between diosgenin and cholesterol ".  
J. Amer. Chem. Soc.  
63 767-771 marzo 1941
- 3.-Marker, R.E., Turner, D.L. y Ulshafer, P.R.  
" Sterols CXIV. Sapogenins XLIII. Oxidation products  
from Tigogenin ".  
J. Amer. Chem. Soc.  
63 763-767 marzo 1941
- 4.-Idem y Crooks, H.M. y Wittle, E.L.  
" Sterols CXVII. Sapogenins XLVI. The structure of  
pseudosapogenins ".  
J. Amer. Chem. Soc.  
63 774-777 marzo 1941
- 5.-Marker, R.E., Crooks, H.M. y Witbecker, E.L.  
" Sterols. CXVIII. The action of Selenious Acid on -  
delta 5- pregnenediol and delta 5 -androstenediol "  
J. Amer. Chem. Soc.  
63 777-779 marzo 1941
- 6.-Marker, R.E., Turner, D.L., Wagner, R.B. y col.  
" Sterols CXIX. Sapogenins XLVII. Pregnanetriols -  
from pseudosapogenins ".  
J. Amer. Chem. Soc.  
63 779-782 marzo 1941
- (57) Inhoffen, Hans y Zühlsdorff.  
" Beta-estradiol ".  
Ber.  
74 1914 1941
- 2.- Logeman -Koester.  
" Conversion of 17-cis alcohols into the correspon  
ding 17-trans alcohols ".  
Patente E.U.A. No. 2225419 ( 17 diciembre para Sche  
ring, Corp.  
C.A. 35 21554 1941
- (58) Lyon, R.A.  
"Relief of essential dysmenorrhea with ethinyl estra--  
diol ".  
Surg. Gynec. Obst.  
77 657-660 1943
- (59) 1.- Stein, W.H.  
" Organic Chemistry" ( Gilman)  
Vol II. Segunda edición. Wiley. Nueva York.  
1943  
p 1407-1409

- (59) 2.- Serini, Arthur., Köster, Heinrich y Strassberger, -  
Lothar.  
" Unsaturated Ketones of the polyhydrocyclopentano  
phenanthrene series ".  
Patente E.U.A. No. 2 379 632 ( 3 julio 1945).  
C.A. 39 5053<sub>2</sub> 1945
- (60) Tice, L.F.  
" Drugs used in Fertility control ".  
Amer. J. Pharm.  
138 104-113 mayo-junio 1966
- (61) 1.- Ehreisntein, Maximilian.  
" Investigation of steroids. VIII. Lower homologs -  
of hormones of the pregnane series: 10-nor- $\Delta$ 1-de-  
oxy-corticosterone acetate and 10-nor-progeste-  
rone ".  
J. Org. Chem.  
9 (5) 435-456 septiembre 1944
- 2.- Ehreinsteins, Maximilian y Allen W.  
" 10-nor-progesterone, a physiologically active lo-  
wer homolog of progesterone ".  
Science  
100 251-252 15 septiembre 1944
- (62) Inhoffen, Hans.  
" Estrone and estradiol-like compounds ".  
Patente E.U.A. No. 2361 847 ( 31 octubre 1944 para -  
Schering, Corp. ).  
C.A. 39 2384<sub>4</sub> 1945
- (63) Birch, Arthur.  
" Reduction by dissolving metals. Part. III ".  
J. Chem. Soc.  
593-597 1946
- (64) Smith, Lesley.  
" A new oral contraceptive ".  
New Zealand Med. J.  
64 209-211 abril 1965
- (65) Huffmann, Max N. y Lott, Harriet M.  
" The steric structure of estriol and related steroids "  
J. Amer. Chem. Soc.  
69 1835 julio 1947
- (66) Huffman, Max N.  
" 16-substituted steroids III. The partial synthesis -  
of estriol ".  
Biol. Chem. J.  
169 167-172 marzo 1947
- (67) Huffmann, Max N. y Lott, Harriet M.  
" 16-substitued steroids VI. The steric structure of -  
steroidal 16,17-ketos and 16,17-glycols".

- Amer. Chem. Soc. J.  
 71 719-728 febrero 1949
- (68) Birch, Arthur J.  
 " Hydroaromatic steroid hormones. Part I. 10-Nor-testosterone "  
 Chem. Soc. J.  
 367-368 1950
- 2.- Birch, A.J. y Mukherhi, S.M.  
 " Reduction by sodium-ammonia solutions "  
 Nature  
 766 1949
- 3.- Birch, A.J., Evans, R.M. y Fraser, B.J.  
 " Lithiols Part III. Derivates of polyhydric alcohols "  
 Chem. Soc. J.  
 253 1949
- 4.- Ver 63
- 5.- Birch, A.J.  
 " Annals reports on the progress of chemistry for 1950 "  
 Chem. Soc. J.  
 210 1951
- (69) Djerassi, Carle., Rosekrans, G., Iriarte, J., Berlin, J. y Romo, J.  
 " Steroids XII. Aromatization experiments in the progesterone series "  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 73 1523-1527 abril 1951
- (70) Romo, J., Djerassi, Carl. y Rosenkranz, G.  
 " Steroids XIII. Reaction of alfa-beta-unsaturated steroid ketones with benzylmercaptanthioenol ether for methylation and, 1-4 addition "  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 73 1528-1533 abril 1951
- (71) Miramontes, Luis., Rosenkranz, G. y Djerassi, Carl.  
 " Steroids XXI. The synthesis of 19-norprogesterone "  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 73 3540-3541 julio 1951
- (72) Ver 66-5
- (73) Pearlman, William H. y Cerceo, Emily.  
 " The isolation of allopregnanol-3 beta- one-20, pregnanediol 3.C, 20.C and allopregnanediol-3 beta, 20.C from an acetone extract of human placenta "  
 Biol. Chem. J.  
 194 807 1952
- 2.- Idem.  
 " The isolation of progesterone from human placenta "

- Clin. Endocr. J.  
12 916 julio 1952
- (74) Tullner, W.W. y Hertz, Roy.  
" High progestational activity of 19-norprogesterone ".  
Clin. Endocr. J.  
12 916-917 julio 1952
- (75) Hershberger, R.O., Bowman, B.J. y Olson, K.J.  
" Activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method ".  
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.  
83 175-180 6 abril 1953
- (76) Djerassi, C., Miramontes, L., Rosekranz, G. y Sondheimer, F.  
" Steroids LIV. Synthesis of 19-nor-17-alfa-ethynyl---  
testosterone and 19-nor-17-alfa-metiltestosterone ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
76 4092-4094 20 agosto 1954
- (77) 1.- Colton, F.B. y col.  
" 17-alkyl-19-nortestosterone ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
79 1123-1127 5 marzo 1957
- 2.- Sandoval, A., Miramontes, L., Rosekranz, G., Djerassi, G. y Sondheimer, F.  
" Steroids XLIX. 19-nor-desoxycorticosterones a potent mineralocorticoid hormone ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
75 4117-4118 jul-sep. 1953
- 3.- Colton, F.B.  
" Estradienes. 3-alkoxy-17-hydroxy-2,5-(10)-estradienes ".  
Patente E.U.A. No. 2 655 516 (13 de octubre de 1953 para G.D. Searle & Co. ).  
C.A. 48 11503 d agosto-octubre 1954
- 4.- Colton, F.B.  
" 3-oxo-19-nor-4-pregnene-compounds ".  
Patente E.U.A. No. 2 704 768 ( 22 de marzo para G. D. Searle & Co. ), 1955.  
C.A. 50 5788 b 1956
- 5.- Ver 76
- (78) Julian y col.  
" 3, 20-Dioxo-17-alfa-hydroxy steroids ".  
Patente E.U.A. No. 2 648 662 ( 11 de agosto de 1953 para Glidden, Co. ).  
C.A. 48 7651 d 1954
- (79) Djerassi, C., Miramontes, L. y Rosekranz, Geo.  
" 19-nor-17-ethynyl-4-androsten-17-beta-ol-3-one ".  
Patente E.U.A. No. 2 744 122 ( 1 de mayo de 1956 para

- Syntex, S.A. de México ).  
 C.A. 51 510 b 1957
- (80) Stafford, R.O., Bowman, B.J. y Olson, K.J.  
 " Influence of 19-nortestosterone cyclopentilpropionate  
 on urinary nitrogen of castrate male rat ".  
 Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.  
 86 322-329 1954
- (81) Colton, F.B.  
 " 17-Glycolilestradios ".  
 Patente E.U.A. No.2 666 769 ( 19 enero 1954 ) ( En 1964  
 pasa a propiedad de G.D. Searle & Co. ).  
 C.A. 49 1827 b 1955
- (82) 1.- Colton F.B.  
 " Estradienes. 3-methoxy-2,5 (10)-estra-dien-17---  
 one ".  
 Patente E.U.A. No. 2 691 028 ( 5 de octubre 1954 --  
 para G.D. Searle & Co. ).  
 C.A. 49 11729 h 1955
- 2.- Colton, F.B.  
 " 13-methyl-17-ethynyl-17-hydroxy-1,2,3,4,6,7,8,9,-  
 11,12,13,14,16,17-tetradecahydro-15H-cyclopenta--  
 phenantre-3-one ".  
 Patente E.U.A. No. 2 725 389 ( 29 noviembre de 1955  
 para G.D. Searle & Co. ).  
 C.A. 50 9454 e abril-julio 1956
- (83) Leeds, Norma S., Fukushima, D.K. y Gallagher, T.F.  
 " Studies of steroid ring D. Epoxides of enol acetates  
 A new synthesis of estriol and of Androstane-3 beta,  
 16alfa, 17 beta-triol ".  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 76 2943-2948 5 junio 195-
- (84) Colton F.B.  
 " 17-alkyl derivates of 19-nortestosterone ".  
 Patente E.U.A. No. 2 721 871 ( 25 octubre para G. D .  
 Searle & Co. 1955 ).  
 C.A. 50 7890 d abril-julio 1956
- (85) Pincus, Gregory.  
 Proc. 5Th. Inter. Conf. Planned Parent.  
 Tokyo, Japon.  
 1955.  
 p. 175
- (86) Diczfalusy Agon.  
 " Probable mode of action of oral contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 5475 1394 11 diciembre 1965
- (87) Taub, D. y Wedler, N.L.  
 "Equilibrium relationship D-homoketolic systems: rea-

- rrangement of 17 beta-hydroxy-20-oxo-17-iso pregnanes "  
Chem. & Ind. London.  
902-903 11 julio 1959
- (88) Saunders, Francis J. y Drill, Víctor A.  
" The myotrophic and androgenic effects of 17-ethyl- 19  
nortestosterone and related compounds ".  
Endocrinology.  
58 567 1956
- 2.- Drill, V.A. y Saunders, F.J.  
" Hormones and the aging process ".  
Academic Press Inc.  
Nueva York, N.Y.  
1956  
p. 99-113
- (89) 1.- Lyster, S.C., Liend, G.H. y Stafford, R.O.  
" Androgenic and myotrophic properties of orally -  
administered 9-fluoro-11-oxy-methyl-testosterones "  
Endocrinology  
58 761-765 junio 1956
- 2.- Herr, A.B., Hogg, J.A. y Levin, R.H.  
" Synthesis of potent oral anabolic-androgenic ste-  
roids ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
78 500-501 20 enero 1956
- (90) 1.- Pincus, Gregory y col.  
" Studies of the biological activity of certain 19-  
norsteroids in female animals ".  
endocrinology  
59 695 1956
- 2.- Pincus, G. y col.  
" Effects of certain 19-noresteroids on the normal  
human menstrual cycle ".  
Science  
124 891-893 2 noviembre 1956
- 3.- Dickson, Robert L.  
" Medical pioneers in contraception ".  
Ohio State Med. J.  
58 426 abril 1962
- (91) 1.- Rock, J., García, C.R. y Pincus, G.  
" Recent Progress in hormone research ".  
Academic Press, Inc. Nueva York.  
13 323 1957
- 2.- García, C.R., Pincus, G. y Rock, J.  
" Effects of three 19-norsteroids on human ovula--  
tion and menstruation ".  
Amer. J. Obst. & Gynec.  
75 82 1958

- (92) Sen, N.K., Chakrabarti, J.K., Kreis, W., Tammch y Reichstein, T. .  
 " Die glykoside der jutesamen corchorus capsularis L -  
 und C. olitorius L. Identifizierung von corchorin, -  
 corchogenin und Corchsularin mit Strophanthidin ".  
 Helv. Chim. Acta.  
 40(1) 588-592 1957
- (93) 1.- Rock, J., García, C.R. y Pincus, G.  
 " Synthetic progestins in the normal human cycle ".  
 Recent . Progr. Hormone Res.  
 13 323-346 1957
- 2.- Rock, J., García, C.R., Pincus, G. y Rice-Wray, E.  
 " Proceedings of symposium on 19-norprogestational  
 steroids ".  
 G.D. Searle & Co. Chicago, Illinois, E.U.A.  
 1957
- (94) Rice-Wray, Edris.  
 " Fied study with Enovid as a contraceptive agent ".  
 Symposium on 19-nor progestational steroids.  
 Chicago, Illinois. G.D. Searle & Co. E.U.A.  
 1957.  
 p. 118
- 2.- Pincus, Gregory.  
 " Long-term administration of Enovid to human sub-  
 jects ".  
 Symposium on 19-norprogestational steroids.  
 G.D. Searle & co. Chicago, Illinois. E.U.A.  
 1957.
- 3.- Rice-Wray, Edris., Schultz- Contreras y col.  
 " Long-term administration of norethindrone in fer-  
 tility control ".  
 J.A.M.A.  
 180 (5) 359-361 5 mayo 1962
- (95) 1.- Ringold-Stork y col.  
 " The 3-oxopregnenes ".  
 Patente E.U.A. No. 2 802 839 ( 13 agosto 1957 para  
 Syntex, S.A. Mexico ).  
 C.A. 52 2945h 1958
- 2.- Ringold, Howard J. y Rosekranz, Geo.  
 " Preparación de 17-alfa-hidroxiprogesterona ".  
 Patente E.U.A No. 2 805 203 ( En 1957 para Syntex).  
 C.A. 52 762 a 1958
- (96) 1.- Ver 16
- 2.- Pincus Gregory y col.  
 " Fertility control with oral medication ".  
 Amer. J. Obst. & Gynec.  
 75(6) 1333-1346 junio 1958



- (97) De Ruggieri, Pietro.  
 " 19-nor-17alfa-ethynyltestosterone".  
 Patente E.U.A. No. 2 849 462 ( 26 de agosto de 1958 para Laboratorios Ortho, E.U.A. ).  
 C.A. 53 4356 i 1959
- (98) Allais, Huffmann.  
 " Alfa- estradiol ".  
 Patente E.U.A. No. 2 835 681 1958
- (99) Barbock, J.C. y col.  
 " 6-alfa-methyl-17alfa-hydroxy-progesterone 17-acylates a new class of potent progestin ".  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 80 2904-2905 5 junio 1958
- (100) Kirk David y Petrow, Vladimir.  
 " Modified steroid hormone. Part IX. The 2- and 4-chloro-derivates of 17-beta-propionoxyandrosta-1: 4 --- dien-3-ona y 1:4:6-trien -3 - ona ".  
 Chem. Soc. J.  
 1334-1342 1958
- (101) Saunders, Francis J. y Drill, Víctor A.  
 " Some biological activities of 17-ethynyl and 17--- alkyl derivates of 17-hydroxy-estrenones ".  
 Ann. N. Y. Acad. Sci.  
 71 516-531 1958
- (102) Dulaney y Mc Aller.  
 " 17-alfa-hydroxylation of steroids by trichoderma viride ".  
 Patente E.U.A. No. 2 863 806 ( 9 diciembre 1958 para Merck Co, Inc. ).  
 C.A. 54 2433g 1960
- (103) Csapo, Arpad.  
 " Progesterone. This hormone both causes the interns to prepare itself for pregnancy and guards the embryo against premature birth by inhibiting the concentration of uterine muscle ".  
 Scientific American.  
 198 (4) 40-46 abril 1958
- (104) Cutler, F., Mandell, L., Fisher, J. y col.  
 " Syntheses of hormones from 5,6-dichloro steroids.III Progesterone,17-alfa-hydroxyprogesterone, and Reichstein's substance S Acetate ".  
 Org. Chem. J.  
 24 1629-1632 noviembre 1959
- (105) Barton, S.P., Burn, D. y col.  
 " Modified steroid hormones. Part. XI. Some ethisterone homologues ".

- Chem. Soc. J.  
1957-1962 1959
- (106) 1.- Pincus, Gregory y col.  
" Efectiveness of an oral contraceptive: Effects of a progestin-estrogen combination upon fertility, menstrual phenomena and health "  
Science  
130 81 1959
- 2.- Jackson, M.C.N.  
" Observation on the use of certain orally active progestogens for the control of fertility in women "  
Proc. Roy. Soc. Med.  
54 984 1961
- 3.- Davis, M.E. y Wied, G.L.  
" 17-alfa-hydroxyprogesterone acetate; an effective progestational substance on oral administration "  
Clin. Endocr. J.  
17 1237 1961
4. Rice-Wray, Edris. y Goldzieher, J.  
" Oral progestogens in fertility: a comparative study "  
4th. World Congress of Sterility and Fertility.  
1964
- 5.- García, C.R., Satterwaite, A.F. y Pincus, G.  
" Contraception using oral progestin-estrogen medication "  
Excerpta Medica Foundation.  
7th Conference of the I.P.P.F. 10-16 feb.  
Singapore. 1964.
- (107) 1.- Tyler, E.T. y Olson, H.J.  
" Fertility promoting and inhibiting effects of new steroids hormonal substances "  
J.A.M.A.  
169 1843 1959
- 2.- Jackson, M.C.N.  
" Oral contraception in practice "  
Repr. Fert. J.  
6 153 1963
- (108) Sondheimer-Klibansky.  
" Synthesis of 3-beta-hydroxy analogues of steroidal hormones, a biologically active class of compounds ".  
Tetrahedron.  
5 15-26 1959
- (109) 1.- Ringold, H.J., Pérez-Ruelas, J., Batres, E. y Diezrassi, Carl.

- Steroids CXVIII. Methyl derivatives of 17-alfa-hydroxyprogesterone and of Reichstein's substance S ".  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 81 3712-3716 1959
2. Dodson-Sollman.  
 " 6-methyl-4,6-pregnadiene-3,20-dione and its 17-alfa-acyloxy derivatives ".  
 Patente E.U.A. No. 2 891 079 ( 16 junio de 1959 para G.D. Searle & Co . ).  
 C.A. 54 1612d 1960
3. Kirk y col. ( Petrow, Vladimir y Williamson, David ) .  
 " 6-methyl-3-oxo-delta 4,6, steroid compound ".  
 Patente Inglesa No. 870 286 ( 4 noviembre de 1958 para British Drug Houses, L.T.D. ).
- (110) Drill, Víctor A.  
 " Biological effects of some steroids with progestational activity ".  
 Fed. Proc.  
 18 1040-1047 noviembre 1959
- (111) Kirk, D. y Petrow, Vladimir.  
 " Modified steroid hormones. Part X. Some new estradiol derivatives ".  
 Chem. Soc. J.  
 788-791 1959
- (112) Winter, M.S., Silgmann, C.M. y Szpilfogel, S.A.  
 " 17-alkylated-3-deoxo-19-nortestosterones ".  
 Chem. & Ind. London.  
 905 11 julio 1959
- 2.- Taub, D. y Wendler, N.L.  
 " Equilibrium relationship D. Homoketolic systems. Rearrangement of 17-beta-hydroxy-20-oxo-17-isopregnanes ".  
 Chem. & Ind. London.  
 902-903 11 julio 1959
- (113) 1.- Engelfield, Otto., Kaspar, Emanuel y Popper, Alfred.  
 " 17-Alkyl-19-nortestosterone acylates ".  
 Patente Alemana No. 1017166 ( relacionada con la patente E.U.A. No. 2 964 537 ) ( Para Schering A.G. )  
 C.A. 53 22096e 1953
- (114) Patente Británica No. 841411 ( 13 julio de 1960 para los Laboratorios Organón L.T.D. ).  
 " 19-norsteroids compound ".  
 C.A. 55 9475c 1961
- (115) Ellis y col. ( Petrow, V. y Stransfield, M. ).  
 " 6-beta,17 beta-dihydroxy-17alfa-alkynyl-3,5-cycloandrostanes ". Pat. E.U.A. No. 2927119. 1960 para BDH.  
 C.A. 54 12204 1960

- (116) 1.- Brücker, Klaus.  
 " 6-Halo-3-oxo-steroids ".  
 Patente Alemana No. 1 075 114 ( 11 febrero de 1960  
 para Merck, Inc. ).  
 C.A. 55 12458 a 1961
- 2.- Idem.  
 Ber.  
 94 1225 1961
- 3.- Sciaky, Robert.  
 " Sintesi di analoghi di ormoni steroidi sostitui-  
 ti in posizione 6 ".  
 Gazz. Chim. Ital.  
 91 545-561 1961
- 4.- Sciaky, Robert.  
 " Sintesi del 16-beta-metil-17-alfa-acetossiproges-  
 terone ".  
 Gazz. Chim. Ital.  
 91 562-570 1961
- (117) Ercoli, Gardi.  
 " Delta 4- 3- keto-steroidal enol ethers. Paradoxical  
 dependency of their effectiveness on the administra-  
 tion route ".  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 82 746-748 1960
- (118) Pederson, Raymond L.  
 " 17-alfa-hydroxyprogesterone and intermediates ".  
 Patente E.U.A. No. 3 000 883 ( 19 septiembre de 1961 -  
 para Upjohn & Co. ).  
 C.A. 56 10241a enero-junio 1962
- (119) Miramonfes, Luis y col.  
 " 6-alkyl-pregnane derivatives ".  
 Patente E.U.A. No. 3 000 914 ( 19 septiembre de 1961 -  
 para G.D. Searle & Co. ).  
 C.A. 56 11669 a enero-junio 1962
- 2.- Patente Inglesa No. 868 303 ( 8 de septiembre de  
 1956). En 1957 pasa a propiedad de Syntex, S.A. en  
 México, D.F.  
 En 1961 para Syntex, Corp. E.U.A.  
 C.A. 56 8806e enero-junio 1962
- (120) Ercoli, Gardi.  
 " Enol-ethers of delta 4-3-oxo steroids ".  
 Patente E.U.A. No. 3 019 241 ( 4 de mayo 1959 a 30 ene-  
 ro de 1962 ).  
 C.A. 57 4729e 1962
- (121) Ruggieri, Pietro y Ferrari, Carlo.  
 " Esters of 6-alfa-methyl-17alfa-hydroxyprogesterone "  
 Patente E.U.A. No. 3 043 832 ( 27 febrero de 1961 ).

- Bruno, Camerino, Modelli, Renato, Bianca Patelli .  
 " 6-alfa-methyl-17-alfa-hydroxyprogesterone ".  
 Patente E.U.A. No. 3 061 616 ( 1962 para Farmitalia).  
 C.A. 57 8645d 1962.  
 Relacionada con la Patente Inglesa No. 882387 ( 24 de  
 abril 1958 ). El 15 de noviembre de 1961 pasa a poder  
 de Farmaceutici, Italia, Soc. Anon.
- (122) Colton, F.B.  
 " The chemistry and biology of 17-substituted estro-  
 ne-3, 17-diols ".  
 Excerpta Med. ( Amsterdam ).  
 51 57 1962.
- (123) Andrews y Andrews.  
 " The use of progestins for oral contraception ".  
 South Med. J. ( Bgham Ala ).  
 55 454 1962.
- (124) 1.- Patchett, Arthur., Hoffmann, Frances G. y Beyler.  
 " 3-enol-ethers of delta 4-steroids " ( Prepara-  
 ción de medroxiprogesterona a partir de un in-  
 termediario ).  
 Patente E.U.A. No. 3 084 174 ( 17 noviembre de -  
 1960 ). El 2 de abril de 1963 pasa a Merck & Co.  
 C.A. 60 15948c enero-junio 1964.
- 2.- Beyler, Roger E.  
 " Alkyl ethers of 17-alfa-hydroxy-19-norprogeste-  
 rone ".  
 Patente E.U.A. No. 3 105 804 ( 12 diciembre 1958 )  
 En 10 octubre 1963 pasa a propiedad de Merck & Co  
 C.A. 60 3056a enero-junio 1964.
- (125) The New Caxton Encyclopedia .  
 The Caxton Publishing Company.  
 Division of international Systems Corp. Limited.  
 Londres, Inglaterra.  
 1969  
 Vol 7 p. 2161
- 2.-Spero, George B.  
 " 6-alfa-methyl-17 alfa, 21-dihydroxy-4-pregnene-3 ,  
 20-dione and 21-acetate ".  
 Patente E.U.A. No. 3 147 290 ( 17 mayo de 1961 ). El  
 Iro. septiembre de 1964 pasa a propiedad de Upjohn.  
 C.A. 61 13386h 1964.
- (126) Klimstra, Paul D.  
 " 19-norandrostanes ".  
 Patente E.U.A. No. 3 176 013 ( 30 marzo de 1965 ). En  
 1965 para G.D. Searle & Co. ).  
 C.A. 62 14776h 1965.

## II ASPECTO QUIMICO:

### PARTE "A"

pág:

**1** ESTRUCTURAS.....53

**2** CLASIFICACION QUIMICA  
DE LAS ESTRUCTURAS.....65

**3** PERFILES ENDOCRINOS.....74

# 1 ESTRUCTURAS :

(1) Los PROGESTAGENOS que se emplean en la elaboración de los anovulatorios orales son los siguientes :

- I Acetato de clormadinona.
- II Acetato de medroxiprogesterona.
- III acetato de megestrol.
- IV Acetato de noretisterona (noretindrona).
- V Diacetato de etinodiol.
- VI Dimetisterona.
- VII Linestrenol.
- VIII Norgestrel.
- IX Noretinodrel.
- X Noretisterona.

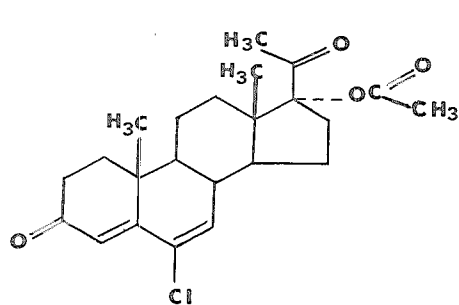
(2) Los ESTROGENOS que se emplean en la elaboración de los anovulatorios orales son los siguientes :

- I Etinil estradiol.
- II Mestranol.

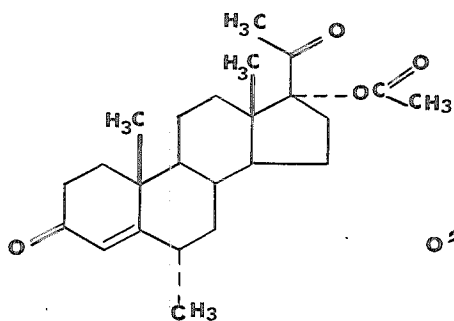
## Nomenclatura:

(3) Todas estas sustancias estan caracterizadas por la presencia de un núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno. La nomenclatura actual se base en el acuerdo adoptado en Lon--

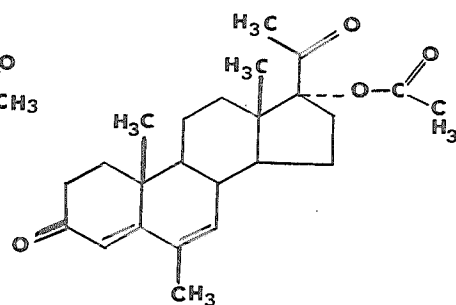
## PROGESTOGENOS :



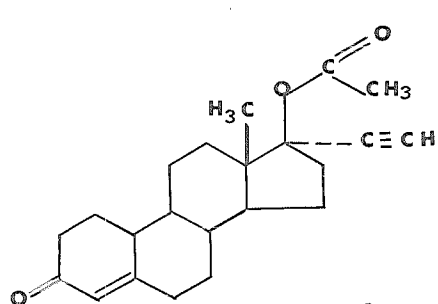
I) Acetato de clomadinona.



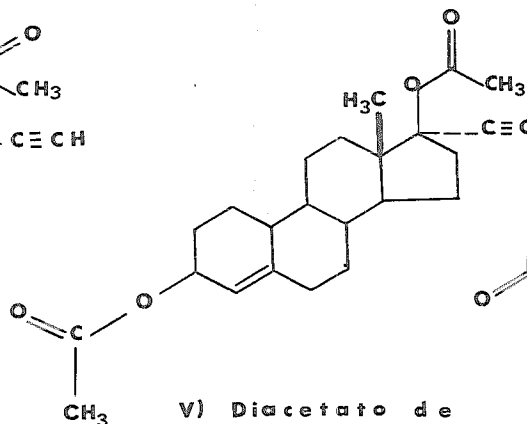
II) Acetato de medroxiprogesterona.



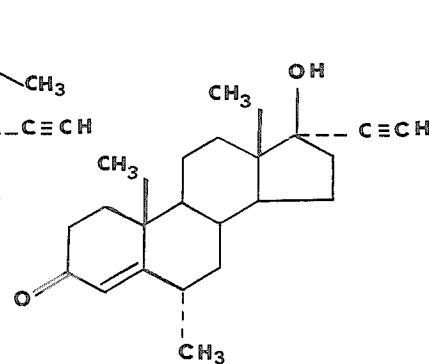
III) Acetato de megestrol.



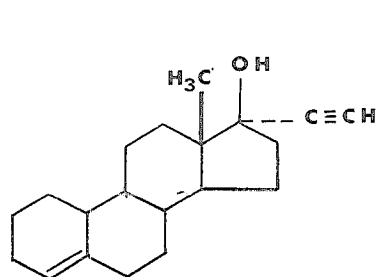
IV) Acetato de noretisterona.



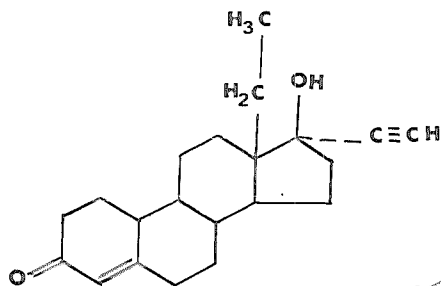
V) Diacetato de etinodiol.



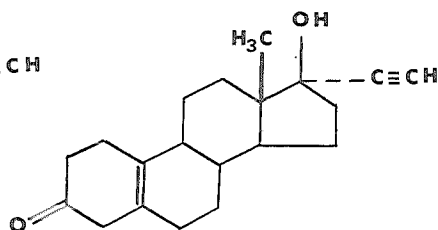
VI) Dimetisterona.



VII) Linestrenol.

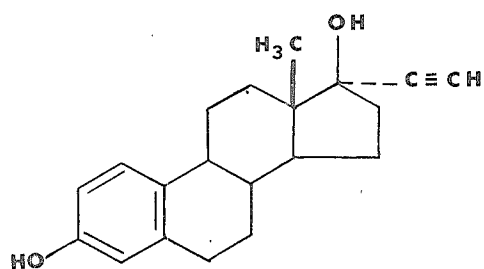


VIII) Norgestrel.

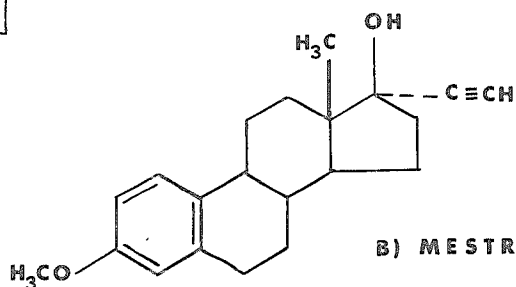


IX) Noretinodrel.

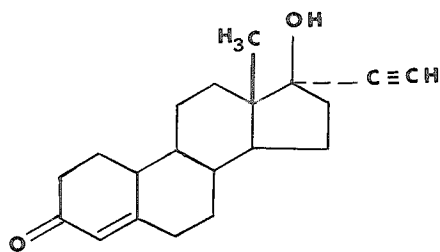
## ESTROGENOS :



A) ETINIL ESTRADIOL.



B) MESTRANOL.



X) Noretisterona.

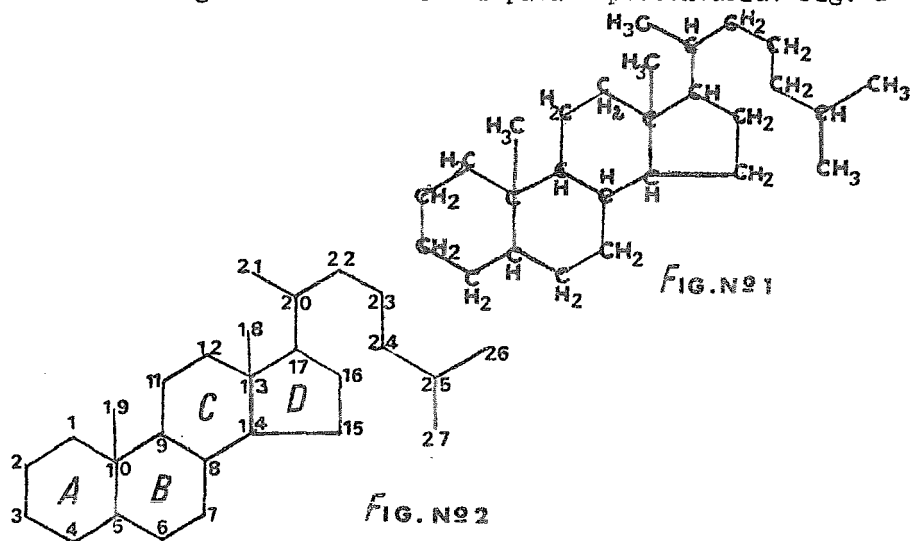
ESTRUCTURAS :



dres en 1950, aprobado por la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada ( I.U.P.A.C. ) en el año de 1951.

La estructura básica del anillo es la siguiente: Fig. 1

Y la designación convencional para representarla: Fig. 2



### Conformación y Configuración:

(4) El núcleo es bastante plano, representándose convencionalmente como tal. Se puede observar la presencia de 6 carbonos asimétricos y si el C-17 está sustituido, son siete. Los hidrógenos de los átomos de carbono pueden presentarse - en dos posiciones diferentes y con ello, cambian la configuración del esqueleto. Aquéllos que se encuentren sobre el plano ecuatorial se llamarán "beta" y se representan por una línea continua. Los que salen del plano, son los axiales y se les denomina "alfa", representándose por una línea punteada. Por lo que respecta a los grupos cuya configuración se desconoce, se les designa con la letra griega "ε" y su unión al núcleo se representa por medio de una línea ondulada.

ACETATO DE  
CLORMADINONA:

(5)  $C_{23}H_{29}ClO_4$  C 68.22% H 7.22% Cl 8.76% O 15.8%  
P.M.= 404.94

Nombre trivial y sistemático:

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

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

17alfa-acetoxi-6-cloro-6,7-dehidroprogesterona.

Preparada por : Klaus Brückner . Pasa a propiedad de -  
E. Merck Akt. Ges. en 11 de febrero de 1960. El autor y sus  
colaboradores reportan algunas de sus propiedades.

Roberto Sciaky reporta nuevos procesos de obtención.

Propiedades : Los cristales obtenidos de metanol o et-  
ter presentan punto de fusión a 212-214°C.

$[\alpha]_D^{20} + 6^\circ$  en cloroformo al 1%.

Absorción máxima 283.5, 266.0  $m\mu$  ( $\epsilon = 23,400; 22,100$ ).

ACETATO DE  
MEDROXIPROGESTERONA:

(6)  $C_{24}H_{34}O_4$   
P.M.= 418.50

Nombre trivial y sistemático:

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

6-alfa-metil-17-alfa-hidroxiprogesterona.

17-alfa-acetoxi-6-alfa-metilprogesterona.

6-metil-17alfa-acetoxiprogesterona.

M.F.A.

Preparada por : John C. Babcock, Erwin S. Gutsell y col. Luis Miramontes, Miguel Romero y Fortunato Farjat la sintetizaron en 1961 pasando a propiedad de G.D. Searle & Co.

En 1961 se sintetiza en Inglaterra y pasa a poder de Syntex, S.A. México, D.F.

Pietro De Ruggieri y Carlo Ferrari la sintetizan y pasa a -- propiedad de Ormonoterapia Richter Societa per Azioni-1962.

Bruno Camerino, Renato Modelli, Bianca Patelli y col. la sintetizan en 1962 para Farmitalia, Italia, Soc. Anon.

Arthur Fatchett, Francis Hoffman y Beylor, Roger E.-George - Spero la sintetizan a partir de un intermediario. En 1963, - pasa a Merck & Co., Inc. Y Spero para Upjohn & Co. en 1964.

#### ACETATO DE MEGESTROL:

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

Nombre trivial y sistemático:

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

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

17-alfa-acetoxi-6metilpregna-4,6dieno-3,20-diona.

6 dehidro-6-metil-17alfa-acetoxiprogesteronas.

Acetato de 6-metil-delta 4,6---pregnadien-17-alfa-ol-3,20diona.

Preparada por : H.J. Ringold, J. Pérez-Ruelas, E. Ba-- tres y Carl Ljerassi en México, D.F.

Raymond Lodson y Paul B. Sollman lo prepararon para G.D. Searle & Co.

David Neville, Vladimir Petrow y David Williamson la preparan en 1961 para British Drug Houses, LTD. Inglaterra.

Propiedades: Los cristales obtenidos de metanol poseen un punto de fusión de 214-216° C.

$[\alpha]_D^{24} + 50$  ( en cloroformo ).

Absorción máxima 287  $m\mu$  ( log e 4.40 en etanol ).

#### ACETATO DE NORETISTERONA:

(8)  $C_{22} H_{28} O_3$   
P.M. 298.41

Nombre trivial y sistemático:

Acetato de 17alfa-etinil-19-noretisterona.

Acetato de 17alfa-etinil-19-noretindrona.

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

Preparada por : Otto Engelfried, Emanuel Kaspar, Alfred Popper y Martin Schneck en Alemania en 1953 y en 1960 pasa a poder de Schering Akt. Ges.

Propiedades: Los cristales obtenidos de cloruro de metileno y hexano presentan un punto de fusión de 161-162° C. Absorción máxima de 240  $m\mu$ . ( e = 18 690 ).

#### DIACETATO DE ETINODIOL:

(9)  $C_{24} H_{32} O_4$   
P.M. = 384.45

Nombre trivial y sistemático:

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

S.C. 11800.

Preparada por : Paul D. Klimstra en 1963 y en 1965 pasa a propiedad de G.D. Searle & Co. Chicago, Illinois, E.U.A.

En 1959 había sido sintetizada por primera vez por F. Sondheimer y Y. Klibansky.

Propiedades: Los cristales obtenidos de metanol+agua , presentan un punto de fusión de 126-127 grados centígrados. Posee rotación óptica de -72 grados C. en cloroformo.

#### DIMETISTERONA:

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

Nombre trivial y sistemático:

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

6-alfa-21,metil-17beta-hidroxi-17alfa-preg-4-en-20 in-3-ona.

6-alfa-21-dimetisterona.

17-alfa-etinil-6-alfa,21-dimetil-testosterona.

17-beta-hidroxi-6-alfa-metil-17alfa-propinil-landors-4-en-3ona.

17-alfa-etinil-17hidroxi-6alfa-21-dimetil-androst-4-en-3-ona.

Preparada por: Barton y col. en 1957 y en 1960 pasó a propiedad de British Drug Houses, LTD.

bernard Ellis, Vladimir Petrow, Martin Stanfield e Isobel - Stuart-Webb la sintetizaron en 1960 y también pasó a propiedad de British Drug Houses, LTD .

Propiedades: Sus cristales presentan un punto de fusión de 102 grados C.

$$[\alpha]_D^{20} + 10 \quad (c = 1.0 \text{ cloroformo}).$$

$n_D^{17}$  1.450 a 240 m $\mu$  ( en isopropanol ).

Prácticamente insoluble en agua.

Soluble en etanol.

Ligeramente soluble en acetona y cloroformo.

LD<sub>50</sub> oral en el chango = 7.65 g/Kg.

### ETINIL ESTRADIOL:

(11) C<sub>20</sub> H<sub>24</sub> O<sub>2</sub> C 81.04 H 8.16 O 10.80 %  
P.M. = 296.39

Nombre trivial y sistemático:

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

17-etinil-estradiol.

17-etinil-3-17-estradiol.

19-nor,17-alfa-pregna-1,3,5(10)-trien,20 ino,3,17-diol.

Inhoffen y Hohlweg investigan la naturaleza del etinil estradiol.

Inhoffen, Logemann, Hohlweg y Serini lo preparan a partir de la estrona.

Patentado por : Alemania, Suiza, Inglaterra y E.U.A. , durante los años de 1939 a 1942. Los investigadores que participaron fueron: Arthur Serini y Lothar Strassberger para Schering Corp. y Josef Kathol también para la misma firma.

Mans Inhoffen y Walter Hohlweg para Schering Corp.

Leopold Ruzicka para CIBA Pharmaceutical Products, Inc.

La purificación fue realizada por Müller Petit del Grupo Roussel- U.C.L.A.F.

Propiedades: Polvo cristalino, blanco o ligeramente crema, sin olor. Prácticamente insoluble en agua. Soluble en: alcohol, acetona, cloroformo, dioxano, éter, aceites vegetales y en soluciones de algunos hidróxidos.

Absorción máxima : 248 m $\mu$

Agujas finas obtenidas del metanol+agua.

Punto de fusión de 141-146 grados C. Hay una modificación polimórfica que funde a 180-186 grados C.

#### LINESTRENOL:

(12)  $C_{20}H_{28}O$                       C 84.45%    H 9.92%    O 5.63%.  
P.m.= 284.42

Nombre trivial o sistemático:

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

3-desoxinorlutin.

Etinilestrenol.

Preparada por: Winter y col. en 1957. Pasaa propiedad de Laboratorios Organón.

Propiedades: Es un sólido que presenta un punto de fusión entre 158-160 grados C.

[ $\alpha$ ]<sub>L</sub>        -13 grados ( cloroformo ).

## MESTRANOL:

(13)  $C_{21} H_{26} O_2$  C 81.25% H 8.44% O 10.31%  
P.M. = 310.42

Nombre trivial y sistemático:

3-metoxi-19-nor-17alfa-pregna-1,3,5 (10)-trien-20 in-17-ol.  
17-alfa-etinil-3-metoxi-1,3,5,(10)-estratrien-17-beta-ol.  
Ester 3-metilico del 17-alfa-etinil-estradiol.

Preparación: Frank B. Colton en 1954 y pasa a propiedad de G.D. Searle & Co. E.U.A. en el mismo año.

En 1957, Frank B. Colton, Leonard Nysted, Byron Riegel y Albert L. Raymond realizan numerosas investigaciones sobre nuevas síntesis de obtención.

Propiedades: Los cristales obtenidos de metanol o acetona presenta un punto de fusión de 150-151 grados C.

## NORGESTREL:

(14)  $C_{21} H_{28} O_2$   
P.M. = 312.46

Nombre trivial y sistemático:

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

Preparación: El norgestrel racémico pasa a propiedad de



Schering Mexicana con un Registro de la S.S.A. No. 72166.  
Robert Cleary y Rajai Dijari estudian su efectividad y presencia de efectos secundarios en el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Chicago. Chicago, Illinois, E.U.A.

Su empleo inmediatamente después del parto es investigada por Richard D. Gambrell Jr. en el Colegio Médico de Georgia Augusta, Georgia, E.U.A. en colaboración con el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital USAF en Wiesbaden en Alemania. (1969).

Fue obtenido por la condensación del 1,2,3,4-tetrahidro-6--metoxi-1-vinil-1-naftol con 2 etil-1,3-ciclopentanodiona.

Se obtiene un producto intermediario tricíclico que contiene todos los átomos de carbono del esqueleto deseado ( Secosteroide ). Aquí viene una ciclización por dehidratación que nos da el 13-etil-gona-1,3,5(10),6,14-pentano. A continuación se reduce y se etiniliza en una serie de reacciones para obtener el producto final: 13-etil-17-hidroxi-16,19-dinor,17 alfa-pregnen-4-20-in-3-ona.

#### NORETINODREL:

(15)  $C_{20} H_{26} O_2$  C 80.49% H 8.78% O 10.72%.  
P.M.= 298.41

Nombre trivial y sistemático:

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

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

17-alfa-etinil-17-hidroxi-1,2,3,4,6,7,8,9,11,12,13,14,17,16  
tetradecahidro-15H-ciclopenta(a)fenantrén-3-ona.

Preparación: Fue preparada por Frank B. Colton en 1954 y 1955 . En este mismo año pasa a propiedad de G.D. Searle & Co. Chicago, Illinois. E.U.A.

Propiedades: Los cristales obtenidos de metanol acuoso presentan un punto de fusión de 169-170 grados C.

$[\alpha]_D^{20} + 108$  grados (1% en cloroformo ).

#### NORETISTERONA:

(16)  $C_{20} H_{26} O_2$  C 80.49% H 8.78% O 10.72%.  
P.M.= 298.41

Nombre trivial y sistemático:

19-nor-17-alfa-etinilttestosterona.

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

19-nor-17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-4-andrósten-3-ona.

19-nor-17-alfa-etinil-andrósten-17-beta-ol-3-ona.

17-alfa-etinil-19-nortestosterona.

Anhidroxinorprogesterona.

19-noretisterona.

Preparación: Fue preparada por Carl Djerassi, Luis Miramontes, Geo Rosenkranz y Franz Sondheimer, en México, D.F. en 1954. Y fue patentada por Djerassi, Miramontes y Rosenkranz en el año de 1956 para Syntex, S.A. de México.

Pietro De Ruggieri la patenta en 1958 para Farmitalia.

Propiedades: Los cristales obtenidos de acetato de etilo presentan un punto de fusión de 203-204 grados C.

$[\alpha]_D^{20} -31.70$  grados ( en cloroformo ).

Absorción máxima 240  $m\mu$  (log e = 4.24 en etanol ).

## 2 CLASIFICACION QUIMICA DE LAS ESTRUCTURAS:

Es difícil visualizar la cantidad de trabajo, tiempo y dinero que se ha invertido en la elaboración de un producto. Docenas y en algunos casos, cientos de " posibles" compuestos son sintetizados y eliminados por carecer de los requisitos necesarios. El aislamiento y determinación de la estructura, su síntesis y sus modificaciones químicas y fisiológicas, técnicas ingeniosas, demuestran ser ejemplo de gran labor de científicos y un triunfo de la química orgánica. El objetivo que ocupó a investigadores y firmas comerciales durante un período de más de 20 años, estuvo centrado a la composición hormonal y las alteraciones que producen.

### **Estrógenos y Progestógenos :**

(17) Los estrógenos se usaron en un principio para el aislamiento de algunos trastornos menstruales ( dismenorrea ) y no fue sino como consecuencia de ello que se vio la posibilidad de emplearlos como inhibidores de la ovulación.

(18) Sturgis-Albright (1940) trataron a pacientes con dismenorrea primaria con estrógenos, observando que se presentaba una inhibición de la ovulación, sin embargo, en los ciclos

subsecuentes se producía un escape a tal efecto inhibitorio. Mas tarde, Arthur L. Hanskins (19) al estudiar a los estrógenos, sus dosis y sus efectos sobre la inhibición de la ovulación, indica que aplicados directamente en el ovario de los mamíferos estimulan su crecimiento, y que por el contrario, al introducirlos en la circulación, suprimían la función y el crecimiento ovárico. Y Jackson (20) aclara que está bien establecido el concepto de que los estrógenos, en dosis apropiadas, pueden inhibir la ovulación. Pero sí hay la posibilidad de que se presente la ovulación si solamente se usa el estrógeno ( aislado ) en forma cíclica.

(19) La inhibición de la ovulación por medio de progestógenos es más antiguo, ya que Beard (1897) observó que el cuerpo lúteo inhibía la ovulación durante el embarazo. Posteriormente, el compuesto activo del cuerpo lúteo fue aislado y esclarecida su estructura, la progesterona. Con ello, quedaron aclarados los factores de interés en la inhibición de la ovulación. Un avance posterior fue la preparación de la etisterona por Inhoffen (1938) ya que demostró poseer actividad progestogénica dada por la vía oral. Y para 1950 era la única sustancia sintética que presentaba dichas propiedades. (21) En 1952, Carl Djerassi, G. Rosenkranz, Iriarte, Romano y Miramontes, sintetizaron la nor-progesterona, por medio de un proceso de reducción selectiva, utilizando el método de Birch. Fue de 4 a 8 veces más potente que la progesterona natural. Y para 1953, el mismo grupo de investigadores, reportaron una síntesis para la obtención de otra sustancia: la 17-metil-19-nortestosterona (17-alfa-metil-beta-hidroxi-3-ceto-4-estreno ), que posteriormente, los Laboratorios Organón sintetizaron en Europa y le llamaron, metil estrenolona.

ETINIL ESTRADIOL  
Y MESTRANOL:

(22) " La efectividad de los estrógenos en la supresión de la ovulación ha sido demostrada clínica y experimentalmente ".

(23) El etinil estradiol y su éter metílico, son estrógenos sintéticos y su acción sobre la fertilidad ha sido muy investigada desde que se les asoció a un progestógeno para inhibir la ovulación. (24) Se les asocia a los progestógenos, con la finalidad de formar un endometrio suficientemente proliferado con lo cual, cabe esperar una hemorragia por supresión cíclica, aunque no hay que olvidar que los estrógenos también tienen acción inhibitoria de la ovulación (25) cuando menos durante los primeros ciclos. El progestógeno por sí solo, puede ser anovulatorio, pero la combinación de ambos hace posible la inhibición constante de la ovulación, usando dosis menores del progestógeno. Aún más, la regulación del sangrado menstrual es más uniforme y constante con la combinación de progestógeno-estrógeno, que con cualquiera de éstas sustancias solas.

El carácter químico del progestógeno empleado puede diferir de un preparado a otro, pero el estrógeno empleado es el 17-alfa-etinil estradiol o su éter metílico (  $17\alpha\text{-E}_3\text{Me}$  ) conocido como mestranol. (26) Ambos poseen el anillo "A" aromatisado y un grupo etinilo en la posición "alfa" del  $\text{C}_{17}$ , lo que les proporciona la efectividad estrogénica al administrarlos

por la vía oral, y además (20), la ausencia del doble enlace en el C<sub>3</sub> le proporciona propiedades estrogénicas.

(27) La potencia de ambos estrógenos es más o menos igual, - sin embargo, al combinarlos con los diferentes progestógenos sus actividades varían. Por ejemplo, el noretinodrel, es parcialmente metabolizado a estrógeno.

(28) Arthur L. Hanskins indica que la dosis más adecuada para el uso de estos estrógenos en la elaboración de los diferentes anovulatorios orales es de : 0.100 a 0.150 mg/día.

### PROGESTOGENOS:

(29) Se denominan "progestógenos" a las sustancias que poseen una actividad biológica semejante a la de la progesterona y que poseen una potencia mucho mayor cuando se administran por la vía oral.

(30) En la investigación de sustancias con propiedades progestogénicas, Ehrenstein (1944) aportó el avance más significativo, al sintetizar y esclarecer la estructura de la 19-nor progesterona a partir de la estrofentidina y de reportar más tarde, en colaboración con Allen (1944), de su alto poder -- progestacional, factor decisivo en el desarrollo posterior -- en el uso clínico de estas sustancias.

(31) Las dos propiedades más importantes que deberán presentar las sustancias para ser progestógenos eficaces serán:

- 1.- Capacidad para inhibir la secreción de gonadotropinas de la pituitaria.
- 2.- Efecto progestacional sobre el enometrio.

Aquellas sustancias que en la experimentación de- mostraron poseer dichas propiedades fueron emplea- das en la elaboración de los preparados orales an- ovulatorios.

Se han propuesto varias clasificaciones para agru- par a estas sustancias. A continuación se anotan algunas de ellas :

(32)

**ELEANOR MEARS:**

1 9 6 5

- A) Aquellas sustancias relacionadas con la 17alfa-hidro- xiprogesterona:

Los derivados de la 17alfa-hidroxiprogesterona se for- man por la esterificación del grupo hidroxilo en 17--- alfa, o por la introducción de otros sustituyentes - como halógenos o grupo metilo, en la posición  $C_6$ . Es te grupo es muy variado y sus características químicas dependerán del tipo de sustituyentes que presente la molécula.

- B) Aquellas sustancias relacionadas con la testosterona o la 19-nortestosterona:

La etisterona ( que es un derivado de la testosterona ) fue el primer progestógeno sintético efectivo por la vía oral, pero su uso ha sido desplazado por otras - sustancias más potentes. La mayoría de los progestó- genos usados comunmente en las preparaciones orales - pertenecen a este grupo. Ellas son: Noretisterona, Nor- etinodrel, Linestrenol y el Diacetato de Etinodiol.

(33) **GREGORY PINCUS:**

1 9 6 5

A) Derivados de la Progesterona:

A este grupo pertenecen los derivados de la 17-dehidroprogesterona: Acetato de medroxiprogesterona, Acetato de clormadinona y acetato de megestrol.

B) 19-noresteroides:

A este grupo pertenecen los derivados de la Delta 4-estrenolona: Noretisterona, Acetato de noretisterona, Diacetato de etinodiol. El derivado de la Delta 5(10)estrenolona, el noretinodrel. Y el derivado del estrenol, el linestrenol.

(34) **VICTOR A. DRILL:**

1 9 6 6

A) Delta 5(10)-Derivados de la estrenolona:

A este grupo pertenece exclusivamente el noretinodrel.

B) Delta4-Derivados de la estrenolona:

Pertenecen: Noretisterona, Acetato de Noretisterona, Linestrenol, Diacetato de etinodiol y Dimetisterona.

C) Derivados de la Hidroxiprogesterona:

Pertenecen el Acetato de medroxiprogesterona, Acetato de clormadinona y Acetato de Megestrol.

(35) **JOSEPH W. GOLDZIEHER Y EDRIS RICE-WRAY:**

1 9 6 6

A) Derivados de la testosterona:

Pertenecen la etisterona y la dimetisterona.



- B) 19-noresteroides:  
Noretinodrel, Noretisterona, Etinodiol y Linestrenol.
- C) Retroesteroides:  
Dihogesterona ( Delta6-retropregesterona ).
- D) 17-hidroxiprogesterona y compuestos relacionados:  
Acetato de medroxiprogesterona, Acetato de clormadi--  
nona y Acetato de megestrol.

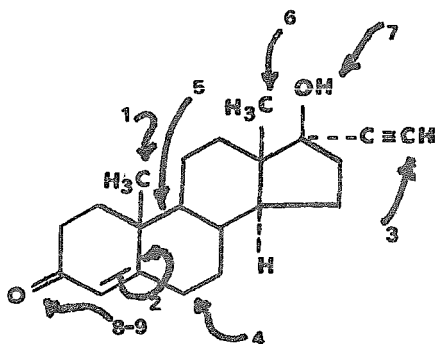
(36) **VLADIMIR PETROW:**

1 9 6 6

A) Derivados de la Testosterona:

Etisterona: Su potencia fue incrementada por medio de  
rearrreglos estructurales:

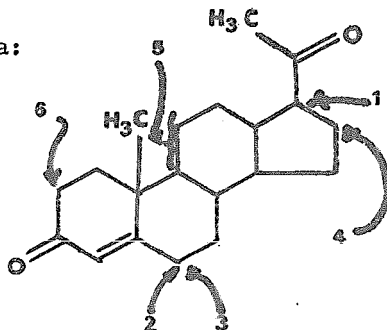
- 1 Noretisterona (Syntex).
- 2 Noretinodrel (Searle) .
- 3 Dimetisterona (BDH).
- 4 Investigación (BDH) .
- 5 Investigación (Merck).
- 6 Investigación (Wyeth).
- 7 Acetato de Noretiste--  
rona (Schering).
- 8 Linestrenol (Organón).
- 9 Diacetato de Etinodiol  
( Searle ).



B) Derivados de la Progesterona:

Progesterona:

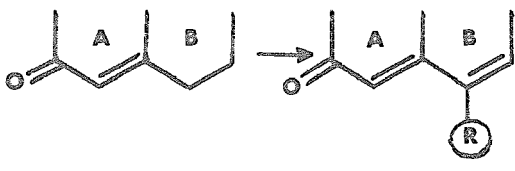
- 1 Investigación (Upjohn).
- 2 Acetato de Medroxipro--  
gesterona (Upjohn-Searle  
y Syntex) .



- 3 Acetato de megestrol  
( B D H ) y Acetato  
de clormadinona (Syntex).
- 4 Acetato de melengestrol  
( B D H ).
- 5-6 Investigación (Syntex  
y G.D. Searle).

Y más recientemente se cuenta con otras variaciones -  
estructurales: En relación con grupo A.

1.  $C_{17}-C \equiv CH \longrightarrow -C \equiv C \cdot Cl$  ( B.L.H. ) ( Merck ).
2.  $C_{17}-C \equiv CH \longrightarrow -C \equiv C \cdot Br$  ( Merck ).
3.  $C_{17}-C \equiv CH \longrightarrow -C \equiv C \cdot I$  ( B.D.H. ).
4.  $C_{17}-C \equiv CH \longrightarrow -C \equiv C \cdot CH_2 F$  ( Searle ).
5.  $C_{17}-C \equiv CH \longrightarrow -C \equiv C \cdot CF_3$  ( Merck ).
6.  $C_{17}-C \equiv CH \longrightarrow -C \equiv C-C \equiv CH$  ( B.D.H. ).
- 7.



En donde:  $\textcircled{R} =$   
 Me ( B.D.H. ).  
 Cl ( Syntex-Merck )  
 F ( Merck ).  
 $CH_2F$  ( B.D.H. ).

(37)

M. TAUSK:

1 9 6 6

- A) Substancias relacionadas con la Estrona o Nortestosterona:

Estructuras químicas derivadas del Estrano: Noretinodrel, Noretisterona y Linestrenol.

- B) Substancias relacionadas con la Progesterona o derivados del Pregnano:

Estructuras químicas derivadas del Pregnano: Acetato de clormadinona, acetato de megestrol y MRA.

**HAROLD JACKSON:**

(38) 1 9 6 6

- A) DERIVADOS DE LA PROGESTERONA:  
Acetato de medroxiprogesterona, Acetato de Megestrol y Acetato de clormadinona.
- B) DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA Y 19-NORTESTOSTERONA:  
Noretinodrel, Noretisterona, Dimetisterona, Diacetato de Etinodiol y Linestrenol.

(39) **FEDERACION INTERNACIONAL DE  
PLANEACION FAMILIAR 1967 :**

- A) DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA:  
Etisterona y Dimetisterona.
- B) DERIVADOS DE LA 19-NORTESTOSTERONA:  
Noretisterona, Noretinodrel, Diacetato de Etinodiol y Linestrenol.
- C) 17-alfa-HIDROXIPROGESTERONA Y SUS DERIVADOS:  
Acetato de Medroxiprogesterona, Acetato de Megestrol y Acetato de Clormadinona.

(40) **MA. DEL CONSUELO HIDALGO:**

1 9 6 9

- A) Esteres de 17-alfa-HIDROXIPROGESTERONA:  
Acetato de Medroxiprogesterona, Acetato de Megestrol y Acetato de Clormadinona.
- B) DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA: Etisterona y Dimetisterona.
- C) 19-NORESTEROIDES: Noretinodrel y Noretisterona.
- D) DERIVADOS DE LA RETROPROGESTERONA:  
Lidrogesterona.

### 3

### PERFILES ENDOCRINOS:

Es indispensable conocer las funciones endocrinas de las sustancias que se emplean en la elaboración de los anovulatorios orales, ya que influirán directamente sobre la presencia o ausencia de algunos efectos asociados.

(41) De todas estas funciones deben hacerse experiencias primero a nivel de estudio de laboratorio y después llevar a cabo una serie de ensayos clínicos antes de que el medicamento sea puesto a disposición de la práctica clínica.

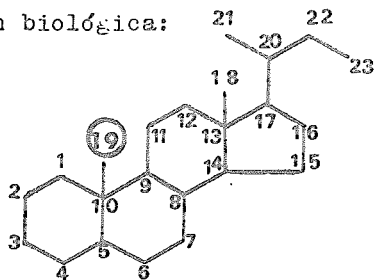
(42) Y de esta experimentación animal y clínica se llegó a la conclusión de que las sustancias anovulatorias orales poseen una función endocrina variada, pudiendo ser ésta: progestogénica, estrogénica, androgénica y anabólica, presentándose en ellas en muy diferentes proporciones.

(43) Dentro del grupo de sustancias que integran los diferentes anovulatorios orales, los 19-noresteroides, son los que han despertado mayor interés y en consecuencia, han sido los más estudiados. El término "nor" (44) fue propuesto por Matthissen y Foster en 1868 para aquellas sustancias en que el grupo metilo del  $C_{19}$  se encuentra substituído por un hidrógeno.

Es muy importante conocer el esqueleto del 19-noresteroide, ya que existen posiciones en la molécula que determinan el

ra y específicamente su acción biológica:

(45) Así se tiene que la posición del grupo etinilo en C<sub>17</sub> y la eliminación del grupo metilo en C<sub>19</sub> son sumamente importantes, ya que se encuentran relaciona



dos con la alta actividad progestogénica que se observa al administrarlos por la vía oral.

El primer esteroide que se estudió fue el Noretinodrel (46), por Pincus, Chang y col. en la Fundación Worcester para la Experimentación Biológica en Shrewsbury, Massachusetts, E.U. A., en colaboración con las Clínicas Endocrinológicas y el Hospital de la Mujer; quienes realizaron innumerables pruebas en animales de experimentación. Posteriormente se experimentó con la Noretisterona por Rock, García y Pincus. Los estudios clínicos fueron llevados a cabo en pacientes voluntarias de San Juan de Puerto Rico, usándose por vez primera el ENOVID ( Noretinodrelmestranol ).

#### Propiedades Progestogénicas :

(47) En general, se puede decir que la actividad progestacional es difícil de determinar, ya que depende de varios factores. Y cualquier definición significativa para identificar a una substancia realmente progestogénica ( progestina o agente progestacional ), deberá estar basada en relación a aquellos efectos biológicos que presenta la progesterona. Muchos han sido los estudios que durante los últimos 30-40 años se han llevado a cabo sobre la actividad biológica de és

ta. Sus características fundamentales son:

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

Estas actividades biológicas deberán de reproducirse en aquellas sustancias que se deseen emplear como progestógenos eficaces.

- a.- Producción de desarrollo glandular adecuado del endometrio en los animales de experimentación:

Desarrollo Uterino Glandular : Prueba de CLAUBERG.

Esta es la técnica más efectiva y la más usada para valorar el desarrollo glandular uterino, usándose como referencia la escala de McPhail. Ver tabla No. 1-2.

Prueba de Mc GINTY:

Se emplea ocasionalmente para medir el desarrollo glandular y se lleva a cabo, nuevamente, en la coneja. Las dificultades en su precisión hace que esta prueba sea menos popular. Sin embargo, la prueba ha servido para valorar la potencia progestacional de los esteroides usados en la elaboración de los diferentes anovulatorios orales. Ver tabla No. 3.

- b.- Prueba de la Anhídrida Carbónica:( Uterina)

Numerosos investigadores han empleado la concentración de esta enzima para valorar la actividad progestacional. Miyake-Milton reportan que existe una correlación de potencias entre la Prueba de Clauberg y la de la Anhídrida Carbónica Uterina. Ver tabla No. 4. Y de los datos que reportan se puede observar que el acetato de mecroxiprogesterona es un

agente superpotente a comparación de los otros esteroides ensayados.

c.- Sostenimiento del embarazo en animales previamente castrados:

Para la realización de esta prueba se emplean los diferentes animales de experimentación. Ver tabla No. 5. Se puede observar que el norgestrel es el único esteroide que presentó respuesta positiva a la prueba.

d.- Prevención del aborto:

Todos los esteroides ensayados presentaron respuesta positiva a dicha prueba. Ver tabla No. 6.

Se ha observado que la presencia de la doble ligadura del anillo "A" y la cadena lateral del anillo "E", tienen una importancia significativa; y según Saiton (1952), la doble ligadura entre los  $C_4-C_5$  y los grupos cetónicos unidos al anillo "A" y del  $C_{20}$ , son necesarios para poseer la actividad progestacional. La presencia de un grupo oxhidrilo en  $C_{21}$  reduce la actividad y la presencia de un grupo aldehído en  $C_{20}$  hace completamente inactiva a la sustancias. También se ha observado que se elimina dicha actividad cuando se hidroxila en  $C_{17}$  (formación de 17-alfa-hidroxiprogesterona), pero la actividad perdida retorna, si se esterifica el hidroxilo para formar el acetato (17alfa-acetoxiprogesterona).

#### Propiedades Estrogénicas:

(48) Los esteroides producen cambios en la citología vaginal y crecimiento del útero; y no nadamás se encuentran los estrógenos relacionados a dichos fenómenos, sino -

también algunos andrógenos y progestógenos. Edgren proporciona la siguiente tabla en donde se reporta el comportamiento estrogénico y metrotrófico de varios esteroides, importantes en este estudio. Ver tabla No. 7. Para observar el efecto estrogénico se toma en cuenta el sudado vaginal para observar la queratinización; y para el efecto metrotrófico se observa el estímulo al crecimiento uterino. En la tabla se observa que tanto la estrona como el noretinodrel, noretisterona y diacetato de etinodiol fueron activos en la prueba estrogénica realizada en ratas castradas. Para observar el efecto metrotrófico se emplearon ratas ovariectomizadas o chancas inmaduras y resultaron activos: Norgestrel, noretisterona, noretinodrel, diacetato de etinodiol y un poco dudoso, el acetato de clormadinona y acetato de medroxiprogesterona. Esta es una prueba más selectiva, y en general, para determinar la actividad estrogénica, se han empleado diversas técnicas en los diferentes animales de experimentación.

Drill proporciona los datos reportados en la Tabla No.

8.

### **Propiedades Androgénicas :**

(49) Las pruebas usadas en la valoración de las propiedades androgénicas han provocado muchas controversias. Drill considera que para que una sustancia pueda llamarse "androgénica" deberá aumentar el peso de las vesículas seminales mucho más allá del nivel de control ( ya que el efecto estrogénico puede interferir, provocando cierto aumento ). Y un aumento de la glándula ventral de la próstata de la rata castrada.

Suchowsky-Junkmann encontraron que las propiedades virilizantes de un esteroide no son siempre paralelas a su actividad



androgénica. Y se ha demostrado que la actividad androgénica en el animal no tiene paralelo con los cambios clínicos observados una vez administrados como anovulatorios por la vía oral en la mujer. Así que, para que una substancia se denomine androgénica deberá llenar los siguientes requisitos:

- 1.- Aumento de la vesícula seminal ( más allá de la respuesta que se obtenga con el estrógeno usado como estándar ).
- 2.- Aumento del peso de la próstata ventral ( más allá del peso que contenga el animal castrado ).

Se ha visto, del estudio experimental y clínico que las propiedades androgénicas se encuentran relacionadas a la presencia del grupo C<sub>17</sub> en el C<sub>3</sub> y que la cadena lateral en el C<sub>17</sub> juega un papel primordial. Por ejemplo, si la 19-nortestosterona se metila en la posición 17alfa ( metilestrenolona ) o se etila en la misma posición ( noretandrolona ), las propiedades androgénicas quedan demostradas claramente.

La identificación y cuantificación de esta actividad, inherente en algunos progestógenos es importante, ya que representa un problema para el uso de estos en la elaboración de los anovulatorios orales. Edgren proporciona la tabla No 9. en la que se anota la respuesta androgénica de varios esteroides. Y Drill en No 10.

#### **Propiedades Anabólicas:**

(50) En la valoración de las propiedades anabólicas se ha tomado como base un indicio de la presencia de aumento en el peso del músculo elevador del ano en la rata castrada. Overbeek-DeVisser y Saunders-Col. han estudiado ampliamente las propiedades anabólicas de dichas substancias, y aseguran que se encuentra íntimamente relacionadas con la cadena lateral y la presencia de la doble ligadura entre los C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>



Y como se observó en el caso de la substitución de la 19-nor testosterona, las propiedades anabólicas también se encuentran aumentadas por la presencia de un grupo metilo o etilo en la posición 17alfa. Edgren proporciona la tabla No. 11., en donde se encuentran los resultados obtenidos sobre el efecto anabólico en diferentes esteroides. Drill No. 12.

**Propiedades Estrogenicas del  
Mestranol y del Etinilestradiol:**

(51) Los efectos estrogénicos del mestranol y del etinil estradiol han sido ampliamente estudiadas, pero en menor escala a comparación con los estudios llevados a cabo en los progestógenos. La evidencia clínica indica que el etinilestradiol es más potente que el mestranol y que además puede usarse en dosis más pequeña. Diversas pruebas se han empleado para valorar dicha actividad, entre las más importantes:

1.- Prueba del sudado vaginal: En donde se observa la cornificación vaginal.

Ambas sustancias son estrogénicas, pero el etinil estradiol resultó ser 2 veces más potente que el mestranol.

2.- Prueba del crecimiento uterino: Se observa el aumento del peso uterino.

Nuevamente, ambas sustancias son estrogénicas, pero el etinilestradiol resultó ser 20 veces más potente.

La discrepancia en resultados se debe a las diferentes vías de administración que se emplearon.

Numerosas han sido las contribuciones de Goldzieher y de Martínez-Manautou para determinar clara y específicamente la actividad estrogénica del mestranol y del etinil estradiol.

Devinne-Stikel han dedicado sus estudios hacia el mestranol

y Buchholtz-col. hacia el etinil estradiol.

Otros investigadores en este campo han sido Saunders, Roring y Edgren como se vió anteriormente.

### SUBSTANCIAS RELACIONADAS CON LA TESTOSTERONA O 19-NORTESTOSTERONA:

(52) La mayoría de los progestógenos empleados en la elaboración de los anovulatorios orales pertenecen a este grupo debido a que son los inhibidores de la ovulación más potentes. Todos poseen un grupo oxhidrilo en el  $C_{17}$ , así como el de la testosterona y ausencia de grupo metilo en el  $C_{19}$ .

Se ha observado que pequeñas variaciones en su estructura tales como la variación de la posición de la doble ligadura del anillo "A", presencia o ausencia de oxígeno en  $C_3$  y la acetilación del grupo hidroxilo hace que se altere su actividad. Poseen cierta actividad estrogénica. Presentan efectos hemostáticos sobre el sangrado uterino de origen endócrino. Las sustancias más estudiadas del grupo son: Noretinodrel y Noretisterona.

#### **Noretinodrel:**

(53) El noretinodrel posee cuatro propiedades principales:

- 1.- Es agente progestacional débil.
- 2.- Posee cierta actividad estrogénica.
- 3.- Puede inhibir la producción de liberación de las gonadotropinas hipofisarias.
- 4.- Durante el tratamiento oral puede inhibir la ovulación.
- 5.- Tiene otras actividades.

#### 1.- Agente progestacional débil:

Demostrado por el método de Clauberg, resultó ser de 5 a 10 veces más potente que la progesterona. Por la vía oral se usó como patrón la 19-norprogesterona.

#### 2.- Actividad estrogénica:

Parece ser que la posición de la doble ligadura del anillo "A" es biológicamente significativa, ya que le confiere actividad progestacional y estrogénica. Esto se ha observado tanto en los animales de experimentación como en los estudios clínicos efectuados en la mujer. Además, no hay que olvidar que lo acompaña como impureza el mestranol ( aunque en pequeña cantidad: 1.5% del efecto estrogénico total ). Esta pequeña actividad estrogénica es permanente y afecta muchas de las respuestas del noretinodrel, interfiriendo específicamente en las pruebas sobre la actividad progestogénica. Para la valoración de la actividad estrogénica se ha empleado como base patrón a la estrona. Ver en las tablas siguientes, de Drill y Szontágh, el grado de actividad, así como los valores que se le asignan.

#### 3.- Inhibición de la producción de liberación de las gonadotropinas hipofisarias:

Parece ser que la actividad estrogénica se encuentra involucrada en la inhibición de las gonadotropinas hipofisarias, como se demostró por medio del peso ovárico y uterino de las ratas de experimentación de los estudios llevados por Supperman-Lpstein.

#### 4.- Tratamiento oral e inhibición de la ovulación:

Es muy efectivo como anovulatorio por la vía oral.

#### 5.- Otras actividades:

También posee cierta actividad anabólica, aunque Drill afirma que los resultados obtenidos en los animales de experimentación, no se puede llegar a esta conclusión. Además, -

inica que en lo relacionado a la actividad androgénica, como no se aumenta el peso de la próstata ventral, tampoco se puede afirmar como positiva. Y para Suchowsky y Junkmann, si la posee, debido que en sus experimentos encontraron un aumento de la vesícula seminal, pero hay que tomar en cuenta - que el estrógeno asociado puede producir dicha reacción. Szontágh es de los seguidores de la presencia del efecto androgénico.

### **Noretisterona:**

(54) Potente anovulatorio oral, difiere estructuralmente del noretinodrel unicamente en la ubicación del doble enlace entre los carbonos  $C_4 - C_5$  del anillo "A". Y de la etisterona en la ausencia del grupo metilo en el  $C_{19}$ . Y esa pequeña variación estructural le aumenta la potencia, ya que se ha demostrado que es de 2 a 20 veces más activa que esta. Y al aplicarle la prueba de Clauberg, resultó ser de 5 a 10 veces más activa que la progesterona.

Paulsen, Leach, Lauman, Goldston, Madcock y Heller (1962) se dedicaron a estudiar sus propiedades progestacionales y estrogénicas: Es un progestógeno débil, al igual que el noretinodrel. Induce cambios secretorios en el endometrio en las células vaginales ( semejante a las que produce la progesterona ), inhibe el fenómeno de arborización del mucus cervical, aumenta la temperatura basal y elimina el sangrado en -pacientes amenorreicas. Es metabolizada en forma diferente a la progesterona, y no cambia significativamente la excreción urinaria de 17-cetoesteroides y 17-hidroxiesteroides.

En dosis de 20-30 mg/día, retarda la menstruación normal por períodos de 3 a 7 meses.

Para algunos investigadores ( Brill-1965) no posee propiedades anabólicas, pero para otros ( Szontágh-1970) si la po-

see, aunque en pequeña cantidad, pero más intensa que en el noretinodrel. Para Saunders (1958), posee cierta actividad androgénica, aunque su potencia solamente sea de 1/15 de la testosterona. Y para McGinty-Ljerassi (1965), su actividad es de 1-2% del propionato de testosterona.

Al administrar la noretisterona por la vía oral, sin la presencia de mestranol (Ej. Norlutin), se observó que poseía ciertos efectos masculinizantes.

### DIACETATO DE ETINODIOL:

(55) Es el 3,17-diacetato de la noretisterona reducida - conocido también como SC 11 800. Por la vía intramuscular se observa que su potencia progestacional es similar a la de la progesterona. Y las pruebas efectuadas en la coneja de--- muestran que existe una inhibición de la secreción de las go nadotrofinas hipofisarias y con ello, la supresión de la ovulación. Elton-Nulting (1961) y Pincus-García-Paniagua y Sheppard (1962), indican que por la vía oral, es mucho más eficaz (igual que el noretinodrel y la noretisterona) que por la vía intramuscular. Posee los C<sub>3</sub> y C<sub>17</sub> substituídos con acetatos. Y el cambio en la posición C<sub>3</sub> también le confiere a la substancia una mínima actividad estrogénica (Drill 1963) un 3% de la Estrona. Además, posee cierto efecto androgénico y no posee propiedades anabólicas. Su principal metabolito es el derivado 10-hidroxi, estrógeno débil que también posee propiedades inhibitoras de la ovulación y para llegar a él, se siguieron varios pasos químicos a.saber:

- 1.- La producción de "hidrólisis" en ambos grupos esteri- ficados.
- 2.- Oxidación del hidroxilo en 3 del anillo "A" a un grupo cetónico.

3.- Introducción de un grupo " nuevo " a hidroxilo angular - en la posición 10.

#### **DIMETISTERONA:**

(56) Estructura íntimamente relacionada con la Etisterona ya que a esta se le han introducido dos grupos alcoholílicos en las posiciones alfa C<sub>6</sub> y alfa C<sub>17</sub>, aumentando con ello considerablemente la actividad progestacional. Aunque el grupo alcoholílico en C<sub>17</sub> retiene cierta actividad androgénica, indeseable en este caso. Drill (1965) indica que no presenta actividad androgénica ni anabólica.

#### **LINE STRENOL:**

(57) Posee efecto inhibidor de la ovulación, demostrado en ratas y la adición de pequeña cantidad de estrógeno aumenta esta actividad. El grupo cetónico del C<sub>3</sub> ha sido eliminado de la estructura esteroidal, pero la actividad estrogénica se ha conservado, que fue evidente por la cornificación del epitelio vaginal en ratas ovariectomizadas y por el crecimiento del útero en animales inmaduros de esta especie. Overbeek-col. (1962) observaron que la posición de la doble ligadura del anillo A ( C4-C5 ) es el sitio responsable de la actividad estrogénica, así como de las propiedades androgénicas ( de 1/3 a 1/4 de la actividad de la metiltestosterona ). Ambas propiedades se encuentran más marcadas cuando se administran grandes dosis de esta sustancia. Y de acuerdo con Rock (1956), su actividad progestacional en relación con la noretisterona es un poco menor. Drill (1965) indica que posee cierta actividad anabólica. Desde el punto de vista progestacional es la sustancia más importante, ya que carece de propiedades androgénicas ( presencia mínima ).

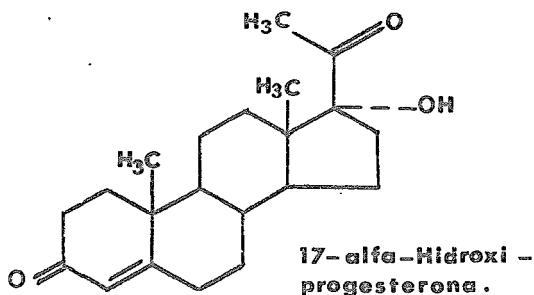
#### **NORGESTREL:**

(58) Es el 18-homólogo de la noretisterona, siendo la úl-

tima substancia incorporada al uso de los progestógenos orales, sintético y muy potente. Es un racemato, el d-enatiómero; el l-enatiómero es normalmente inerte. Es la substancia esteroideal más potente, haciendo alusión a su actividad progestacional, tanto que su potencia es comparable con la de los derivados de la acetoxiprogesterona. La dosis óptima oscila en un rango de 50-75 mg / día.

### SUBSTANCIAS RELACIONADAS CON LA PROGESTERONA:

(59) Es un grupo muy variado y sus propiedades químicas y fisiológicas dependerán de las substituciones que se hagan en la molécula. Si se toma como base la estructura de la 17-alfa-hidroxi-progesterona, se observa que el acetato de me--droxi-progesterona, el acetato de clor madinona y el acetato de megestrol, no son más que sus derivados acetilados en 17-alfa:



Las propiedades progestacionales de las substancias de este grupo son más marcadas que en el grupo anterior y, por lo tanto, son muy similares a la progesterona, es decir, en la prueba de Clauberg se presentan las células epiteliales en columnas pequeñas y el índice de McPhail es alto. Es más, las tres substancias resultaron ser mucho más efectivas que la progesterona misma.

El acetato de megestrol resultó ser el más eficaz por la vía oral lo que tal vez se deba a la presencia de la doble



ligadura entre  $C_6 - C_7$ , que hace que sea más fácil de absorberse.

Se considera como requisito que en la posición 17 $\alpha$  presenten un grupo  $-O-CO-R$ , siendo  $R =$  metilo, preferentemente. Además, es muy importante el tipo de sustituciones que se efectúen en el  $C_6$ , ya que refuerza la actividad progestacional. También ayuda a la presencia de esta, la doble ligadura, Delta 4-6. Martínez-Manautou y col. demostraron que la potencia progestacional de los derivados clorados era mayor que la de los derivados metilados y además, que las estructuras Delta 4-6 ( acetato de clormadinona y acetato de megestrol ), eran más potentes que el Delta 4 ( acetato de medroxi progesterona ). En general, se les considera los inhibidores de la ovulación más potentes.

No poseen efectos estrogénicos inherentes y no son efectivos para controlar las hemorragias del endometrio ( no son hemostáticos ). No originan compuestos estrogénicos en su metabolismo y no poseen actividad androgénica.

#### ACETATO DE CLORMADINONA:

(60) Harper (1962) ha realizado estudios sobre el acetato de clormadinona e indica que la posición del cloro en el  $C_6$  hace que se aumente considerablemente su actividad progestacional, así como la posición de las dobles ligaduras.

Es de 35 a 40 veces más activa que la progesterona, tanto por la vía subcutánea como por la vía oral. Por la vía subcutánea es 8 veces más activa que la noretisterona. (61) Y por la prueba de Clauberg de 25-30 veces más potente que esta.

(60) Cuando se le administra por la vía oral es sumamente potente por sus efectos sobre el endometrio, ya que logra -

que sea sumamente proliferativo, pero su capacidad para inhibir la ovulación no es muy grande, pero es mayor que el acetato de megestrol o que el M.P.A., logrando con ello ser la sustancia más activa del grupo.

No posee efectos estrogénicos, androgénicos ni anabólicos. A la dosis de 0.01 mg ejerce efectos anovulatorios significativos, aunque Taber indica que es 0.02 mg la dosis mínima significativa, en la coneja y un poco más para la rata y el humano (1966) (62).

#### **ACETATO DE MEGESTROL:**

(63) Es un poco menos activo que el acetato de clormadiona, pero más potente que el MPA, y sus propiedades, en general, son comparables, ello quizá se deba a la presencia de la doble ligadura entre C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub>. Y se ha demostrado que la posición de la doble ligadura entre C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub> es más efectiva. David-Edwards-Iellows-Pumer (1963) han llevado a cabo diversas pruebas de laboratorio para determinar sus propiedades biológicas. No presenta actividad estrogénica ni anabólicas propias. La dosis mínima eficaz es de 2 a 4 mg/ tableta.

#### **ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA:**

(64) Falconi-Gardi-Bruni-Ercoli (1961) indican que es la sustancia menos activa del grupo, pero aún así, la presencia del metilo en posición C<sub>6</sub> aumenta considerablemente la actividad progestacional.

Por la vía oral no posee efectos sobre la inhibición de la ovulación, aún a grandes dosis. No posee ( muy escasa ), actividad estrogénica y los anabólicos o androgénicos se encuentran ausentes.

**TABLA No 1**

**E F E C T O S   P R O G E S T A C I O N A L E S   D E   V A R I O S   E S T E R O I D E S   U S A N D O S E   L A  
P R U E B A   D E   C L A U B E R G   :**

<b>E S T E R O I D E S :</b>	<b>P O T E N C I A :</b>	<b>O / P   R A D I O :</b>	<b>D O S I S   R E S - P U E S T A   M A X . :</b>	<b>I N D I C E   D E   M c P H A I L :</b>	<b>T I P O   C E L U L A R :</b>
<b>E S T A N D A R E S :</b>					
Progesterona	1.0	<sup>1</sup> b	máxima	3.3	P. col.
Testosterona	?	<sup>1</sup> b	---	---	A. col. $\bar{c}$ Vac.
Estrona	<sup>1</sup> b	<sup>1</sup> b	---	---	A. col. $\bar{c}$ Vac.
<b>P R O G E S T O G E N O S :</b>					
Acetato de medroxiprogesterona	35	3-5	máxima	2.9	P. col.
Acetato de Clormadinona	35	3-5	máxima	3.3	P. col.
Acetato de Megestrol	25	1.5-	máxima	---	P. col.
Noretisterona	0.08	3-10	somera	1.8	A. col.
Norgestrel	9.15	3	máxima	3.1	P. col.
Noretinodrel	?	---	somera	1.3	A. col. $\bar{c}$ Vac.
Diacetato de etinodiol	2.4	---	máxima	2.9	A. col.

**A C O T A C I O N E S :**

<sup>1</sup>b = Inactivo por la vía oral.  
 ? = Desconocida.  
 O/p = Radio de dosis parenteral requeridos para producir una respuesta de: +2 Mc. Phail.  
 A.col = Columnas celulares altas.  
 p.col = Columnas celulares pequeñas.  
 $\bar{c}$  vac = Con vacuolas.

ver pág 76

89

TABLA No 2

DATOS PROPORCIONADOS POR DRILL (1965) POTENCIA PROGESTACIONAL BASADA METODO DE CLAUBERG Y MC. GINTY :			
PROGESTOGENOS:	ESTANDAR = PROGESTERONA		
	METODO DE CLAUBERG :		METODO DE McGINTY . :
	ORAL :	SUBCUTA -- NEO :	
PROGESTERONA :	---	100	100
Noretinodrel	5 - 200	5-10 Y 50	0
Noretisterona	50 - 100	50 - 100 Y 1 000	0
Acetato de Noretisterona	---	200 - 500	---
Linestrenol	50	---	---
Diacetato de Etinodiol	4 000 (tt)	100 - 200	0
Dimetisterona	500	---	---
Acetato de Medroxiprogesterona	500	2000 - 3 000 Y 10 000 (t)	600 - 2 500
Acetato de Megestrol	1700 - 4000	2500 - 5000	1 000
Acetato de Clormadinona	600	10 000 - 25000	12 000

**ACOTACIONES :**

tt = 11 1/2 Más potente que la Noratisterona.  
t = Prueba efectuada sobre la Anhidrasa Carbónica.

- 1) La progesterona es inactiva por la vía oral, así que los datos proporcionados se toman de la respuesta histológica a la administración de progesterona por la vía intramuscular.
- 2) De acuerdo con los datos de la tabla, se observa que no existe relación entre la potencia progestacional proporcionada por los diversos métodos.
- 3) Los resultados en coneja en comparación con la mujer tampoco guardan respuesta semejante.

ver pag 76

**TABLA No 3**

<b>EFFECTOS PROGESTACIONALES INTRAUTERINOS DE VARIOS ESTEROIDES:</b>	
<b>PRUEBA DE MC.GINTY:</b>	
<b>ESTANDARES:</b>	<b>Actividad</b>
Progesterona	A
Testosterona	i
Estrona	i
<b>PROGESTOGENOS:</b>	
Acetato de Medroxiprogesterona	A
Acetato de Clormadinona	a
Acetato de Megestrol	A
Noretisterona	i
Norgestrel	A
Noretinodrel	i
<b>ACOTACIONES:</b>	
A = activo.      a = activo I = inactivo.    i = inactivo	
} Reporte de la literatura.	

91

**TABLA No 4**

<b>COMPARACION DE POTENCIAS PROGESTACIONALES USANDO LA PRUEBA DE CLAUBERG Y LA DE LA ANHIDRASA CARBONICA:</b>				
<b>ESTEROIDES:</b>	<b>Prueba de la Anhidrasa Carbónica:</b>		<b>Prueba de Claudeberg:</b>	
	<b>MIYAKE:</b> ⓐ	<b>ELTON:</b> ⓑ	<b>Miyake</b> ⓐ <b>Elton:</b> ⓑ	<b>Edgren:</b> ⓒ
<b>ESTANDARES:</b>			ⓐ	ⓑ
Progesterona	1.0	1.0	1.0	1.0
17-Acetoxyprogesterona	7.3	10.0	3.3	10.0
<b>PROGESTOGENOS:</b>				
Acetato de Medroxiprogesterona	44.0	30.0	33.8	50.0
Noretisterona	0.10	--	0.20	-
Noretinodrel	? ⓓ	--	? ⓓ	-
<b>ACOTACIONES:</b>				
ⓐ Datos de Miyake.				
ⓑ Datos de Elton.				
ⓒ Datos de tabla No. 1.				
ⓓ Potencia baja.				
				ver pag 76

TABLA No 5

EFECTO DE VARIOS ESTEROIDES EN EL MANTENIMIENTO DEL EMBARAZO EN RATAS EMBARAZADAS CASTRADAS :	
ESTEROIDES :	
ESTANDARES :	Actividad:
Progesterona	A
Testosterona	i
Estrona	i
PROGESTOGENOS :	
Acetato de medroxiprogesterona	a
Acetato de clornadinona	a
Acetato de megestrol	a
Noretisterona	i
Norgestrel	A
Noretinodrel	i
ACOTACIONES :	
A = Activo.	} Reporte de la literatura.
I = Inactivo.	
a = Activo	} Reporte de la literatura.
i = Inactivo	

TABLA No 6

EFECTO DE VARIOS ESTEROIDES SOBRE SU CAPACIDAD PARA MANTENER EL EMBARAZO EN RATAS :	
ESTEROIDES :	
ESTANDARES :	Potencia:
Progesterona	1.0
Testosterona	a
Estrona	i
PROGESTOGENOS :	
Acetato de medroxiprogesterona	3.0
Noretisterona	1.0
Norgestrel	10.0
Noretinodrel	a
ACOTACIONES :	
a = Activo	} Reporte de la literatura.
i = Inactivo	
ver pag 77	

**TABLA No 7**

**DATOS PROPORCIONADOS POR EDGREN, EFECTOS ESTROGENICOS Y METROTROFICOS DE VARIOS ESTEROIDES :**

ESTEROIDES:	EFECTO ESTROGENICOS:		EFECTO METROTROFICO:	
	Adm. Aguada :	Adm. oral Prolongada:	RATONA :	RATA :
<b>ESTANDARES:</b>				
Progesterona	I	I	A?	A
Testosterona	I	I	A	A
Estrona	1.0	A	1.0	A
<b>PROGESTOGENOS:</b>				
Acetato de medroxiprogesterona	I	I	a?	I
Acetato de clormadinona	i	---	a?	---
Acetato de megestrol	i	---	---	---
Noretisterona	I	A	A	A
Norgestrel	I	I	I	A
Noretinodrel	0.07	A	a	---
Diacetato de etinodiol	a	---	a	---

A = Activo.  
I = Inactivo.

a = Activo  
i = Inactivo

} Reporte de la literatura.

; ? = Valor desconocido para el autor.

ver pag 78

TABLA No 8

E F E C T O S    E S T R O G E N I C O S    D E    V A R I O S  
 P R O G E S T O G E N O S .    D A T O S    P R O P O R C I O N A D O S  
 P O R    D R I L L ,    ( 1 9 6 5 ) :

P R O G E S T O G E N O :	% P O T E N C I A E S T R O G E N I C A :	
	P r u e b a e n   e l U T E R O d e   R a t o n a :	P r u e b a e n   l a V A G I N A d e   R a t a :
Noretinodrel	2.5 - 7.0 <sup>††</sup>	3 - 5 <sup>††</sup>
Noretisterona	0.001 - 0.300 <sup>††</sup>	0
Linestrenol	0.1 <sup>†</sup>	1.0 <sup>†</sup>
Diacetato de Etinodiol	---	4.0 <sup>††</sup>
Dimetisterona	---	0
Acetato de Medroxiprogesterona	0.01 - 0.05 <sup>†</sup>	---
Acetato de Megestrol	0	0
Acetato de Clormadinona	0.02 - 0.10 <sup>††</sup>	---

A C O T A C I O N E S :

† = Basándose en el ETINIL ESTRADIOL como estándar (100%).  
 †† = Basándose en la ESTRONA como estándar (100%).  
 El noretinodrel, linestredol y Diacetato de Etinodiol fueron los que  
 presentaron más marcados los efectos estrogénicos.

ver pag 78



TABLA Nº9

RESPUESTA ANDROGENICA DE VARIOS ESTEROIDES :	
ESTEROIDES :	POTENCIA Prueba de Hershberger (1)
<u>ESTANDARES :</u>	
Progesterona	I
Propionato de Testosterona	1.0
Estrona	I
<u>PROGESTAGENOS:</u>	
Acetato de Medroxiprogesterona	I
Acetato de Clormadinona	----
Acetato de Megestrol	----
Noretisterona	0.016
Norgestrel	0.075
Noretinodrel	I
Diacetato de Etinodiol	0.010
(1) = Base en respuesta de la Próstata Ventral.	

TABLA Nº11

RESPUESTA ANABOLICA DE VARIOS ESTEROIDES :	
ESTEROIDES :	POTENCIA:
<u>ESTANDARES :</u>	
Progesterona	I
Testosterona	1.0
Estrona	I
<u>PROGESTOGENOS:</u>	
Acetato de Medroxiprogesterona	I
Acetato de Clormadinona	----
Acetato de Megestrol	----
Noretisterona	0.08
Norgestrel	0.50
Noretinodrel	I
Diacetato de Etinodiol	< 0.2
A = Activo ; I = Inactivo.	

**TABLA Nº 10**

RESPUESTA ANDROGENICA DE VARIOS ESTEROIDES :	
PROGESTOGENOS :	% de POTENCIA (f) ANDROGENICA
Noretinodrel	0
Dimetisterona	0
Acetato de Megestrol	0
Diacetato de Etinodiol	0.5 — 1.0
Linestrenol	1 — 2
Noretisterona	1 — 2
Acetato de Noretisterona	—
Acetato de Medroxiprogesterona	—
<b>ACOTACIONES :</b>	
(f) = PROPIONATO DE TESTOSTERONA COMO ESTANDARD ( 100 % ).	

**TABLA Nº 12**

RESPUESTA ANABOLICA DE VARIOS ESTEROIDES :	
DATOS PROPORCIONADOS POR VICTOR A. DRILL, 1965.	ACTIVIDAD ANABOLICA :
PROGESTOGENOS :	
Acetato de Megestrol	0
Dimetisterona	0
Diacetato de Etinodiol	0
Noretinodrel	0
Noretisterona (ff)	0, B
Acetato de Noretisterona	B
Linestrenol	B
(ff) = Cambio de opinion en diferentes autores.	
0 = No hubo aumento.	
B = Aumento en el peso elevador del ano.	

TABLA Nº 13

PROPIEDADES BIOLÓGICAS QUE CARACTERIZAN A LOS PROGESTOGENOS

DATOS PROPORCIONADOS POR : DRILL , SAUNDERS , KUPPER Y COLABORADORES  
HOLMES-MANDL Y LAKSHAM-HAYASHI-NELSON :

E S T E R O I D E :	PROGESTACIONAL:	ESTROGENICA:	ANDROGENICA:	ANABOLICA:
Noretinodrel	A	A	/	/
Noretisterona	A	/	A	A
Acetato de Noretisterona	A	/	A	A
Linestrenol	A	A	A	A
Diacetato de Etinodiol	A	A	A	/
Dimetisterona	A	/	/	/
Acetato de Medroxiprogesterona	A	/	----	----
Acetato de Megestrol	A	/	/	/
Acetato de Clormadinona	A	/	----	----

A = Activo.

/ = Inactivo.

**TABLA No14**

PROPIEDADES ENDOCRINAS DE 3 19-NORESTEROIDES.  
 RESULTADOS OBTENIDOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION.  
 DATOS PROPORCIONADOS POR : SZONTAG H. 1970.

<u>NOMBRE DE LOS COMPUESTOS:</u>		<u>NORETINODREL:</u>	<u>NORETISTERONA:</u>	<u>LINESTRENOL:</u>
E F E C T O S	ACTIVIDAD ESTROGENICA:			
	ACTIVIDAD ANABOLICA:			
	ACTIVIDAD ANDROGENICA:			
	PRUEBA DE CLAUBERG:			
	FORMACION DEL DECIDUOMA:			
	MANTENIMIENTO DEL EMBARAZO:			
	EFEECTO ANOVULATORIO:			

NOTA: LA INTENSIDAD DE LA ACTIVIDAD SE ENCUENTRA INDICADA POR LOS SECTORES NEGROS DE LOS SEMICIRCULOS.

## II ASPECTO QUIMICO:

### PARTE "B"

	pág:
4	EL PRIMERO ANOVULATORIO ORAL. --- 99
5	MÉTODOS DE ADMINISTRACION. --- 105
6	INSTRUCCIONES GENERALES PARA SU USO. --- 110
	BIBLIOGRAFIA DEL CAPITULO ----- 117

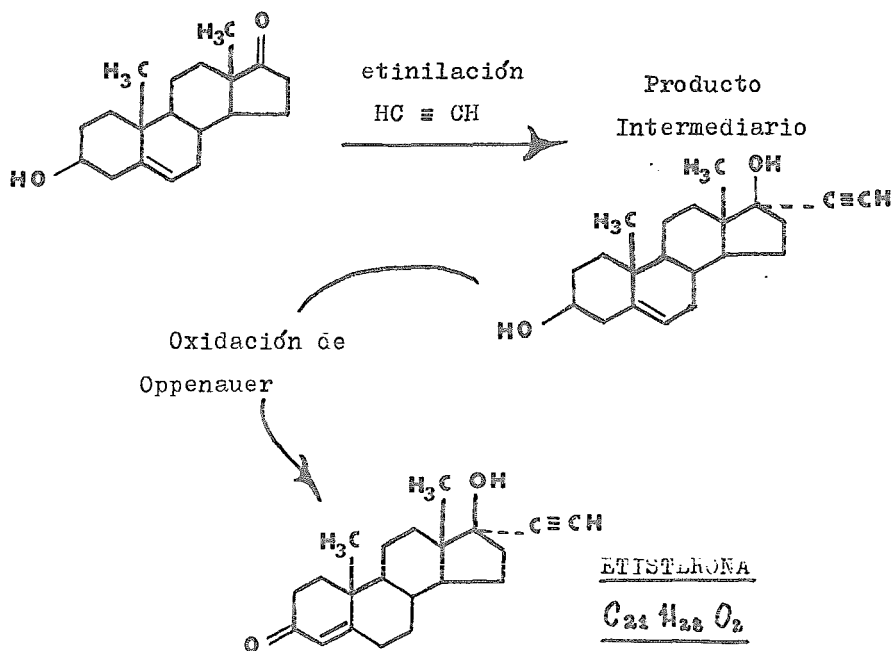
## 4

E	L	P	R	I	M	E	R
A							
N							
O							
V							
U							
L							
A							
T							
O							
R							
I							
C							
O							
:							

(65) En 1937 se observó que la Etisterona poseía - alguna actividad progestacional, usándose en 1941 como progestágeno más potente, que la progesterona. Se sintetizó a partir de la 3-beta-hidroxiandrost-5-17-ona: dehidroisoandrosterona.

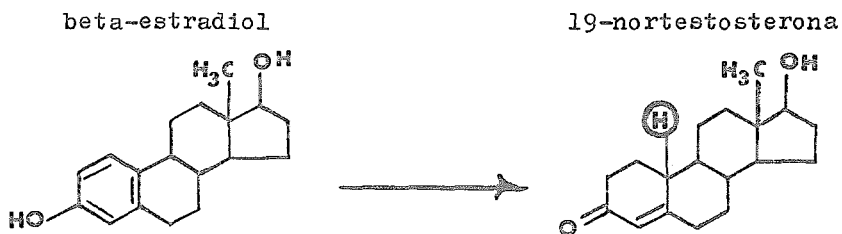
Reacciones:

Dehidroepiandrosterona



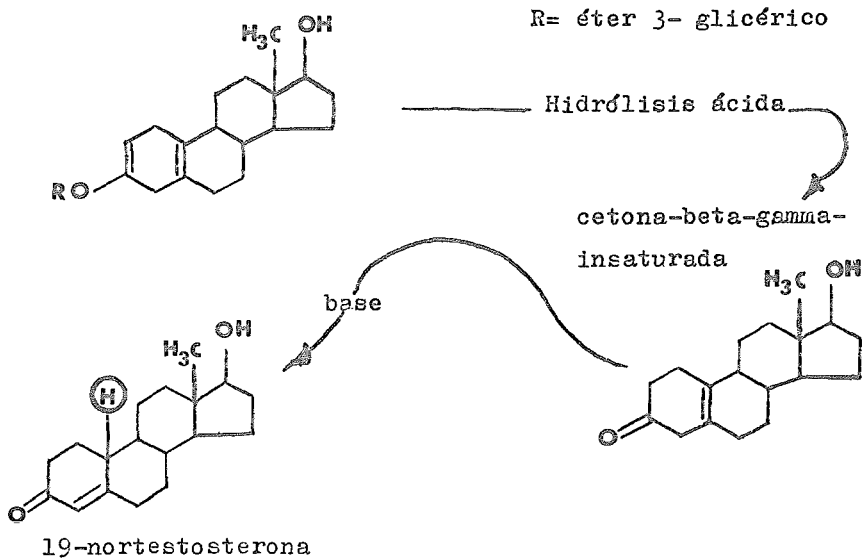
(66) En 1949, Birch-Mukherji describieron un método simple de obtención de 19-nortestosterona a partir del estradiol, usando por primera vez una reacción de reducción que llevó el nombre del descubridor:

Reducción de Birch ( Con sodio y amoniaco ) :



Mecanismo:

El éter 3-glicérico del estradiol es reducido con sodio y potasio en etanol y amoniaco líquido  
 éter estra-2,5(10)-dieno-3-17-beta-diol-3-enólico



(67) En 1953, Wilds-Nelson modificaron el método de Birch usando el éter 3-metílico del estradiol; como catalizador se usó  $\text{Li}/\text{NH}_3$  (substitución del sodio por potasio).

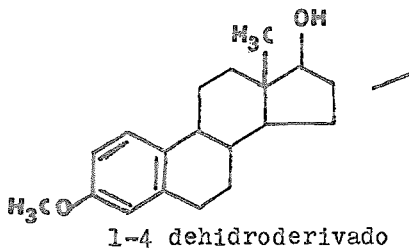
(68) En 1953, Djerassi-Miramontes-Resenkranz en México, D. F., fueron los primeros en sintetizar, utilizando el método de Birch, la 19-norprogesterona, que había sido identificada por Ehrenstein.

El método de Birch fue de una importancia considerable para el desarrollo posterior de los derivados 19-noresteroides.

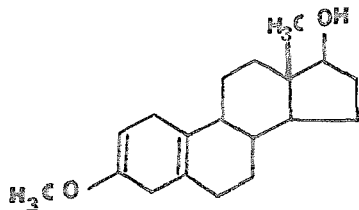
(69) Ya teniendo como base las obtenciones de la 19-nortestosterona y la 19-norprogesterona y estudiando sus propiedades progestacionales, los diferentes laboratorios de investigación se dedicaron a la síntesis de nuevos preparados - que tuvieran dichas propiedades, y así, casi simultáneamente se sintetizaron el noretinodrel y la noretisterona, conocida en E.U.A. como noretindrona.

#### REACCIONES:

Eter 3-metílico del beta estradiol



Reducción por medio de una modificación de Wilds - Nelson al Método de Birch:

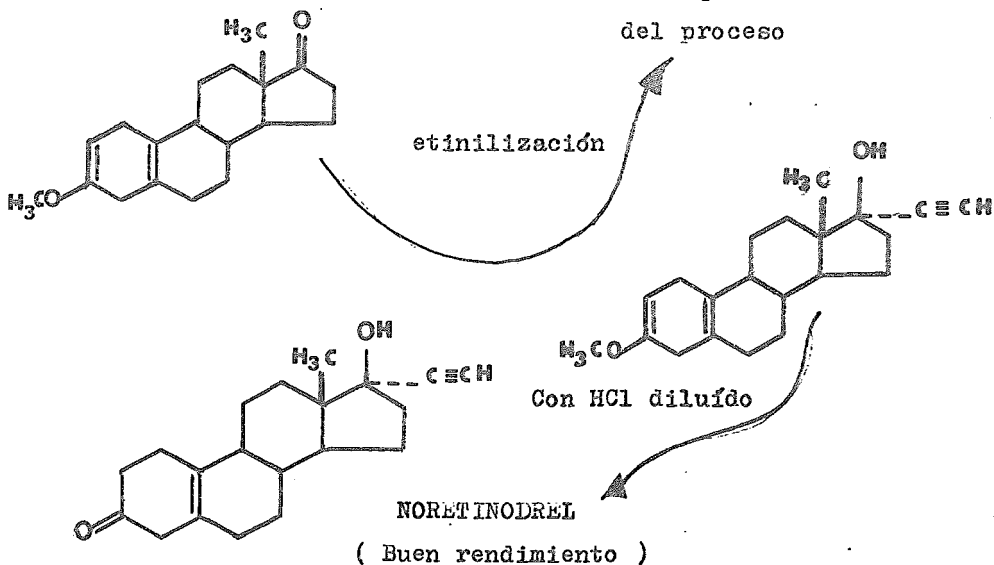


Oxidación de Oppenauer



17-cetona

Intermediario éter enólico que es la clave del proceso

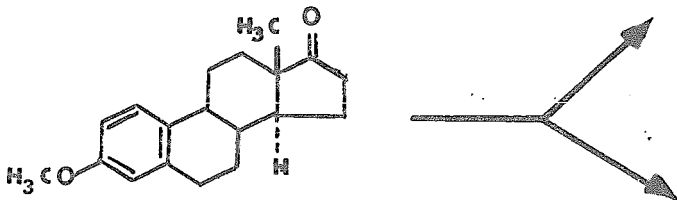


Con catalizador de aceite mineral  
ácido: NORETISTERONA.

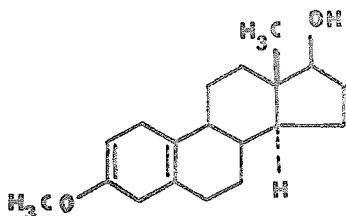
(70) Petrow propone que se parta del éter-3-metílico de la estrona y a continuación aplicar una reducción cuantitativa utilizando el método de Reducción de Birch, obteniéndose con ello, un dehidroderivado y el éter-3-metílico del estradiol. Este último puede pasar al proceso original, lo que es importante.

Reacciones:

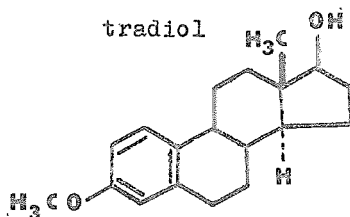
Éter-3-metílico de la estrona



1-4- Dehidroderivado



y Eter 3-metilico del estradiol



Y en la etapa final se obtienen trazas de mestranol.

(71) Los problemas implicados en la síntesis total de los esteroides se derivan, en gran parte, del elevado número de estereoisómeros posibles, por lo menos en los esteroides aromáticos. Las dificultades son mayores cuanto mayor es el número de centros asimétricos.

Los problemas que se plantean son:

- 1.- Separación de mezclas de racematos obtenidos por reacciones no específicas o alternativamente.
- 2.- Elaboración de reacciones estereoespecíficas, es decir, que proporcionan el isómero deseado preponderantemente en el producto final y
- 3.- Resolución de racematos.

Mientras que las primeras síntesis se encontraron plagadas, por la necesidad, de problemas de separación, las síntesis posteriores han rivalizado entre sí en la elección ingeniosa de pasos estereoespecíficos, elección hecha posible por la creciente comprensión de los mecanismos de reacción. La etapa en la cual se resuelven los estereoisómeros se sitúa generalmente al final de una larga síntesis, aunque puede ocurrir que se presente en los primeros pasos.

Existen tres propiedades físicas que han ayudado mucho

a la determinación de las estructuras esteroideas:

- 1.- Los espectros de absorción ultravioleta.
- 2.- Espectros de absorción infrarroja.
- 3.- Los poderes rotatorios.

Los puntos de fusión y las solubilidades también son importantes en el estudio de estas hormonas esteroideas sintéticas.

Personajes importantes en la elaboración de estas síntesis han sido, a través del tiempo:

Haberland, Butenandt, Westphal, Hohlweg, Slotta, Allen, Witersteiner, Wettstein, Makepeace, Ehrenstein, Corner, Clauberg, Marker, Djerassi, Birch, Mukherji, Wilds, Nelson, Miramontes, Rosenkranz, Ruzicka, Hoffmann, Kathol, Logemann, Inhoffen, Oppenauer, Colton, Klimstra, Sondheimer, Ruggieri, Rinaldi, Arcoi, Gardi, Barber.... y otros más.

# 5

## MÉTODOS DE ADMINISTRACION:

(72) En la terapia ORAL CONTRACONCEPTIVA se emplean, principalmente, los siguientes métodos:

- 1.- TERAPIA SIMULTANEA O COMBINADA.
- 2.- TERAPIA SECUENCIAL.
- 3.- TERAPIA CONTINUA.
- 4.- TERAPIA DE UNA SOLA DOSIS MENSUAL.
- 5.- MEDICACION " POST-COITAL "  
( A la mañana siguiente )

De estos métodos solamente se estudiarán el método combinado y el secuencial, ya que son los métodos que poseen propiedades anovulatorias.

### **Método Combinado:**

(73) En mayo de 1960, la F.D.A. ( Food and Drug Administration ) aprobó la introducción de los anovulatorios orales para su uso en la práctica clínica, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud ( W.H.O. ).

(74) Al método combinado también se le llama método estándar o terapia simultánea y fue el método que primeramente se usó en la práctica clínica para prevenir la

fertilidad por medio de la inhibición de la ovulación. Consiste en la administración simultánea de una dosis combinada de un estrógeno con un progestógeno durante un período de 20 días. Se inicia el día quinto del ciclo ( contándose como primero el primer día de la menstruación ) y se continúa hasta el 24avo. Al suspender las tabletas viene el sangrado menstrual y así queda concluido el ciclo y se vuelve a iniciar el siguiente.

(75) Las combinaciones de estrógeno-progestógeno han sido investigadas ampliamente y su uso ha sido mayor en comparación con los otros métodos existentes cuando estas sustancias aparecieron como potentes anovulatorios orales.

La primera preparación usada en estudios a gran escala en San Juan de Puerto Rico ( 1956 ) fue el ENOVID ( 10 mg de noretinodrel + 0.15 mg de mestranol ) ( G.D. Searle ).

(76) Este tipo de terapia tiene dos objetivos principales:

- 1.- Inhibir la ovulación.
- 2.- Establecer el ciclo menstrual regular.

Lo anterior es posible, ya que han estimulado el endometrio durante el ciclo, de donde, al suspender la terapia, el endometrio ya no se encuentra estimulado y ocurre el sangrado menstrual. Y en resumen, se observa que el estrógeno hace se inhiban las secreciones hormonales de la glándula pituitaria y que el progestógeno va a ayudar a la efectividad y al sangrado menstrual creando una situación similar a la del embarazo y por consiguiente, la ovulación es inhibida. Las hormonas ováricas no se producen durante la terapia.

(77) Una modificación al método anterior es la administración de tabletas durante 28 días consecutivos. Aquí, se han agregado 7 tabletas conteniendo un placebo. Dichas tabletas se administran a continuación de las anteriores y cierran así el ciclo.

Esta variación es dedicada a favor de aquellas pacientes que se olvidan de la secuencia de las tabletas y así, en esta forma, sería una rutina consecutiva y con probabilidades de cometer menos errores en la terapia.

(78)

La segunda preparación que se estudió fue el ORTHONOVUM conteniendo:

noretisterona.....10.0 mg.

mestranol ..... 0.06 mg.

( Ortho Pharmaceutical Corp. E.U.A. ).

Posteriormente se ensayaron diversas modificaciones de los preparados ya existentes con la finalidad de eliminar la presencia de los efectos colaterales, tales como los problemas gastrointestinales y otros. Del Enovid original aparecieron posteriormente:

Enovid5.0 y el Enovid-E que contienen respectivamente:

noretinodrel.... 5.0 mg

noretinodrel.....2.5 mg

mestranol ..... 0.075 mg

mestranol .....0.1 mg.

Y como una modificación del Ortho-novum apareció el Ortho-novum 2.0 que contiene:

noretisterona..... 2.0 mg

mestranol ..... 0.1 mg

Los cambios anteriores en las dosis fueron aprobadas por la F.D.A. ya que demostraron ser sumamente eficaces como inhibidores de la ovulación y además hubo disminución de efectos secundarios.

#### Método Secuencial :

(79) Apareció por primera vez en abril de 1965 y el produc

to comercial fue el ORACON ( Mead Johnson & Co. ).

Las dosis de estrógenos que se emplearon estuvieron sujetas a muchas especulaciones.

Poco tiempo después apareció el C-Quens, conocido en México como "Sequens" (Eli Lilly & Co.). Y posterior a ellos - fue el ORTHONOVUM-SQ ( Ortho Pharmaceutical Corp. ).

(80) Este método se desarrolló en base a una réplica de la secuencia fisiológica de la función ovárica, en donde se sabe, solamente se necesita de una pequeña cantidad de progestógeno y de grandes dosis de estrógeno.

(81) Este método posee un margen de riesgo mayor al embarazo en comparación con el método combinado, ya que para que ocurra embarazo se deberán tomar todas las tabletas y procurar no omitir ninguna, pues podría "fallar" el método.

(82) Las tabletas estan divididas en dos tipos diferentes:

Las primeras quince contienen una elevada cantidad de estrógeno aislado y las 5 tabletas siguientes contienen una - mezcla de estrógeno-progestógeno.

Aquí también se encuentra una desviación al método ya que puede variar el número de tabletas de 20 a 21.

La presencia del sangrado es más rápida que en el método combinado, debido a la presencia del progestógeno en las últimas tabletas.

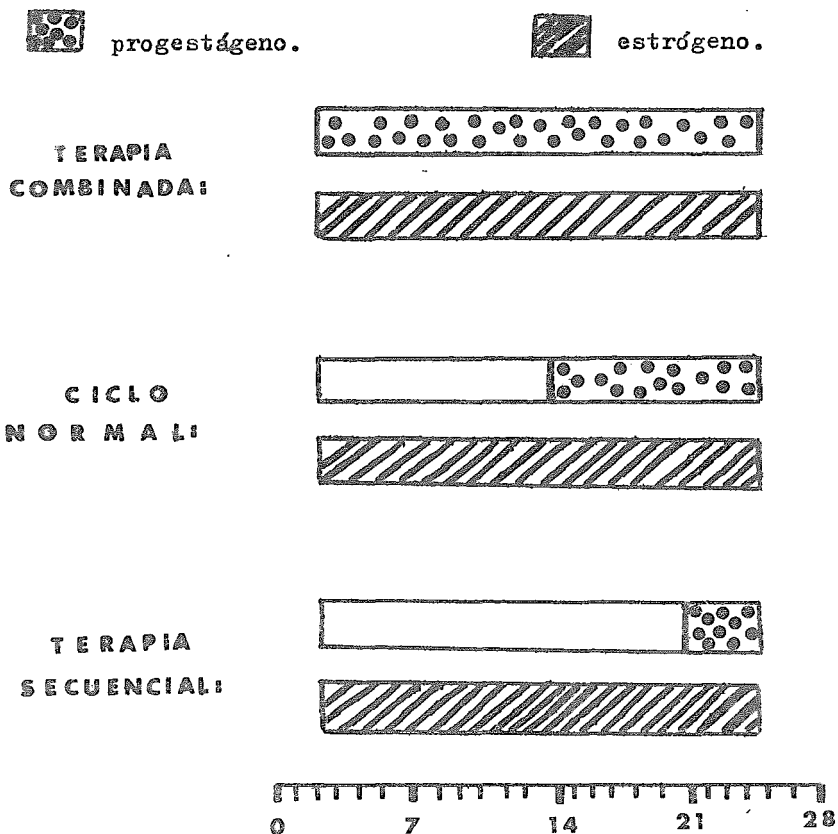
Las dosis variarán de acuerdo con las sustancias empleadas.

(83) Jackson-Hanskin ( Esc.Med. Univ. Maryland, Baltimore, E.U.A.) llevaron a cabo numerosos estudios para obtener el uso efectivo del etinilestradiol, en pruebas sobre la temperatura basal del cuerpo, supresión de las gonadotrofinas hipofisarias y los índices de maduración, así como el pregnanediol urinario. Basándose en los resultados obtenidos se consideró que la dosis de 0.1 mg de etinil estradiol en el

régimen secuencial era el más adecuado, ya que a dosis de -  
 0.050 mg/día/16 días a 0.080 mg/día/10 días, se presentó o  
 vulación. Como progestógeno adicional se usó Dimetisterona.

Pruebas semejantes de laboratorio se llevaron a cabo para  
 determinar la dosis mínima efectiva eficaz del mestranol y -  
 se llegó a la conclusión de que a dosis de 0.080 mg/día era  
 sumamente potente y eficaz.

(84) Víctor A. Drill proporciona el siguiente esquema en -  
 el cual se ilustra la administración de estrógeno-progestóge  
 no de los anovulatorios orales de tipo combinado y secuencial  
 haciéndose una comparación con el ciclo normal:





# 6

## INSTRUCCIONES G E N E R A L E S P A R A S U U S O :

(85) Actualmente existe un número variado de tabletas orales anovulatorias aprobadas para su uso clínico por la Oficina de Medicamentos. Pero en general, ya sean de tipo combinado o secuencial, poseen un estrógeno y un progestógeno que se tomarán por un período determinado. Lo único que variará en cada uno de ellos será la dosis y el tipo de sustancias.

Guttmacher indica que es importante seguir cuidadosamente el método, iniciándolo el quinto día y continuarlo, sin suspender hasta el final. Además, una ventaja es de que si por alguna razón, la paciente desea que no se le presente flujo menstrual podrá seguir tomando las tabletas, sin suspender, y prolongar así el ciclo menstrual, dependiendo su duración del número de tabletas que se tomen.

Generalmente, cuando se administran tabletas con placebo, éstas vienen coloreadas y son de azúcar. En Tailandia, en donde las condiciones de vida son precarias, se pensó que sería mucho mejor para la paciente administrarles tabletas placebo de vitaminas con fierro adicionado.

Y Guttmacher dice: " Cuando Yo prescribo una tableta oral anovulatoria, le aconsejo a mi paciente que nunca inicie el método el día sexto, que en ese caso, es mejor hacer uso de otro método y esperarse al ciclo siguiente para iniciarlo en el día indicado."

Cuando por primera vez se inicia una paciente en el método, para obtener mejores resultados, es conveniente esperarse 2 ciclos antes de que se efectúe la cópula. Y si se tiene el caso de una nueva "madre", y si esta no va a amamantar a

su bebé, ella podrá emplear los anovulatorios orales inmediatamente después del nacimiento del bebé, sin esperar a que se presente la primera menstruación.

#### **A.- Como escoger la preparación :**

(86) Para el médico es un tanto difícil escoger la tableta más apropiada para la paciente, pues como se sabe, todavía - su mecanismo de acción no ha sido precisado. Además, cuando se van a emplear por primera vez por la paciente no se cuenta con ningún dato previo al respecto en su historia clínica y hay que tomar en cuenta que muchas de las pacientes quieren usar un preparado que le ha dado magníficos resultados a su "pariente", "amiga" o "vecina", sin saber siquiera el porcentaje de estrógenos y progestógenos que contiene.

Así, para la primera administración, el médico deberá de realizar un balance hormonal con la ayuda de exámenes y de su historial. Si predominan los estrógenos, la paciente suele presentar:

- 1.- Irritabilidad y tensión premenstrual.
- 2.- Retención de líquidos, aumento de peso y dolor de la cabeza.
- 3.- Menstruación pesada e irregular, descarga de mucosa vaginal y erosión cervical.

Si predominan los progestógenos, la paciente suele presentar:

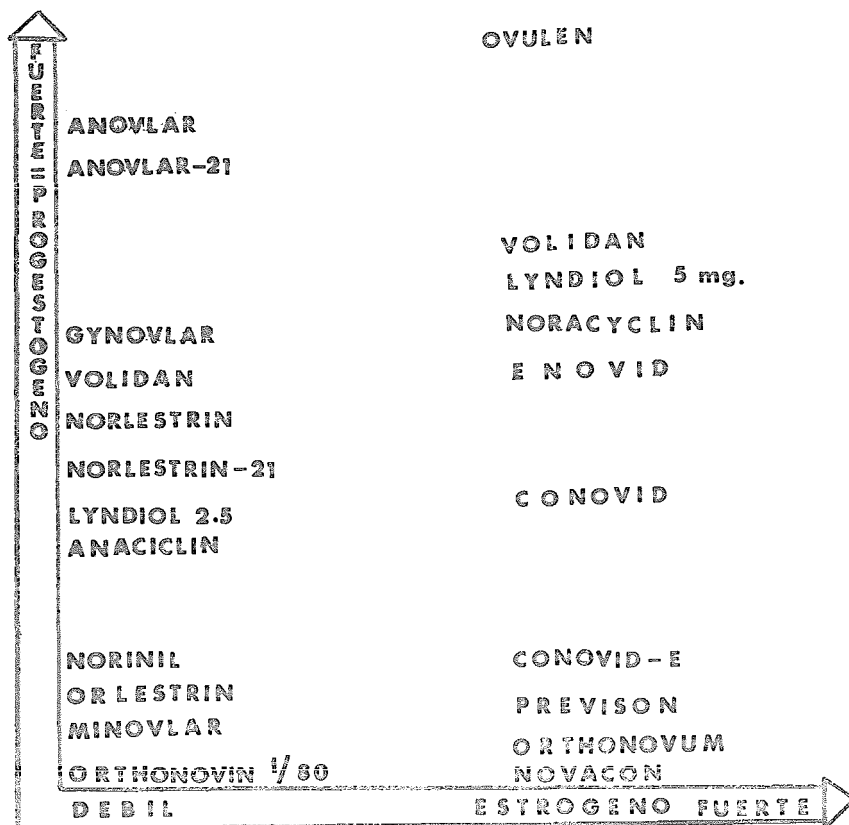
- 1.- Aumento del volumen de las mamas.
- 2.- Acné, grasa en el cutis y pelo.
- 3.- Vagina seca y descarga premenstrual blanca.
- 4.- Pequeños períodos con molestias en las piernas.

Y a continuación se pondrá a consideración el tipo de preparado que más le conviene a la paciente.

Los dos estrógenos que se emplean en la elaboración de los diferentes anovulatorios orales, poseen, más o menos, la misma potencia como se vió anteriormente. Sin embargo, al combinarlos con los diferentes progestógenos, sus actividades van a variar.

Peel-Potts (1969) proporcionan la siguiente tabla en la que se puede observar los Radios Progestacionales y Estrogénicos de algunos preparados orales anovulatorios: Tabla No.

15 .



Si una paciente presenta efectos secundarios con la preparación que está usando, entonces, se puede cambiar de una preparación a otra, con sumo cuidado, hasta llegar a la apropiada. Si esta no se encuentra, será mejor que se abandone este método oral anovulatorio. Por ejemplo: Si se presentan síntomas amenorreicos, la paciente podrá usar una preparación que contenga elevada la dosis de estrógeno o una preparación secuencial. Además, con esto, se alivia el crecimiento de las mamas, aunque queda cierta sensibilidad al dolor. Cuando se presenta la náusea y continúa durante más de tres ciclos, se sugiere que cambie el tipo de estrógeno ( mestranol por etinil estradiol o viceversa ).

Si persiste el sangrado intermenstrual se podrá usar un preparado con dosis mayores. Y en este caso es muy importante un reconocimiento ginecológico. Esto también puede indicar que la paciente no esta tomando las tabletas adecuadamente.

Una preparación fuertemente progestogénica se sugiere para esa pequeña minoría de pacientes que presentan aumento considerable del flujo menstrual.

Cuando el aumento de peso continúa durante tres ciclos menstruales continuos, se deberá de cambiar a otro preparado especialmente cuando se ha usado un 19-noresteroides como la noretisterona o su acetato.

Cuando en general la dosis del anovulatorio oral es muy pequeña, estas tenderán a no aumentar el peso.

Por lo anterior se nota que la paciente deberá de llevar una dieta especial cuando no pueda cambiar de preparado.

Una pequeñísima cantidad de pacientes presentan una marca da depresión y disminución del líbido. En estos casos, se puede recurrir al cambio de preparación y considerar la terapia secuencial. Ya que los anovulatorios de tipo secuencial vienen a ser una extensión muy importante dentro de los anovula

torios de tipo oral, y además, se ha visto que presentan una incidencia menor en algunos efectos secundarios. Y aquellas pacientes que presentan predominantemente los efectos secundarios progestacionales en su ciclo normal podrán usar con grandes beneficios este método. Y tomando como base lo anterior, si una paciente sufre de efectos secundarios a causa de los estrógenos ( por ejemplo la retención de líquidos ), de los anovulatorios secuenciales, podrá cambiar a aquéllos de tipo combinado.

**B.- Instrucciones para la  
Paciente :**

(87) La paciente será instruída en lo siguiente:

- 1.- Contar el primer día del próximo período como día primero.
- 2.- Tomar la primera tableta el día quinto, aunque no haya cesado el flujo menstrual.
- 3.- Tomar una tableta diaria hasta completar el paquete. En el caso de los preparados secuenciales las tabletas vienen en dos colores diferentes. Y de preferencia deberán tomarse a la misma hora.
- 4.- Si la paciente olvida tomar una ó varias tabletas seguidas, deberá de continuar con la medicación y además, hacer uso de otro método contraceptivo para obtener con ello, mayor seguridad. Y tan pronto como lo recuerde, y a la próxima hora acostumbrada, la tomará, sin ninguna alteración.
- 5.- Al final del paquete, la paciente esperará a que se presente el flujo menstrual y de acuerdo con el preparado usado:

a.- Esperar el sangrado menstrual y comenzar el próximo paquete el día quinto. Y si no ocurre el sangrado, entonces se debe de comenzar un nuevo paquete el séptimo día, o

b.- Esperar siete días y comenzar el próximo paquete, in diferente al tiempo que dure la menstruación.

6.- Si se presenta sangrado intermenstrual, la paciente deberá de seguir con la medicación hasta completar el ciclo.

El sistema de 21 tabletas seguida de una pausa de 7 días es muy útil para las pacientes, ya que pueden empezar la medicación siempre en el mismo día de la semana.

Algunos regimenes secuenciales se encuentran constituidos por la medicación y un placebo, por lo que la paciente toma la tableta sin ninguna interrupción durante el tiempo que siga con este método. Y lo mismo ocurre en algunos preparados combinados en los que se encuentra la presencia de 7 tabletas de fierro. Si la paciente sigue adecuadamente el método estará protegida contra el embarazo.

Siempre que se vaya a cambiar de una preparación a otra, sobretodo si la segunda es de menor dosis, se deberá de tener mucho cuidado por los riesgos de embarazo que se pueden presentar.

La mayoría de las pacientes que siguen el método anovulatorio oral lo encuentran sencillo de seguir y solamente una pequeña minoría necesita una explicación mayor para su uso. Es más fácil encontrar pacientes olvidadizas que las que cometen errores en el método a seguir.

Es bueno que la paciente que ya se encuentre satisfecha con la preparación que está usando, compre varios paquetes a la vez para así, evitar un error de no comenzar en el día -

indicado. Y deberá guardarlos en un lugar propio y seguro.

C.- **Casos excepcionales  
de administración:**

(88) Se cuenta en la actualidad en algunas situaciones en que la administración del anovulatorio oral en su forma acostumbrada es alterada. Por ejemplo:

- 1.- Aquélla mujer que cuenta con un gran número de hijos y que nunca ha seguido un método contra la fertilidad se decide a seguirlo, entonces la administración del anovulatorio oral se hace a dosis elevadas y sin tomar en cuenta el día en que se terminó el flujo menstrual anterior.
- 2.- Aquélla paciente que en los próximos tres días contraerá matrimonio, pero a 10 días de distancia de su flujo menstrual, también podrá tomar de inmediato dosis elevadas de anovulatorios orales.

En ambos casos se corre el peligro de que se presente el embarazo, porque la paciente puede estar ya lista para ser fecundada. Así que, en éstos casos, suministrar estrógenos o noretisterona ( 5.0 mg 3 veces/día/7 días ), producirá un sangrado menstrual y el régimen oral anovulatorio se comenzará 5 días después de que se inició el flujo menstrual y la tableta podrá seguirse administrando durante 6 semanas, se haya presentado o no el flujo menstrual. Y si no hay confirmación de embarazo, se puede seguir con el método oral anovulatorio. Siempre se deberá estar bajo estricto control médico siguiendo las pruebas clínicas de rutina y las especialidades cuando así el caso las requiera.

BIBLIOGRAFIA DEL  
CAPITULO II

Referencia No. 1

- (a) Mears, Eleanor.  
" Handbook on oral contraception ".  
( International Planned Parenthood Federation ).  
Little Browns & Co.  
Boston, E.U.A.  
1965  
p.6
- (b) Pincus, Gregory.  
" El control de la fecundidad ".  
( Fundación Worcester para la Biología experimental ,  
Schrewsbury, Massachusetts, E.U.A. ).  
Editorial Pax-México.  
México, D.F.  
1965  
p. 66-67
- (c) Jackson, Harold.  
" Antifertility compounds in the male and female ".  
Springfield, Illinois, E.U.A.  
1966  
p. 134-139
- (d) Drill, Víctor A.  
" Oral contraceptives "  
Mc. Graw Hill Book & Co.



Nueva York, E.U.A.

1966

p.16

- (e) Goldzieher, Joseph y Rice-Wray, Edris.  
" Oral contraception ".  
Charles C. Thomas Pub.  
Springfield, Illinois, E.U.A.  
1966  
p. 5-6
- (f) Peel, John y Potts, Malcolm.  
" Textbook of contraceptive practice ".  
Cambridge University Press.  
Londres, Inglaterra.  
1969  
p.94-96
- (g) Lednicer, Daniel.  
" Contraception: The chemical control of fertility ".  
( Lab. Investigación de Upjohn, Co. Kalamazoo, Mich. ).  
Marcel Dekker, Inc.  
Nueva York, E.U.A.  
1969  
p.75-77

Referencia No. 2

- (a) Mears, Eleanor.  
Idem.1-a
- (b) Idem 1-e
- (c) Greenblatt, Robert Benjamin.  
" Progress in conception control ".  
J.B. Lippincott, Co.  
Filadelfia-Toronto.  
1966  
p.15
- (d) Idem 1-c  
p.132
- (e) Charles, David.  
" Progress in conception control.1967".  
J.B. Lippincott, Co.  
Filadelfia-Toronto.  
1967  
p.42-51
- (f) Idem 1-f  
p.92
- (g) Idem 1-g  
p.69-72

Referencia No.3

- (a) Klyne, W.  
" Química de los esteroides ".  
(Profesor de Química, Westfield College, Universidad -  
de Lonares).  
Compañía Editorial Continental, S.A.  
México, España-Argentina-Chile.  
1970.  
p.9; 31-49
- (b) Cantarrow, Abraham y Schepartz, Bernard.  
" Bioquímica ".  
(Depto. Bioquímica, Jefferson Medical College ).  
Cuarta Edición. Ed. Interamericana, S.A.  
México-Argentina-España.  
1969  
p. 665-667
- (c) Dorfman, Ralph.  
" Metabolism of steroid hormones ".  
Burgees Publ.Co.  
Minneapolis, E.U.A.  
1953  
p.1-7

Referencia No.4

- (a) Briggs, M.H. y Brotherton, J.  
"Steroid Biochemistry and Pharmacology".  
( Lab. Schering y Depto. Bioquímica Univ. de Surrey ,  
Guildford, Inglaterra).  
Academic Press.  
Londres-NuevaYork.  
1970  
p.1-21
- (b) Idem 1-f  
p.90
- (c) Idem 1-d  
p.15-18
- (d) Idem 1-c  
p.134-139
- (e) Fieser-Fieser.  
" Steroids ".  
Reinhold Pub.Corp.  
Nueva York, E.U.A.  
1959  
p. 22-52; 53-69; 189-329; 341-363.
- (f) Simmons, Sofia y Fruton, Joseph S.

Referencia No. 5

- (a) Brücker, Klaus.  
 " 6-halo-3-oxo-steroids ".  
 Patente alemana No. 1075114  
 11 de febrero 1960 para E. Merck Akt. Ges ).  
 C.A. 55 12458a 1961
- (b) Idem 5-a.  
 Berliner  
 94 1225 1961
- (c) Robert Sciaky.  
 " Sintesi di analoghi di ormoni steroidei sostituiti in  
 posizione 6 ". ( S.A. Farmaceutici Italia.  
 Laboratorio Ricerche Chimiche, Milano, Italia ).  
 Gazz. Chim. Ital.  
 91 545-561 1961
- (d) Hidalgo y Mondragón Ma. del Consuelo.  
 " Farmacia Química ".  
 ( Profesora titular de la Fac. de Química. UNAM ).  
 Editorial Alhambra, S.A. Primera edición.  
 Madrid-Buenos Aires-México.  
 1969.  
 p. 599
- (e) Merck Index, 1968  
 p. 238
- (f) New Drugs, 1967  
 p. 390
- (g) Idem 1-d  
 p. 19

Referencia No. 6

- (a) Babcock, John G., Gutsetl, Erwin S., Herr, M.E., Hogg,  
 J.A., Stucki, J.C., Barnes, L.E. y Dulin, W.E.  
 "6-alfa-methyl-17alfa-hydroxyprogesterone 17-acy-  
 lates; a new class of potent progestogens ".  
 ( Lab. Invest. The Upjohn Co. E.U.A. ).  
 Amer. Chem. Soc. J.  
 80 2904-2905 5 junio 1958
- (b) Miramontes, Luis E., Romero, Miguel A. y Farjat,  
 Fortunato, A.  
 " 6-alkylpregnane derivatives ".  
 Patente E.U.A. No. 3 000 914  
 28 mayo 1958 a 19 septiembre 1961 para G.D. Searle  
 & Co. E.U.A.  
 C.A. 56 11669 A enero-junio 1962
- (c) De Ruggieri, Pietro y Ferrari Carlo.

" Esters of 6alfa-methyl-17alfa-hydroxyprogesterone "

Patente E.U.A. No. 3 043 832

27 febrero 1961 a 16 julio 1962 para Ormonoterapia Richter Societa per Azioni.

C.A. 57 15193h 1962

- (d) Camerino, Bruno, Modelli, Renato., Patelli Bianca Sola G giovani y Balgratti Gueliane.

" 6-alfa-methyl-17alfa-hydroxyprogesterone ".

Patente Inglesa No. 882387

24 abril 1958 a 15 noviembre 1961 para Farmaceutici Italia, Soc. Anon.

Relacionada con la patente E.U.A. No. 3 061616.

C.A. 57 8645d 1962

- (e) "6alfa-alkyl-4-pregnane derivatives ".

Patente Inglesa No. 868303

8 septiembre 1956. Syntex, S.A. México, D.F.

C.A. 56 8806E enero-junio 1962

- (f) Patchett, Arthur A. y Hoffman Frances G.

" 3-enol-ethers of detal 4-steroids ".

Patente E.U.A. No. 3084174

17 noviembre 1960 a 2 abril 1963 para Merck & Co.

C.A. 60 15948c enero-junio 1964

- (g) Beyler, Roger E.

" Alkyl ethers of 17alfa-hydroxy-19-nor-progesterone ".

Patente E.U.A. No. 3105840

12 diciembre 1958 a 10 octubre 1963 para Merck & Co., Inc. E.U.A.

C.A. 60 3056A enero-junio 1964

- (h) Hidalgo y Mondragón.

Idem. 5-d

p. 597

- (i) Remington, 1970.

p. 999

- (j) Merck Index, 1968.

p. 648

#### Referencia No. 7

- (a) Ringold, H.J., Pérez-Ruelas, J., Batres, E. y Djerassi, Carl.

" Steroids CXVIII. Methyl derivatives of 17-alfa hydroxyprogesterone and of Reichstein's substance "S". "

Amer. Chem. Soc. J.

- Amer. Chem. Soc. J.  
81 3712-3716 20 julio 1959
- (b) Dodson, Raymond W. y Spillman Paul B.  
" 6-methyl-4,6-pregnadiene-3-20-dione and  
its 17alfa-acyloxy derivates ".  
Patente E.U.A. No. 2891079  
16 junio 1959 para G.D. Searle & Co. E.U.A.  
C.A. 54 1612d 1960
- (c) Kirk, David Neville, Petrow, Vladimir y William,  
David W.  
" 6-methyl-3-oxo-delta 4,6- steroid compound ".  
Patente Inglesa No. 870286  
4 noviembre 1958 para British Drug Houses LTD.  
C.A. 56 10248G enero-junio 1962
- (d) Idem. 5-d  
p. 599
- (e) Merck Index, 1968.  
p. 649
- (f) Remington, 1970.  
p. 1003

Referencia No. 8

- (a) Engelfried, Otto., Kaspar, Emanuel, Popper Al-  
fred y Schenck, Martin.  
" 17-alkyl-19-nortestosterone acylates ".  
Patente alemana No. 1017166  
10 octubre 1957. 1960 para Schering Akt.Ges.  
C.A. 53 22096 c 1959  
Patente relacionada con la Patente E.U.A. No.  
2964537  
C.A. 55 1961
- (b) New Drugs, 1967.  
p. 390
- (c) Merck Index, 1968.  
p. 748
- (d) Remington, 1970.  
p. 1001

Referencia No. 9

- (a) Klimstra, Paul D.  
" 19-norandrostanes ".  
Patente Belga No. 650922  
25 julio 1963. 30 marzo 1965 para G.D. Searle  
& Co. E.U.A.  
Relacionada con la patente E.U.A. No. 3176013

- C.A. 62 14776h 1965
- (b) Sondheimer, F. y Kibansky, Y.  
 " Synthesis of 3-beta-hydroxyanalogues of steroidal hormones, a biologically active class of compounds" ( Israel ).  
 Tetrahedron  
 5 15-26 1959
- (c) Merck Index, 1968.  
 p.442
- (d) Remington, 1970.  
 p. 999

Referencia No. 10

- (a) Ellis, Bernard., Petrow Vladimir y Stransfield Martin.  
 " 6-beta-17beta-dihydroxy-17alfa-alkynyl-3,5---cycloandrostanes ".  
 Patente E.U.A. No. 2927119  
 lro. marzo 1960 para British Drug Houses, LTD.  
 C.A. 54 12204c 1960  
 Relacionada con la patente E.U.A. No. 2939819
- (b) Idem 5-d  
 p. 598
- (c) Merck Index, 1968.  
 p. 373
- (d) Remington, 1970.  
 p. 997

Referencia No. 11

- (a) Inhoffen, Hans y Hohlweg Walter.  
 " Neve per os-wirksame weibliche Keimdoisenhormon derivate: 17-Aethinyl-oestradiol und pregnen-in-on-3-ol-17 ".  
 Naturwiss.  
 26 96 1938
- (b) Idem.  
 Berliner  
 71 1024 1938
- (c) Patente Suiza No. 202847  
 " Hormones "  
 ( Soc. pour l'ind. chim. & Bale. ).  
 16 mayo 1939.  
 C.A. 33 9554<sub>7</sub> 1939  
 Relacionada con :  
 " Polyhydrocyclopentanophenanthrene acetylene derivatives".

- Patente británica No. 516444  
( 2 de enero de 1940).  
C.A. 35 6395<sub>9</sub> 1941
- Relacionada con:  
"17-ethynyl-3,17-androstanediol-derivates" .  
( Soc. pour l' ind. chim. a Bale ).  
Patente Alemana No. 702063  
C.A. 36 224<sub>2</sub> 1942
- (d) Serini, Arthur y Straßberger, Lothar.  
" Tertiary carbinols of the polyhydrocyclopentanophenanthrene series ".  
Patente E.U.A. No. 2243887  
3 junio 1941 para Schering Corp.  
C.A. 35 5654<sub>1</sub> 1941
- (e) Kathol, Joseph.  
" Tertiary alcohols of the polyhydrocyclopentanophenanthrene series ".  
Patente E.U.A. No. 2251939  
12 agosto 1941 para Schering Corp.  
C.A. 35 7660<sub>2</sub> 1941
- (f) Inhoffen, Hans H. y Hohlweg Walter.  
" Tertiary alcohols, etc., of the estrane series ".  
Patente E.U.A. No. 2265976  
9 diciembre 1941 para Schering Corp.  
C.A. 36 2089<sub>7</sub> 1942
- (g) Ruzicka, Leopold.  
" Acetylene derivates of the polyhydrocyclopentanophenanthrene series ".  
Patente E.U.A. No. 2267257  
23 diciembre 1941 para CIBA Pharmaceutical Products, Inc.  
C.A. 36 2690<sub>1</sub> 1942
- (h) Idem. 5-d  
p. 577-578
- (i) Merck, 1968.  
p. 443
- (j) National Formulary, 1965.  
p. 150
- (k) Remington, 1970.  
p. 992

Referencia No. 12

- (a) Winter y col.

- " Preparation of linoestrenol ".  
Chem. & Ind.  
1959 905 1957
- (b) Taub, D. y wendler, N.L.  
" Equilibrium relationship D-homeketolic  
systems: Rearrangement of 17-beta-hy---  
droxy-20-oxo-17-iso-pregnanes ".  
Chem. & Ind. (London).  
1959 902-903 11 julio 1957
- (c) Osol, Arthur, Pratt, Robertson, Altschule,  
Mark, D.  
" The United States Dispensatory and Physicians'  
Pharmacology ".  
26ava. ed.  
J.B. Lippincott, Co.  
Filadelfia-Toronto.  
1967  
p. 506-509
- (d) Lednicer, Daniel.  
Idem. 1-g  
p. 76-79
- (e) Merck, 1968.  
p. 631
- (f) Drug Trade News, 1966.  
p. 36 ( 8 de abril ).
- (g) Beckman, Harry ( ed. ).  
" The year book of Drug therapy, 1969 ".  
Year Book Medical Publishers.  
Chicago, E.U.A.  
1969  
p. 205

Referencia No. 13

- (a) Colton, Frank, B.  
" 17-Glycolylestradiols ".  
Patente E.U.A. No. 2666769  
19 enero 1954 para G.L. Searle & Co.  
U.A. 49 1827 1955
- (b) Colton, Frank, B., Nysted, Leonard., Riegel  
Byron y Raymond, Albert, L.  
" 17-alkyl-19-nortestosterone ".  
The Research Lab. of G.L. Searle & Co.  
Am. Chem. Soc. J.  
79 1123-1127 5 marzo 1957
- (c) Amer. Drug Index, 1970.  
r. 240



- (d) Merck, 1968.  
p. 665
- (e) Remington, 1970.  
p. 995

Referencia No. 14

- (a) Cleary, Robert y Dajani, Rajai, K.  
" Current status of oral contraceptives ".  
Universidad Chicago, Chicago, Illinois, E.U.A.  
Med. Clin. North Amé.  
54                      163-171                      enero                      1970
- (b) American Drug Index, 1969 y 1972.  
p. 405; 425
- (c) Remington, 1970.  
p. 1003

Referencia No. 15

- (a) Colton, Frank B.  
" Estradienes. 3-methoxy-2,5 (10) estra-  
dien-17-one ".  
Patente E.U.A. No. 2691028  
5 octubre 1954 para G.D. Searle & Co.  
C.A. 49                      11729 h                      1955  
  
Patente relacionada con:  
Colton, Frank, B.  
" Estradienes. 3-alkoxy-17-hydroxy-2,5 (10)  
estradienes ".  
Patente E.U.A. No. 2655518  
13 octubre 1953 para G.L. Searle & Co.  
C.A. 48                      11503d                      agosto-octubre 1954
- (b) Colton, Frank, B.  
" 13-methyl-17-ethynyl-17-hydroxy-1,2,3,4,6,7,  
8,9,11,12,13,14,16,17-tetradecahidro-15 H---  
cyclopentaphenanthren-3-one ".  
Patente E.U.A. No. 2725389  
29 noviembre 1955 para G.L. Searle & Co.  
C.A. 50                      9454e                      abril-julio                      1956
- (c) Idem. 5-a  
p. 595
- (d) Merck, 1968.  
p. 746
- (e) New Drugs, 1967.
- (f) Remington, 1970.  
p. 1001.

Referencia No. 16

- (a) Ljerassi, Carl, Miramontes, Luis., Rosekranz, Geo y Soncheimer, Francis.  
" Steroids LIV. Synthesis of 19-nor-17alfa--  
ethynyltestosterone and 19-nor-17alfa-----  
methyl-testosterone ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
76 4092-4094 20 agosto 1954
- (b) Ljerassi, Carl., Miramontes, Luis y Rosekranz Geo.  
" 19-Nor-17-ethynyl-4-Androsten-17beta-ol-3--  
one ".  
Patente E.U.A. No. 2744122  
Primero Mayo 1956 para Syntex, S.A. México.  
C.A. 51 510b 1957
- (c) De Ruggieri, Pietro.  
" 19-Nor-17-alfa-ethynyl-testosterone ".  
Patente E.U.A. No. 2849462  
26 agosto 1958 para Parmitalia S.A.  
C.A. 53 4356i 1959
- (d) Idem. 5-d  
p. 596
- (e) Merck, 1968.  
p. 748
- (f) New Drugs, 1967
- (g) Remington, 1970.  
p. 1000

Referencia No. 17

- (a) Idem 1-b  
p. 152-154

Referencia No. 18

- (a) Sturgis, S.H. y Albright, R.  
" Mechanisms of estrin therapy in the relief  
of dysmenorrhea ".  
Endocrinology.  
26 68 1940

Referencia No. 19

- (a) Idem 2-c  
Arthur L. Hanskins: " Estrógenos, sus dosis  
y la inhibición de la ovulación ".  
p. 15

Referencia No. 20

- (a) Idem 1-c  
p. 130-134

Referencia No. 21

- (a) Djerassi, Carl., Miramontes, Luis., Iriarte-Romo  
Berlín, J.  
" Steroids XII. Aromatization experiments in the  
progesterone series ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
73 1523-1528 abril 1951
- (b) Romo, G., Romero, M., Djerassi, C. y Rosekranz, G.  
" Steroids XIII. Reaction of alfa-beta-unsaturated  
steroid ketones with benzylmercaptanthioenol --  
ether formation and 1-4, addition ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
73 1528-1533 abril 1951
- (c) Miramontes, Luis., Rosekranz, Geo y Djerassi, Carl.  
" Steroids XXII. The synthesis of 19-nor-pro-  
gesterone ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
73 3540-3541 julio 1951
- (d) Djerassi, C., Miramontes, Luis y Rosekranz, G.  
" Steroids XLIX. 19-nor-desoxycorticosterone a  
potent mineralcorticoid hormone ".  
Amer. Chem. Soc. J.  
75 4117-4118 julio-sep. 1953

Referencia No. 22

- (a) Idem 1-b  
p.29-297
- (b) Pincus, Gregory., Chang, M.C., Hafez, E.S.E.  
Zarrow, M.K. y Merrill, Anne.  
" Effects of certain 19-nor steroids on re--  
productive processes in animals ".  
Science  
124 890-891 1956
- (c) Rock, John., Pincus, Gregory y Garcia, J.K.  
" Effects of certain 19-nor esterooids on the  
normal human menstrual cycle ".  
science  
124 891-892 1956
- (d) Pincus, Gregory.  
" Currents in Biochemical Research ".  
ed. Wiley.

- Nueva York, E.U.A.  
1956  
p. 176
- (e) Velardo, J.F.  
" The endocrinology of reproduction ".  
Oxford, University Press.  
Nueva York- Londres.  
1956  
p. 101
- (f) Mueller, G.C., Herranen, A.H. y Jervell, K.F.  
Recent Progress Horm. Res.  
14 95 1958
- (g) Drill, Víctor, A.  
" Biological effects of some steroids with  
progestacional activity ".  
Fed. Proc.  
18 1040-1050 dic. 1959
- (h) Sondheimer, Francis y Klibansky, Y.  
" Synthesis of 3-beta-hydroxy analogues of  
steroidal hormones, a biologically active  
class of compounds ".  
Tetrahedron  
5 15-26 1959
- (i) Northon, J.W.R., Donnelly, James, F. y Lamb, A.  
" Twenty-one years' experience with a public  
health contraceptive practice ".  
J. of Public Health.  
49(8) 993-999 agosto 1959
- (j) Pincus, G., Rock, J. y García, C.R.  
" Use of some progestational 19-norsteroids  
in gynecology ".  
Amar. J. Obstr. & Gynec.  
79 (4) 758-759 abril 1960
- (k) Artículo Especial.  
" Oral contraceptives ".  
Lancet  
256-257 30 julio 1960
- (l) Pincus, G. y col.  
" Fertility control and endocrine agents ".  
Acta Endocr. Suppl.  
34 ( Suppl. 50) 135-137 julio 1960
- (m) Jackson, Margaret Hadley.  
" Observations on the use of certain orally  
active progestogens for the control of fer-  
tility in women ".  
Proc. Roy. Soc. Med.

- 54 984-87 1961
- (n) Andrews, William y Andrews, Mason.  
" The use of progestins for oral contraception ".  
Southern Medical Journal.  
55 454-456 mayo 1962
- (o) Hutcherson, W.P, Schwartz, H.A. y Weathers, W.  
" Long-term study of oral contraception  
with norethindrone-2, mg and mestranol 0.1 mg".  
Fert. & Ster.  
17(1) 59-67 1966
- (p) Antti, Misalo., Tapani, Luukkainen y Pentti A.  
" Importance of the type of the progestogen  
in the oral contraceptives ".  
Acta Obst. Gynec. Scand.  
45( Suppl. 9 ) 47 1966
- (q) Dahlberg, Bruño.  
" Aspects of a new oral contraceptive, OVULEN ".  
Acta Obst. Gynec. Scand.  
45(Suppl ( ) ). 43 1966
- (r) Berthelsen, Helge G., Bang, H.O. y Buns, Jens G.  
" The antioviulatory effect of ethynyl-estradiol  
in sequential therapy ".  
Acta obst. Gynec. Scand.  
45( Suppl 9 ) 52-53 1966
- (rr) Rudel, Harry W. y Kinel, Fred A.  
" The Biology of anti-fertility steroids ".  
Acta endocrinológica ( Copenhaguen ).  
51 ( Suppl. 105 ) 7-43 1966
- (s) Kaiser, Jürgen., Wide Leif y Genzell, Carl.  
" Sequential an combined therapy in oral con--  
traception ".  
Acta obst. Gynec. Scand.  
45 53-61 1966
- (t) Petrow, Vladimir.  
" Steroidal oral contraceptive agents ".  
Essays in Bioch.  
2 117-141 1966
- (u) Nilsson, L., Brandström, P., Starck, V. y  
Sölvell, L.  
" Side effects of oral contraceptives. An in-  
vestigation of 4-gestagens using a double -  
blind crossover technique ".  
Acta Obst. Gynce. Scand.  
45(Suppl 9) 42 1966
- (v) Pulkkinen, A.O.  
" side effects of oral contraceptives ".  
Acta Obst. Gynec. Scand.

- 45(Suppl 9) 41 1966
- (w) Jugck, Edwin-col.  
" Sequential estrogen-progestogen therapy  
gynecology".  
Amer. J. Obst. Gynec.
- 94(2) 165-169 15 enero 1966
- (x) Oclander, Gregorio.  
" Sequential therapy to achieve anovulatory  
cycles ".  
Canad. Med. Ass. J.
- 94 218-222 29 enero 1966
- (y) Strade, Henry A.  
" Lyndiol: Evaluation of safety and efficacy  
as an oral contraceptive ".  
Current therapeutics Research.
- 8(5) 265-277 mayo 1966
- (z) Tice, L.F.  
" Drugs used in fertility control ".  
Amer. J. Pharm.
- 138 104-113 mayo-junio 1966
- (aa) Swyer, G.I.M.  
" The safety of oral contraceptives ".  
Current Medicine and Drugs.
- 6 17-30 mayo 1966
- (bb) Taber, Ben Z.  
" A pharmacologic comparison of norethindrone  
and clormadinone acetate ".  
Int. J. Fert.
- 11(3) 287-290 julio-sep. 1966
- (cc) Bakker, C.B. y Dightman, C.R.  
" Side effects of oral contraceptives ".  
Obst. & Gynec.
- 28(3) 373-379 septiembre 1966
- (dd) Edgren, Richard a ., Peterson, De Ann y  
Jones, Robert G.  
" Some progestational and antifertility  
effects of norgestrel ".  
Int. J. Fert.
- 11(4) 389-390 octubre-dic. 1966
- (ee) Rice-Wray, Edris, Becerril, Carmen, Esquivel,  
Julio y Maqueo Manuel.  
" Clinical trial of a combination of lynestre  
nol and mesuranol ( LYNDIOL ) as an oral -  
contraceptive agent ".  
Canad. med. Ass. J.
- 95 1024-1030 12 noviembre 1966

- (ff) John Peel.  
" Contraceptive failure rates ".  
Brit. Med. J. 2 636 3 junio 1967
- (gg) Liggins, G.C.  
" Some factors contributing to the failure of  
a sequential oral contraceptive regime ".  
Postgraduate Med. J. 43 12-14 1967
- (hh) Matheus, Dudley L.  
" Factors affecting the acceptability of  
oral contraception ".  
Brit. J. Clin. Practice. 21(6) 285-287 junio 1967
- (ii) Shah, Phabhaker N.  
" Acceptability and clinical effectivity of  
the oral progestogens for fertility con--  
trol in indian women ".  
Fert. & Ster. 19 286-293 marzo-abril 1968
- (jj) Artículo Seleccionado.  
" Contraceptivos orales ".  
Gaceta Médica Mexicana. 98(9) 1142 septiembre 1968
- (kk) Idem 1-f  
p. 100; 122
- (ll) Hall, Franciose, M.  
" Field effectiveness of the oral and I.U.  
methods of contraception ".  
Milbank Mem. Fund. Quart. 47 55-67 enero 1969

Referencia No. 23

- (a) Idem 1-b  
p. 56; 206-221.
- (b) Idem 1-g . Jaffe, Robert S., Pérez-Palacios, G.  
p. 17
- (c) Idem 1-e  
p. 3

Referencia No. 24

- (a) Idem 1-f  
p. 91-95
- (b) Ver 23

Referencia No. 25

- (a) Idem 1-g  
Edgren, Richard A.: " The biology of steroidal  
contraceptives ".  
p. 45
- (b) Idem 1-d  
p. 98-99
- (c) Idem 1-e  
p. 4-6

Referencia No. 26

- (a) Idem 1-c  
p. 136-137
- (b) New Drugs, 1967  
p. 375-376

Referencia No. 27

- (a) Loraine, John A. y Bell Trevor.  
" Fertility and contraception in the human  
female ".  
The Williams & Wilkins Co.  
Baltimore  
1968  
p.261-264

Referencia No. 28

- (a) Idem 2-c  
p. 15-16

Referencia No. 29

- (a) Idem 1-c  
p. 135
- (b) Idem 1-e  
p. 6
- (c) Idem 1-f  
p. 93
- (d) Idem 1-g  
p. 29

Referencia No. 30

- (a) Ehrenstein, Maximilian y Allen, C.  
" 10-Nor-progesterone a physiologically active lower  
homolog of progesterone ".



Science  
100

251-252

15 sep.

1944

Referencia No. 31

- (a) Idem 1-d  
p. 16-22

Referencia No. 32

- (a) Idem 1-a  
p. 5-8

Referencia No. 33

- (a) Idem 1-b  
p. 207-208

Referencia No. 34

- (a) Idem 1-d  
p. Cap. I

Referencia No. 35

- (a) Idem 1-e  
p. 4-10

Referencia No. 36

- (a) Petrow, Vladimir.  
" Steroidal oral contraceptive agents ".  
Essays in Biochemistry.  
2 117-141

1966

Referencia No. 37

- (a) Tausk, M.  
" Considerations about pharmacology and mechanisms of inhibitors of ovulation ".  
Acta Ginecológica ( Madrid ).  
(41)(6) 363-373 17 junio

1966

Referencia No. 38

- (a) Idem 1-c  
p. 136-149

Referencia No. 39

- (a) Kleinman, K.L.

"Manual médico anticoncepción ".  
Federación Internacional de Planificación Familiar.  
Editorial Pax-México.  
México, D.F.  
p. 52-56

Referencia No. 40

- (a) Idem 5-d  
p. 587-588

Referencia No. 41

- (a) Idem 22-m
- (b) Idem 39-a  
p. 56
- (c) Idem 22-bb

Referencia No. 42

- (a) Szontágh, F.E.  
" Mechanism of action of oral progestogens ".  
Akadémiai Kiadó.  
Budapest  
1970  
p.23

Referencia No. 43

- (a) Idem 1-d  
p. 17-18
- (b) Idem 42-a  
p. 22

Referencia No. 44

- (a) Ver 43-b

Referencia No. 45

- (a) Ver 43-a

Referencia No. 46

- (a) Idem 1-b
- (b) Idem 1-f  
p. 96

Referencia No. 47

- (a) Idem 42-a  
p. 24

- (b) Idem 1-c  
p. 138-140

Referencia No. 46

- (a) Drill, Victor A.  
" Biological effects of some steroids  
with progestational activity "  
Fed. Proc.  
16                                      1040                                      noviembre                                      1959
- (b) Idem 1-e  
p. 5-6

Referencia No. 49

- (a) Idem 42-a  
p. 25
- (b) Idem 39-a  
p. 56-57
- (c) Idem 1-e  
p. 7

Referencia No. 50

- (a) Idem 42-a  
p. 25

Referencia No. 51

- (a) Idem 1-a  
p. 5-7
- (b) Idem 1-e  
p. 7-9
- (c) Idem 39-a  
p. 57

Referencia No. 52

- (a) Idem 1-a  
p. 5-8
- (b) Idem 1-e  
p. 6-8
- (c) Idem 1-c  
p. 142-145
- (d) Idem 27-a  
p. 261-264
- (e) Idem 1-g  
p. 30-31

Referencia No. 53

- (a) Idem 1-d p. 16 (b) Idem 1-e p. 7-8 (c) Idem 1-c p. 141-46

Referencia No. 54

- (a) Idem 1-a p. 6-8 (b) Idem 1-c p. 141-146  
(b) Idem 1-d p. 16;19;21-22 (c) Idem 1-e p. 7-8

Referencia No. 55

- (a) Pincus, Gregory, García, C.R., Paniagua, Manuel y Shepard, John.  
" Ethynodiol diacetate as a new, highly potent oral inhibitor of ovulation ".  
Science 136 439-441 19 octubre 1962  
(b) Mears, E. (c) Idem 1-d (d) Idem 1-c  
Idem 1-a p. 16; 24 p. 146-148  
p. 6-8  
(e) Idem 1-e (f) Idem 27-a (g) Idem 42-a  
p. 7-8 p. 261 p. 23-26

Referencia No. 56

- (a) Greenblatt, Robert B.  
" Antiovolatory drugs and indications for their use ".  
The Med. Clinics of North Amé. 45(4) 973-987 julio 1961  
(b) Bishop, P.M.F.  
" Oral contraceptives ".  
The Practitioner 185 158-162 agosto 1962  
(c) Práctica Actual. Medicamentos de Hoy.  
" Oral contraceptives ".  
Brit. Med. J. 5355 489-491 24 agosto 1963  
(d) Idem 1-d p. 16-24 (e) Idem 1-c p. 142-144

Referencia No. 57

- (a) Idem 1-a p. 6

- (b) Idem 1-d (c) Idem 1-c (d) Idem 1-e  
 p. 16-24 p. 147-149 p. 7-8

Referencia No. 58

- (a) Foss, G.L., Svendsen, E.K., Fotherby, K. y  
 Richards, D.J.  
 " Contraceptive action of continuous low -  
 doses of norgestrel ".  
 Brit. Med- J.  
 4 489-491 23 noviembre 1968
- (b) Idem 1-g  
 p. 32
- (c) Kalman, Summer M.  
 " Effects of oral contraceptives ".  
 Annual Review of Pharmacology.  
 9 363-378 1969
- (d) Tyler, Edward T.  
 " A new low-dose combination oral contra-  
 ceptive ".  
 Minn. Med.  
 52 1833-1836 noviembre 1969

Referencia No. 59

- (a) Pincus, Gregory.  
 " Fertility control by endocrine agents ".  
 Acta Endocr. Suppl.  
 34 Suppl 50 135 julio 1960
- (b) Idem 1-c (c) Idem 1-g (d) Idem 56-a  
 p. 129;128 p. 29-36 p. 975  
 134-136-138

Referencia No. 60

- (a) Idem 56-c
- (b) Jackson, Margaret C.N.  
 " Oral contraception in Practice ".  
 J. Reprod. Fert.  
 6 153-173 agosto 1963
- (c) Goldzieher, J., Martínez-Manautou., Living-  
 ton, Moses y Rice-Wray, Edris.  
 " The use of Sequential estrogen and proges-  
 tin to inhibit fertility ".  
 Western Journal of Survey Obst. & Gynec.  
 71 187-190 julio-agosto 1963
- (d) Kaiser, Jürgen-col.  
 " Sequential and combined therapy in oral -

contraception ".  
Acta Obstet. Gynec. Scand.  
45 59

1966

Referencia No. 61

- (a) Idem 5-d p. 599 (b) Idem 1-g p. 261-264

Referencia No. 62

- (a) Taber, Ben Z.  
" A pharmacologic comparison of norehindrone  
and chlormadinone acetate ".  
Int. J. Fert.  
11 (3) 287-290 julio-sep. 1966

Referencia No. 63

- (a) Edwards, David A., Fellowes, K.P. y Plummer JM.  
" Antiovlatory and other biological properties  
of megestrol acetate. 17alfa-acethoxy-6-methyl  
pregna 4-6 diene-3:20 dione ( B.D.H. 1298 ).  
J. Reprod. Fert.  
5 331-346 1963
- (b) Mears, Eleanor.  
" A new type of oral contraceptive ".  
Brit. Med. J.  
1318-1320 18 mayo 1963
- (c) Idem 56-c

Referencia No. 64

- (a) Swyer, G.I.M. y Little, Valerie.  
" Actions and uses of orally active progesta--  
tional steroids ".  
Proc. Roy Soc. Med.  
55 861-865 octubre 1962
- (b) Eichner, Edward.  
" Clinical uses of 17-alfa-hydroxy-6-alfa--  
methylprogesterone acetate in gynecologic  
and obstetrics practice ".  
Amer. J. Obst. Gynec.  
86(2) 171-176 15 mayo 1963
- (c) Idem 60-b

Referencia No. 65

- (a) Idem 1-g p. 74-75

Referencia No. 66

- (a) Idem 1-g  
p. 73-74

Referencia No. 67

- (a) Idem 1-g  
p. 75

Referencia No. 68

- (a) Idem 1-g  
p. 75-76

Referencia No. 69

- (a) Idem 1-g  
p. 76-77
- (b) Idem 22-t

Referencia No. 70

- (a) Idem 22-t

Referencia No. 71

- (a) Idem 3-a  
p. 51-67

Referencia No. 72

- (a) Idem 1-a  
p. 77-80
- (b) Idem 1-c  
p. 138-139; 156-158; 166-7
- (c) Idem 1-e  
p. 30-33
- (d) Idem 58-d  
p. 1833
- (e) Idem 2-e  
p. 30-41; 42-57; 73-77

Referencia No. 73

- (a) Idem 1-f  
p. 90
- (b) Idem 1-d  
p. 1-15
- (c) Idem 1-a  
p. 3

Referencia No. 74

- (a) Idem 1-c  
p. 31
- (b) Idem 1-c  
p. 150-156
- (c) Idem 1-f  
p. 97-98

referencia No. 75

- (a) Idem 21
- (b) Idem 1-a 17-30; 53-67

Referencia No. 76

- (a) Idem 1-b  
p. 206-214; 214-221.

Referencia No. 77

- (a) Idem 1-f  
p. 98
- (b) Guttmacher, Alan F.  
" Birth Control and Love".  
McMillan, Co.  
Londres.  
1961  
p. 14-36

Referencia No. 78

- (a) Idem 58-d  
p. 1833

Referencia No. 79

- (a) Idem 1-a  
p. 77-78
- (b) Idem 1-e  
p. 31
- (c) Idem 1-c  
p. 156-159
- (d) Idem 58-d

Referencia No. 80

- (a) Idem 1-a  
p. 77-78
- (b) Idem 1-e  
p. 32

Referencia No. 81

- (a) Idem 1-f  
p. 99

Referencia No. 82

- (a) Idem 1-f  
p. 98

Referencia No. 83

- (a) Idem 2-c  
p. 42-51
- (b) Idem 2-e  
15-16



Referencia No. 84

(a) Idem 1-d  
p. 59-64

Referencia No. 85

(a) Idem 1-f  
p. 116

(b) Idem 77-b  
p. 21-22

Referencia No. 86

(a) Idem 1-f  
p. 120-122

Referencia No. 87

(a) Idem 1-f  
p. 116-119

Referencia No. 88

(a) Idem 1-f  
p. 119

### III E F E C T O S:

Pág:

<b>1</b>	I N T R O D U C C I O N.....	143
<b>2</b>	C L A S I F I C A C I O N D E L O S E F E C T O S.....	144
<b>3</b>	F E N O M E N O T R O M B O E M B O L I C O.....	147
	B I B L I O G R A F I A D E L C A P I T U L O.....	268

# 1

## INTRODUCCION :

Existen factores que tienen importancia en la presentación de los efectos asociados durante y después de la administración de los anovulatorios orales. Para valorar dichos efectos hay que considerar que:

- 1.- Debido a que los anovulatorios orales son una réplica de las hormonas ováricas endógenas cabe esperar que exhiban actividades biológicas características de dichas hormonas.
- 2.- Los efectos variarán si se trata de una preparación de tipo combinado o de tipo secuencial.
- 3.- Dependiendo del tipo de composición química de cada tableta variarán las actividades estrogénicas y progestogénicas, por lo que se supone, se alterará el sistema hormonal femenino.
- 4.- La falta u omisión de alguna(s) tableta alterará la secuencia del mecanismo hormonal y con ello se rompe con el Método.
- 5.- Otros factores importantes son: La raza, ubicación terrestre-alimentación, edad, estado de salud y número de pacientes en las que se efectúe el estudio de investigación.

## 2

## C L A S I F I C A C I O N D E L O S E F E C T O S:

( 1 ) Tomando como base los reportes sobre los diferentes efectos asociados, llamados también " efectos secundarios ", a continuación se anota una clasificación de dichos efectos:

- A) EFECTOS SOBRE LOS ORGANOS DE LA REPRODUCCION FEME  
NINOS.
- B) EFECTOS ENDOCRINOS Y METABOLICOS.
- C) EFECTOS SOBRE DIVERSOS SISTEMAS.
- D) EFECTOS COLATERALES.
- E) EFECTOS SICOLOGICOS.
- F) POTENCIAL CARCINOGENICO.
- G) FENOMENO TROMBOEMBOLICO.
- H) EFECTOS EN LA MENOPAUSIA.
- I) INTERRUPCION DE LOS ANOVULATORIOS ORALES.

A) EFECTOS SOBRE LOS ORGANOS DE LA REPRODUCCION FEMENINAS:

- 1.- OVARIOS. Efectos sobre el ciclo menstrual.
- 2.- UTERO. Cambios endometriales.
- 3.- CERVIX. Efectos sobre la mucosa cervical.
- 4.- VAGINA. Efectos sobre el epitelio.
- 5.- Uso durante el EMBARAZO y POSPARTO. Viriliza---  
ción o masculinización fetal.
- 6.- GLANDULAS MAMARIA Y LACTANCIA.
- 7.- DESORDENES GINECOLOGICOS PREEXISTENTES.

B) EFECTOS ENDOCRINOS Y METABOLICOS:

- 1.- HIGADO.
- 2.- TIROIDES.
- 3.- PITUITARIA.
- 4.- FUNCION ADRENAL.
- 5.- LIBIDO.
- 6.- METABOLISMO DE LA GLUCOSA.

C) EFECTOS SOBRE DIVERSOS SISTEMAS:

- 1.- SANGRE. Sistema hematopoyético y lípidos san---  
guíneos.
- 2.- SISTEMA URINARIO. Análisis de orina.
- 3.- SISTEMA NERVIOSO. Hipertensión.
- 4.- BOCA. Gingivitis hipertrófica.
- 5.- EFECTOS OPTALMOLOGICOS. Edema corneal.
- 6.- OIDO.

D) EFECTOS COLATERALES:

- 1.- SINTOMAS GASTROINTESTINALES.

- 2.- TRASTORNO MAMARIO.
- 3.- CAMBIOS MENSTRUALES.
- 4.- AUMENTO DEL APETITO Y EDEMA.
- 5.- DOLOR DE CABEZA Y MIGRAÑA.
- 6.- ALOPECIA Y OLOASIA.
- 7.- EFECTOS SOBRE LA LACTANCIA.
- 8.- Efectos en presencia de OTRA ENFERMEDAD. Epilepsia, asma, corazón, hígado y/o riñón.
- 9.- SOBREDOSIS.

E) EFECTOS SICOLOGICOS:

- 1.- SALUD MENTAL. Irritabilidad, fatiga, depresión y/o ansiedad.
- 2.- ADAPTACION MATRIMONIAL. Deseo o pérdida sexual.

F) POTENCIAL CARCINOGENICO:

- 1.- CERVIX.
- 2.- ENDOMETRIO.
- 3.- MAMARIO.

G) FENOMENO TROMBOEMBOLICO:

- 1.- TROMBOFLEBITIS.
- 2.- TROMBOEMBOLIA.
- 3.- TROMBOSIS PULMONAR.
- 4.- TROMBOSIS CEREBRAL.

H) EFECTOS EN LA MENOPAUSIA.

I) INTERRUPCION DE LOS ANOVULATORIOS ORALES:

- 1.- FERTILIDAD SUBSECUENTE.
- 2.- EXCRECION HORMONAL.
- 3.- CICLO MENSTRUAL.
- 4.- HISTOLOGIA DEL ENLOMETRIO.

### F E N O M E N O 3 T R O M B O E M B O L I C O :

El fenómeno tromboembólico que se presenta en la mujer que usa anovulatorios orales fue reportado por primera vez por Jordán en 1961 y desde entonces ha cobrado interés - su investigación.

En 1962, Lorentz describe un caso de trombosis venosa.

En 1962 la F.D.A. ( Food and Drug Administration ) encargó a un grupo de investigadores sobre Ginecología y Obstetricia para que estudiaran la relación entre trombosis por el uso de los anovulatorios orales. Dicho grupo fue encabezado por los doctores Wright y Hellman. Y la investigación no quedó ahí, sino que en Inglaterra, el Dr. Eric Dunlop ( Farmacólogo ) encabezó el grupo encargado por " The Committee on Safety of Drugs " ( Comité sobre la seguridad de los medicamentos ). Y también colaboró el Comité Mundial de la Salud, Génova ( Grupo W.H.O. World Health Organization ).

Después de una revisión exhaustiva llegaron a la conclusión de que no existían pruebas científicas para establecer una conexión entre los anovulatorios orales y la presencia de trombosis. Pero sí indicaron que si se encontraba alguna

enfermedad asociada durante la medicación, tales como: epi--  
lepsia, asma, enfermedad cardíaca, renal, diabetes e hiper--  
tensión, principalmente, el medicamento no debe de ser usado  
es decir, las enfermedades anteriores sirven como una contra  
indicación para su uso.

Sin embargo, subsecuentemente a los estudios anteriores -  
se han presentado algunos casos de trombosis con diferentes  
grados de intensidad y en ocasiones ha causado la muerte de  
la paciente.

A continuación se anotan los casos reportados: En muchas  
ocasiones los datos sobre el estado real e historia clínica  
de la paciente son incompletas. Y es patente el hecho de que  
mujeres entre los 15 y los 45 años que no usan anovulatorios  
orales han presentado trombosis o embolia, sin causa aparen-  
te. Por otra parte, hasta la fecha todavía no se pueden pro-  
porcionar datos estadísticos sobre pacientes que usan anovu-  
latorios orales y presencia de trombosis. Además, la inciden-  
cia de trombosis es sumamente baja, por lo que esto dificul-  
ta todavía más la investigación.

Sin embargo, este es uno de los efectos asociados  
que más alarma ha causado entre las mujeres que los usan y  
entre las que los quieren usar y por ello es necesario con-  
siderar los reportes con que se cuenta hasta la fecha y emi-  
tir un propio juicio al respecto.



1 9 6 1 :

(2) Zarrow: " Algunos cambios que aparecen en la sangre durante el embarazo se han atribuido al aumento en la concentración de las hormonas ováricas circulantes ".

(3) Jordan: El uso de Enavid-10mg, 2 veces al día/ 2 semanas en paciente de 40 años con endometriosis provocó embolia pulmonar bilateral e infarto.

(4) Turksoy\_col.: Encontraron que la combinación de estrógeno-noretinodrel o noretisterona causaron aumento del fibrinógeno, fibrinolisisina y antifibrinolisisinas hemáticas.

1 9 6 2 :

(5) Guttmacher: En 1961 se reportó el caso de formación de coágulos sanguíneos ( trombosis ) en las venas sanguíneas - por el uso de los anovulatorios orales y la posible transferencia de esos coágulos a través del torrente sanguíneo hacia otros órganos ( embolia ). El sitio más común para la formación de coágulos es en las venas pélvicas y en las piernas y el órgano que más frecuentemente se encuentra relacionado con la embolia son los pulmones.

(6) Rivlin: Indica que la flebitis se presenta tanto en el hombre como en la mujer y que las vérices del embarazo no tienen base hormonal, lo que sugiere que los anovulatorios no

causan flebitis.

(7) Jenkinson-Lewis: Hospital Ipswich, East Suffolk; Pacien-  
te 35 años, casada, 6 abortos. endometriosis y uso de enovid  
20 mg/día. Presencia de trombosis venosa femoral. La pacien-  
te no tenía historia previa de trombosis, venas varicosas o  
trauma. Su estado de salud era bueno. Tratamiento con Hepar-  
rina/2 días. Alivio.

(8) Brain. Asociación de Planeación Familiar, Inglaterra:  
" Las pacientes que en embarazos anteriores han presentado -  
trastornos tromboembólicos tienen dudas sobre el uso de los  
anovulatorios orales, ya que se ha pensado que puede haber -  
relación y todavía no se encuentra bien aclarado este concep-  
to. Además, se ha venido observando la presencia de trombo--  
flebitis en pacientes de América que usan Enovid o Anovlar.  
Y de las observaciones sobre estadísticas se piensa que el -  
riesgo a la trombosis por el uso de los anovulatorios orales  
no es mayor que el que se presenta durante el embarazo ".

(9) Venning. Director Médico de G.D. Searle & Co., LTD.:  
" Debe quedar enfatizado que no hay evidencia absoluta de -  
que las pacientes que usan anovulatorios orales estén más -  
propensas a la tromboflebitis que aquellas mujeres que no -  
los usan ". Hay que hacer la observación de que los anovula-  
torios orales actúan " imitando " las acciones de las hormo-  
nas sexuales femeninas del embarazo, más no son " ellas "  
en sí. Por estadística se sabe que de cada millón de mujeres  
de 15-45 años de edad, mil pueden presentar tromboflebitis.  
El autor cuenta con 30 casos de tromboflebitis por cada mi--  
llón de pacientes que usan Enovid.

(10) Jordan. Hospital Bungay-Suffolk, Inglaterra: Reporta un caso de embolia pulmonar e infarto provocado por el uso de Enovid 20 mg/día. La paciente nunca había estado embarazada, no tenía historia previa de tromboflebitis, ni várices en las piernas. Tenía endometriosis.

(11) Richman. Londres N.W.2 , Inglaterra: Paciente 41 años dolores ováricos en cada menstruación, 10 años. Enovid 10 mg por día/20 días/ 2 meses para suprimir la ovulación. Eliminación de dolores. Desarrollo de tromboflebitis superficial. Esta fue tratada con " Butazolidina " ( antiinflamatorio, analgésico..). Hospitalizada al siguiente mes con embolia pulmonar e infarto.

(12) Staddon. Ippswich, Norfolk, Inglaterra: Paciente 38 años, casada. Dismenorrea y endometriosis. Enovid 5.0 mg a los 4 días, flebitis en vena superficial pierna izquierda. Suspensión del Enovid. No hubo desarrollo del padecimiento. La paciente había tenido historia tromboflebítica.

(13 ) McIntyre-Phillips-Voigt. Hospital " Royal " de la - Fuerza Aérea, Steamer, Point Aden., Inglaterra: Reportan 2 casos de enfermedad trombótica asociada al uso de Conovid. CASO 1: 28 años, casada, 2 hijos. Enovid/ un mes. Hemostasis y pleuresía. Estudios clínicos y radiológicos demostraron infarto pulmonar múltiple. Recuperación al tratamiento anticoagulante. La paciente no tenía historia previa de tromboflebitis ni émbolos periféricos.

CASO 2 : 27 años, casada. Enovid 5 mg, 3 meses para el tratamiento de tensión premenstrual, asociada con oligomenorrea. Episodios severos de dolores en tórax y dificultades respiratorias.

torias, tromboflebitis en pierna izquierda. Diagnóstico: embolia pulmonar. La paciente había tenido (1959) problemas trombóticos.

(14) Lorentz. Hosp. Whittington, Londres N. 19., Inglaterra: CASO: Paciente 41 años. Enovid 5 mg. 4 tabletas/ día /3 meses para alivio de molestias y dolores menstruales que tenía desde los 15 años. Hospitalizada con fuerte dolor de cabeza. Análisis y estudios rayos "X" y nervioso. EEG mostró lesión. Paciente con afasia, ceguera lado izquierdo y falta movimiento en dedos de mano. Diagnóstico: Trombosis cerebral suspensión Enovid. Vuelve la dismenorrea. Rehabilitación lenta y parcial. Atrofia leve en movimientos en calidad permanente.

(15) Neville. Depto Ginec. y Obstr., Centro Médico de Courtland, Milwaukee, Wisconsin, E.U.A.: CASO: Paciente 24 años, casada. Quería usar Enovid como anovulatorio oral pero no se decidió y prefirió el diafragma, 4 meses después fue hospitalizada con tromboflebitis en venas profundas. Terapia anticoagulante. La paciente no tenía historia previa trombótica.

(16) Conferencia realizada por G.D. Searle & Co. en Chicago, Illinois, E.U.A. encabezada por el Dr. E. De Bakey con el objetivo de observar la relación entre el uso de ENOVID y la tromboflebitis, embolia pulmonar o infarto y en general la relación entre Enovid y el fenómeno tromboembólico.

Al respecto se exponen sus estudios y resultados, el grupo de investigadores:

Calderone: " No hay riesgo alguno por el uso de Enovid". Proporciona la siguiente tabla en la que se anota el Índice de tromboflebitis esperado.

T A B L A No. 16 .

REPORTE PRELIMINAR. 31 de agosto de 1962. Los estudios si--  
guen continuándose.

<u>INDICE DE TROMBOFLBITIS ESPERADO EN:</u>	<u>ESTIMADOS EN UN MINIMO DE :</u>
1.- Población general, todas las edades, ambos sexos.	685 casos/millón por año.
2.- Población general femenina , todas las edades.	966 casos por millón/ año.
3.- Población general masculina, todas las edades.	420 casos / millón por año.
4.- Población general de mujeres no embarazadas o posparto.	915 casos/millón por año.
5.- Mujeres embarazadas hospitalizadas.	1165 casos/millón por año.
6.- Mujeres no-embarazadas o de postparto hospitalizadas.	1100 casos/millón por año.
7.- Población general de mujeres no embarazadas o posparto usando Enovid ( Puerto Rico , Haití y la Federación de <u>Pla</u> neación Familiar, E.U.A.).	167 casos/millón por año.

---

Tietze: " Es un problema expresar satisfactoriamente el problema tromboembólico en pacientes que usan anovulatorios orales y comparar a estas pacientes con aquellas que no los usan, debido a la heterogenicidad del elemento " mujer ". "

Estadísticamente se espera una incidencia de 1-3/1000 mujeres en edad reproductiva. Durante los primeros usos de los anovulatorios el riesgo es mayor. Grupo de estudio: 30 000 -

pacientes con ENOVID.

T A B L A No. 17 .

PERIODOS MENSTRUALES Y PRESENCIA DE TROMBOFLEBITIS ASOCIADA  
AL USO DE ENOVID. ( 78 casos reportados ).

<u>PERIODO DE USO</u>	<u>No. DE CASOS</u>	<u>% DE DISTRIBUCION</u>
Primer ciclo	18	23.2
Segundo ciclo	15	19.2
tercer ciclo	14	17.9
4-6to ciclo	20	25.6
Ciclos posteriores	11	14.1
	78	100.0%

T A B L A No. 18 .

1961-1962 INCREMENTO EN EL NÚMERO DE PACIENTES USANDO  
ENOVID EN E.U.A.

<u>FECHA DE USO</u>	<u>PACIENTES USANDO</u>	<u>PACIENTES USANDO</u>
	<u>ANOVLATORIOS</u>	<u>ENOVID</u>
31 agosto/61	400 000	200 000
28 febrero, 62	1000 000	500 000
31 agosto/62	2100 000	1100 000

Burket: Investiga durante 4 años, en hospitales de Ohio dedicados a los trastornos tromboembólicos, el uso de anovulatorios orales en 59,761 pacientes, algunas con hijos, su edad era de 15 años en adelante. Reporta la presencia de trombosis venosa espontánea en 209 pacientes y en 107 pacientes embolia pulmonar. Llega a estimar una cifra de 800 casos por millón de pacientes de 20-44 años de edad. ( Enovid ).

Winter-Berman: Reportan una serie de casos observados en pacientes de E.U.A., Canadá e Inglaterra, e indican que el " tipo de población " es un factor primordial relacionándose a la presencia del fenómeno tromboembólico. En sus estudios usaron Enovid.

CASO 1: California. 29 años. Enovid 10mg/día/2 semanas. Dolor de hombros y tórax. Hospitalizada con infarto pulmonar múltiple. Muere al 12avo. día. Autopsia: Trombos venosos múltiples, tromboembolia de arteria pulmonar.

CASO 2: California. 21 años. Enovid/ 3 meses para el control de la ovulación. Presentó diarrea y dolor del tórax 3 semanas antes de hospitalizarse. Dolor en piernas, 2 días. Entumecimiento y dolor tórax, 1 día. Síntomas de tromboflebitis desaparecen después de tratamiento de una semana . Repentinamente empeora. En 16 días se muere. Autopsia: Tromboflebitis de la vena cava inferior y embolia pulmonar.

CASO 3: Nueva York. 34 años. Enovid 5 mg/día/10 semanas para el control de la ovulación. Tromboflebitis en pantorrilla.

CASO 4: Carolina del Norte. 35 años. Enovid 10 mg/día, tiempo ilimitado. Obesa con historia previa de várices múltiple en pierna derecha con flebitis superficial asociada al embrazo. Dolor tórax. Flebitis migratoria 5 semanas antes de hospitalizarse. Diagnóstico: embolia pulmonar e infarto. Suspensión Enovid. Recuperación.

CASO 5: California. 40 años. Enovid 5 mg/3 meses, después de los cuales dolor de pierna e ingle. Suspensión. Internada 6 días después con tromboflebitis de pierna izquierda. Recuperación con terapia anticoagulante.

CASO 6: California. 19 años. Enovid 5 mg después de 6 semanas de posparto. Hospitalizada 5 días después con tromboflebitis aguda en pierna. Tratamiento anticoagulante. Se continuó usando Enovid junto con terapia anticoagulante.

CASO 7: California. Tromboflebitis durante el uso de Enovid.

No hay más detalles.

CASO 8: California. Tromboflebitis, igual al caso No. 7. Sin más detalles.

CASO 9: California. 33 años. Enovid/1 mes. 4 días después, dolor de cabeza, debilidad y falta de coordinación. Hospitalizada, encontrábase semiparalizada del lado derecho del cuerpo. Diagnóstico: Trombosis vascular cerebral. Hubo tratamiento y mejora gradual.

CASO 10: Wyoming. 23 años. Enovid 5 mg/ día para endometriosis. Enfriamiento hacia el día 17avo. y el 20avo., trastornos del tórax. El 24avo. día presentó intenso dolor del tórax. Rayos "X" del tórax muestran claros. Suspensión Enovid y 2 días después sintió peor. Algo de temperatura. Hospitalizada con diagnóstico de pulmonía. Mejora rápida a los 3 días, pero murió repentinamente. Autopsia: Pulmonía crónica, embolia pulmonar masiva, émbolos recientes en pulmones.

CASO 11: Nueva Jersey. Tromboflebitis coincidiendo con el uso de Enovid. Recuperación rápida.

CASO 12: Massachusetts. 49 años. Enovid 10 mg/día/9 meses / cíclicamente para hipermenorrea. Al cabo de ese tiempo se presentó várices. A los 15 meses se formaron nódulos en la mama y se suspende el Enovid el 17 de enero de 1959. El 26 se



presentó cancer mamario y tromboflebitis en pantorrilla. Mu-  
rió repentinamente el 3 de febrero de 1959.

CASO 13: Alabama. 26 años. Enovid 5 mg, día para el control  
de la ovulación. Pulmonía después de 3 meses. Dolor pleural  
y esputo purulento. Tratamiento con antibióticos y mejora r-  
pida. 2 semanas más tarde se presentaron síntomas de peque-  
nos émbolos pulmonares.

CASO 14: Utah. 32 años, 6 hijos. Tromboflebitis en cada em-  
barazo, 6 meses después de cada parto quedaba nuevamente em-  
barazada. Abortos espontáneos. Comenzó con Enovid 5 mg, día,  
cíclicamente. El día 13avo. se le desarrolló tromboflebitis  
aguda. Se discontinuó el Enovid. Mejora con terapia anticoa-  
gulante, regresando a su hogar el quinto día.

CASO 15: California. Enovid 5-7.5mg/día/cíclicamente, 4 meses  
Marcada obesidad y dudosa inflamación pélvica. Embolia pul-  
monar típica. Reestablecimiento perfecto con terapia anti--  
coagulante, regresando al hogar. Continuación con Enovid.

CASO 16: Nueva York. 30 años, sin hijos. Laparatomía el 22 de  
marzo/62. Extracción de 3 tumores de la pared posterior del  
útero ( mucha obstrucción ). Una sección congelada reveló -  
la posibilidad de tumor maligno, inoperable. Se cerró el ab-  
domen. Buen restablecimiento postoperatorio. Enovid 20 mg/3  
días se inició el 6to. día . Buen estado de salud. A los 20  
días de la operación fue hospitalizada con tromboflebitis -  
de la pierna derecha. No evidencia de tromboflebitis en el  
examen pélvico. La tromboflebitis disminuyó pero la pacien-  
te todavía presentaba insuficiencia venosa continua crónica  
de la pierna afectada y con dolores ocasionales. No se des-  
continuó el Enovid ( 30 mg, día). Sus ovejías pélvicas, espe-  
cialmente las provocadas por el recto antes del uso de Eno-

vid, desaparecieron por completo.

CASO 17: Washington. 24 años. Enovid 5 mg/día para el control de la ovulación después de 6 meses de posparto. Tomó Enovid/20 días, sangrado menstrual durante 5 días, comenzando el 24 avo. El día 26avo. presentó dolor en la espalda con trastorno severo del lado izquierdo. El día 33avo. presentó dolor, enrojecimiento e hinchazón de la extremidad inferior izquierda. Hospitalizada con diagnóstico iliofemoral tromboflebitico. Terapia anticoagulante y recuperación.

CASO 18: Pensilvania. Paciente posprto en buen estado de salud. Enovid 5 mg/día/cíclicamente, iniciándose el 1ro. de diciembre/61. Sangrado menstrual normal durante los 3 primeros meses. El 20 de febrero hubo erosión cervical que se cauterizó y una pequeña área fue cauterizada posteriormente el 27 de marzo. El 15 de abril se hospitalizó con hemiplegia y afasia derecha repentina y por primera vez. Diagnóstico: Infarto masivo del hemisferio izquierdo. Tratamiento adecuado la rees-tablece el 5 de mayo/62. La paciente había tenido fiebre reumática a los 10 años.

CASO 19 : California. 24 años. Enovid 5 mg/día/cíclicamente/5 meses. Se le desarrolló dolor pleural. Hospitalizada con diagnóstico de embolia pulmonar. Rápido tratamiento con terapia anticoagulante. Buen estado de salud.

CASO 20: Wyoming. Tromboflebitis y posiblemente también embolia pulmonar desarrollada durante la terapia con Enovid.

CASO 21: Nueva York. Enovid cíclicamente, desarrollándose - tromboflebitis superficial ( várices ). No se descontinuó el Enovid.

CASO 22: Isla Rhode. 36 años, 5 hijos. Enovid en mes de mar-

zo/62. El 15 mayo/62 se entumece del lado izquierdo del cuerpo con dolor ligero pero persistente. Rayos "X", normal, mostrando una sombra en el pulmón izquierdo. 11 de junio/62, - nuevos estudios de rayos "X", sin cambio al anterior. No hubo síntomas de tromboflebitis de la pierna y del examen pélvico. No fiebre. No elevación de leucocitos. Actividad protrombínica en límites normales. Después de 7 semanas, dolor de tórax. Hospitalizada. Cuenta leucocitaria normal. No elevación de temperatura. Murió repentinamente el 23 julio/62. Autopsia: Embolos pulmonares masivos y las venas ilíacas - fuertemente taponadas con coágulos. La paciente tenía historia de embolia pulmonar en 2 ocasiones después de aborto/51.

CASO 23: Illinois. 38 años. Enovid 5 mg/ día/ cíclicamente desde diciembre/61. 24 marzo hospitalizada con dolores en tórax, agravados durante la inspiración y al toser. Esputo con sangre . Diagnóstico: Pulmonía en la base del pulmón izquierdo. Antibióticos. 30 marzo otros rayos "X", mostrando fluidos en la cavidad izquierda pleural. El 2 abril, hinchazón de pierna derecha y el 6 la izquierda muy inflamada. Tratamiento con anticoagulantes y pronto restablecimiento.

CASO 24: Carolina del Norte. 40 años, 3 hijos. Enovid/ cíclicamente a partir de octubre/61. En marzo/62 presencia de tromboflebitis en pierna izquierda, llegando a la femoral y algunas veces a venas ilíacas. No ocurrió embolia. Recuperación. La paciente tenía historia de tromboflebitis.

CASO 25 : Illinois. 38 años. Enovid/ 4 meses. Tromboflebitis y luego embolia pulmonar. Terapia anticoagulante. Recuperación.

CASO 26: Nueva York. 21 años. Enovid/ 6 meses/ cíclicamente hospitalizada 31 julio con trombosis mesentérica. Recupera

ción después de eliminar alguna parte de intestino. El enovid se había iniciado después de un embarazo en el que la paciente había tenido tromboflebitis bilateral en las extremidades inferiores.

CASO 27: Paciente con Enovid/ cíclico, iniciándose en enero/ 61. En octubre/61 se le presentó tromboflebitis en la pierna izquierda ( había estado subiendo y bajando escaleras ). Para el 4 de agosto todavía tenía el problema y además se le inflamó la pierna. La paciente no descontinuó el Enovid.

CASO 28: Nueva Jersey. 40 años, soltera. Enovid 10 mg/ cíclicamente para menorragia en abril/62. Malestar de náusea y el 1ro. junio suspendió el Enovid. Al poco tuvo que hacer un viaje y se llevó varias tabletas de Enovid por si se presentaba sangrado. El 20 julio fue hospitalizada con trastorno vascular. Después de 4 días se le permitió caminar y repentinamente, el día 25 de julio murió. Autopsia: Infarto agudo del miocardio. Un segundo examen demostró que además la muerte había sido provocada por embolia pulmonar y trombos en venas de las piernas.

CASO 29: Minnesota. 20 años, 2 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente comenzando en noviembre/61 para inhibir la fertilidad. Hospitalizada el 27 marzo con tromboflebitis. Se le suministró terapia anticoagulante y fomentos calientes. Los rayos "X" no demostraron anormalidades a pesar del dolor del tórax. Ningún síntoma de embolia ( hemostasis o taquicardia ). El 10 julio suspendió la terapia anticoagulante. El 24 de julio se le volvió a presentar tromboflebitis. Readmitida en hospital y bajo tratamiento con Enovid, que fue descontinuado el 3 de agosto.

CASO 30: Illinois. 45 años, 2 hijos. Enovid 10 mg/ cíclica-

mente, iniciándose el 7 mayo/62 y descontinuándose en julio. Además, la paciente estaba tomando Diuril de tiempo en tiempo para el tratamiento de la tensión premenstrual y control del peso. Hospitalizada el 30 julio con dolores de la cintura y muslo izquierdo, así como incremento doloroso en pantorrilla. Rápidamente se reestableció con terapia anticoagulante. Los anticoagulantes se suspendieron el 9 agosto. La paciente había tenido en varias ocasiones ( 3-4 ) episodios similares de tromboflebitis antes de usar el Enovid.

CASO 31: California. 22 años, sin hijos. Enovid para el control de la ovulación/ cíclicamente. Se inició en diciembre/ 61. El 28 julio/62 desarrollo de dolor en pierna derecha. Especialista notó trombos superficiales en pantorrilla derecha la paciente no se quiso hospitalizar. Tratamiento con inyecciones de Chymar e Hidrocortisona. 3 días después consultó a otro médico, quien le recomendó descanso en cama y una venda. A la mañana siguiente la paciente sintió mejoría y dejó la cama. Le vino un colapso y murió. Autopsia: Embolia pulmonar y tromboflebitis de la pierna izquierda.

CASO 32: Mississippi. 31 años, 2 hijos. Enovid 5 mg para contracepción iniciándose en noviembre/61. El 16 abril/62 se desarrolló tromboflebitis en pantorrilla izquierda. Hospitalizada del 27 de abril al 3 de mayo. Tratamiento con Coumandin y descanso. Había antecedentes familiares de tromboflebitis trabajaba y estaba 14 horas diarias parada por lo que presentaba várices y su peso era de 102 Kg. El Enovid lo siguió usando hasta julio/62.

CASO 33: Colorado. Edad desconocida. Enovid 10 ug/ cíclica -- mente, comenzando el 30 abril/62 y continuándose hasta el 19 mayo. Se volvió a tomar el Enovid a partir del día 25 mayo y

hasta el día 13 de junio y del 20 de junio hasta el 9 de julio. El 30 de junio la paciente notó cierto dolor en las piernas. Hospitalizada con tromboflebitis. Recuperación. La paciente había tenido 2 ataques de tromboflebitis después de sus embarazos.

CASO 34: Kansas. 28 años, 4 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente iniciándose en julio/62. Se discontinuó en agosto. A la paciente le había sacado unas muelas en ese lapso de tiempo. La paciente había trabajado durante 11 meses en una fábrica de vestidos por más de 8 hrs/día. Estaba mucho tiempo parada y comenzó a tener tromboflebitis en ambas piernas. Había tenido historia previa de tromboflebitis 2 años atrás, cuando tuvo un niño.

CASO 35: Isla Rhode. 27 años, sin hijos. Enovid/ cíclicamente iniciándose en octubre/61. Hospitalizada el 26 febrero/62 después de presentar dolor en tórax y hemostasis. Rayos "X" revelaron pulmonía. Se discontinuó el Enovid. Regresó a su casa. Hospitalizada nuevamente a los 2 días de haber salido - con síntomas similares. Desarrollo de tromboflebitis a nivel de la pantorrilla. Terapia anticoagulante. Regresó a su trabajo ( secretaria-enfermera ).

CASO 36: Indiana. 39 años. Enovid/ cíclicamente a partir del mes de octubre/61 para tratar la menorragia. Dejó el Enovid debido a la náusea a los 3 meses. En marzo/62 vuelve la menorragia y el Dr. le vuelve a recetar el Enovid. A la primera tableta que tomó, notó que la pierna le molestaba intensamente así que, no tomó más tabletas. Ella había tenido várices durante 10 años y se agravó durante cada embarazo.

CASO 37: Dakota del Sur. Edad desconocida. Enovid, 2 meses - para tratamiento de endometriosis. Se discontinuó y se admi

nistró estilbestrol/ un mes. Desarrollo de trombosis en las venas ováricas.

CASO 38: Washington. Enovid/2 meses para tratamiento de la dismenorrea pero presencia de tromboflebitis. Terapia anti--coagulante y buen restablecimiento al poco tiempo.

CASO 39: Texas. 33 años. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir del 28 de febrero/62. El 10 de marzo tromboflebitis en pierna izquierda. Se le recomendó descanso, antibióticos y fomentos calientes así como " Parenzyme ". En 4 semanas se recuperó completamente. El 9 de agosto se suspendió el Enovid.

CASO 40: Mississippi. Carta del esposo de la paciente. Enovid/ cíclicamente iniciándose en septiembre/57. Muy pronto se le presentó atrofia de las piernas impidiéndole caminar correctamente. Hospitalizada en 15 de agosto/57 y regreso al hogar el 30 de octubre. El 19 de noviembre fue readmitida. Diagnóstico: Embolia pulmonar. En mayo de 1961 se le operó de várices.

CASO 41: Indiana. 43 años. Elevadorista con larga historia de actividad hipertiroidal, piel seca y estirada y alrededor de los ojos, bolsas; los pies constantemente hinchados. El 28 marzo/62 la paciente presentó endometriosis crónica, alergia nasal e hipotiroidismo idiopático. El 7 de abril comenzó con Enovid 5 mg/ día, además estaba tomando " Clorotrimetón " 8 mg/ día. El 21 de abril incrementó la dosis de la -tiroides y de Enovid tomó 10 mg/ día. El 19 de mayo incrementó la dosis de Enovid a 40 mg/día. La inflamación de los -pies fue muy marcada y se le recetó " Hygroton " 50mg/ día. El 11 junio rotura de vena superficial en pantorrilla derecha y trombosis superficial en venas de las piernas. Las venas profundas no estaban involucradas. Descanso/ 2 días y com--

presas de sulfato de magnesio e inyecciones de " My-B-Ben " (parenterales). El 14 de julio tromboflebitis superficial. El Enovid y otros medicamentos no se suspendieron, todavía - continúa usándolos.

CASO 42: Texas. 24 años. Enovid 5 mg/ cíclicamente. No se indica cuando se comenzó con la terapia. Hospitalizada con - tromboflebitis en vena derecha branquial. Heparina, Couman--din y vasodilatadores. Recuperación al séptimo día. Se des--continúo el Enovid a la semana que regresó a su hogar.

CASO 43: Oklahoma. Edad no especificada. Enovid/ 3 semanas y desarrollo inmediato de tromboflebitis. Recuperación.

CASO 44: Indiana. 27 años, sin hijos. Enovid 5 mg/ cíclica--mente para regularización del ciclo menstrual y supresión de la ovulación. Iniciación en febrero/62. 2 de agosto presen--cia de tromboflebitis en venas de las pantorrillas. Hospita--lizada el 8 de agosto. Recuperación. El 19 en su casa, des--pués de tratamiento con Coumandin y Chymoral. El 6 de agosto se había suspendido el Enovid. No antecedentes previos de - tromboflebitis o enfermedad vascular. La paciente era obesa.

CASO 46: California. 35 años, 3 hijos. Enovid 10 mg/ día pa--ra tratamiento de endometriosis iniciándose el 2 de febrero de 1962. Se administró a ligeros intervalos el " Depo-Prove--ra " ( parenteral ). Algunos meses después presentó inflama--ción en ambas piernas. Administración de diurético ( Tiazi--da ). Entonces una de las piernas de presentó más dañada. Diagnóstico: Trastorno venoso. Administración de vasodilata--dores que no fueron tolerados por la paciente debido a los intensos dolores de cabeza. Prescripción de anticoagulantes. El 14 de agosto se suspendió el Enovid.



CASO 47: 26 años, 3 hijos. Enovid 10 mg, cíclicamente, 18 meses. A las 2 o 3 semanas antes de presentar tromboflebitis, la paciente presentó un ataque de virus intestinal, caracterizado por fiebre, náusea y diarrea. Decaimiento aún estando en cama en reposo, además de cierto padecimiento de las piernas que se continuó hasta llegar a tromboflebitis en una pierna. Hospitalizada/3 semanas con terapia anticoagulante. Recuperación. Todavía presenta inflamación en pierna. La paciente no tenía historia previa de anomalías vasculares.

CASO 48: Missouri. 34 años, 2 hijos. Enovid/ 3 meses. Luego presencia repentina de tromboflebitis al cargar a uno de sus hijos. Luego vino dolor en pantorrilla e inflamación. Recuperación rápida en su hogar.

CASO 49: Texas. 20 años. Enovid ( no se especifica la dosis) Hospitalizada con diagnóstico de pulmonía. Después de unos días presencia de tromboflebitis en una pierna. Tratamiento. Buen estado de salud actual.

CASO 50: Maryland. 30 años, 3 hijos. Enovid/ 3 meses para tratamiento de trastornos menstruales. Presencia de tromboflebitis superficial en una vena. Tratamiento y descanso, no hubo medicamentos. Buen estado de salud pero actualmente presenta várices pequeñas en ambas piernas.

CASO 51: Illinois. 45 años, 3 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente, 2 años para menorragia. Tromboflebitis en extremidad inferior izquierda un día después de haber recorrido 300 millas en automóvil. Hospitalizada. Descanso, elevación de la pierna enferma, compresas calientes, anticoagulantes y " Actase ". Recuperación en hospital y enviada a su casa. Actual buen estado de salud. La paciente con historia previa de várices que se agravaban durante cada embarazo.

CASO 52: Missouri. 23 años, 3 hijos. Enovid 5 mg/ cíclica--  
amente a partir del lro. de agosto/62. El 2 agosto/62 presen-  
cia de tromboflebitis. Hospitalizada el día 3. La paciente -  
tenía historia previa de várices y tromboflebitis en ambas -  
piernas antes de usar el Enovid. En el hospital se le desa--  
rrolló proceso trombótico en las várices y se ulceró. El 14  
de julio había presentado erupción en la piel sobre el área  
afectada.

CASO 53: Wisconsin. 34 años, 8 hijos. Enovid 5 mg/ cíclica--  
mente a partir de enero/62 para el control de la natalidad.  
El 6 agosto, la paciente presentó tromboflebitis en pantorri-  
lla derecha. Hospitalizada. Tratamiento con anticoagulantes.  
Recuperación. La paciente tenía várices superficiales, ar---  
tritis reumatoide severa y era tratada con salicilatos y re-  
cientemente tuvo dolor alrededor de la rodilla, antes de pre-  
sentar tromboflebitis.

CASO 54: Mississippi. 20 años, un hijo. Enovid 10 mg/ día -  
para endometriosis. Iniciación en junio/61. Además, se le es-  
taba administrando " Delatestryl ", parenteralmente y duran-  
te algunos intervalos de tiempo. Desarrollo de flebitis su-  
perficial en algunas venas de la pantorrilla izquierda para  
diciembre/61. Su condición fue crítica, pero ahora se encuen-  
tra perfectamente bien de salud. La paciente tenía historia  
previa de enfermedad vascular. Enovid hasta agosto/62.

CASO 55: Nueva Jersey. 28 años, 4 hijos. Enovid 5 mg/ cícli-  
camente/ 22 días. Desarrollo de tromboflebitis en piernas.  
Dolor en tórax y hemostasis. Cambio de médico y no se quizo  
hospitalizar para estudios y análisis. Actualmente se encuen-  
tra recuperada. Los médicos opinaron que hubiera estado me-  
jor si su tratamiento hubiera sido oportuno.

CASO 56: Minnesota. 30 años, 2 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente. Iniciación Iro. noviembre/61. Tromboflebitis el 27 de enero/62. Tratamiento con " Dicumarol " y penicilina. A su hogar con buen estado de salud. No se discontinuó el Enovid.

CASO 57: Indiana. 32 años, 6 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente, 2 meses. Tromboflebitis el 21 abril. Tromboembolia . Enfermedad/ un mes. No hay detalles del tratamiento de recuperación. La paciente tenía historia previa de várices en piernas. Ahora embarazada y buen estado de salud.

CASO 58: Arkansas. 35 años. Enovid/ cíclicamente/ varios meses. Tromboflebitis en el sitio en el que se aplicó la inyección de anestesia con pentotal. La paciente tenía historia - previa de várices después de cada embarazo, así como de tromboflebitis.

CASO 59: Illinois. En 1959 la paciente sufrió un ataque de - tromboflebitis y embolia pulmonar. Hospitalizada y bajo tratamiento se recuperó. Recientemente le comunicó al médico -- del hospital que su doctor particular le recomendó Enovid para el tratamiento de ciclos menstruales irregulares cuando se le presentó tromboflebitis.

CASO 60: California. 19 años. Enovid 5 mg a partir del 7 de junio, 62. Tres días después, la paciente fue tratada con una infección respiratoria ( " Fiornal y Reticulose " ). El 20 - de junio se presentó sangrado intermenstrual y entonces se administró Enovid 10 mg, día. Por entonces la paciente tenía fuerte dolor en la espalda y muy constante. El 30 de junio - se le recetó " Robaxin " ( relajante del músculo esquelético ) y durante ese mes la paciente se había casado y hacía un largo viaje de luna de miel. Al regreso del viaje tenía dolor en todo el lado izquierdo del cuerpo y diarrea. Además, dis

turbios abdominales e infección del tracto urinario. Tratamiento con sulfonamida, " Orenzyme ", elevación de la pierna izquierda y compresas calientes. Buen estado de salud actual. El Enovid se suspendió.

CASO 61: California. 42 años. Historia de fuertes sangrados menstruales e irregulares durante 2 años, antes de quedar embarazada. El 20 junio/62, se quejó de intenso dolor. Hospitalizada. 14 días de análisis y observaciones, no se pudo diagnosticar nada concreto. Una vez que nació el niño, la paciente se sintió peor y fue hospitalizada nuevamente. Diagnóstico: Embolia pulmonar múltiple. Tratamiento de recuperación - difícil. Actualmente buen estado de salud.

CASO 62: Missouri. 24 años, un hijo. El 19 julio/62, la paciente reportó falta de los últimos dos períodos menstruales y sangrado intermenstrual reciente. El útero ensanchado como de 6-8 semanas de embarazo. Había tomado Enovid 30 mg/día a partir del 19 de julio junto con Fenobarbital 1.5 mg/6 hrs . y " Vesprin " 10 mg/6 hrs. Hospitalizada. Suspensión de la hemorragia. Aborto. El 7 de agosto, repentinamente presentó dolor en el hombro izquierdo y tórax. Hospitalizada. Rayos "X" indicaron embolida pulmonar típica. Anticoagulantes y buena recuperación. Desde entonces la paciente ha tenido abortos - constantes y el útero no quiere volver al tamaño natural.

CASO 63: Carolina del Sur. 30 años, 3 hijos. Enovid/ cíclicamente iniciándose el 3 mayo/62 para contracepción. El 3 de agosto presentó edema y dolor del lado izquierdo inferior del cuerpo. Hospitalizada. Anticoagulantes. Buen estado de salud. La paciente tenía historia previa de várices. Había - tenido una inflamación de la pelvis antes del uso de Enovid. No se suspendió el Enovid.

CASO 64: California. 19 años. Tromboflebitis durante el uso de Enovid. Hospitalizada. Buen estado de salud. No hay más información.

CASO 65: Carolina del Norte. 30 años, un hijo. A los 9 años, presentó tromboflebitis en pierna derecha, un mes después se le practicó apendicectomía y no se había vuelto a presentar hasta que tenía 8 semanas de postparto. Durante el embarazo recibió anticoagulantes y estuvo bien. El 10 abril/62 inició terapia con ENOVID 5 mg/ cíclicamente. El 16 julio/62 hospitalizada con tromboflebitis en pierna. Nuevamente terapia anti coagulante. Se discontinuó el Enovid.

CASO 66: Carolina del Sur. Enovid 5 mg/ cíclicamente inicián dose en enero/62. Julio/62 presencia de tromboflebitis en pierna derecha con pequeños émbolos. Rayos "X" del tórax revelaron émbolos ambulantes. Suspensión de Enovid el 1ro. de agosto/62. La paciente tenía historia previa de embolia pulmonar 4 meses después de abortar en 1961.

CASO 67: Nuevo México. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir de noviembre/61. Enero/62 flebitis superficial en pantorrilla izquierda. Tratamiento con anticoagulantes. Buen estado de salud actual.

CASO 68: Connecticut. 35 años. Enovid 5 mg. Para el tratamiento de posible endometriosis a partir del 14 noviembre/61 al 12 diciembre/61. Hospitalizada el 11 diciembre/ dolores pleuríticos durante 4 días. En pocos días se sintió débil con vómitos y mareos. Presión sanguínea de 80 mm Hg. Exámenes revelaron: Hipotensión, palidez, taquicardia, sonidos en corazón y otros trastornos leves en el corazón. Diagnóstico: Infarto pulmonar leve. Tratamiento con oxígeno

y " Aramine " intravenosamente; cloranfenicol y tetraciclina. Después del tratamiento la paciente mejoró. Suspensión de Aramine y presión sanguínea de 100-110. Además, se le ha**ba** suministrado Heparina. Buen estado de salud actual.

CASO 69: Florida. 32 años, 2 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir del 5 marzo/62. Hospitalizada 31 julio con tromboflebitis de pierna izquierda. Descanso y terapia anticoagulante. 5 agosto/62 descontinuó el Enovid. Buen estado de salud actual.

CASO 70: Virginia. Enovid 10 mg/ cíclicamente a partir de --noviembre/61. En enero/62 dosis de 5 mg. Flebitis/ 4 sema--nas. 5 marzo dolor en pierna izquierda, pero sin ningún síntoma de flebitis. 2 abril tromboflebitis en vena pierna iz--quierda superficial. Descontinuación de Enovid. 21 abril desarrollo tromboflebitis en venas superficiales pierna dere--cha. Hospitalizada el 26 abril con dolores en ambas piernas. Posible caso de embolia pulmonar. Rayos "X" y pruebas de --coagulación saliendo normales. Ahora buen estado de salud. La paciente tenía historia previa de obesidad (110 Kg). Durante su estancia en el hospital se le sometió a una die--ta rigurosa que la hizo bajar de peso. Actualmente pesa 65 Kg.

CASO 71: Alabama. 36 años, 2 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir de febrero/62. Presencia de tromboflebitis en --pierna derecha en abril/62. Tratamiento adecuado y rápida eliminación de la enfermedad. No hubo embolia. La paciente --tenía historia previa de várices debido a prolongados períodos de pie y por embarazo. Agosto/62, se descontinuó el Enovid.

CASO 72: Nueva York. 29 años, 2 hijos. Enovid/ cíclicamente a partir de noviembre/61. Febrero/62 desarrollo de trombofle

bitis en pantorrilla derecha. Terapia anticoagulante y descanso en cama/ una semana. Recuperación. La paciente tenía - historia previa de várices y tromboflebitis después de su último embarazo.

CASO 73: Ohio. 28 años, 2 hijos. Enovid/ 6 meses. Agosto/62 tromboflebitis en piernas. Hospitalizada agosto. Tratamiento con penicilina y " Coumadin ". Recuperación. No tenía historia previa de várices o trastorno circulatorio. La paciente era ligeramente obesa y de vida sedentaria ( oficina ).

CASO 74: Alabama. 28 años, 4 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente a partir del 9 septiembre/61. Después cambió a Enovid 5-mg. Mayo/62 tromboflebitis profunda en pierna izquierda. No hubo embolia. No existía historia de enfermedad circulatoria era obesa, pesando 120 Kg.

CASO 75: California. 31 años. Después de 6 abortos la paciente tubo un embarazo completo, naciendo su hijo en diciembre/ 61. En el 5to. mes de embarazo presencia de tromboflebitis y subsistió hasta que la paciente estaba de posparto. En marzo de 1962 inició terapia con Enovid 5 mg/ cíclicamente. El 29 de junio se presentó tromboflebitis bilateral en piernas. Tratamiento anticoagulante. Recuperación. Enovid hasta el 15 de agosto.

CASO 76: California. 18 años. Enovid para endometriosis/4 meses. Tromboflebitis y embolia pulmonar. Tratamiento. Buen estado de salud actual.

CASO 77: California. 30 años. Enovid/ cíclicamente. Embolia pulmonar. La paciente tenía historia previa de tromboflebitis y además, era obesa.

CASO 78: California. 25 años, 2 hijos. Enovid 10 mg/ cíclica

mente, contracepción desde octubre/61. Suspensión en agosto 7/62. No se hospitalizó. Actual buen estado de salud después de tromboflebitis.

CASO 79: Pensilvania. 20 años. Enovid 5 mg/ cíclicamente para menorragia desde 8 junio/62. 13 agosto, dolor en ambas piernas y trastorno pélvico. Las piernas inflamadas. Suspensión del Enovid y terapia corticosteroide a partir del 17 de agosto. Eliminación de inflamación pero apareció dolor en el brazo derecho. Análisis y estudios. La paciente tenía historia previa de enfermedad de Epstein que había tenido buena recuperación. Hospitalización y tratamiento con vasodilatadores y salió el 3 de septiembre con buena salud.

CASO 80: Kansas. 30 años, 5 hijos. Enovid 10 mg/ 2 veces / día a partir del 5 julio/62. Hospitalizada el 6 agosto con tromboflebitis y embolia. Recuperación. La paciente había presentado várices severas agravándose durante cada embarazo además, había tenido embolia pulmonar e infarto.

CASO 81: Illinois. 37 años, 8 hijos, un aborto. Enovid 5 mg. cíclicamente a partir del 5 julio/62. El 4 de agosto presentó inflamación de ambas piernas. Para el 7 de agosto era más seria la enfermedad. La paciente tenía historia previa de trastornos de la coagulación. Había tomado "Prolid" durante un período prolongado ( un gramo/ 3 veces al día ).

CASO 82: Florida. 34 años, 2 hijos. Enovid 5 mg/ cíclica ---mente a partir del 5 de julio/62. Hospitalizada el 17 de agosto con tromboflebitis. Tratamiento de reposo en cama, calor y Butazolidina, 200 mg/ 3 veces al día. No antibióticos ni anticoagulantes. El enrojecimiento, dolor e inflamación de las piernas se desapareció para el 22 de agosto y fue enviada a su casa. 23 de agosto readmitida en hospital con do-



lor en tórax. Análisis y estudios. Tratamiento con Heparina y Coumadin. Recuperación. No había historia previa de enfermedad vascular en la paciente. La paciente había hecho un viaje prolongado antes de presentar la enfermedad.

CASO 83: Michigan. 39 años, 3 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente a partir de mayo/62. La paciente se había astillado un tobillo ( izquierdo ) antes de iniciar la terapia con Enovid el 22 de julio fue hospitalizada con diagnóstico de tromboflebitis accidental ocasionada por el trauma del tobillo. La paciente tenía historia previa de diabetes mellitus y de tromboflebitis durante cada período prolongado. Antes de ser hospitalizada había estado tomando "Orinasa" y "Butazolidina".

CASO 84: Pensilvania. 42 años, sin hijos, un aborto. Enovid cíclicamente a partir del lro. de marzo/62. Hospitalizada el 12 de mayo declarándosele tromboflebitis en pierna. Tratamiento con antibióticos, anticoagulantes y Varidasa, bucal. Buenos resultados. Se descontinuó el Enovid al ingresar al hospital.

CASO 85: Idaho. 21 años, sin hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir del 26 julio/61. Hospitalizada con pulmonía bronquial. Análisis y estudios. Recuperación rápida y enviada a su casa. Rehospitalizada el 8 de agosto con tromboflebitis en pantorrilla derecha. Análisis. Síntomas de embolia. Tratamiento con Cumarina y Dicumarol. El 22 de agosto enviada a su casa, continuándose con terapia anticoagulante. Buena recuperación y después de un año, la paciente continuaba tomando Enovid.

CASO 86: Nueva York. 33 años, 5 hijos. Historia previa de várices que se fueron agravando conforme pasaba un embarazo y venía otro. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir de octubre

1961. En diciembre/61, presencia de tromboflebitis. Trata --  
miento de descanso en cama y elevación de pierna con compre-  
sas calientes. Completa recuperación. Se discontinuó el Eno-  
vid el 20 de agosto/62.

CASO 87: Michigan. 36 años, 4 embarazos, 2 hijos, 2 abortos,  
Enovid 5 mg/ cíclicamente/ contraconcepción a partir del 22  
de junio. El 27 junio inflamación de piernas, pero no lo men-  
cionó al Dr. hasta agosto. Terapia anticoagulante. El Enovid  
se discontinuó. Trabajaba de oficinista-enfermera, obesa y  
con historia previa de tromboflebitis durante los embarazos  
ahora, buen estado de salud.

CASO 88: Florida. 47 años. Historia previa de 20 años con e-  
demas. Desde 1959 pesaba 110 Kg con edema en tobillos y pies.  
Presión alta. Tratamiento con diuréticos hasta diciembre/60.

Durante 1961 períodos menstruales prolongados además, de  
los trastornos anteriores. Enovid 5 mg a partir del 2 de  
abril. El 6 de abril dolor en el abdomen. Presión alta y exce-  
so de trabajo. Análisis y estudios. Antibióticos. Continua--  
ción con Enovid. Enviada a casa. En unos días necesitó oxíge-  
no. Para julio tratamiento en su casa con diversos medicamen-  
tos para aliviar todos los trastornos. Vómitos y trastornos.  
Continuación con Enovid. Trastornos mayores y desmayos. Hos-  
pitalizada. Al análisis físico no se encontraron trastornos  
circulatorios ni várices. Embolia pulmonar debido, probable--  
mente a las venas pélvicas. Heparina y oxígeno. El 5 de agos-  
to enviada a su casa con terapia anticoagulante y digital.

CASO 89: Washington. 20 años. Enovid 5 mg desde octubre/61.  
Hospitalizada con inflamación y dolor de la pierna derecha y  
el lado derecho del abdomen. Elevación de la temperatura.  
Encamada y pies levantados con compresas calientes. Trata --

miento con Heparina intravenosamente y Coumadin, oral. Además, 600 000 U. de penicilina/ día hasta el 10 de octubre. El 7 de octubre se había administrado tetraciclina, continuándose hasta el 20 de octubre. Había historia previa de familia tromboflebítica. Mayo/62 la paciente recuperada.

CASO 90: California. 44 años. Enovid 10 mg/ cíclicamente/contracepción y endometriosis ( posible ). Sumamente obesa ( 150 Kg ). Dolor severo abdominal en cada menstruación por lo que se le administró Enovid para suprimir la ovulación - por una temporada. Durante la terapia, tromboflebitis y presencia de infarto pulmonar. Historia previa de várices pero no de tromboflebitis, tenía bronquitis crónica durante la - enfermedad.

CASO 91: Minnesota. 35 años, 2 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente a partir de octubre/60 para tratamiento de dismenorrea severa. Magníficos resultados y se continuó con Enovid durante 6 meses. Febrero/62 se volvió a presentar la dismenorrea. El 4 de agosto la paciente observa inflamación de pantorrilla izquierda, mientras manejaba un largo trecho. Tromboflebitis. Hospitalizada y en una semana vuelta a su hogar. El 11 de agosto dolor en tórax . Rayos "X" y análisis. Posible caso de embolia pulmonar. Anticoagulantes y recuperación. Historia previa de ligación en la pierna izquierda debido a tromboflebitis severa. El Enovid no se discontinuó.

CASO 92: Nueva Jersey. 23 años, 2 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente para tratamiento de control de la ovulación desde diciembre/61. Febrero/62 flebitis en vena poplítea. Hemorragias subcutáneas durante 4 meses. Tratamiento con antibióticos, anticoagulantes y enzimas. Después, suspensión de todos los medicamentos por sospecha de algún trastorno endocrino. Ahora embarazada.

CASO 93: Nueva Jersey. 36 años, 4 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente. Después de 10 días de uso dolor severo en pantorrilla. Suspensión de Enovid. Historia previa de várices y trastorno circulatorio después de sus embarazos. Obesa.

CASO 94: Lousiana. 26 años, 3 hijos. Enovid. Hospitalizada el 10 agosto/62 con dolores severos en espalda. Diagnóstico: - Pleuresía diafragmática. No fiebre . Además, pulmonía e infarto pulmonar. Completa recuperación. No evidencia de tromboflebitis periférica. Historia previa de asma y pulmonía.

CASO 95: Carolina del Norte. 43 años. Enovid 10 mg/ cíclicamente/ 2 meses. Tromboflebitis profunda y embolia pulmonar. Muerte, aún con terapia anticoagulante. La paciente no tenía historia previa de trombosis.

CASO 96: Minnesota. 44 años, 4 embarazos, 4 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente a partir del 30 de diciembre/61. El 13 de marzo/62 tromboflebitis en pantorrilla izquierda y luego en la derecha con embolia pulmonar secundaria a continuación. Terapia anticoagulante con Heparina. Recuperación. La paciente era obesa y no tenía historia previa de enfermedad vascular.

CASO 97: Kentucky. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir del 5 de diciembre/61. En junio/62 tromboflebitis en pierna derecha. Hospitalizada. Recuperación. No embolia. Algunos años atrás, algunas várices que fueron ligadas.

CASO 98: Massachussetts. Paciente admitida al hospital con inflamación de venas del pie. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir de abril/61. En julio/62 hospitalizada con tromboflebitis. Heparina. Descanso y elevación de las piernas/ 3 días. Recuperación y enviada a su casa. El 1ro. agosto dolor en el tórax, readmitida en hospital. Elevación de la temperatura y

de leucocitos. Terapia anticoagulante continua, ahora con -  
dicumarol. 16 de agosto/62, ligamiento en vena cava inferior.  
Hubo embolia. Recuperación después de la operación.

CASO 99: Michigan. 45 años. Enovid 5 mg/ cíclicamente a par-  
tir de noviembre/61. Edema en ambas piernas en febrero/62.  
Tromboflebitis aparente en marzo/62. No embolia. Buena recu-  
peración. Historia previa de tromboflebitis años atrás. En  
marzo/62 se discontinuó el Enovid.

CASO 100: Pensilvania. 45 años. Enovid 5 mg/ cíclicamente a  
partir del 17 de marzo/62. El 2 abril presencia de trombofle-  
bitis abajo de la rodilla. Tratamiento en casa. El padeci-  
miento continuó hasta el 6 de agosto. Hospitalizada y trata-  
da con anticoagulantes. Recuperación. Se discontinuó el Eno-  
vid.

CASO 101: California. 26 años, 2 hijos. Enovid 5 mg/ cíclica-  
mente a partir del 31 de mayo/62. El 18 de junio presencia -  
de sangrado intermenstrual. El 9 de agosto volvió y se des-  
continué el Enovid. El 10 de agosto la paciente con tempera-  
tura e inflamación de la vena derecha de la pantorrilla. Te-  
rapia anticoagulante. Ahora se encuentra bien de salud. La  
paciente no tenía historia previa de enfermedad vascular.

CASO 102: Nueva Jersey. 50 años. Enovid/ 8 días para sangra-  
do vaginal. Hospitalizada. Tumor benigno. Presencia de trom-  
boflebitis durante el tratamiento con Enovid.

CASO 103: Nueva Jersey. 24 años. Enovid 10 mg/ cíclicamente  
a partir de marzo/62 para tratamiento de dismenorrea y dolo-  
res severos ováricos. Desarrollo de tromboflebitis superfi-  
cial en una pierna para el 15 de agosto. Se discontinuó el  
Enovid. Trabajo pesado y agotador como enfermera. No historia  
previa de enfermedad vascular.

CASO 104: Indiana, un hijo. Enovid 30 mg/ día para el tratamiento de endometriosis/ 2 años. En diciembre/61 tromboflebitis. No embolia. Recuperación. No historia previa de enfermedad vascular.

CASO 105: California. Enovid a partir del 31 mayo/62. El 25 junio tromboflebitis. El 10 agosto suspensión del Enovid. No se cuenta con más información.

CASO 106: Lousiana. 41 años. Enovid 10 mg/ cíclicamente desde 1958 para el tratamiento de metrorragia. Tratamiento con fibrinolisis. No émbolos. Tromboflebitis en pantorrilla izquierda, tratada con anticoagulantes. Suspensión de anticoagulantes y ahora con cortisona. La paciente no tenía historia previa de enfermedad vascular. La paciente era propensa a retener el agua y además tenía tratamiento para la tiroides. Actualmente presenta várices.

CASO 107: California. 28 años, 8 hijos. Enovid 5 mg/ cíclicamente a partir del 10 de junio/62. El 15 de agosto inflamación y dolor en pantorrilla izquierda y a los 3 días en la derecha. El 17 de agosto tromboflebitis. La paciente tenía historia previa de tromboflebitis durante 3 embarazos anteriores. Además, tomaba pastillas para la tiroides para el tratamiento de hipotiroidismo. Muy obesa.

CASO 108: Illinois. Uso de Enovid y tromboflebitis. No hay más información.

CASO 109: Iowa. 23 años. Enovid/ un ciclo. Exámen médico y presencia de tumor de 6 x 7 cm. Operación. Al segundo día posoperatorio volvió a usar Enovid y enviada a su casa. 10 días después, la paciente fue hospitalizada con tromboflebitis iliofemorales en la pierna izquierda. Tratamiento con He-

parina y Coumadin. Recuperación buena.

CASO 110: Ohio. 49 años, 2 hijos. Enovid a partir de julio/61 para endometriosis en dosis continua de 30 mg/ día. Tromboflebitis en agosto/61. Recuperación lenta. No había historia - previa de enfermedad vascular.

CASO 111: Missouri. Enovid/ cíclicamente/ un año. El 15 de - agosto presencia de tromboflebitis en pierna izquierda. Hospitalizada y tratamiento de descanso, calor y elevación de las piernas. Después de 3 días, la tromboflebitis se hizo aparente en la pierna derecha. Recuperación lenta. La paciente no tenía historia de enfermedad vascular. Anémica.

CASO 112: Nueva York. 35 años, 2 hijos. Enovid/ cíclicamente a partir de junio/61. En septiembre/61 presencia de émbolos pulmonares repentinos. Hospitalizada . Durante ese período - la paciente adquirió hepatitis . Hasta marzo/62, la paciente continuó usando Enovid. Otro episodio de embolia pulmonar. Anticoagulantes y ligamiento de una vena. Recuperación lenta. Obesa.

CASO 113: Georgia. 29 años. Enovid tableta y media a partir de abril/61. El 25 de junio la paciente presentó dolores en cuerpo ( tórax ). Rayos "X". Diagnóstico: Pulmonía con dolor pleural. Antibióticos. Hospitalizada para el tratamiento. Repentinamente murió. Autopsia: Embolia pulmonar, infarto - pulmonar y trombosis en la vena derecha femoral y en las venas ilíacas.

CASO 114: Virginia. 23 años, 2 hijos. Enovid 10 mg/ cíclicamente/ contracepción a partir de junio/62. Flebitis moderada en agosto. No hubo inflamación ni enrojecimiento de - las venas de la pierna derecha. Elevación de la temperatura. Tratamiento con calor y Crimotripsina ( oral ). Se des-

continuó el Enovid. Historia previa de episodios de tromboflebitis después de su segundo embarazo en mayo/61.

CASO 115: California. Enovid 5 mg a partir del 28 de abril/61 el 19 julio síntomas de pleuresía. Hospitalizada. Diagnóstico: Embolia pulmonar múltiple. Recuperación completa sin descontinuar con el Enovid.

1 9 6 3:

(17) Boyce-col: Hosp. St. Andrew, Billericay, Inglaterra: Reportan caso de infarto cardíaco asociado al uso de Enovid. CASO: 32 años, Conovid ( Enovid 5 mg )/ día/ 6 meses/ inhibidor de ovulación. 27 noviembre/62 dolor fuerte en tórax. EEG mostró caso típico de infarto cardíaco. Tratamiento, descanso y recuperación.

(18) EL British Medical Journal, publica una carta al Editor ( Inglaterra) sobre la coagulación sanguínea y el uso - de los anovulatorios orales, e indica que hace varios años, 12, la terapia con cortisona (ACTH), también se encontraba asociada a un estado de hipercoagulación y por consiguiente, un aumento en tromboflebitis se debía de esperar.

Los doctores O. Egeberg y P.A. Owren estudian los cambios en la coagulación sanguínea por el uso de Enavid y reportan que hay cambios en los factores VIII, VII, V y IX.

La Dra. Margaret Jackson estudia a 133 pacientes desde el año de 1959 y no ha encontrado ningún caso de complicación tromboembólica. Y hay que tomar en cuenta, que algunas de éstas pacientes habían presentado várices e incidentes trombóticos antes de usar los anovulatorios orales.

Debido a las polémicas que se suscitan el "Medical Resear



ch Council " ( Concilio Médico de Investigación ), encabezado por el Dr. Charles Dodds, estudiará más a fondo el problema.

(19) Egeberg-Oeren. The Institute for Trombosis Research , Medical Department, University Hospital, Rikshospitalet, Oslo: Estudian la relación entre los anovulatorios orales y la presencia del fenómeno tromboembólico. Consideran, que existen varios factores que predisponen a la trombosis, ellos son: Lesiones vasculares, cambios en la velocidad sanguínea, cambios en la cuenta plaquetaria y adhesividad de las mismas y cambios en las propiedades de la coagulación.

El hecho es que los anovulatorios orales reproducen a las hormonas femeninas, por lo que es natural suponer que algunos factores de la coagulación se van a encontrar incrementados. Ellos estudiaron el Enovid y de sus resultados se encuentra que a la dosis empleada como anovulatorio oral, si ocasiona cambios en los factores de la coagulación.

EXPERIMENTO: 10 pacientes, sanas, de 22-42 años con menstruaciones regulares y sin haber usado la terapia oral anovulatoria previamente al experimento.

GRUPO Control: Se tomaron 5 de las pacientes.

GRUPO Problema: Se tomaron las 5 pacientes restantes y se les administró Enovid 5 mg/ día/ contraceptivo.

RESULTADOS: En el grupo control no se encontraron cambios significativos en los factores de la coagulación a diferencia del grupo problema en el cual se presentó algún incremento.

(20) Pepper-Lindsay. Hosp. Sequoia, Ciudad Redwood en col. con Depto. Patología de la Esc. Med. Univ. Calif. San Fco.CA:

Estudian el nivel plaquetario y de leucocitos eosinófilos durante el ciclo menstrual normal y durante el uso de Enovid.

EXPERIMENTO: 22 pacientes de 21-36 años, buen estado de salud, enfermeras. Ninguna tenía trastornos menstruales y su ciclo oscilaba entre 25-26 días.

13 pacientes usaron Enovid 5 mg/ día/ 20 días.

9 pacientes usaron Enovid 10 mg/ día/ 20 días.

RESULTADOS: El uso de Enovid no presentó efecto significativo sobre el nivel plaquetario o eosinófilico en la mayoría de las pacientes estudiadas.

(21) Quick, no está de acuerdo con los datos publicados por Egeberg-Oeren ( ref. 19/tr/63 ) con base a la variabilidad de dicho fenómeno en mujeres que no emplearon anovulatorios orales y el papel dudoso de los factores de la coagulación en la tromboflebitis.

(22) Swyer. Hosp. De Obstetricia. Colegio de la Univ. de - Londres, Inglaterra: No encontró datos de la importancia de la mezcla estrógeno-progestógeno en relación con la tromboembolia de mujeres.

(23) Owren. Rikshospitalet, Oslo, Noruega: Continúa estudiando la relación entre la coagulabilidad y el uso de los anovulatorios orales. Y continúa con su teoría sobre la hipercoagulabilidad sanguínea en pacientes que usan anovulatorios orales.

(24) McWilliam-col. Stratford, Ontario, Canadá: Estudian la presencia de tromboflebitis después del uso de Enovid.

CASO: 22 años/65 Kg. ciclo menstrual de 28 días. Sin hijos,

ni abortos. Enfermera. Enovid-E ( 2.5 mg) , día, 20 días. El 28avo. día se presentó el flujo menstrual y al mismo tiempo, entumecimiento de la mano derecha, seguida de parálisis. El 29 avo. día, dolor en pie derecho y pantorrilla derecha. In-  
flamación de ambas piernas. Hospitalizada el 30 agosto/62.  
Diagnóstico: Tromboflebitis en pantorrilla y en venas del --  
brazo derecho.

(25) Edward T. Tyler. Los Angeles, CA. E.U.A.: Estudia el uso de los anovulatorios orales y la presencia de trombosis venosa. Hasta la fecha se han reportado 347 casos de tromboflebitis ( o flebotrombosis ) en mujeres que usan Enovid como anovulatorio oral. Además, hay 35 casos reportados de embolia pulmonar fatal. Pero en algunos casos, han existido -- otros factores que han intervenido en los resultados finales y muchas veces la literatura reporta solamente el efecto final sin considerar completamente la historia clínica de la paciente, así como el uso de otros medicamentos simultáneamente con los anovulatorios orales.

Otro hecho significativo, es que todavía no se encuentra -- bien esclarecido el fenómeno de la coagulación y se especula mucho con los factores recientemente descubiertos. Y de -- acuerdo con las estadísticas, se considera que tendrán 1000 casos tromboflebíticos por cada millón de mujeres/ año en estado de embarazo o de posparto. Y de 11 casos fatales de -- trombosis/ año. Actualmente se encuentran en E.U.A. 2 millones de mujeres usando anovulatorios orales, así que el porcentaje de tromboflebitis es muy bajo.

Tyler hace la observación de que generalmente se presenta tromboflebitis en pacientes que usan anovulatorios orales -- cuando éstas han tenido episodios de trastornos venosos previos. Pero el problema todavía no está resuelto y hay que --

seguir investigando.

(26) Sobrero-col. Centro de Investigaciones Margaret Sanger, Nueva York, en col. con la Fundación Ortho de Investigaciones, Raritan, Nueva Jersey, E.U.A.: Estudian los mecanismos de la coagulación durante el uso de los anovulatorios orales de tipo combinado ( Orthonovum ).

EXPERIMENTO: Grupo control de 55 pacientes.

Grupo problema de 49 pacientes.

Grupo problema: 30 pacientes emplearon Orthonovum 10 mg.

11 pacientes emplearon Orthonovum 2 mg.

8 pacientes emplearon Orthonovum 10 mg. pero solamente durante 2 ciclos.

La terapia fue de una tableta/ día/ 20 días consecutivos.

Muestras de sangre en todas las pacientes del experimento.

RESULTADOS: Los valores obtenidos en ambos grupos de estudio resultaron estar dentro de los límites normales.

(27) Pepper-Lindsay. Hospital Sequoia, Ciudad Redwood, CA. y Depto. Patología Esc. Med. Univ. Calif. San Fco. E.U.A.:

Estudian los niveles de plaquetas y leucocitos eosinófilos durante el ciclo menstrual normal y durante la terapia oral anovulatoria con Enovid.

EXPERIMENTO: 22 pacientes, enfermeras, de 21-36 años .

Buen estado de salud, sin disturbios menstruales y con una duración de 25-26 días ( 20 de ellas tenían hijos ).

Antes de iniciarse la terapia, se les tomó la temperatura basal durante un ciclo. La cuenta plaquetaria y eosinófila se practicó durante 2 ciclos consecutivos, uno antes y otro después del uso de Enovid. Todas las pacientes usaron Enovid 5 y 10 mg e iniciaron la terapia el mismo día y a la misma hora ( 13 y 9 pacientes respectivamente ). Se usó la dosis de

10 mg para suspender el sangrado intermenstrual.

RESULTADOS: No se encontraron cambios en los niveles de plaquetas o eosinófilos durante el ciclo con Enovid.

(28) Mammen-col. Depto. Fisiología y Farmacología, Esc. Med. Univ. De Wayne del Edo. de Detroit, Michigan, E.U.A.: Estudian el fenómeno de la coagulación asociado al uso de Provest.

EXPERIMENTO: 3 pacientes, sanas de 26-29 y 39 años se les practicaron las pruebas de la coagulación durante 3 ciclos menstruales. Durante el segundo ciclo se administró Provest. El primer ciclo sirvió como control y el tercer ciclo fue sin medicación.

RESULTADOS: No se encontraron cambios significativos entre la actividad de Protrombina, Ac-globulina ( Factor V ), Factor VIII, IX, VII, X y I.

A 3 pacientes sanas de 26-27-26 años se les practicaron las pruebas de la coagulación bajo condiciones estrictamente semejantes a las del grupo anterior, nadamás que aquí en vez de Provest, se les administró un derivado 19-noresteroides.

RESULTADOS: Si se presentó un incremento en los factores de la coagulación y hubo trastorno tromboembólico.

(29) Samuels-col. Depto. Hematología, Hospital Mt. Sinai, Los Angeles, CA, E.U.A.: Estudian algunos factores de la coagulación durante la administración de Provera.

EXPERIMENTO: 11 pacientes/ Provera/17 meses.

RESULTADOS: 5 pacientes presentaron aumento del Factor IX. 3 pacientes presentaron aumento del factor VII. El resto de las pacientes permanecieron sin cambios ( 3 ).

(30) McGowan. Depto. Ginec. Obstr. Esc. Med. Univ. Loyola, Chicago, Ill., E.U.A.: Reporta 4 casos de tromboflebitis venosa asociada al uso de noretinodrel ( Enovid ).

CASO 1: Chicago. 32 años, soltera. Enovid 10 mg/21 días/enero/61 para tratamiento de molimina premenstrual severa/ 8 meses. Mayo/61 tromboflebitis de vena izquierda poplítea e inflamación. Hospitalizada. Anticoagulantes, antiinflamatorios y compresas calientes, descanso. Análisis: Incremento del factor II.

CASO 2: Chicago. 48 años, soltera. Enovid 10 mg/20 días/enero/61 tromboflebitis en venas superficiales de pierna derecha y hospitalizada. Análisis, tiempo de protrombina, normal. Continuación con Enovid hasta octubre/61. Ausencia de molimina premenstrual. Elevación de pierna, compresas calientes, anticoagulantes y antiinflamatorios/ mes y medio, hasta que la paciente volvió a caminar sin dolor y sin las molestias de la inflamación de las piernas.

CASO 3 : Chicago. 48 años, soltera. Enovid 10 mg/ 20 días para el tratamiento de dismenorrea, a partir de agosto/60 a noviembre/60. En diciembre/60 se cambió a Enovid 5 mg ( debido a presencia de dolor mamario ). El tratamiento alivia completamente a la paciente de la dismenorrea. Enero/61 dolor de la pierna izquierda. Una semana después presencia de tromboflebitis en vena posterior de la tibia izquierda. Hospitalizada/ 4 meses. Tratamiento con anticoagulantes, compresas calientes y elevación de la pierna. Análisis ( tiempo de protrombina, normal ). Descontinuación del Enovid. En mes de Abril/61, el tiempo de protrombina continuaba normal.

CASO 4: Chicago. 39 años, soltera, obesa. Enovid 10 mg/ 20 días/ junio/61 / tratamiento de molimina premenstrual e irregularidades menstruales. En noviembre/61, inflamación de los

pies y antibióticos. Desprendimiento de las uñas de los pies con cirugía. Tromboflebitis en venas digitales superficiales y en pierna izquierda. Antibióticos, calor, agentes antiinflamatorios y elevación de la pierna. Un mes después se descontinúa el Enovid. Todavía le quedan algunos trastornos que le impiden caminar perfectamente bien. Nota: No hubo en ninguno de los casos anteriores, historia previa de trastorno trombótico.

(31) Un reporte de la Food and Drug Administration , FDA, sobre la relación entre trombosis y el uso de Enovid indica:

4 de agosto/63. Director de la mesa redonda: Dr. Irving S. Wright ( Prf. Medicina, Colegio de Medicina, Univ. Cornell Nueva York, E.U.A. ): El Comité examinó más de 350 casos reportados a la FDA con trastorno tromboembólico y con base a los resultados obtenidos en los laboratorios de la investigación, se llegó a la conclusión de que la incidencia de trombosis es más común ( de 4-6 veces ) en el estado posparto , así como durante el embarazo. Y el efecto del Enovid sobre el fenómeno de la coagulación es la de participar en la alte ración ( elevación ) del Factor VIII y descenso del Factor VII. Ello implica un estado de hipercoagulabilidad.

El fenómeno anterior se estudió en 5 798 pacientes y los datos estadísticos revelan que existe un 1.55/1000 casos de flebitis y una incidencia de 0.34/1000 de embolia pulmonar, en dicho grupo de estudio.

Durante el año de 1962 se reportaron 12 muertes por tromboembolia, debido al uso de Enovid ( Ninguna de las pacientes era de raza negra ).

El Comité concluye en que no existen bases que indiquen que existe un aumento en el riesgo a la muerte por tromboembolia por el uso de Enovid.

(32) Reed-Coon. Depto. Med., Centro Med. Univ. Michigan , E.U.A.: Reportan 4 casos de trombosis por uso de 19-noresteroides. Ninguna paciente tenía historia previa de trastornos tromboticos.

CASO 1: Michigan. 37 años. Noretinodrel/ 2 meses/ contraceptivo. Hospitalizada con infarto miocardial. Análisis. Posteriormente mayor gravedad. Murió después de la operación.

Autopsia: Trombosis venosa espontánea.

CASO 2: Michigan. 40 años. Noretinodrel/ endometriosis/ 3 semanas. Náusea constante hace que se descontinúe la medicación. Los 5 meses siguientes usó Provera/ semana y además, -estilbestrol 2 mg/ día ( oral ). Suspensión de terapia en junio/62. Tromboflebitis en pantorrilla izquierda. Reposo y enzimas. Embolia pulmonar. Hospitalizada. Terapia anticoagulante. El 13 de septiembre/62 había presentado edema en piernas. Análisis de laboratorio y estudios del hígado. No se identificó ningún trastorno de la coagulación. Actual buen estado de salud.

CASO 3: Michigan. 55 años. Noretinodrel/ día/ un mes. Dolor en tórax. Tos constante. Diagnóstico: Pulmonía. Hospitalizada y al poco tiempo embolia pulmonar. Muerte. Autopsia: Trombos en vena cava inferior. La causa de muerte fue la embolia pulmonar además de que había grandes cantidades de coágulos.

CASO 4: Michigan. 24 años, ama de casa. Caproato de medroxiprogesterona/ 3 semanas y media. Hospitalizada para el tratamiento de metrorragia e hipermenorrea. Dolor de pierna izquierda. Descanso. Dolor en tórax. Debilidad del brazo izquierdo y enfriamientos. Edema en ambas extremidades inferiores con rubor. EEG. Embolia pulmonar ( obstrucción de la arteria izquierda axilar ). Terapia anticoagulante/ 5 semanas. No fue fatal.



(33) Pilgeram-Pickart. G.L. Searle & co. Chicago, Ill. y - Lab. Invest. Arterioesclerosis, Fundación St. Barnabas en col. Esc. Med. Univ. Minnesota, Minneapolis, E.U.A.: Estudian la relación entre la albúmina del plasma ( descenso ) y el uso de Enovid.

EXPERIMENTO: Grupo control: 9 pacientes de 20-26 años.

Grupo problema: 9 pacientes de 20-30 años. Enovid 5 mg/ día/ 5 meses. Después de 5 meses, el 7mo. día se tomó la muestra de plasma.

Los análisis de laboratorio se llevaron a cabo idéntica - mente en ambos grupos.

RESULTADOS: En el grupo problema se encontró un descenso del 20.9% de la albúmina del plasma ( 3.34% en vez de 4.22g/ % del grupo control ). El hematocrito fue de 46.7% en el grupo control y en el grupo problema fue de 42.4%.

(34) Amudson-Pilgeram. Lab. Invest. St. Barnabas y Depto . Fisiología, Esc. Med. Univ. Minnesota, Minneapolis, Minnesota, E.U.A.: Estudian la relación entre la concentración de - fibrinógeno en el plasma y el uso de Enovid 5 mg en terapia anovulatoria oral, prolongada.

EXPERIMENTO: Grupo control: 8 pacientes de 20-26 años (22 de promedio ). Grupo problema: 8 pacientes de 20-30 años , ( 24.5 promedio ), con Enovid 5 mg/ 5 meses.

A los 5 meses con 5 días se toma la muestra de sangre para los análisis de laboratorio. Los análisis se llevaron a - cabo en ambos grupos del experimento.

RESULTADOS: Se encontró un aumento de 32.4% en el fibrinógeno del plasma de las pacientes que integraban el grupo problema.

(35) Phillip. Washington, D.C., E.U.A.: Indica que durante

el embarazo se incrementan los factores I, II, VII, IX y X de la coagulación, así que, es de esperarse que durante el uso de los anovulatorios orales, también se incrementan dichos factores.

(36) Minogue-col. Depto. Med. Hosp. St. Vincent Univ. de la Ciudad de Nueva York, N.Y., E.U.A.: Reportan un caso de tromboembolia en paciente que usó Enovid.

Indican que urge estudiar a fondo los factores de la coagulación y su posible relación con el uso de los anovulatorios orales.

CASO: 21 años, buen estado de salud. Uso de Enovid. Malestares. Hospitalización. Embolia pulmonar masiva. Terapia anticoagulante/ un mes. Recuperación. Buen estado de salud actual.

Los autores reportan que durante el año de 1962 se reportaron 272 casos de enfermedad tromboembólica ( 31 casos de muerte ) en los Estados Unidos por el uso de Noretinodrel ).

(37) Pincus. Fundación Worcester, E.U.A.: Indica que, estadísticamente, existen 710 casos de trombosis espontánea / año/ millón de mujeres que NO usan anovulatorios orales.

1 9 6 4:

(38) Brehm. Clínica de Ginec. Obstr. Univ. de Frankfurt-on-Main, Alemania : Realiza observaciones clínicas sobre la coagulación sanguínea durante la supresión de la ovulación por el uso de LINDIOL y establece una comparación con mujeres en edad reproductiva que no los usan, además, existe otro gru-

po de comparación, en donde las pacientes encuentranse en estado de embarazo.

EXPERIMENTO: 133 pacientes con Lindiol: Grupo problema.

75 pacientes/ 794 ciclos menstruales: Grupo control.

RESULTADOS: Durante la administración de Lindiol, el sistema de coagulación ( fibrinolítico ), muestra una marcada diferencia entre las pacientes en estado normal y las que usaron anovulatorios orales o que se encuentran en estado de embarazo. En términos generales, el tiempo de coagulación se acorta por el uso de Lindiol o durante el embarazo, propiciando un estado de hipercoagulabilidad. Durante este experimento no existió ningún caso de tromboflobitis o de trombosis. Los trastornos tromboembólicos se observaron más frecuentemente entre las pacientes embarazadas que en aquéllas que emplearon Lindiol, en otros lugares de Alemania. El autor encuentra 220 casos de trombosis/ millón de mujeres/año, durante el uso de los anovulatorios orales en Alemania.

(39) Pilgeram. Lab. Invest. Arterioesclerosis. Hosp. de St. Barnabas, Esc. Med. Univ. Minnesota, Minneápolis, Minnesota, E.U.A.: Estudia la coagulación sanguínea y el uso de Enovid.

EXPERIMENTO: Enovid .5 mg/ día, produjo aumento en la actividad de la antitrombina del plasma en un 20.7 a 24.1%.

(40) Cohen-Sájid. Hosp. Gral. de Wilmington: Reportan un caso de tromboembolia pulmonar fatal en paciente de 28 años, raza negra, saludable. Enovid 5 mg/ día/ 6 meses. No había historia de enfermedad cardiopulmonar previa.

(41) Schatz-col. Lepto. Cirugía, enfermedades vasculares, Hosp. Henry Ford, Detroit, E.U.A.: Estudian el fenómeno de -

trombosis y su relación con el uso de Noretinodrel, en 6 casos. ( Enovid 5 mg ).

CASO 1: 39 años, caucásica. Septiembre/62 inicia terapia con Enovid 5 mg/ día. Hospitalizada el 29 diciembre/62 con oclusión de la vena de pierna izquierda. Síntomas previos de palidez y entumecimiento del pie izquierdo/ 24 hrs. y no existía historia previa de fiebre reumática o enfermedad reumática cardíaca. Hacía 14 meses que había estado embarazada y había tenido elevación del azúcar en sangre después del parto, pero historia previa de enfermedad tromboembólica no existía. Rayos "X", EEG: Normales. Arteriograma reveló oclusión en la bifurcación de arteria izquierda poplítea. La paciente tenía regreso parcial de la circulación. Amputación del pie el 5 de enero/63. La paciente había tomado Enovid para el tratamiento de menorragia intermitente.

CASO 2: 27 años, caucásica. Noretinodrel 5 mg/ día / 23 días para contracepción. Hosp. el 21 de septiembre/63 con dolor en tórax/ 5 días previos. La pierna había sido fracturada 9 semanas antes de la hospitalización. No existía trauma reciente ni enfermedad trombótica. Diagnóstico: Infarto pulmonar típico. Terapia anticoagulante/ 10 días. Actualmente en su casa con buen estado de salud.

CASO 3: 25 años, raza negra. Noretinodrel/20 mg/ día / 3 semanas/ contraceptivo. Hospitalizada el 31 agosto/62 con dolor pleurítico en lado derecho de tórax/ 24 hrs. No existía trauma previo ni enfermedad trombótica. Diagnóstico: Rayos "X" en tórax, normal. Pantorrilla sin edema pero con dolor. Al otro día: Infarto pulmonar y esputo con sangre. Temperatura de 38.9 grados C. Terapia anticoagulante/ 20 días. Análisis, rayos "X". Actualmente buen estado de salud.

CASO 4: 55 años, caucásica. Noretinodrel 5 mg/ 60 días para -

terapia menopáusicas. Hospitalizada el 8 de septiembre/63, tenía 5 días con dolor en tórax y costado derecho. No existía historia previa de trombosis o trauma. Diagnóstico: Tromboflebitis profunda iliofemoral derecha. Terapia anticoagulante/18 días. Buen estado de salud actual.

CASO 5: 23 años, caucásica. Noretinodrel 5 mg/ día/ 60 días como contraceptivo. Hospitalizada el 7 de agosto/62. Dolor en ambas pantorrillas/ 2 semanas previas. Historia de tromboflebitis/ embarazo/ 6 meses anteriores. Diagnóstico: Tromboflebitis superficial en pantorrillas. Terapia anticoagulante y cuidados locales.

CASO 6: 41 años, caucásica. Noretinodrel 5 mg/ 21 días ( Enovid )/ contracepción. Hospitalizada el 12 de septiembre con dolor en pantorrilla derecha. No existía historia previa de trombosis o trauma reciente. Diagnóstico: Tromboflebitis en pantorrilla. Terapia anticoagulante/ 10 días. Recuperación en su hogar.

NOTA: Los 6 casos anteriores fueron de trombosis en un corto período de uso de Enovid 5 mg.

(42) Brakman-Astrup. Inst. Invest. Méd. Fundación James F. Mitchell, Washington, D.C., E.U.A.: Informan algunos trastornos sobre el mecanismo de la coagulación sanguínea por el uso de Enovid.

EXPERIMENTO: Grupo control de 8 pacientes sanas de 20-35 años de edad.

Grupo problema de 16 pacientes sanas de 20 a 35 años. Enovid 5 mg/día/20 días/6-16 meses.

Pruebas de laboratorio realizadas en el plasma de las 24 pacientes para determinar la actividad fibrinolítica.

RESULTADOS: La concentración de fibrinógeno y de euglobulina se incrementó en el grupo problema. La actividad del plasminógeno fue muy semejante en ambos grupos.

(43) Brodsky-col. Depto. Med. Ginec. y Obstr. Colegio Hahnemann y Hosp. de Filadelfia, en col. con G.L. Searle & Co., Chicago, Ill., E.U.A: Estudian la presencia del fenómeno tromboembólico y su relación con el uso de los anovulatorios orales y durante el embarazo.

EXPERIMENTO: 6 pacientes voluntarias de 20-35 años, sin trastornos menstruales. Administración de Enovid 10 mg/ día/ 20 días. Toma de la muestra de sangre, los días 1ro., 5to. y 25 avo.

RESULTADOS: Tanto durante el embarazo como por el uso de Enovid 10 mg se produce estado de hipercoagulabilidad.

(44) Zilkha. Londres, Inglaterra: Reporta dos casos de accidentes cerebrovasculares en pacientes que usaron Enovid y Orthonovum 2 mg.

CASO 1: 23 años, aereomosa. Enovid 2 tabletas/ día a partir del 19 abril/63 al 23 abril/63. Del día 24-28avo. presencia de menstruación pesada. Nuevo ciclo del 29 de abril al 17 de mayo/63. Tomando una tableta/ día. Suspensión del Enovid debido a malestares generales ( movimientos lentos y sensación de flotar ). Hospitalizada el 6 junio/63. Diagnóstico: Accidente cerebrovascular. Terapia anticoagulante. 7 abril/64 magnífico estado de salud.

CASO 2: 26 años. 17 años de historia previa de epilepsia, to mando entonces Fenobarbital. Con 2 embarazos normales en 1959 y 1961. Junio/63 se inicia con Orthonovum 2 mg/ día/20 días. Suspensión en diciembre/63. Diagnóstico: Trombosis cerebral. Tratamiento y recuperación.

(45) Goodrich-Wood. Depto. Ginec. y Obstr. Colegio Médico de Georgia, Augusta, Georgia, E.U.A.: Atribuyen el aumento de la frecuencia de flebitis en várices del embarazo, trombo<sub>u</sub>sis y tromboembolia, a la acción hormonal por el uso de los anovulatorios orales, de ahí, que su incidencia sea mayor en las mujeres que en los hombres. El estudio realizado por dichos investigadores estuvo basado en características de distensibilidad de las venas periféricas y la velocidad de flujo sanguíneo al tercer mes de embarazo y durante el uso de los anovulatorios orales.

EXPERIMENTO: Grupo I: Grupo Control de 20 pacientes con 2-3 meses de posparto.

Grupo II: Grupo de estudio de 20 pacientes con 3 meses de embarazo.

Grupo III: Grupo de estudio de 17 pacientes con Orthonovum 2 mg. Una paciente con 2.5 mg de noretisterona + 0.05 mg de etinil estradiol. Dos pacientes con 5 mg de noretinodrel + 0.075 mg de mestranol.

Ninguna de las pacientes del estudio tenía trastornos vasculares, ni tomaron vitaminas o fierro durante el experimento.

RESULTADOS: Aumento de la distensibilidad venosa ( várices ) durante el embarazo por el cambio de tono venoso, lo que las hace propensas a una trombosis venosa. También se observó dicho fenómeno en las mujeres que emplearon los anovulatorios orales; las zonas más afectadas fueron las piernas y los brazos. No se encontraron cambios significativos en el flujo sanguíneo de pacientes con 3 meses de embarazo o durante el uso de los anovulatorios orales.

(46) Rosenberg. Depto. Ginec. y Obstr. Esc. Med. Univ. del

Estado de Lousiana, E.U.A.: Reporta el enlace entre tromboem**bolia** y el uso de noretinodrel en 2 pacientes.

CASO 1: 20 años, sin hijos, caso de esterilidad. No historia previa de patología pélvica previa u otra enfermedad, ni -- trauma. Enovid 5 mg/ día/ 3 meses. Hospitalizada con posible pulmonía. Suspensión de Enovid. Diagnóstico: Embolia pulmo-- nar. Anticoagulantes/ 2 semanas. Recuperación lenta. Consul-- ta externa/ 12 semanas. Recuperación.

CASO 2: 28 años. Enovid 5 mg/ día y gradualmente hasta 15 mg/ día/ un año/ algunos trastornos menstruales y posibilidad de endometriosis. Dolor en tórax. Descontinuación de Enovid. De sarrollo de homostasis y disnea. Hospitalizada. Diagnóstico: Embolia pulmonar. El historial de la paciente no reveló ante cedentes de trauma o tromboembolia. Terapia anticoagulante - por 10 semanas. Recuperación.

(47) Stewart-Wallace. Inglaterra: Estudian el uso de Conovid-E y Ovulen y su relación con 2 casos de accidentes cereb**rovasculares**.

CASO 1: 32 años. Conovid-E/ 22 meses contínuos. Repentinamen**te** trastorno severo, vértigo, vómitos, pérdida de movimien - tos musculares en lado derecho de cara y lado izquierdo del cuerpo. Hospitalizada. Diagnóstico: Trombosis de la arteria cerebral inferior o vertebral posterior.

CASO 2: 46 años. Ovulén/ 20 días/ 6 meses. Repentinamente -- vértigo y pérdida visual. La paciente tenía historia previa de migraña desde niña. Desmayo/ una hora. Hospitalizada. Diagnóstico: Accidente cerebrovascular. Tratamiento. Recupe-- ración gradual.

(48) Wayne-col: Estudian los mecanismos de coagulación du-



rante el uso de estrógenos naturales administrados por vía - intravenosa ( estiril ) y observan un aumento del Factor V.

(49) Pilgeram-col. Lab. Invest. Arterioesclerosis. Hosp.de la Fundación de St. Barnabas y Depto. Fisiología, Esc. Med. Univ. Minnesota, Minn., E.U.A.: En contraste con Sobrero (ver ref. 26/tr/63 ) encontraron cierto aumento ( 34.7% ) de la - profibrinolisis ( plasminógeno ) y en la concentración de - antitrombina plasmática en mujeres que emplearon Enovid.

Antecedentes: Egeberg-Owen ( ref.19 y 23/tr/63 ) habían reportado aumento del Factor VIII y de la proconvertina del plasma durante la terapia con Enovid.

Amudson-Pilgeram ( ref. 34/tr/63 ) habían notado el aumento, solamente durante terapia anovulatoria prolongada.

Lo anterior sugiere la facilidad de presentar un estado - de hipercoagulabilidad durante la terapia con Enovid. Además, se ha visto que durante el embarazo y el posparto, la mujer se encuentra más propensa a la trombosis, por lo que no debe extrañar que durante la ingestión de los anovulatorios ora - les también se provoque dicha reacción.

En otro artículo, Poller encontró un aumento de proconvertina asociada con arterioesclerosis.

Pilgeram-col. EXPERIMENTO: Grupo control con 9 pacientes, casadas, 20-26 años ( edad promedio 22.4 ). Grupo problema: 9 pacientes, 20-30 años ( 24.7 edad promedio ) Terapia con Enovid 5 mg/ 5 meses.

El día 12 avo. se tomó la muestra de sangre para análisis. Técnica de Remmort-Cohen, Christensen-MacLeod: Mostrando que la caseína se puede emplear para activar la fibrinolisis y la precipitación de euglobulinas del suero, para así, separar las profibrinolisis del suero de los factores inhibito

rios.

RESULTADOS: Se encontró cierto aumento de las profibrinolisinias y de la concentración de antitrombina plasmática - en las pacientes que emplearon Enovid.

1 9 6 5:

(50) Hartveit. Depto. Patología, Univ. Bergen, Noruega: Reporta un caso de trombosis arterial fatal.

CASO: 32 años, 2 hijos, casada, 2 abortos y asma. Anovlar/ una tableta/ día/ 20 días/ un mes. Del 2do. al 5to. mes tomó la mitad de la tableta ( sangrado intermenstrual ). Al 4to. mes de terapia presentó adormecimiento de brazos y piernas. Reposo en cama con mejoramiento. Murió repentinamente a las 2 semanas. No hubo ayuda médica. Autopsia: Congestión venosa severa en todos los órganos. El corazón estaba dilatado y en las áreas del miocardio, especialmente la pared posterior del ventrículo izquierdo. Lo anterior indicaba presencia de infarto. Un estudio profundo posterior reveló trombosis arterial fatal, ocasionada por la alteración de los factores de la coagulación por el uso de Anovlar.

(51) Baines. Hospital General de Newcastle, Inglaterra: Reporta un caso de trombosis venosa severa ( cerebrovascular).

CASO: 29 años, blanca, 2 hijos, casada. Enovid/ 2 semanas. Trastornos repentinos de vómitos y convulsiones, pérdida parcial de la vista ( síntomas de hemiplegia ). Hospitalizada. Análisis generales. Murió 2 días después de su admisión por una congestión cerebral, trombosis en el lado medio izquier-

do de la arteria cerebral a infarto . La ausencia de embolia indica que la trombosis de las 2 arterias cerebrales fueron primarias. El autor indica que el noretinodrel provoca un aumento de los factores VII y VIII de la coagulación.

(52) Oliver. Depto. Cardiología, Hosp. Royal de Edinburgo, Inglaterra: Indica que lo expresado por Baines ( ref. 51/tr/65 ) no es factible, ya que él, estudiando la mímica de los anovulatorios orales con algunas etapas del embarazo, indica que el infarto al miocardio no es posible durante el embarazo normal y su presencia en jovencitas es poco usual. Este fenómeno es frecuente en casos de hipertensión, así como en pacientes hipercolesterolémicas.

(53) Naysmith. Cardiff, Glamorgan, Inglaterra: Estudia el uso de los anovulatorios orales y la presencia de trombosis coronaria.

CASO: 33 años, 6 hijos. Anovulatorios orales/ 3 años/ contra concepción. Murió repentinamente. Autopsia: Trombosis corona ria. No hay más datos.

(54) Lloyd. Hull, Yorks, Inglaterra: Indica que los estró genos naturales provocan un aumento en la incidencia de trom bosis coronaria, pero que todavía no se puede determinar ca tegóricamente que los anovulatorios orales aumenten el riesgo a la muerte por trombosis coronaria.

(55) Leather. Plymouth, Inglaterra: Reporta 2 casos de --- trombosis por el uso de anovulatorios orales.

CASO 1: 24 años. Enovid 5 mg/ día a partir de 11 de septiem- bre/63 para tratamiento de disfunción ovárica. La amenorrea

se había presentado desde el 19 mayo/63. Las pruebas del embarazo fueron negativas. Hospitalizada el 6 octubre/63. Diagnóstico: Embarazo. Había tenido un colapso y orina intermitente, presión baja, palidez y dolor abdominal. Aborto. Tratamiento. Diagnóstico: Embolia pulmonar masiva. Tratamiento con hidrocortisona y amins para la baja presión arterial. A las 23 hrs. de admisión, murió repentinamente. Autopsia: Ambas arterias pulmonares se encontraban completamente obstruídas con trombos que se había formado previamente en vena ilíaca. El embarazo había seguido su curso normal. La paciente no tenía historia previa de trastornos tromboembólicos.

CASO 2: 21 años, soltera. Volidan/ día/ 21 días/ 2 semanas , antes de que en agosto/64 se presentara algún trastorno -- pleurítico izquierdo. Rayos "X". Antibióticos. No había historia previa de trastorno circulatorio. Contrae matrimonio - sin liberarse por completo del trastorno pleurítico y al mes de casada se presenta dolor en piernas y pelvis y a conti--nuación inflamación de las piernas. Visita el Dr. el 3 de octubre. Elevación de la temperatura y evidencia de trombosis en pierna izquierda con posibilidad de infarto pulmonar. Tratamiento de descanso en cama y Heparina ( subcutáneamente 20,000 U./ 2 hrs/ 12 días. La distensión venosa y la inflamación no se liberaron por completo. El dolor pleural residual desapareció. En 12 días recuperación y a su casa. Suspensión del Volidan.

(56) Holcomb. Clínica Salem, 222 High St., Salem, Oregon, E.U.A.: Reporta un caso de eritema nodoso asociado al uso - de anovulatorios orales.

CASO: 18 años, sin hijos, casada en octubre/63 y a ese tiempo usó noretinodrel 5 mg+ 0.075 mg de etinil estradiol. Para el 15 de junio/64 presencia de nódulos eritematosos en -

casi toda la superficie de sus piernas. Los nódulos estaban duros y le causaban dolor, además, presentaba edema. Los nódulos medían de 2-6 cm. El estado general de la paciente era bueno. Antes de que aparecieran los nódulos ( 6 semanas antes ) hubo infección respiratoria bacteriana por lo que se le trató con " Tetracyclina " / 5 días ( antimicrobiano ). El 30 junio estudios de la sangre. 2 julio la paciente tenía dolor en pleura. Rayos "X" y estudios. Tratamiento con antihistaminas y diuréticos para el edema y penicilina. El 14 julio persistía el eritema por lo que se suspendió el anovulatorio y desapareció el trastorno, gradualmente hasta mediados de agosto. El 19 de agosto la paciente tenía amenorrea persistente y tomó el anovulatorio/ 5 días y se volvieron a formar los nódulos. Suspensión del anovulatorio y desaparición de los nódulos. El 19 de septiembre la paciente volvió a usar anovulatorios/ 3 días y los nódulos volvieron a aparecer inmediatamente. Suspensión de la medicación y todo volvió nuevamente a la normalidad.

(57) Miller-Lee-Ritz. E.U.A.: Estudian al SC 11 800 (OVU-LEN ) y su influencia sobre el mecanismo hemostático.

EXPERIMENTO: Grupo control de 6 pacientes normales. Grupo de estudio con 19 pacientes. Ovulén/ contracepción. Análisis y estudios sobre la coagulación sanguínea .

RESULTADOS: En el grupo de estudio se encontró aumento considerable en la cuenta plaquetaria, en protrombina, en proconvertina, actividad plasmática y en la actividad plasmática proteolítica. En el grupo control no hubo alteraciones.

(58) Hougie-col. E.U.A.: Estudian el uso de los anovulatorios orales y su relación sobre los factores de la coagula-

ción.

EXPERIMENTO: Grupo control: Mujeres jóvenes, solteras.  
Grupo de estudio: 41 pacientes, casadas que usaron noretisterona + mestranol.

Pruebas de la coagulación en ambos grupos.

RESULTADOS: Las pacientes que emplearon anovulatorios orales presentaron aumento considerable en el tiempo de la protrombina y proconvertina, así como aumento del Factor V y el Factor II. Las pacientes que abandonaron el método volvieron a las cifras normales. El grupo control no presentó cambio. NOTA: Los autores indican que un aumento de los factores de la coagulación no necesariamente indican un estado de hipercoagulabilidad.

(59) Donayre-Pincus. Fundación Worcester para Invest. Biol. Experimental. Shrewsbury, Massachusetts y la Clínica de la Reproducción "Rock", Brookline, Mass. en col. con G.D. Searle & Co., E.U.A.: Estudian los efectos del Enovid sobre los factores de la coagulación, pues se tiene el antecedente de que la medicación cíclica del Enovid incrementa algunos factores de la coagulación ( los mismo que se elevan durante el embarazo ). Estos factores son los llamados: VII-X "Complejo" , VII, específico y el fibrinógeno. Protrombina y fibrinolisinás también se han encontrado ligeramente incrementadas, al igual que durante el embarazo. Los autores discuten estos cambios en la coagulación con la presencia del fenómeno tromboembólico:

EXPERIMENTO: 64 pacientes en total, tomadas de diferentes clínicas. Se les dividió en 3 grupos.

Grupo I: Administración corta/ un año o menos con Enovid.  
40 pacientes.

Grupo II: Administración prolongada/ más de un año con -

Enovid. 14 pacientes.

Grupo III: 8 pacientes que habían tomado anovulatorios orales pero que actualmente no los usaban ( por lo menos durante los últimos 9 ciclos ).

GRUPO CONTROL: 26 pacientes.

Análisis: Protrombina y los Factores de la coagulación.

RESULTADOS: La actividad protrombínica, actividad fibrinolítica y el fibrinógeno, se encontró incrementado considerablemente. Lo mismo pasó en las pruebas efectuadas para la determinación de los factores VII-X ( complejo ) y para el Factor VII ( específico ). Aunque aquí en el grupo que se había suspendido la terapia, también se encontró cierto aumento. Los factores V, VIII y X no se alteraron durante la medicación, solamente el X se aumentó por su relación con el complejo VII-X o el VII específico.

NOTA: Sus estudios difieren de los resultados obtenidos por otros investigadores, por ejemplo de Egeberg-Owren( ref. 19 y 23/tr/63 ) pues ellos afirman que VIII se altera y que protrombina y fibrinógeno no se alteró y aquí sí. Es muy difícil de determinar un estado de <sup>hi</sup>percoagulabilidad pues las pruebas de laboratorio varían mucho, así como los resultados obtenidos y su interpretación.

(60) Winter. E.U.A.: Realiza un estudio sobre la incidencia de tromboembolia en pacientes que usan Enovid. Y durante el año de 1962 se presentaron 8.4 muertes por trombosis por millón de raza blanca con edad de 15-44 años. Para la raza negra fue de 9.7/ millón/ año.

Morell-Barr: Observaron que existían mayor número de casos de embolia pulmonar y muerte en la actualidad, tal vez debido al uso de los anovulatorios orales.

En relación con el embarazo: En términos generales, existe mayor incidencia de fenómeno tromboembólico en la etapa - del puerperio que durante el embarazo, y en este, es más frecuente del 6to. al 9no. mes.

La incidencia de trombosis en la mujer soltera es más raro y por ello más difícil de establecer. Durante 1959 en Cincinnati, E.U.A. se presentaron 118 casos de tromboembolia venosa espontánea en pacientes de 15-44 años de edad.

Coon-Coller-Barker: La obesidad es un factor importantísimo, ya que aumenta la presencia de trombos en la circulación.

T A B L A No. 19

En la tabla siguiente se estudia la mortandad por tromboembolia de 1957-1963 por el uso de ENOVID :

<u>MORTANDAD TROMBOEMBOLICA ( BURKET )</u>			
<u>AÑO</u>	<u>USO DE ENOVID</u>	<u>MORTANDAD POR TROMBOEMBOLIA VENOSA</u>	
	<u>Mujeres/año</u>	<u>Supuestos</u>	<u>Reportados</u>
1957	20 000	13	1
1958	29 000	19	0
1959	34 000	23	2
1960	54 000	36	2
1961	297 000	198	53
1962	793 000	527	263
1963	1 482 000	986	118
TOTAL		1802	412

En la tabla siguiente se anota la distribución de la edad de las pacientes con relación a la muerte por trombosis durante el año de 1962.



T A B L A      N o .   2 0

INDICE DE MORTANDAD TROMBOEMBOLICA 1962

<u>EDADES DE LAS</u>	<u>COMITE DE WRIGHT</u>	<u>P O R      M I L L O N</u>	
<u>PACIENTES :</u>	<u>Blancas no emba-</u>	<u>TOTAL DE MUERTES :</u>	
	<u>razadas:</u>	<u>Blancas no</u>	<u>Total de m.</u>
		<u>embaraza--</u>	<u>jeres no em</u>
		<u>das:</u>	<u>barazadas:</u>
15-19	1.8	1.7	2.2
20-24	7.3	5.7	6.9
25-29	10.5	9.4	9.5
30-34	9.2	10.6	12.8
35-39	7.9	11.1	14.6
40-44	12.5	13.8	18.3
15-44	7.9	8.6	10.7

EMBOLIA PULMONAR FATAL 1961-1963

<u>A Ñ O</u>	<u>POBLACION EXPUESTA</u>	<u>MORTANDAD</u>	<u>MORTANDAD REPOR-</u>
	<u>AL RIESGO<sup>+</sup>:</u>	<u>SUPUESTA<sup>++</sup>;</u>	<u>TADA. USO ENOVID</u>
1961	500 000	4.8	4.0
1962	1 370 000	13.2	13.0
1963	2 280 000	22.0	17.0

+ = Pacientes blancas y de color de 15-44 años, usando Enovid.

++ = Tomando como base 9.7/ millón.

Datos proporcionados por la Sección de Mortandad,  
División estadística del Centro Nacional de la Salud.

T A B L A      N o .   2 1

T A B L A      N o .   2 2

EDAD ESPECIFICA DE LAS PACIENTES QUE EMPLEARON ENOVID  
DURANTE 1 9 6 3 Y PRESENCIA DE EMBOLIA PULMONAR :

<u>EDADES DE LAS</u> <u>PACIENTES DEL</u> <u>G R U P O :</u>	<u>NUMERO DE MUERTES</u> <u>POR ENFERMEDAD</u> <u>TROMBOEMBOLICA:</u>	<u>POBLACION</u> <u>ESTIMADA:</u>	<u>VALOR/</u> <u>MILLON:</u>
15-19	0	149 900	0.0
20-24	6	736 200	8.2
25-29	3	625 200	4.8
30-34	4	406 300	9.8
35-39	2	245 000	8.2
40-44	2	100 100	20.0
45-55	0	22 000	-
TOTAL:	17	2 285 000	7.4

(61) Layne-Meyer. Fundación Worcester para la Biología Experimental, Shresbury, Massachusetts, E.U.A.: Observan que el uso de Enovid produce un aumento de cortisol, aldosterona y proteínas del plasma. Esto probablemente sea causado por la presencia del estrógeno ( mestranol ) y de las propiedades -estrogénicas del noretinodrel. Además, se tiene de antecedente que Sanberg-col ( 1959-1961 ) han reportado incremento - del cortisol del plasma después de terapia con estrógenos.

EXPERIMENTO: Grupo I: 8 pacientes con Enovid 10 mg. Grupo II: 5 pacientes con mestranol 0.3 mg/ día. Grupo III: 5 pacientes con mestranol 0.1 mg/ día. Grupo IV: 8pacientes, grupo control.

RESULTADOS: Los grupos I y II presentaron un incremento del cortisol en el plasma. El grupo 3 también lo incrementó pero en menor porcentaje. El grupo control no presentó cam-

bios. Las pruebas efectuadas presentan cambios en los resultados por lo que es difícil de valorar, pero se ha visto que cuando se aumenta el cortisol en el plasma también se encuentran incrementadas las proteínas plasmáticas.

Meyer ( 1961 )-col. observaron que por el uso de Enovid - 10 mg/ día se aumentaba la albúmina del plasma así como la aldosterona.

(62) Ehtishamuddin. Hosp. Selly, Oak, Birmingham, 29, Inglaterra: Reporta un caso de trombosis arterial vertebral fatal por el uso de ANOVLAR.

CASO: 26 años, 2 hijos. Anovlar/ 6 meses. Hospitalizada con fuerte dolor en cuello-cara. A los pocos días, nódulos pequeños en pierna izquierda y en brazo. Posteriormente, parálisis lateral y falta de visibilidad. Análisis. Sumamente grave/ 7 semanas. Muerte. Autopsia: Trombos en los últimos centímetros de la arteria cerebral derecha.

(63) Cahl. Comité de Seguridad de Medicamentos, Londres, - Inglaterra: Indica que el fenómeno tromboembólico es sumamente raro de presentarse en la mujer joven, pero que se han reportado algunos casos y que han sido por el uso de anovulatórios orales.

(64) Caspary-Peberdy. Unidad de Enfermedades, Casa de Salud " Reina Victoria ", Univ. de Newcastle y col. con Clínica de la Fertilidad, Hosp. Gral. de Newcastle, Belfast, Irlanda del Norte: Observan la adhesividad de las plaquetas incrementada por el uso de CONOVID y ANOVLAR, empleando para ella una Prueba al Vidrio, basada en un factor encefalogénico, substancia derivada del cerebro humano. ( Método de Wright modificado ).

EXPERIMENTO: Grupo control de 13 pacientes del sexo femenino y 13 pacientes del sexo masculino. Grupo problema: 12 pacientes. Conovid 5 mg y Anovlar.

RESULTADOS: La adhesividad plaquetaria se encontró incrementada en mayor proporción en el grupo de mujeres que en de los hombres. Las pacientes que emplearon anovulatorios orales presentaron mayor grado de adhesividad que las pacientes que no los usaron.

(65) Nevin-Elmes-Weaver. Centro Médico Hospital " Reina - Victoria ", Belfast, Irlanda del Norte: Reportan 3 casos de trombosis intravascular durante el uso de anovulatorios orales.

CASO 1: 35 años, casada, 5 hijos. ANOVLAR/ una tableta/ día/ 20 días/ un año/ contraceptivo. Hospitalizada el 30 de noviembre/64 en estado de coma. Había tenido laringitis 5 días antes ( aspirinas ). Sus movimientos eran lentos y tenía baja temperatura corporal. No hubo dolor de cabeza, disturbios visuales o convulsiones. No había historia previa de fiebre reumática, artritis, trastorno cardíaco, várices, flebitis , pulmonía, reacción a algún medicamento, trauma o cualquier posible relación de enfermedad con trombosis. Sus embarazos habían sido normales. Análisis y estudios. Hemiplegia derecha. Los rayos "X" no mostraron lesión y el corazón, normal. 1ro. diciembre/64 oclusión completa de la arteria carótida - ( interna ), con un trombo reciente. Operación para remover ese trombo pero murió a la mañana siguiente. Autopsia: Lesión cerebral y en arterias.

CASO 2: 22 años, 2 embarazos, el último, 19 meses antes de usar CONOVID/ contraceptivo, 5 mg/ tableta/ 20 días. Influenza en mayo/64 ( 37.8 grados C. ). Dolor en tórax. Días

después, dolor pleural, tos y esputo rojo. Descanso en cama y antibióticos "Ampiciclin ". No hubo mejora. Hospitalizada (39.4 grados C.). Análisis y estudios aparentemente normales y en unos días terapia anticoagulante por tratarse de posible caso de embolia pulmonar ( Heparina, 10 000 U./ subcutáneamente/ 6 hrs. ). El 21 de junio severo dolor en tórax, -- continuación con Heparina y además, vía bucal, Warfarin sódico ( otro anticoagulante ). El 2 de julio, más análisis y estudios. Finalmente, presencia de embolia pulmonar bilateral por oclusión de 2 arterias. La paciente había suspendido el Enovid al ser hospitalizada. No hubo complicaciones posteriores y la paciente continuó por un tiempo con terapia anticoagulante hasta recuperación.

CASO 3: 28 años, casada, 3 hijos. ENAVID/ un mes/ contraceptivo. Después de un viaje aéreo, dolor en hombro. Descanso en cama, temperatura de 37.8 grados C. Hospitalizada. Suspensión de Enavid. Análisis y estudios. Rayos "X" revelaron colapso en área izquierda del tórax, cerca del diafragma. La paciente no tenía historia previa de enfermedades circulatorias. Terapia anticoagulante con Heparina y Warfarin para - el tratamiento de trombosis intravascular/ 4 meses. Recuperación.

(66) Thompson-Poller. Investigación Técnica del Hospital - Withington, Manchester, Inglaterra: Estudian a un grupo de - pacientes que usan diferentes anovulatorios orales y observan los factores de la coagulación durante la terapia.

EXPERIMENTO: Grupo control con 12 pacientes, sanas, sin usar anovulatorios orales. Grupo problema: 40 pacientes en - total, usando diferentes anovulatorios orales , por lo menos durante 3 meses antes de realizar los análisis. 17 pacientes usaron Enavid ( Conovid ); 9 pacientes usaron Ovulén; 7 pa--

cientes; 3 usaron Gynovlar y 4 usaron Volidán.

Pruebas de laboratorio sobre la actividad protrombínica, Quick. Tiempo de cefalina, prueba para el Factor VII. Heparina en el plasma y el tiempo de coagulación.

RESULTADOS: La actividad protrombínica, tiempo de cefalina, prueba de formación de tromboplastina, tiempo de coagulación y prueba para el Factor VIII: No hubo cambios significativos entre los 2 grupos de investigación. La prueba del Factor VII si se encontró incrementada en el grupo problema.

(67) Scorey. High Wycombe, Bucks, Inglaterra: Reporta un caso de trombosis.

CASO: 29 años, 5 hijos, sana. OVULEN a partir de diciembre/64 después de su último embarazo. El 3 julio/65, dolor de cabeza y depresión así como aumento del tamaño de las venas superficiales de la pantorrilla derecha. Exámenes: Trombosis.- La paciente no tenía historia previa de tromboflebitis y la única anomalía en su familia era que su tercer hijo es hemofílico. Recuperación.

(68) Zilkha. Hosp. Nacional de " Queen Square ", Londres , en col. con el Hosp. de Neurología del Colegio King, Londres Inglaterra: Observa algunos accidentes cerebrovasculares en mujeres que toman diferentes anovulatorios orales: En 1962 , se reportaron 2 casos de accidentes cerebrovasculares y en 1963 se reportó otro caso más. En 1964 se reportaron otros 4 casos ( ref. 44 y 47/ tr/64. En 1965 se reportó otro caso , (ref. 51/tr/65). El autor hace la observación de que la trombosis cerebral no es común que se presente en la mujer joven pero que de los casos reportados (8), 3 de ellos eran de pacientes menores de 30 años que usaban anovulatorios orales.

(69) Nour-Eldin. Depto. Patología. Hosp. Shenley, Herts, -- Inglaterra: Observa el uso de los anovulatorios orales y su relación sobre el proceso de la coagulación sanguínea, e indican que los datos reportados por Poller (ref. 66/tr/65) no significan que la paciente tenga que presentar un estado de trombosis forzosamente y que es necesario llevar a cabo un estudio prolongado sobre el uso de anovulatorios orales y los cambios de los factores de la coagulación, antes de poder llegar a esa conclusión.

(70) Margulis-col. Detroit, Michigan y Bufalo, Nueva York, Hospitales de las Universidades respectivas: Estudian la relación entre el uso de anovulatorios orales y la coagulación sanguínea ( hipercoagulabilidad ).

EXPERIMENTO: Grupo I: 19 pacientes, casadas de 19-43 - años. Noretisterona 2.5 mg + 0.05 mg de etinil estradiol/ cf clicamente. Muestras de sangre a intervalos para determinar los factores de la coagulación ( 7 meses antes del uso de los anovulatorios orales y a los 15 meses de su uso ).

Grupo II: 40 pacientes con NORLESTRIN/ 2 años. Casadas, de - 19-44 años de edad. Se les tomó la muestra de sangre para los análisis, a los 15 meses.

En ambos grupos las pacientes tenían buen estado de salud.

RESULTADOS: Se efectuaron 12 pruebas de laboratorio. Se encontró mayor incremento de los factores de la coagulación en pacientes del grupo II ( Norlestrin), que en las pacientes que tomaron anovulatorios orales por tiempo más corto.

(71) Powell-Guest-Bond. Depto. Obstr. Y Ginec. Fisiología, Esc. Med. Univ. Texas, E.U.A.: Estudian la coagulación sanguínea y fibrinolisis en mujeres que toman PRCV<sub>LS</sub>T.

EXPERIMENTO: Grupo de 16 pacientes. Cada una de ellas sirvió como su propio restigo " control ". Cada semana se tomaron muestras de sangre para determinar los factores de la coagulación y del sistema fibrinolítico. Además, una paciente extra tomó Enovid y otra Norlutin. Se llevó una tarjeta con el récord del experimento/ paciente.

RESULTADOS: No se observó ningún caso de tromboflebitis algunas pacientes descontinuaron la técnica pero fue debido a la presencia de algunos efectos secundarios.

(72) Illis-Kocen-McDonald-Mondkar. Casa de Salud, Hosp. -- Nacional " Queen Square ", Londres, Inglaterra: Estudian la oclusión arterial cerebral y el uso de anovulatorios orales desde 1955 al 30 junio/65, debido a la importancia que se ha venido desarrollando al respecto, al usarlos medio millón de mujeres en Inglaterra.

Antecedentes: Del lro. de enero/55 al 30 junio/65 se reportaron 315 casos de oclusión de la arteria cerebral en el Hospital de referencia, siendo 39 casos de mujeres de 18-45 años de edad. De 1955-1960, el trastorno se generalizó en mujeres mayores, pero en los últimos años, se ha visto que también se ha encontrado en jovencitas. De 1961-1965, se reportaron 18 casos, siendo 9 de ellos, mujeres que No tomaban anovulatorios orales, 4 si los usaban y de 5 no se tiene información. A continuación se anotan los datos de los 4 casos con trastorno circulatorio por el uso de anovulatorios orales:

CASO 1: 28 años. Enovid/ 2 meses ( 1962 ). Hospitalizada con trastornos visuales y dolor en cuerpo. Historia previa de trastorno arterial y con historia familiar de trombosis coronaria e hipertensión. Diagnóstico: oclusión cerebral.



CASO 2: 41 años. OVULEN una tableta/ día. Hospitalizada en junio:65. Dolor de cabeza y repentinamente hemiplegia izquierda y otros trastornos. La paciente tenía historia previa - ( 3 años atrás ) de trastornos circulatorios. Diagnóstico: Oclusión completa de la arteria carótida.

CASO 3: 39 años. ANOVLAR/ varias semanas. Hospitalizada / 64 con dolores y falta de movimiento en brazo, pierna y cara. Historia familiar de enfermedad cardíaca, diabetes e hipertensión. La paciente no había tenido ningún embarazo. Fumaba mucho. Menstruación normal. Diagnóstico: Parálisis izquierda originada por oclusión completa de arteria derecha interna - carótida.

CASO 4: 24 años. CONOVID-E/ un mes. Hospitalizada/ 64. Debilidad en lado derecho de cuerpo/ 4 meses antes de admisión. Disfasia. Estudios no mostraron evidencia de artritis o tendencia tromboembólica. Diagnóstico: Oclusión completa de la carótida interna izquierda, justo en la bifurcación.

(73) Cahal. Asesor Médico del Comité de Seguridad de los - Medicamentos, Londres, Inglaterra:

Indica que dicho Comité continuamente recolecta la información que se proporciona sobre diferentes medicamentos y que se ha reportado algunos casos de trombosis por el uso de anovulatorios orales. En Inglaterra, actualmente se encuentra medio millón de mujeres tomando anovulatorios orales, de ahí que se debe de llevar una investigación más a fondo. De los 16 casos de tromboembolia ( muerte ) que se han reportado en pacientes de 15-44 años de edad: 2 fueron por trombosis cerebral o embolia; 5 por oclusión coronaria; 8 por embolia - pulmonar o infarto y una por infarto mesentérico.

(74) Rentler-Sieleemann-Wegmann. Inst. Patología. Hosp. St.

Gallen, Alemania: Reportan un caso de trombosis fatal por el uso de LYNDIOL.

CASO: 22 años. Lyndiol 5 mg/ 4 semanas/ supresión de la ovulación. Hospitalizada. Diagnóstico: Trombosis en vena pélvica y posteriormente embolia pulmonar fatal. La paciente no tenía historia previa de enfermedad trombótica. Autopsia: En cuentros histológicos revelaron que en endometrio y ovarios hubo supresión de la ovulación muy efectiva y consistente.

(75) Pincus-col. Fundación Worcester para la Investigación Experimental Biológica, Shresbury, Massachusetts, E.U.A.: Estudian en pacientes de Puerto Rico el uso de ENOVID y OVULAN observando sus efectos sobre los cambios hematológicos antes y después de la terapia.

RESULTADOS: Los datos obtenidos confirman la presencia de un progestógeno potente que tiende a contrarrestar los efectos secundarios de los estrógenos usados en la medicación. Aunque si se obtiene un incremento en los factores de la coagulación ( algunos ), no debe de preocupar ya que la trombosis no es fenómeno común ni se presenta un índice elevado en las pacientes con terapia anovulatoria. Lo anterior fue determinado por un comité de especialistas en la materia. Y de sus estudios encontraron que existía menor frecuencia de várices en mujeres que emplearon anovulatorios orales que en mujeres que no los usaron.

(76) Mears. Inglaterra: Estudia en mujeres inglesas el uso de anovulatorios orales y su efecto sobre el mecanismo de la coagulación, ya que se han reportado algunos casos de embolia pulmonar y tromboflebitis en las mujeres que los usan o que los han usado.

Tomando como base lo encontrado por los expertos (9) comisionados por la FDA (E.U.A.), de que el uso de los anovulatorios orales no aumentaban el riesgo al fenómeno tromboembólico, y debido a que se han presentado algunos casos, diferentes investigadores han aportado sus observaciones al respecto:

Kirchhoff-Poliwoda-Haller: Encontraron tendencia ligera y poco significativa sobre el incremento de algunos factores de la coagulación.

Breheim: Reportó que durante la administración de Lyndiol la coagulación y el sistema fibrinolítico se incrementaba considerablemente. Durante el puerperio se encuentra mayor incidencia al fenómeno tromboembólico y que esta situación es debida al trauma producido.

Payling-Wright: Consideran que existe un aumento en el número de plaquetas en esta época. Puede ocurrir trombosis intravenosa. Aunque estos cambios plaquetarios no se observan en embarazos normales.

La presencia de trombosis en mujeres sanas con anovulatorios orales sugiere una alteración de los factores de la coagulación debido el fenómeno a los estrógenos presentes.

Se han reportado casos aislados de trombosis arterial en mujeres jóvenes usando anovulatorios orales, pero todavía este fenómeno necesita mayores estudios para llegar a mejores conclusiones.

(77) Sheps-Ridley-Tyler. E.U.A.: Han estudiado el uso de los anovulatorios orales durante un período de 8 años y observan la presencia de algunos efectos secundarios indeseables durante la medicación, siendo de mayor importancia el fenómeno tromboembólico. Muchas investigaciones se han lleva

do a cabo, debido a varios reportes de muertes ocasionadas por trombosis por el uso de los anovulatorios orales. De especial interés han sido los estudios llevados a cabo sobre los mecanismos de la coagulación sanguínea, pues se atribuyen ciertas alteraciones en los factores de la coagulación como la causa principal de la trombosis. A continuación se a notan los datos encontrados 1961-1962 sobre la tromboflebitis y embolia pulmonar en pacientes de 15-45 años de edad , estudios realizados en pacientes de E.U.A.:

T A B L A No. 23

NUMERO DE PACIENTES ESTIMADAS QUE USAN ANOVULATORIOS ORALES Y QUE PRESENTARON CASO DE TROMBOFLEBITIS Y/O EMBOLIA PULMONAR EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA. 1961-1962:

<u>A Ñ O</u>	<u>TROMBOFLEBITIS EN EXTREMIDADES INF.</u>	<u>TROMBOFLEBITIS EN OTROS SITIOS:</u>	<u>EMB. PUL:</u>	<u>TOTAL:</u>
1961	70 000	36 000	5mil	111000
	318 000	214 000	65mil	597000
1962	12 000	10 000	---	---
	93 000	117 000	5mil	259000

NOTA: Pacientes de 15-45 años de edad.

Datos proporcionados por Nacional de Enfermedades y Terapéutica. Asociados de Lee-Ambler, Pensilvania, E.U.A.

La tromboflebitis es más común en pacientes con historia previa de trastornos circulatorios y en estado de postparto que en las mujeres que emplean los anovulatorios orales.

(78) Walsh-col. Inst. Wilmer, Hosp. Johns Hopkins, Baltimore, E.U.A.: Realizan numerosas investigaciones sobre el -

uso de diferentes anovulatorios orales y la presencia de accidentes cerebrovasculares. Medicamentos investigados en el estudio: ANOVLAR, ENOVID, NORINYL, NORLESTRIN, NORLUTIN, ORACON Y ORTHONOVUM. Son anovulatorios orales de tipo combinado y secuencial.

1 9 6 6:

(79) Reporte del grupo W.H.O. ( World Health Organization: Organización Mundial de la Salud ). Sobre las investigaciones realizadas en la coagulación sanguínea indican: Los anovulatorios orales producen cambios en el mecanismo de la coagulación sanguínea, pero existen ciertas diferencias en los reportes de varios investigadores. La presencia de la enfermedad tromboembólica debida a un efecto directo de una alteración sanguínea, todavía es desconocida y los hematólogos están de acuerdo en que no existe un estado de " hipercoagulabilidad ", nadamás porque se encuentren alterados algunos -- factores de la coagulación. Y posiblemente sean más importantes para determinar un estado de trombosis intravascular: Alteraciones en la circulación sanguínea, estado en que se encuentre la pared venosa y la aglutinación de las plaquetas.

Sobre la ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA: Se han reportado algunos casos de enfermedad tromboembólica en mujeres - que usan anovulatorios orales, así como en aquéllas que no los usan. Por diversos investigadores, ha quedado establecido que la trombosis en venas se incrementa durante el embarazo, probablemente debido a las hormonas circulantes, lo cual no ha sido demostrado plenamente, más bien se observa dicho -

umento, durante el puerperio. La incidencia de tromboflebitis en mujeres no embarazadas de 15-45 años, todavía es desconocida, pero se ha estimado que es de 2-3/1000/mujeres-año. La incidencia en mujeres usando anovulatorios orales, todavía es desconocida debido a la falta de datos en los reportes. La edad de la paciente se encuentra relacionada íntimamente con este fenómeno, siendo, por lo general más común en mujeres de edad avanzada. La experiencia indica que cuando se usan grandes dosis de anovuladorio ( de 30-120 mg/día/3-10 meses, para el tratamiento de algunos trastornos, se presenta mayor riesgo a complicaciones vasculares.

Sobre la ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA ARTERIAL: A la fecha no se encuentra bien establecida una relación entre el uso de los anovulatorios orales/ muerte, por trombosis arterial. Los accidentes cerebrovasculares se presentan con mayor frecuencia en el puerperio, según se demostró en las estadísticas de 1950-1964. La mujer de 25-39 años/ anovulatorios orales que ha presentado dicho trastorno, generalmente tienen historia previa de trombosis y en estos casos, el anovuladorio oral no debe de administrarse.

(80) Ask-Upmark. Depto. Med. Hosp. Univ. Uppsala, Suecia:

A la fecha se cuenta con varios casos de trombosis y o/embolia asociadas al uso de diferentes anovulatorios orales. Y por otro lado se tienen las indicaciones de cada producto sobre la administración y dosis. A continuación se proporciona una tabla con presencia de trombosis/ embolia, por el uso de anovulatorios orales durante 1960-1965 con indicación del tiempo con la terapia y la localización de la trombosis. El experimento fue realizado en pacientes suecas. Ver segunda tabla con datos del autor.

TABLA No 24

TROMBOSIS 1960-1965 Per uso de Anovulatorios Orales :

DIVERSOS AUTORES

AUTOR:	PUBL.	EDAD:	DIA S de Medicación:	COMPLICACIONES:	DESTI- NO:
Jordan	1961	40 <sup>0</sup>	28 + 10	Emb. pulmonar	-
Richman	1962	41	20 x 2	Tromboflebitis y Emb. pulmonar	-
Staddon	1962	38	5	Tromboflebitis Pantorrilla izq.	-
Mc Intyre-col.	1962	27 <sup>3</sup> 28 <sup>2</sup>	21 x 3 meses	Emb. pulmonar	-
Lorentz	1962	41	30 x 3	Afasia, etc.	L
Sender	1962	24	21 x 4	Flebotrombosis Pierna derecha	-
Gaylis-col.	1962	21 <sup>1</sup>	21 x 6	Trombosis venosa Iliofemoral	-
Boyce-col.	1963	34	21 x 6	Infarto Coronaria	†
McWilliam-col.	1963	22 <sup>0</sup>	15 + 3	Flebotrombosis Pierna derecha	-
Reed-Conn	1963	37	25 x 2	Trombosis Vena Mesentérica Sup.	†
Minogue-col.	1963	21	20 + 12	Emb. Pul. Severa	-
Cohen-Sajid	1964	29 <sup>5</sup>	6 meses	Emb. Pulmonar	-
Schatz-col.	1964	39 <sup>23</sup> 25 <sup>41</sup>	2 meses 21; 60; 21	TROMBOSIS -Emb.Pul.- Tromboflebitis-Trombosis	A - - -
Zilkha	1964	23 26 <sup>2</sup>	islas + 20 20 x 5	Lesión Vascular Cereb. HemianoPsis.	L L
Rosembeg	1964	20 <sup>0</sup>	21 x 3	Emb. Pulmonar	-
Stewart Wallace	1964	32	21 x 22	Trastorno Circulatorio	L
Harveit	1965	32 <sup>2</sup>	20 x 3	Trombosis CORONARIA	†
Baines	1965	29 <sup>2</sup>	14	Lesión Art. Cerebral Media	†

continuación TABLA No. 24

AUTOR:	PUBL.	EDAD	DÍAS DE Medicación:	COMPLICACIONES	DES- TI- NO:
Naysmith	1965	33 <sup>6</sup>	3 años	TROMBOSIS CORONARIA	†
Müller	1965	29 <sup>1</sup>	20 x 4	FIEBOTROMBOSIS EMB. PULMONAR	†
Ethisamuddin	1965	26 <sup>2</sup>	21 x 6	TROMBOSIS ART. CEREBRAL DERECHA	†
Nevin - col.	1965	35 <sup>5</sup>	20 x 12	TROMBOSIS CAROTIDA INT. DER.	†
	1965	22 <sup>2</sup>	20 x 18	EMBOLIA PUL. SEVERA	-
	1965	29 <sup>3</sup>	20	TROMBOSIS PIERNA EMB. PULMONAR	-
Reutter - col.	1965	22	19 x 5	EMB. PULMONAR	†

El COEFICIENTE indica el número de niños.

L = Lesión Cerebral

† = Muerte

A = Amputación

T A B L A No. 25 .

( SEGUNDA TABLA )

- CASO 1: 19 años. Después de un ciclo anovulatorio presencia de trombosis en pierna derecha.
- CASO 2: 28 años. Trastornos después de un corto período con anovulatorios orales. Trombosis en pierna izquierda y embolia pulmonar. Convalecencia difícil.
- CASO 3: 42<sup>3</sup>. Trastornos. A los 7 días después de un ciclo , flebotrombosis en pierna izquierda. Dos días después flebotrombosis de la pierna derecha. Historia familiar de trombosis.



- CASO 4: 44<sup>3</sup>. Ciclo anovulatorio/ 21 días. Trombosis de pierna izquierda. En el siguiente período/ trombosis en brazo y mano. Historia familiar con trombosis.
- CASO 5: 21 años. Iniciación con anovulatorios orales el 10 de agosto. El 25 del mismo mes presencia de flebo---trombosis en pantorrilla derecha. El 4 de septiembre inició nuevo ciclo de tabletas. Trastorno trombótico plenamente identificado.
- CASO 6: 20 años. Iniciación con anovulatorios / 28 agosto. La última tableta la ingirió el 17 septiembre. El 19 --- mismo mes, dolores y trastornos inflamatorios en pantorrilla derecha. El 24 mismo mes inició otro ciclo anovulatorio y el 26, dolor e inflamación de la pantorrilla izquierda.
- CASO 7: 24 años. Desde marzo/65 anovulatorios-22 días. El 18 septiembre evidencia de infarto coronario al ser hospitalizada el 21 de septiembre.
- CASO 8: 39 años. Después del uso de anovulatorios orales/ 7 días, presencia de trombosis venosa en pierna derecha.
- CASO 9: 29 años. Anovulatorios/ 2 meses. Emergencia por gangrena en intestino. Muerte. Trombosis arterial en vena coelíaca.
- CASO 10: 34<sup>3</sup>. Durante último embarazo ( hace 7 años ), presentó flebotrombosis en pierna izquierda. Historia familiar con trombosis. Usó anovulatorios orales/3 meses. Embolia pulmonar. Recuperación. Al poco, hospitalizada nuevamente con flebotrombosis en pierna.
- CASO 11: 18 años. Flebotrombosis en pierna izquierda en junio. En marzo había iniciado terapia anovulatoria.
- NOTA: El autor indica que los casos aquí presentados no son

representativos como para establecer relación directa entre uso de anovulatorios orales y el fenómeno tromboembólico.

---

(81) McBride. Sydney, Australia: Realiza estudios sobre la tromboflebitis como posible complicación por el uso de anovulatorios orales, debido a una relajación de la pared de las venas, la mujer puede presentar várices.

(82) Linthrost. E.U.A.: No se presentó ningún caso de trombosis u otra complicación relacionada por el uso de LYNDIOL en terapia combinada.

(83) Sherif-Peritz. Clínica de Enfermedades Vasculares Cerebrales, Centro de Investigación Depto. Neurología, Univ.de Miami, Esc. Med. Miami, Fla. E.U.A.: Describen los síntomas neurológicos observados en pacientes/ anovulatorios orales , comparando la incidencia de enfermedad cerebrovascular por oclusión . Pacientes de 18.4 años de edad durante terapia/18 meses. A continuación se reportan 6 casos: Tabla No. 26 .

(84) Goldzieher-Winter. Sn. Antonio, Texas, E.U.A.: El fenómeno tromboembólico se ha venido asociando con el embarazo, por lo que se debe suponer que también se presentará por el uso de anovulatorios orales, pero se ha visto que, es más --- bien, después del parto, en el puerperio, en donde se ha encontrado mayor incidencia de dicho fenómeno ( Ullery/1959 ). Winter proporciona la Tabla No. 27 . en donde se anota la presencia del fenómeno tromboembólico por el uso de ENOVID.

E indica que según los datos encontrados, en cada año, el número de casos reportados es mucho menor de lo esperado.

T A B L A No. 26

CASO	EDAD	LESION NEUROLOGICA:	ESTUDIOS Y ANALISIS:	ANOVULA TORIO:	DO-- SIS:	HIST.DE TIEM PAC: PO:
1	29	Infarto hemisferio derecho.	Oclusión - tot. art. - derecha cerebral (centro).	ENO-VID.	5 mg.	Hiper-ten- sión. 2y me- dio años.
2	20	Infarto en hemisferio derecho.	Oclusión - parcial art. cerebral (centro).	NORI-NYL.	2 mg.	Ning. 4 meses.
3	38	Infarto re- gión talámica derecha.	No hubo.	ENO-VID y NOR-LESTRIN.	5 mg. 5 mg.	Hist. fam. de añ. anorm. in- vasc. terr.
4	39	Infarto en - lóbulo parie- tal derecho.	Norma- les.	ORTHO-NOVUM.	10 mg.	Hiper-ten- sión. 2 añ. 0 besa. Toleran- cia a - glucosa anormal.
5	28	Infarto en - hemisferio - derecho.	Nódulos marcados en art. - carótida interna.	ENO-VID.	5 mg.	Ningu- no. 6 me- ses
6	29	Infarto múl- tiple hemo- rrágico.	Nódulos art. ca- rótida y rami- ficacio- nes.	ORTHO-NOVUM	10 mg.	Histo- ria enfer- medad vascular. Un añ.

Datos proporcionados por Sherif-Peritz de la Clí- nica de Enfermedades vasculares de Esc. Med. Miami, Fla. EUA.

T A B L A No. 27.

TROMBOSIS VENOSA POR USO DE ENOVID.

1957---1963

<u>A Ñ O</u>	<u>E N O V I D</u> <u>Años/mujer</u>	<u>MORTANDAD POR</u> <u>ESTADISTICA:</u>	<u>MORTANDAD</u> <u>REPORTADA:</u>
1957	20 000	13	1
1958	29 000	19	0
1959	34 000	23	2
1960	54 000	36	2
1961	297 000	198	53
1962	793 000	527	263
1963	1482 000	986	118
<b>TOTAL:</b>		1 802	439

En Londres también se llevó a cabo un estudio de estadística y a continuación los resultados obtenidos:

T A B L A No. 28.

TRASTORNOS TROMBOEMBOLICOS ASOCIADOS AL USO DE ENOVID EN -  
INGLATERRA DURANTE 1959-62:

<u>AÑO</u>	<u>TOTAL PAC.</u> <u>EN METODO</u> <u>( Ciclos )</u>	<u>EXPERIENCIA EN</u> <u>Años/ Mujer</u> <u>(13 ciclos/año)</u>	<u>No. Casos</u> <u>ESPERADOS:</u>	<u>No. Casos</u> <u>REPORTA-</u> <u>DOS:</u>
1959	698281	46 552	102	27
a				
1962				

Y en la Tabla No. 29. se anotan los casos por Embolia pulmona fatal: 1961-1963:

+ = Basándose en la mortandad promedio de 9.66/millón de pacientes no embarazadas.

T A B L A    N o .    2 9 .

EMBOLIA PULMONAR FATAL 1961-1963 :

<u>A Ñ O</u>	<u>PACIENTES EN PELIGRO</u> ( 15-44 años )	<u>CASOS ESPERADOS<sup>+</sup>:</u>	<u>PACIENTES CON ENOVID:</u>
1961	500 000	4.8	4.0
1962	1 370 000	13.2	13.0
1963	2 280 000	22.0	17.0

(85) Loehry. Hosp. Sr. Thomas, Londres, Inglaterra: Estudió la embolia pulmonar en mujeres jóvenes, con interés especial desde el uso de los anovulatorios orales.

EXPERIMENTO: 94 pacientes en total, menores de 40 años, con trombosis vascular. 62 pacientes tenía historia previa - de otra enfermedad o factores que contribuyeron a la enfermedad. 32 pacientes no tenían motivo para que se les presentara la trombosis.

NOTA: A partir de 1961 se ha reportado mayor número de casos de trombosis, sobre todo en mujeres jóvenes.

Ninguna de las pacientes de este estudio tomó anovulatorios orales, lo que sugiere que el índice de problemas tromboembólicos se incrementará todavía más.

(86) Ecker-McKittrick-Failing. Clínica Med. St. Barbara, CA. col. con Syntex, Palo Alto, CA., E.U.A.: Reportan un caso de trombosis venosa hepática ( Síndrome de Budd-Chiari):

CASO: 23 años, sana, sin hijos. Inflamación del abdomen el 30 agosto/64. NOKINYL 2 mg/ tableta/ día/ 20 días consecutivos

a partir de entonces. 14 septiembre trastornos, suspensión - del Norinyl ( solamente tomó 14 tabletas ) . Hospitalizada - el 8 octubre/64. Análisis y estudios. Muerte. Autopsia: Trombosis severa en venas hepáticas. Un caso sumamente complicado con trastornos severos en el organismo de la paciente.

(87) Menses De León. Hosp. St. Annadal Maastricht, Amsterdam, Holanda: Reporta un caso de tromboembolia fatal en paciente joven por el uso de LYNDIOL.

CASO: 33 años. Lyndiol/ varios meses. Murió por tromboembolia pulmonar espontánea. Al ser hospitalizada, la paciente había presentado fatiga, disnea y ansiedad.

(88) Poller-Thompson. Hosp. Withington, Manchester, Inglaterra: Estudian la coagulación sanguínea y el uso de los anovulatorios orales.

EXPERIMENTO: Grupo de 97 pacientes con diferentes preparados. 11 pacientes con Anovlar, 24 con Conovid, 9 con Gynovlar, 8 con Lyndiol, 13 con Norlestrin, 3 con Orthonovin, 11 con Ovulén y 18 con Volidán. Hubo algunas pacientes que cambiaron de un preparado a otro. Este fue el Grupo I.

Las pruebas de laboratorio se practicaron a los 3,6,7 y 12 meses de uso/ 2 años de estudio continuo. Ninguna de las pacientes tenía historia previa de trombosis o embolia.

Grupo II: Pacientes embarazadas, 13 con embarazo normal/3 meses; 26 con embarazo normal/6 meses y 37 con embarazo normal/ últimos 3 meses.

Grupo III: 100 pacientes sanas, normales en estado de puerperio.

RESULTADOS: Los anovulatorios orales/ 3 meses de uso -- provocan un aumento significativo en los factores de la coa-

gulación ( VII ), así como en las pacientes con 3 meses de embarazo.

(89) Pincus-col. Massachusetts, E.U.A.: Estudian el uso de ENOVID y la presencia de várices, reportando datos en la siguiente tabla:

T A B L A No. <u>30</u> .		
<u>VARICES POR EL USO DE ENOVID.</u>		
<u>A Ñ O S DE USO:</u>	<u>No. PACIENTES:</u>	<u>% CON VARICES:</u>
1-2	108	24.1
3-4	320	23.1
5-9	380	22.9

NOTA: 96 pacientes descontinuaron la terapia.  
Ningún caso presentado aquí fue de tromboembolia.

(90) Banks-Rutherford-Coburn-Welsh. Conferencia Internacional sobre la Fertilidad Acapulco, México, 17 enero/66 en col. con Syntex, Lab, Invest. Palo Alto, CA., E.U.A.: Estudian la relación entre los factores de la coagulación y el uso de NORINYL- 2 mg.

EXPERIMENTO: 8 grupos de pacientes: 131 + 50 pacientes en total.

Grupo 1: Mujeres jóvenes con menstruación normal y sin problemas pélvicos presentes.

Grupo 2: Pacientes con embarazo normal.

Grupo 3: Pacientes en puerperio, menstruación normal y con contraceptivos vaginales.

Grupo 4: Pacientes en puerperio, menstruación normal y un contraceptivo oral: noretisterona 2 mg + 12 mg de mestranol. Administración del 5to.-24 avo. día del ciclo menstrual.

Grupo 5: Pacientes en puerperio, trastornos pélvicos pero

con función ovárica normal.

GRUPO 6: Pacientes menopáusicas sin trastornos pélvicos.

GRUPO 7: Grupo adicional de 25 mujeres con Norinyl/ 2 años.

GRUPO 8: Grupo adicional de 25 mujeres. No tomaron anovulatorios orales durante un año. Se les practicaron -- las pruebas de Protrombina y proconvertina--protrombina. Luego, administración de Norinyl 1 mg/ día/ 2 meses/ contraceptivo. Nuevamente análisis en factores de la coagulación.

RESULTADOS: El grupo adicional No. 7 no presentó incremento en los niveles de protrombina y proconvertina--protrombina. El grupo adicional No. 8 si presentó alteración cuando usando el anovulatorio.

Estos grupos adicionales fueron necesarios debido a que en -- el grupo No. 4, 4 de 8 pacientes presentaron una elevación -- del factor VII y del X. Se atribuye lo anterior a que la san-- gre de las pacientes usada para los análisis no era fresca.

No se encontró ningún trastorno tromboembólico durante el experimento. Algunas pacientes de los otros grupos presenta-- ron incremento de los factores VII y X.

(91) Fernando. Inglaterra: Reporta un caso de problema --- tromboembólico por el uso de OVULEN.

CASO: 22 años, casada. Ovulén/ 19 noviembre/ 64/ 3 meses. Febrero/65 debilidad y entumecimiento en mano derecha. Hos-- pitalizada el 17 mayo/65 con posible caso de trastorno reu-- mático cardíaco. La paciente no tenía historia previa, ni fa-- miliares con trombosis. Análisis y estudios con resultados dentro de límites normales. Diagnóstico: Accidente cerebro-- vascular. 26 mayo/65, suspensión del Ovulén. Tratamiento, el 25 julio/65 a su casa con terapia. 2 noviembre, recuperación buen estado de salud.



(92) Newland-Mintzer-Kennedy/Kendall. E.U.A.: Estudian las razones de las pacientes para discontinuar la terapia secuencial anovulatoria ( 0.08 mg de mestranol/ 14 días + 2 mg de noretisterona/0.08 mg mestranol/ 6 días ) después de su uso por más de un ciclo de terapia.

En su estudio con 529 pacientes durante 7729 ciclos en total solamente una paciente abandonó el método ( tromboflebitis).

(93) Johnson-Roses. Depto. Ginec. y Obstr. Esc. Med. y --- Odontología, Univ. Rochester, E.UA.: Estudian el uso de anovulatorios orales y presencia de tromboflebitis o tromboembolia durante los años de 1960-1964 en el Hospital Memorial de Nueva York.

EXPERIMENTO: 57 pacientes de 10-55 años de edad con --- problemas trombóticos. 3 de ellas usaron ENOVID y NORINYL.

RESULTADOS: Presentaron tromboflebitis: 14 pacientes debido al embarazo. Ver tabla No. 31. los datos que se proporcionan sobre de las pacientes.

18 presentaron tromboflebitis debido a que estaban tomando otros medicamentos para el tratamiento de enfermedad asociada ( leucemia, infarto al miocardio, bacteremia...).

9, por trastornos posteriores a alguna operación.

10, debido a factores no reportados.

3, por el uso de los anovulatorios orales.

9, presencia de tromboembolia dentro de los 14 días que le siguieron a la operación quirúrgica. También se presentó después de casos de parálisis temporal o rigidez del cuerpo por algún motivo severo.

En la tabla No. 32. se anotan los casos de tromboflebitis por el uso de anovulatorios orales: Norinyl y Enovid.

T A B L A No. 31 .

T R O M B O F L E B I T I S   E S P O N T A N E A

- CASO 1: 3 meses de embarazo y ningún parto anterior. 24 años. Después de abortar la paciente presentó episodio de tromboflebitis. La paciente viajó en automóvil/6 hrs seguidas y se le desarrolló tromboflebitis en pantorrilla izquierda.
- CASO 2: 49 años, ningún embarazo. A los 18 años extirpación del útero, total ( abdominal ). Posteriormente 3 operaciones más. Diagnóstico actual: Tromboflebitis en venas profundas de pierna izquierda.
- CASO 3: 38 años, 4 partos. Extirpación del útero a los 31 años. No evidencia de trauma por operación. Diagnóstico: tromboflebitis en pantorrilla izquierda ( profunda ).
- CASO 4: 41 años, 2 hijos. Hace 7 años, a los 14 días de pos parto, presencia de tromboflebitis. Diagnóstico: actual tromboflebitis en venas profundas con embolia pulmonar.
- CASO 5: 48 años, 3 hijos. Perforación del útero a los 25 años. No hay evidencias de trauma reciente. Diagnóstico actual: Tromboflebitis en pantorrilla izquierda ( profunda ).
- CASO 6: 44 años, un hijo. Hace 8 meses se le practicó extirpación de vesícula biliar. Diagnóstico actual: Tromboflebitis en pantorrilla izquierda.
- CASO 7: 25 años, sin hijos. Historia sumamente complicada y posteriormente desarrollo de trombosis severa.

TROMBOFLEBITIS POR EL USO DE ANOVULATORIOS

O R A L E S

CASO 1: 21 años, sin hijos. Norinyl/ 3 meses.

Tromboflebitis en vena axilar. Tratamiento con heparina y walfarian sódico ( Coumadin )/ 3 meses. Ligera inflamación durante los próximos 6 meses. Durante 3 años presentó este episodio de tromboflebitis.

CASO 2: 26 años, 3 hijos. Enovid.

Paciente obesa con historia previa de nódulo en p<sup>ie</sup>na izquierda. Diagnóstico actual: Tromboflebitis en vena popl<sup>i</sup>tea izquierda.

CASO 3: 26 años, 3 hijos. Noretinodrel + Mestranol / Anovulatorio/ 4 meses.

Accidente automovilístico. Hospitalización emergencia. Diagnóstico actual: Tromboflebitis profunda en pantorrilla derecha.

(94) Neistadt-Schwartz-Schwartz. Depto. Cirugía y Ginec. y Obstetricia. Centro Méd. Univ. Rochester, Nueva York, E.U.A.:

Estudian el uso de ENOVID y el flujo sanguíneo venoso.

ANTECEDENTES: Se han asociado al uso de los anovulatorios orales la presencia de trombosis venosa severa y embolia pulmonar. Virchow ( 1856 ) expuso que eran 3 los principales factores que predisponían a trombosis:

- 1.- Trastorno en la pared venosa.
- 2.- Aumento de la coagulabilidad sanguínea.
- 3.- Estancamiento de la sangre en los vasos capilares.

Y se ha atribuído a los anovulatorios orales que alteran los puntos 1 y 2.

EXPERIMENTO: 18 perras adultas. Administración intramuscular de 1.0 ml de noretinodrel 2.0 mg + mestranol 0.030 mg/ aceite de maíz/ día/ 6 semanas.

RESULTADOS: Alteración de la pared venosa y aumento de la coagulación sanguínea.

(95) Zañartu-Gajardo-col. Clínica Obstétrica, Fac. Med. - Univ. Chile; col. Serv. Nac. de la Salud V Zona Aérea Norte Hospitalaria, Chile: Estudian el Control de la Fertilidad -- Humana por medio de un anovulatorio oral de tipo combinado. Experiencia de 3 años a partir de 1963-1966 en 3300 pacientes ( 22900 ciclos de estudio ).

EXPERIMENTO: 21 tabletas de 1.0 mg de acetato de noretis terona + 0.5 mg de etinil estradiol ( además, 7 tabletas -- de placebo ). Administración cíclica.

Las pacientes tenían fertilidad comprobada y aparentemente sanas, de 20 a 40 años de edad. Se les dividió en 3 grupos: Económico, Social y Educativo.

1581 pacientes/ anovulatorios orales/ un año.

1674 pacientes/ anovulatorios orales/ 1-2 años.

45 pacientes/ " "/ más de 2 años.

Se observaron algunos efectos desagradables durante la -- medicación, entre ellos el fenómeno tromboembólico, que fue analizado en 294 pacientes.

RESULTADOS: Las pacientes que fueron analizadas y estudiadas por presencia de fenómeno tromboembólico/ 4 primeros meses de terapia: Hubo várices en extremidades inferiores. 22 pacientes presentaron sensación de pesadez, calambre, dolor y otros trastornos durante la terapia. Dolores de cabeza pero disturbios vasculares no se presentaron.

(96) Abraham. Brookline, Massachusetts y Eli Lilly & Co., E. U.A.: Realiza una evaluación clínica sobre el uso de los anovulatorios orales de terapia secuencial ( C/Quens ) y su relación sobre el fenómeno tromboembólico.

EXPERIMENTO: 359 pacientes en total con 3339 ciclos, se les administró C/Quens. Pruebas de Laboratorio efectuadas a los 3, 6 y 9 meses de terapia secuencial.

RESULTADOS: No hubo anomalías significativas en las pruebas hematológicas. Elevación de la unión del iodo proteico ( P.B.I. ), que al suspenderse la terapia, volvió a las cifras normales. Se supone que ocurrió dicho incremento debido al estrógeno presente. Además, presencia de 5 embarazos durante la terapia secuencial 3 de ellos debido al mal uso de la medicación.

(97) Greenblatt-Williamson. Colegio Med. Univ. Carolina del Sur, Charleston, E.U.A.: Estudian el uso de los anovulatorios orales de tipo secuencial y su relación con la presencia de trombosis. Algunos estudios llevados a cabo por otros investigadores demuestran una pequeña alteración de los factores de la coagulación, los mismos factores que se alteran durante el embarazo. Según datos estadísticos al respecto se tiene: 1.55/ 1000 mujeres presentan tromboflebitis.

0.43/ 1000 mujeres presentan embolia pulmonar.

Y la incidencia de enfermedad tromboembólica en mujeres no embarazadas en edad reproductora es aproximadamente de:

2.3/ 1000 mujeres/año.

En Carolina del Sur, por cada 1400 partos, una paciente muere. La relación, por consiguiente, con flebitis es muy pequeña. Y las muertes por el uso de noretinodrel-mestranol terapia combinada es de: 8.4/ millón de mujeres que los usan.

SWYER: Indica que, los investigadores tienen diferentes opiniones sobre los cambios en los factores de la coagula---

ción, así como en lo relacionado a la adhesividad plaqueta--  
ria circulante y las condiciones de la pared venosa en trom-  
boflebitis. Los datos obtenidos sobre la coagulación sangui-  
nea difieren según se trate de anovulatorios orales de tipo  
combinado o secuencial.

GREENBLATT-col.: Llevaron a cabo un estudio sobre la coagula-  
ción sanguínea y el uso de anovulatorios orales de tipo se--  
cuencial en 12 pacientes ( 233 ciclos en total ) con un pro-  
medio de 17 ciclos/ paciente.

RESULTADOS: El tiempo de coagulación capilar y el tiem-  
po de sangrado no indicaron un estado de " hipercoagulabili-  
dad ". No fueron encontrados los estrógenos como causantes -  
de las tendencias trombóticas y se han venido usando para el  
tratamiento de algunos trastornos vasculares. Los progestóge-  
nos probablemente presenten alguna relación con la presencia  
de trastornos trombóticos debido a que se relacionan con el  
estado de pseudoembarazo.

En un segundo estudio, dichos investigadores usaron apro-  
ximadamente a 2000 pacientes para observar el fenómeno trom-  
boembólico.

RESULTADOS DEL SEGUNDO ESTUDIO: 3 pacientes presentaron  
trastornos trombóticos debido a que habían usado/ 3 años/ano-  
vulatorios orales tipo secuencial. Una de las pacientes usó  
estrógenos/ 2 ciclos y se le presentó trombosis arterial ce-  
rebral. La paciente tenía historia previa de trastorno en ar-  
teria carótida y estado de hipertensión vascular. Otra pa-  
ciente tenía historia previa de tromboflebitis en un área --  
pequeña de venas superficiales de la pierna.

La experiencia de dichos investigadores indica que el -  
uso de C-Quens o de Oracón, que fueron los ensayados por --  
ellos, si presentan una pequeña relación con la presencia de

algunos trastornos trombóticos, siendo ésta de 0.052/1000 pacientes / año.

Y el Dr. SCHATZ: Sumariza lo siguiente: " Todavía no se cuenta con datos estadísticos que indiquen una relación verdadera entre el uso de los anovulatorios orales y la trombosis intravascular. Los estudios clínicos indican que un cierto número de pacientes pueden ser susceptibles, aunque son raras, a presentar la trombosis. Y aquéllas pacientes con historial indicando el no uso del medicamento y que sin embargo los usan, corren un riesgo mayor al fenómeno tromboembólico que aquéllas mujeres que carecen de historial y que usan los anovulatorios orales ".

(98) Goldzieher- Rice-Wray: Estudian el fenómeno tromboembólico ya que en un tiempo muy corto se han venido reportando casos de accidentes cerebrovasculares y trombosis por el uso de anovulatorios orales, tanto en los E.U.A. como en Inglaterra y en otros lugares que se usan. Antes del uso de los anovulatorios orales se veía que los trastornos trombóticos se presentaban en un número elevado de mujeres en puerperio, más que durante el embarazo.

BURKET: Encontró una incidencia de trombosis en 3420 /millón/ puerperio y de 180/ millón/ embarazo.

SMITH-col.: Piensan que la muerte por embolia pulmonar es ahora más común que hace algunos años y que se debe a que un gran número de mujeres están usando anovulatorios orales.

MORELL-col.: Parece ser que la incidencia de trombosis en mujer joven se ha presentado con mayor frecuencia en los últimos tiempos.

En la Tabla No. 33 . se anotan datos estadísticos sobre la presencia de trombosis por el uso de ENOVIL ( 1963 ):

T A B L A No. 33 .

EMBOLIA PULMONAR ( MUERTES ) EN 1963 , E.U.A.

<u>EDAD DE PACIENTE</u>	<u>MORTANDAD ESPERADA EN POBLACION GRAL.</u>	<u>POBLACION CON ENOVID</u>	<u>MORTANDAD POR USO DE ENOVID</u>
15-19	2.2	149 900	0.0
20-24	6.9	736 200	8.2
25-29	9.5	625 200	4.8
30-34	12.8	406 200	9.8
35-39	14.6	245 000	8.2
40-44	18.3	100 100	20.0

En la Tabla No. 34 . se reportan los datos de estudios efectuados en Inglaterra y la presencia de trombosis - por el uso de Noretinodrel-mestranol en terapia combinada en los años de 1959-1962:

DESORDENES TROMBOEMBOLICOS REPORTADOS EN ASOCIACION AL USO DE NORETINODREL - MESTRANOL EN INGLATERRA: 1959----1962.

<u>A Ñ O</u>	<u>POBLACION EXPUESTA AL RIESGO. Expresada en ciclos totales de experiencia:</u>	<u>MUJERES/AÑO DE EXPERIENCIA ( 13 ciclos/año ):</u>	<u>NUMERO DE CASOS ESPERADOS:</u>	<u>No. DE CASOS REP.</u>
1959 a 1962	698 281	46 552	102	27

Los efectos de estrógeno-progestógeno en la coagulación - sanguínea han hecho que se lleven a cabo muy diversos estu--



dios entre ellos: Mujeres normales vs. mujeres embarazadas. Y entre los resultados se encuentra aumento en la concentración de los factores VII, X, VIII, IX, fibrinógeno y plaquetas. Y no se cuenta con datos precisos sobre protrombina y componentes fibrinolíticos.

En resumen diversos investigadores opinan:

EGLEBERG/OWREN: Disminución del tiempo de cefalina plasmática y aumento del factor VII y VIII.

TURKSOY-col.: Encontraron que los estrógenos-progestógenos , aumentaban las profibrinolisinias, antifibrinolisinias y el fibrinógeno.

BREHM: Encontró que un tratamiento con linestrenol-estrógeno disminuía la tolerancia a la heparina y aumentaba el tiempo de protrombina de Quick y de Proconvertina, así como la reducción de la Antitrombina III.

SOBRERO-col.: Estudiando a noretisterona-mestranol, 10 y 2.0 mg, respectivamente, encontraron que no hubo cambio en:

- a.- Tiempo de coagulación sanguínea.
- b.- Tromboplastina parcial.
- c.- Fibrinógeno.
- d.- Inhibidor de plasmina.

De lo anterior queda claro que existen muchas variaciones en los resultados aportados por los investigadores.

SISE-col.: Sugieren que la trombosis intravascular se puede asociar con cambios en los factores de la coagulación sanguínea pues facilitan la formación de trombos y que por consiguiente, niveles elevados provocan un estado de hipercoagulabilidad.

SUMARIO: No hay evidencias de una relación entre trombosis - por el uso de los anovulatorios orales secuenciales o tipo -

combinado.

(99) Drill: TROMBOFLEBITIS: Es conocido que la tromboflebitis se puede presentar después de una operación, después del parto y por la asociación con algunas enfermedades. Obesidad y trauma son causas para la presencia de tromboembolia, tanto en mujeres como en hombres. La tromboflebitis se ha venido estudiando desde hace tiempo y no como una mera relación por el uso de los anovulatorios orales.

Incidencia de tromboflebitis en la mujer no embarazada en período de postparto:

RAMSAY: Estudios llevados a cabo en el Hospital Saskatchewan en donde el 98% de la población formaba parte del estudio.

BURKET: Llevó a cabo sus estudios en 12 hospitales de Cincinnati. Solamente participaron mujeres.

Los resultados de los estudios de ambos investigadores se encuentran anotados en la Tabla No. 35.

<u>T A B L A    N o .    <u>35</u> .</u>				
<u>INCIDENCIA NATURAL DE TROMBOFLEBITIS EN LA MUJER</u>				
<u>EMBARAZADA O EN PERIODO DE PUERPERIO        :</u>				
<u>DATOS REPORTADOS POR</u>	<u>A Ñ O</u>	<u>EDAD</u> <u>PAC</u> <u>GRUPO</u>	<u>CASOS/ 1000</u> <u>MUJ./AÑO</u>	<u>CASOS/Mi</u> <u>llón/Po-</u> <u>BIAC/AÑO</u>
Hospital Saskatchewan	1957	20-24	0.99	990
	1960	20-24	0.84	840
	1961	20-24	0.95	994
Hospitales de Cincinnati	1959	20-24	1.08	1084.

Y a los datos anteriores se agregan los siguientes:

SEGURO DE PLANEACION				
LE LA SALUD, NUEVA YORK, E.U.A.	-	15-44	1.97	1970
FUNDACION KAISER PARA LA PLANEACION DE LA SALUD, E.U.A.				
	-	15-44	0.71	710

NOTA: Entre 1957-1961 existe muy poca variación en los resultados presentados.

En la Tabla No. 36 . se anotan los casos de tromboflebitis basándose en las visitas particulares de las pacientes:

<u>T A B L A No. 36 .</u>				
<u>INCIDENCIA DE TROMBOFLEBITIS EN LA MUJER NO-EMBARAZADA EN PUERPERIO. CASOS PARTICULARES.</u>				
DATOS REPORTADOS POR:	AÑO	EDAD	CASOS/1000 MUJ/AÑO <sup>+</sup> :	CASOS/MILLON MUJERES/AÑO:
Enfermedades gland-Wales:	1955-6	15-44	2.4	2440
	1958	15-45	2.2	2189
	1959	15-45	2.2	2384
	1960	15-45	2.5	2550
	1961	15-45	2.9	2937
	1962	15-45	1.2	1219

En la Tabla No. 37 . se anotan los resultados obtenidos sobre la incidencia de tromboflebitis y tromboembolia en las pacientes de período de puerperio:

T A B L A No. 37.

INCIDENCIA DE TROMBOEMBOLIA Y TROMBOFLEBITIS EN  
PACIENTES EN ESTADO DE PUERPERIO :

E S T U D I O S E U R O P E O S

AÑO	AUTOR	NUMERO DE	NUMERO DE CASOS	CASOS/1000
		EMBARAZOS:	TROMBOFLEBITIS:	PARTOS:
1924	Holzmann	34 041	211	6.2
1931	Nettelbad	51 059	434	8.5
1934	Braun	179072	2411	13.0
1939	Mikuliz	20674	183	8.9
1941	Hellsten	16 482	355	21.5
1942	Nurnberger	36 180	462	12.8
1946	Zilliacus	96 672	387	4.0
1953	Koning	3 586	58	16.1
1954	Maurizio	-----	---	4.8
1958	Stamm	39 353	428	11.0
1960	Hulesmaa	39 493	456	11.5
<u>TOTAL:</u>		516 612	5385	PROM. 101

E S T U D I O S E N E S T A D O S U N I D O S

1954	Ullery	50 332	172	3.4
1956	Burns	8 012	51	6.4
1959	Salomons	127 728	348	2.7
1963	Burket	23 204	100	4.3
1963	Burket	25 110	64	2.6
<u>TOTAL:</u>		234 386	735	FROM. 3.1

En la siguiente tabla No. 38 . se anotan los resultados sobre incidencia de tromboflebitis en pacientes embarazadas, últimos 3 meses:

T A B L A No. 33.

TROMBOFLEBITIS EN MUJERES EMBARAZADAS

ULTIMOS 3 MESES: ESTUDIOS EUROPEOS.

A Ñ O	AUTOR	No. EMB.	No. CASOS CON TROMBOFLEBI.	CASOS/1000 EMBARAZOS
1924	Holzmann	34 041	10	0.29
1936	Wetman	-- ---	--	1.00
1944	Browne	12 000	3	0.25
1951	Hallum-Newham	13 144	5	0.37
1960	Hiilesmaa	39 493	52	1.30
	<b>TOTAL :</b>	98 688	70	0.71

ESTUDIOS EN ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA:

1945	Stander	41 000	3	0.07
1954	Ullery	50 332	9	0.18
1956	Burns	8 012	10	1.30
1957	Parker-col.	9 155	5	0.55
1959	Queenneville	47 727	63	1.32
1963	Burket	23 204	6	0.26
1964	Villasanta	43 790	12	0.27
	<b>SEMITOTAL:</b>	223 220	108	PROMEDIO: 0.48
	<b>TOTAL:</b>	321 898	178	PROMEDIO: 0.55

**NOTA:** En los valores anteriores se observa que tanto en Europa como en E.U.A., se han obtenido resultados similares.

En la tabla No. 39. se anotan los resultados de los estudios realizados sobre la tromboflebitis y el uso de los anovulatorios orales por diversos investigadores:

T A B L A No. 39 .

TROMBOFILIBITIS POR EL USO DE DIFERENTES

ANOVULATORIOS ORALES :

A U T O R	PRODUCTO	NO. PAC.	No. DE CICLOS	AÑOS MUJE. USO:	CASOS TROM. ESPER.	CASOS REP.	CASOS/ 1000 MUJ/AÑO
Satterthwaite y Gamble.	ENOVID	838	15 150	1165	2	0	0
Kirchoff- Haller	ANOVLAR	2433	14 083	1083	2	4	3.7
E. Tyler:	ORTHO-NO VUM, ENO- VID, PRO- VEST, C-- QUENS, y OVULEN	5000	100 000	7700	15	0	0.0
Franf-Tietze:	ENOVID	14157	160 000	12307	25	7	0.57
Guttmacher-- Perkin:	ENOVID	11711	349488	29124	58	17	0.58
Rice-Wray:	ORTHONO- VUM, ENO- VID, ANO- VLAR, y LYNDIOL.	2407	21 350	1642	3	0	0.0

En la Tabla No. 40 . se anotan los estudios y sus re-  
sultados sobre Venas varicosas ( várices ) por el uso del  
enovid:

T A B L A    N o .    40 .

VENAS VARICOSAS POR EL USO DE ENOVID.

Datos de Celso Ramón García, E.U.A.:

D O S I S:	NO. DE PACIENTES:	% DE PAC. CON VARICES:
Ninguna (control):	63	49.2
2.5 mg	58	29.5
5.0 mg	106	28.3
<u>AÑOS DE USO</u>		
0-2	23	26.1
2-4	79	31.7
4-6	62	25.8
CONTROL	63	49.2

NOTA: La presencia de várices no predisponen a la mujer a la incidencia de tromboflebitis.

- - - - -

EMBOLIA PULMONAR: A la tromboflebitis le sigue la embolia pulmonar e infarto. En pacientes de postparto, Robertson Bauer indican que al 1.6% se les desarrolla tromboflebitis. Y del 1.6 % con trombosis pueden desarrollar embolia pulmonar, de donde, pueden ocurrir del 0.26 al 0.27% muertes por embolia pulmonar después de una intervención quirúrgica. De mujeres en puerperio con trombosis, aproximadamente el 3-4% -- pueden presentar embolia pulmonar fatal. En la Tabla No. 39. no se reportó ningún caso de embolia pulmonar, sin embargo, la presencia de tromboflebitis en algunas pacientes, las pueden conducir hasta la muerte por embolia pulmonar. Y de acuerdo con Winter ( estudios sobre el uso de anovulatorios orales 1961-1963 ), indica que no existe un aumento en la

embolia pulmonar fatal por el uso de Enovid.

- - - - -

**TROMBOSIS CORONARIA:** Puede ocurrirle a la mujer en edad reproductora y además, se han reportado casos aislados por el uso de anovulatorios orales. De 1957-1965, solamente se han reportados 2 casos. Drill indica que no hay relación entre la presencia de este fenómeno y el uso de anovulatorios orales. Oliver: " Durante los últimos 12 años, se ha dedicado al estudio de la trombosis coronaria en 144 mujeres de edad entre 15-44 años ( sin uso de anovulatorios orales ) y 60 de ellas presentaron infarto agudo al miocardio. Dos pacientes usaron anovulatorios orales y también presentaron dicho trastorno, aunque no tan severo, y aún continúan usándolos.

- - - - -

**ACCIDENTES CEREBROVASCULARES:** Se ha sugerido que éste fenómeno también se encuentra relacionado al uso de los anovulatorios orales, basándose en el desarrollo de tromboflebitis. Entre 1962-1965 en Inglaterra, se han reportado 8 casos por el uso de Enovid, Ovulén, Orthonovum o Anovlar y en EUA, Walsh-col. reportaron 17 casos. De los 25 casos, 4 fueron fatales. Shafey-Scheinberg reportaron 6 casos de accidentes cerebrovasculares por oclusión en mujeres que usaban Enovid, Orthonovum, Norlestrin o Norinyl ( 3 de ellas fueron reportadas por Walsh ). Illis-col., llevaron a cabo un estudio sobre el uso de anovulatorios orales y presencia de accidentes cerebrovasculares en Inglaterra: Entre 1955-1965 fueron 315 casos de oclusión cerebral, de los cuales, 39 eran mujeres de 18-45 años de edad; 2 casos fueron antes del uso de anovulatorios orales, en 1961 y 18 posterior a su introducción. Cuatro casos fueron por el uso de anovulatorios orales,



un caso se reportó en 1962, 2 en /63 y uno en /65. Por estadística se espera una mortandad de 1.4/100 000 mujeres/año en población blanca de 15-24 años de edad. En mujeres de 25-34 años se espera un 3.4 y de 35-44 años un 10.1. Se nota el aumento de incidencia según sea más la edad de la mujer. En la población negra se espera: De 15-24 años un 3.2; de 25-34 años 16.2 y de 35-44 años, 54.2. Al igual que en la población blanca se espera una incidencia mayor a medida que es más avanzada la edad de la paciente.

---

**TIEMPO DE COAGULACION Y SANGRADO:** El uso de los anovulatorios orales no los afectan, según los estudios realizados con Enovid, Orthonovum, Provest, Oracón o Anovlar.

**PLAQUETAS:** La administración de Enovid no afecta la cuenta plaquetaria. Se ha reportado que la adhesividad se encuentra aumentada por el uso de Enovid y Anovlar en presencia del factor encefalogénico.

**FACTORES DE LA COAGULACION:** En la actualidad se han identificado a nuevos factores que toman parte en el mecanismo de la coagulación sanguínea, es difícil interpretar estos hechos en términos de fenómeno tromboembólico y en la actualidad no se cuenta con las pruebas de laboratorio suficientes para determinar un estado de " hipercoagulabilidad " en pacientes con tromboflebitis. Quick-Owren-col.: Han estudiado a fondo el problema. Algunos investigadores han reportado que los factores, VII, VIII, X y Fibrinógeno, se aumentan durante el embarazo y algunos de ellos, incorrectamente, asocian estos cambios con un aumento en presencia de tromboflebitis durante el embarazo. Por los datos de las tablas, se observó que es du--

rante el puerperio en donde se presenta la tromboflebitis con mayor frecuencia. Los anovulatorios orales pueden producir un estado similar con relación a los factores de la coagulación, pero esto está todavía en estudio bajo diferentes técnicas de laboratorio y se ha reportado que el Factor I ( Fibrinógeno ) se aumenta durante el uso de Enovid. Otros investigadores encontraron iguales efectos pero otro grupo encontró que no hay alteración por el uso de Provest, Oracón, Norlestrín o Enovid.

FACTOR II: Protrombina. Algunos investigadores han reportado que el Enovid, Provest y Oracón no alteran dicho factor y por el uso de Orthonovum solamente en una pequeña cantidad. En uno de los estudios, el Enovid disminuyó dicho factor y en otro reporte se encontró que lo aumentaban. El Norlestrin lo altera ligeramente según los resultados.

FACTOR V: Acelerador de Globulina; proacelerina. No se encuentra afectado por el uso de Enovid, Provest, Oracón o Norlestrín.

FACTOR VII: La mayoría de los investigadores estan de acuerdo en que el uso de Enovid, Norlestrín y Orthonovum, aumenta la concentración.

FACTOR VII- COMPLEJO: Factor VII + X. Se ha reportado que el uso de Enovid, Provest u Oracón no afectan dicho complejo. En un estudio se reportó que el Enovid causó una disminución de dicho complejo.

FACTOR VIII: Cofactor I Plaquetario, Factor A Antihemofílico. En los primeros estudios se reportó que el Enovid aumentaba dicho factor pero en estudios posteriores no se ha confirmado. Así como tampoco para Ovulén, Provest y algunos otros compuestos. Y por el uso de Oracón se ha reportado un ligero aumento.

FACTOR IX: Componentes tromboplastínicos del plasma.

Factor Christmas, Cofactor II. No se encuentra afectado por el uso de Enovid, Provest u Oracón.

FACTOR X: Factor Stuart. En algunos estudios no se encuentra incrementado por el uso de Enovid y Orthonovum.

FACTOR XI: Factor C, A.H.C., PTA. No se encuentra afectado por el uso de Enovid.

SISTEMA FIBRINOLITICO: a.- La actividad de fibrinolisinas es aumentada por el uso de Enovid pero el sistema total de proteína-fibrinolisin<sup>as</sup> no esta alterado por el uso de Enovid o Provest. Y el Orthonovum no altera la actividad de plasminas séricas. b.- Actividad de Anti-fibrinolisinas: No esta afectada por el uso de Enovid, Provest u Oracón. c.- Profibrinolisinas: Se ha observado que se aumentan por el uso de Enovid, Provest u Oracón. d.- Trombinas: El tiempo de trombina no es afectado por el uso de Enovid, Provest u Oracón. e.- Tiempo de tromboplastina : Tiempo de Cefalina. El tiempo parcial de tromboplastina no se encuentra alterado -- por el uso de Orthonovum, Oracón, Enovid y otros. En uno de los estudios se acortó el tiempo de tromboplastina por el uso de Enovid. f.- Prueba de formación de Tromboplastina: No se encuentra afectado por el uso de Enovid y otros. El Norlestrin lo disminuyó, según reporte de un estudio al respecto.

1 9 6 7:

(100) Ask-Upmark. Escandinavia: Estudia el uso de los anovulatorios orales, la migraña y tromboflebitis asociadas al uso de estos.

Antecedentes: El autor indica que por el uso de Anovlar

se han reportado casos de tromboembolia, pero que este fenómeno no se presenta en la mujer sana. Además, se ha indicado que se debe de suspender el uso de estos cuando se va a practicar alguna intervención quirúrgica, por lo menos, esperar - de 3-5 meses después de la operación para volver a usarlos. La complicación de tromboembolia no la admite el autor como un efecto " común " por el uso de los diferentes anovulato --- rios orales.

CASO: 46 años, 4 hijos de parto natural ( 1946-1948-1949 y 1951 ). Un aborto en /54. Después del segundo embarazo presencia de tromboflebitis en pierna y migraña. Uso de Anovlar /65/ tratamiento de menorragia severa/ 21 días/ 3 meses. Nue vamente presencia de tromboflebitis durante el uso de los ano vulatorios y no cuando los suspendía ( días libres de la te rapia ). La migraña fue insoportable. Suspensión de Anovlar . Tromboflebitis desapareció por completo. Migraña, actualmente se presenta del 2do-5to. día del flujo menstrual.

(101) Nilsson-Kullander: Lab. de Coagulación y Depto. Gin. y Obstr. Hosp. Gral. Malmö, Univ. Malmö, Suecia: Realizan in vestigaciones sobre la coagulación sanguínea y otros estu--- dios fibrinolíticos durante el uso de anovulatorios orales , debido que a través de 1961-1966 se han obtenido resultados contradictorios al respecto, ya que muchos autores afirman - que se produce un estado de " hipercoagulabilidad " durante el uso de éstos.

EXPERIMENTO: 27 pacientes en diferentes etapas de emba- razo. 32 pacientes/ anovulatorios orales, formaban los grupos I y 2 respectivamente.

Grupo 3: 4 pacientes/ Enovid 10 mg, 4 tabletas/ día/ 21 días/ 2-6 meses para tratamiento de endometriosis.

Grupo 4: 25 pacientes, normales, sanas en puerperio. Anovlar.

12 de ellas, 2 meses; 8/ un año y 5/ 2 años. No se les tomaron muestras de sangre antes de la terapia.

Grupo 5: Grupo Control: 15 pacientes, no embarazadas en puerperio sin anovulatorios orales. Una de ellas había usado Anovlar antes del embarazo. A 13 de las pacientes con Anovlar -- se les determinó la actividad fibrinolítica inducida por estasis venosa, antes y después del uso de Anovlar/ 2 meses.

RESULTADOS: El grupo 3 aumentó la adhesividad plaquetaria, Factor VIII y el Complejo en un % parecido al que se observó durante el segundo trimestre de embarazo. El Factor -- IX no se alteró. No se encontró descenso en la actividad fibrinolítica ( los inhibidores del Sistema Fibrinolítico disminuyó de 20 a 40% ). El grupo 4 presentó un ligero aumento en coagulación de 10 pacientes. En 10 pacientes no hubo cambio en el complejo. En una paciente se presentó aumento del Factor V. En el grupo Control se encontraron algunos factores de la coagulación incrementados.

(102) Hilden-Amris-Starup.: Depto. de Química Clínica y -- Coagulación, Univ. Copenhaguen y Depto. Ginec. y Obstr. Hosp. Fredekberg, Copenhaguen, Dinamarca. Estudian la función plaquetaria, vascular, sistema fibrinolítico y mecanismo de coagulación en pacientes que usan DELPREGNIN.

EXPERIMENTO: 30 pacientes en total de edad promedio:24. Grupo 1: 10 pacientes normales. Delpregnin cíclicamente/15 a 17 meses.

Grupo 2: 10 pacientes, embarazadas entre el 5to-7mo. mes.

Grupo 3: 10 pacientes, casadas, normales, sin hijos. Sirvieron como GRUPO CONTROL.

Ninguna de las pacientes del experimento presentó desórdenes menstruales o tromboembólicos previos.

Realización de las diferentes pruebas de laboratorio.

RESULTADOS: Los estudios llevados a cabo sobre plaquetas no presentó ninguna alteración en ninguno de los 3 grupos. Las pruebas de la coagulación se encontraron aumentadas en los grupos I y 2. El grupo 3, Control, no presentó alteración. Hubo un aumento en la formación de tromboplastinas en los grupos I y 2.

Concentración de plasminógeno se encontró incrementada en el grupo I.

NOTA DEL AUTOR: Hasta la fecha no es posible determinar que existe un aumento al riesgo de complicaciones tromboembólicas por el uso de anovulatorios orales, tomando como base los resultados de los estudios de laboratorio practicados.

(103) Zárate-Greenblatt. México, D.F. Generalmente se presenta trombosis por el uso de anovulatorios orales en la mujer con historia previa de enfermedad vascular, várices y otras condiciones que pueden predisponer al desarrollo de tromboflebitis o embolia pulmonar. También hay contraindicaciones en el uso de éstos, tales como accidentes cerebrovasculares y síntomas neurológicos. Aunque se han informado alteraciones en algunos factores de la coagulación, no hay evidencia que los anovulatorios orales sean capaces de iniciar un trastorno hemorrágico o trombosis intravascular.

(104) Brackman-Albrechtsen-Astrup. Inst. Med. Invest. James F. Mitchell, Washington. Univ. Aarhus, Aarhus, Din.: Los autores efectúan un estudio sobre el uso de Orthonovum y su relación con la coagulación sanguínea y el sistema fibrinolítico del plasma en mujeres y hombres. También se realizaron pruebas usando únicamente estrógenos o progestógenos. Las mujeres normales se compararon con el grupo de hombres normales o con grupo de mujeres en puerperio.

EXPERIMENTO: Grupo A: 10 hombres adultos, normales. Se les realizaron estudios 2 o 3 veces/ 2 semanas.

Grupo B: 7 mujeres en puerperio, normales de 49-69 años de edad. Estudios 3 veces/ 2 semanas.

Grupo C: 29 mujeres de 29-47 años de edad. Orthonovum 2 mg/ día/ 20 días.

Grupo D: 4 mujeres de 26-38 años. Se les administró solamente el estrógeno ( 0.1 mg de mestranol ) de 1-3 ciclos.

Grupo E: 7 mujeres de 20-31 años. Administración del progestógeno aislado ( noretisterona 2 mg ) / 2 ciclos.

Se recolectaron muestras de sangre de 5 mujeres normales a intervalos regulares para que sirvieran como control y para el estudio se recolectaron 55 muestras de sangre en total.

RESULTADOS: Grupo Control: Solamente en cuatro casos se encontraron cifras alteradas, fuera de lo normal.

Los progestógenos y estrógenos aislados presentaron efectos muy pequeños, mientras que cuando se usó la combinación, se produjeron alteraciones en 14 casos del estudio. Siendo significativas solamente cuando el tratamiento se continuó durante algunas semanas. Después de la suspensión, la normalización de algunos factores fue tardía y la coagulación se encontraba ligeramente aumentada. La actividad fibrinolítica aumentó y el nivel de plasminógeno disminuyó. En contraste con los cambios de la coagulación, el Sistema Fibrinolítico durante el tratamiento hormonal no reprodujo las alteraciones observadas durante el embarazo.

(105) Crossman-Hayes. Canoga Park, CA. y Chicago, EUA.: Reportan el siguiente caso:

CASO: 34 años, mujer. Enovid-E a partir de diciembre/65. Muere el 2 de marzo/66. Autopsia: Embolia pulmonar múltiple

y trombosis en venailíaca izquierda. No historia previa de flebotrombosis. Había tenido pulmonía 10 años antes y a partir de entonces había presentado fuertes catarros.

Los autores sugieren que este hecho se atribuye al uso de los anovulatorios orales, pero hasta la fecha no se sabe con exactitud la incidencia de muertes por embolia pulmonar en mujeres que los usan. Se sugiere que sea aproximadamente del 2-3 /1000/año. Pero hay que tomar en cuenta que muchas mujeres con trastornos trombóticos usan los anovulatorios orales en lugar de evitarlos.

(106) Matz. Cambridge, Massachusetts: Indica que es importante continuar con los estudios sobre la presencia de eritema nodoso y su relación con el uso de los anovulatorios orales, ya que desde 1964 se ha venido reportando.

(107) Beller-Porges. Depto. Ginec. Obstr. Esc. Med. Univ. Nueva York, EUA: Estudian la coagulación sanguínea y la enzima fibrinolítica durante el uso de anovulatorios cíclicamente y terapia continua, en 10 pacientes voluntarias/ 3 ciclos.

EXPERIMENTO: Uso de 2 anovulatorios y un placebo. Estudio de doble ciego. Pacientes de 20-35 años de edad. Provest y Enovid 10 mg.

RESULTADOS: No se encontraron cambios significativos en los factores de la coagulación entre los diferentes estudios realizados. Las que usaron anovulatorios en grandes dosis, presentaron aumento del Factor VII, del fibrinógeno y del plasminógeno. Se cree que ésto se deba a la presencia hormonal en la sangre.

(108) Nadashi. Canadá: Expone algunos puntos vista sobre el uso de anovulatorios orales durante 10 años en Canadá y



la presencia de trombosis y cita algunas referencias de casos de trombosis. Llegando a la conclusión de que, en la actualidad se cuentan mayor número de casos de trombosis que en años pasados.

(109) Bradford. British Forces P.O., 53, Inglaterra: Estudia la incidencia de trombosis por el uso de anovulatorios orales y reporta el siguiente caso:

CASO: 23 años, casada. Hospitalizada el 27 diciembre/66. Hacía 6 meses que tomaba OVULEN/ contraconceptivo. Había tenido dolores de cabeza ocasionalmente/ 2 semanas antes de su admisión. El día de su hospitalización quedó repentinamente paralizada del lado derecho del cuerpo y cara. No hubo fiebre. Análisis resultaron normales, pero a las 24 hrs. de su admisión, murió repentinamente. Autopsia: Infarto cerebral en hemisferio izquierdo; arteria cerebral se encontraba completamente obstruída por un trombo de 1.0 cm. No se encontraron otras anormalidades, por lo que se le atribuye su muerte al uso de los anovulatorios orales.

(110) Bickerstaff-Holmes. Centro Neurología y Neurocirugía de Smethwick, Birmingham, Inglaterra: Estudian la insuficiencia arterial cerebral por el uso de anovulatorios orales en mujeres menores de 45 años de edad. Antes del uso de anovulatorios orales, las mujeres no mostraban tantas anormalidades vasculares, enfermedades renales o cardíacas o hipertensión, como después del uso de los anovulatorios orales. A continuación reportan varios casos:

CASO 1: 34 años. Anovulatorios orales/ 4 meses. Repentinamente parálisis en el lado izquierdo de cara y brazo, Síndrome de Horner. Tratamiento y recuperación parcial. Suspensión del anovulatorio oral, pero la paciente siguió usándo-

los. A los 6 meses después, afasia y parálisis brazo derecho, tratamiento, recuperándose en una semana pero con algunos -- trastornos. Arteriología reveló algunas anomalías en la parte cerebral media con algo de oclusión. Las paredes venosas aparecieron normales.

CASO 2: 33 años. Anovulatorios orales/ disturbios menstruales. 3 semanas antes de ser hospitalizada presentó debilidad en brazo derecho y pierna/ 2 hrs. Recuperación. 7 días después, parálisis y afasia lado derecho cuerpo y cara que -- gradualmente desapareció bajo tratamiento. Arteriografía demostró anomalía en carótida pero sin complicación severa. Todavía se encuentra bajo tratamiento de recuperación.

CASO 3: 23 años. Anovulatorios orales/ 9 meses. Repentinamente presentó parálisis, hemiplegia derecha y pérdida de -- sensación del lado derecho de cara, brazo derecho y lado derecho de lengua. No hubo dolor de cabeza. Tratamiento y recuperación lenta.

CASO 4: 24 años. Anovulatorios orales/ un año. Repentinamente pérdida de sensación del lado derecho de cara y brazo/ 48 hrs. Sin dolor de cabeza. Recuperación. Descontinuación -- de los anovulatorios orales y ahora se encuentra bien.

CASO 5: 26 años. Anovulatorios orales/ 6 meses. Nunca se había sentido mal hasta el día en que se presentaron nódulos en cuello y trastornos visuales ( doble visión ) con parálisis de algunos nervios craneales y 4 hrs. después, hemiplegia y tetraplegia y después, inmediatamente un estado de coma. Estudios resultaron normales. Arteriograma: Insuficiencia vertebral y oclusión. Murió un mes después. Autopsia: Trombosis en vena arterial derecha e infarto en lado -- derecho del cerebro. La paciente tenía historia previa de -- trombos y enfermedad vascular.

CASO 6: 32 años. Anovulatorios orales/ 14 meses. Repentinamente

namente parálisis total en lado derecho de cara y brazo derecho. Recuperación en 2 meses.

CASO 7: 27 años. Anovulatorios orales/ 7 meses. Presencia de parálisis en lado derecho de cara y brazo-pierna derecha. En 4 días desapareció el trastorno. Exámen médico indicó debilidad y falta de reflejos en brazo y pierna derecha.

CASO 8: 36 años. Anovulatorios orales/ 5 meses. Repentinamente hemiplegia y disfasia derecha. Recuperación rápida/ 7 días, dejando poco alterados los reflejos del lado derecho.

CASO 9: 31 años. Anovulatorios orales/ un año. Vértigo, vómito, asfixia, dolor general del cuerpo y trastorno emocional. Movimientos oculares con dificultad. Tratamiento y recuperación/ 6 semanas.

CASO 10: 31 años. Anovulatorios orales / 2 años. Repentinamente y sin dolor, sensación de faltarle una parte de la cabeza, adormecida y en unos minutos, diplopia y hemiparesis izquierda. Estos síntomas permanecieron durante 5 días. Tratamiento y en unos meses se encontraba en recuperación pero todavía se encontraba incapacitada.

CASO 11: 36 años. Anovulatorios orales/ 18 meses. Repentinamente parálisis brazo izquierdo y pie. Arteriografía reveló: Oclusión total de arteria media cerebral pero sin ninguna evidencia de anormalidades en arterias. La paciente tenía historia previa de migraña desde los 15 años, vómitos y frecuentes dolores de cabeza.

CASO 12: 35 años. Anovulatorios orales/ 9 meses. Repentinamente en la mañana presencia de hemiplegia y afasia del lado derecho. Análisis. Recuperación en 3-7 días. A las 3 semanas después, presencia de aumento en los reflejos pero sin pasar a más.

CASO 13: 38 años. Anovulatorios orales/ un año. Historia previa de hipertensión. Repentinamente presencia de disfa--

sia, pero sin dolor de cabeza ni otros trastornos. Análisis. Recuperación parcial, dejándole un pequeño grado de incapacidad durante 6 meses.

CASO 14: 45 años. Anovulatorios orales/ un año. Repentinamente todo el lado derecho del cuerpo le tembló. Recupera -- ción/ 3 semanas. 3 meses después todavía presentó algunos re -- siduos de la enfermedad y falta de reflejos. Análisis: Norma -- les.

CASO 15: 33 años. Anovulatorios orales/ 18 meses. Al poco los suspendió .Repentinamente hemiplegia derecha y afasia. - Recuperación/ 2 meses, pero no del todo. Arteriografía: No -- franca oclusión y no evidencia de otras enfermedades arteria -- les.

CASO 16: 30 años. Anovulatorios orales/ un año. Trastor -- nos ocasionales de dolor de cabeza y pérdida de la vista y en una ocasión vértigo profundo, sin convulsiones. Análisis. Se negó a suspender los anovulatorios y los ataques le conti -- nuaron. 3 meses después los suspendió y a los 2 días murió. Autopsia: No hubo lesión cerebral , no cardíaca y no se con -- firmó que haya sido el uso de los anovulatorios orales la -- causa de su muerte. Hubo lesión arterial.

CASO 17: 30 años. Anovulatorios orales/ 9 meses. Repenti -- namente presencia de vértigo severo y dolor del oído izquier -- do. 10 días después, vómito con vértigo severo y ataxia que duró 24 hrs. Análisis. 3 semanas en recuperación. Después de tratamiento todo volvió a la normalidad.

CASO 18: 41 años. Anovulatorios orales/ 2 años. Aparente -- mente todo normal. Repentinamente se le nubló la visión du -- rante segundos y después, ceguera completa, vértigo ligero y ataxia al final/ 24 hrs. Recuperación parcial/ 24 hrs. Aná -- lisis resultaron normales.

(111) Bergeron-Wood. Inglaterra: Estudian el uso de los anovulatorios orales y su relación con tromboembolia, bajo dirección del Sr. Kenneth Lomas en colaboración con el Comité de Control de Medicamentos. Comunican lo siguiente:

" La mujer que emplee los anovulatorios orales, presenta un riesgo pequeño a la presencia de algunos trastornos -- trombóticos. Dicho riesgo es menor al que puede presentar la mujer en estado de embarazo y en términos generales no se -- puede precisar con exactitud su magnitud, además, su uso debe hacerse estrictamente bajo la vigilancia médica ".

(112) Brohult-Forsberg-Hellstrom. Depto. Quim. Clínica y Patología, Depto. Med. Univ. Danderyd, Suecia: Reportan un caso de trombosis arterial múltiple después del uso de un anovulatorio oral junto con ergotamina.

CASO: 35 años, LINDIOL-MITE en mayo/65. Junio, dolor de cabeza. Administración de ergotamina ( Cafergot comp. ), y cesó el malestar. El 4 noviembre dolor severo de cabeza y -- tomó 5 tabletas de Cafergot en 4 hrs. Hospitalizada en estado de inconciencia. Análisis: Normales en general. 5 noviembre tenía inflamado el maxilar derecho y algo el cuello. Rayos "X": Negativos. 6 noviembre, arteriografía: Oclusión total de arteria carótida interna justo en bifurcación. Tratamiento y operación. Trastornos respiratorios. Tratamiento -- con Aramina. No hubo recuperación. Arritmia. Muerte repentina. Autopsia: Trombosis endocardial en ventrículo izquierdo con tromboembolia de arteria carótida y encefalomalasia.

(113) Godber. Ministro de Salud, Londres, Inglaterra: Indica que sí existe una relación entre el uso de los anovulatorios orales y trombosis, aunque dicha relación sea muy pequeña y menor que en el embarazo o durante el puerperio.

(114) Artículo Selecto, Londres, Inglaterra: Se indica que no existe una evidencia clara sobre la presencia de trombo--  
sis por el uso de anovulatorios orales, aunque existen repor--  
tes que indican que algunos tipos de trastornos tromboembóli--  
cos asociados al uso de éstos. Al respecto se han iniciado --  
numerosas investigaciones organizadas por la F.D.A. y por la  
W.H.O., quienes han llegado a la conclusión de que no exis---  
te relación entre los anovulatorios orales y la enfermedad --  
cerebrovascular, aunque si hay reportes de trombosis venosa  
y embolia pulmonar que sugieren que se debe al uso de ellos.  
De acuerdo con los reportes de la F.D.A., la mortandad por --  
trombosis venosa fue de 12.1/millón mujeres que emplearon el  
ENOVID ( el anovulatorio más empleado, a comparación de 8.4/  
millón en la población en general ). Y de 3.7 muertes/ mi--  
llón. En Inglaterra se encuentran en la actualidad 800 000  
mujeres usando anovulatorios orales, por lo que se estima --  
que 2.96 morirán de trombosis/ año.

(115) Jones-col. Inst. Pat. Clin. de Venas Varicosas, Car--  
diff Royal Infirmary, Inglaterra: Reportan una muerte por --  
tromboembolia en mujer de 46 años que uso CONOVID-E durante  
tratamiento que tenía para várices. La paciente no tenía hi<sup>s</sup>--  
toria previa de trastorno tromboembólico. Al principio tuvo  
en tratamiento la pierna derecha con buenos resultados; al --  
poco, el tratamiento fue hacia la otra pierna, fue cuando la  
paciente inició, al mismo tiempo la terapia oral para trata--  
miento de desórdenes menstruales ( se le inyectaban 10 ml de  
tetradecil sódico ). Hubo colapso y murió a las 21 hrs. Au--  
topsia: Tromboembolia en ambas arterias pulmonares, exten--  
diéndose hacia la periferia.

(116) Haynes-Lunn. Depto. Ginec. Obstr. Fundación Kaiser,

Oakland, CA, E.U.A.: Indican que anomalías en glóbulos rojos se debe de tomar como una contraindicación para el uso de los anovulatorios orales y reportan el siguiente estudio:

CASO 1: 26 años, raza negra, 3 embarazos, 3 hijos. Trastornos en glóbulos rojos. No había tenido problemas tromboembólicos. Enovid 5 mg/ día. Repentinamente, fiebre, dolor en tórax y tos. Hospitalizada. Diagnóstico: Pulmonía e infarto pulmonar. Análisis y estudios. Terapia con antibióticos. Recuperación/ 2 semanas. Continuó con Enovid/ 2 meses, rehospitalizada con infarto en pulmón derecho. Recuperación/ 2 días y suspensión del Enovid/ 10 meses. A los 11 meses volvió al uso de él y al mes siguiente, infarto en pulmón izquierdo. Tratamiento intensivo y transfusión de sangre. Antibióticos. Ginecólogo instaló un dispositivo intrauterino y no volvió a presentar episodios trombóticos posteriormente.

CASO 2: 22 años, sin hijos, casada, raza negra. Sin anemia ni historia previa de tromboembolia o enfermedad pulmonar. ENOVID-E/ contraceptivo/ 3 meses. Náusea. Cambio a ORACON ( terapia secuencial ); al segundo mes de terapia fue hospitalizada con infarto en pulmón izquierdo. Análisis. La paciente presentó problemas en células rojas. 2 semanas de tratamiento y aviso de discontinuar terapia oral.

NOTA: Los trastornos en los glóbulos rojos se pueden presentar tanto en mujeres de la raza negra como de la blanca, por lo que se recomienda un estudio hematológico en la paciente con problemas de trombosis y además, no usar anovulatorios orales.

(117) Hetherington. Hosp. Summerfield, Birmingham 18, Inglaterra: Reporta el caso de mujer, 67 años con ENOVID/ 6 tabletas/ día/ trastornos ginecológicos, obteniendo magníficos resultados y sin problemas tromboembólicos.

(118) Bunton. Depto. Med. The Royal Infirmary, Edinburgo 3 Inglaterra: Realizó un estudio con OVULEN, LYNDIOL 5 mg, LYNDIOL 2.5 mg y GYNOVLAR sobre la sedimentación eritrocítica en la mujer joven.

EXPERIMENTO: 42 mujeres jóvenes con los anovulatorios - arriba enunciados. Tomas de sangre y pruebas de laboratorio.

RESULTADOS: La sedimentación eritrocítica (ESR), se encontró sumamente elevada.

(119) Editorial del Canadá: Se recomienda un estudio sobre la paciente antes del uso de los anovulatorios orales para - ver si se encuentra en condiciones de usarlos, sin presentar posteriormente algunos trastornos tromboembólicos. Se han -- llevado a cabo estudios en grupos de mujeres de 20-40 años - de edad por el Concilio Médico de Investigaciones del Cana-- dá para diagnosticar la enfermedad tromboembólica y el ries-- go a la muerte, observándose cifras muy pequeñas: 2.4/ 1000 durante los años de 1965-66. Indicando además, que es suma-- mente útil experimentar en la paciente que los esté usando - para así poder diagnosticar oportunamente cualquier distur-- bio, sobre todo de tipo tromboembólico.

(120) Mc Quarrie: " Se han encontrado algunos trastornos tromboembólicos en mujeres que usan o han usado diferentes - anovulatorios orales, pero el Comité encargado de valorizar dichas relaciones, todavía no se pone de acuerdo para indi-- car el grado de intensidad que existe ".

(121) Mc Ewan. Clínicas de Planeación Familiar y Hospita-- les del Rey y de la Reina, Londres, Inglaterra: Reporta un caso de paciente, 35 años, ANOVLAR/ un año. Luego usó LYN-- DIOL 2.5 mg/ un año. Abandonó el método debido al aumento de



la presión sanguínea durante su uso. El autor indica que de cada 300-500 pacientes, se puede presentar este problema.

(122) Robinson. Lab. Invest. Hosp. Memorial, Worcester, Massachusetts: Estudia el efecto del ENOVID 5 mg y del ENOVID-E sobre los factores de la coagulación.

EXPERIEMTO: 19 pacientes, voluntarias, de 40-65 años, con histerectomía. Los anovulatorios se administraron/ día/ un mes. Pruebas de laboratorio.

RESULTADOS: El tiempo de tromboplastina parcial disminuyó y el consumo de protrombina aumentó considerablemente durante la administración de Enovid 5 mg. Durante la administración de Enovid-E no hubo cambios significativos. Otros factores de la coagulación no cambiaron durante el estudio.

(123) Laragh-col. Depto. Med. Univ. Columbia y Hosp. Presbiteriano de la Cd. de N. York, E.U.A.: Estudian el uso de terapia oral anovulatoria y la presencia de un aumento en la presión sanguínea en 8 de 11 pacientes de un estudio.

EXPERIEMTO: 11 pacientes de 30-49 años. Enovid 10 mg, 5.0 y 2.5 mg; ORTHONOVUM 10 mg y 2.0 mg; ORACON, OVULEN, METRULEN y NORINYL.

RESULTADOS: 8 pacientes presentaron aumento de la presión sanguínea, 6 de ellas descontinuaron la terapia y hubo corrección de la presión sanguínea. 2 pacientes siguieron con la terapia y no cambió la hipertensión. 3 de ellas ( de las 11 ), no presentaron cambio, habían usado los anovulatorios durante un período de uno a 5 años.

(124) Woods. Prof. Med. Esc. Med. Univ. Carolina del Norte Chapel Hill, Carolina del Norte, E.U.A.: Describe el caso de 6 pacientes que emplearon anovulatorios orales y se les in--

tensificó la hipertensión.

CASO 1: 28 años, Normotensiva. 2 embarazos; 5 y 3 años -- atrás. Después del segundo embarazo uso de ORTHONOVUM. Hospitalizada debido a frecuentes dolores de cabeza y alta presión no había historia familiar de hipertensión ni enfermedad renal. Análisis, normales. Suspensión del Orthonovum y trata-- miento. Nuevamente se inició terapia anovulatoria a las 10 -- semanas de recuperación. La paciente aumentó de peso y le -- volvió a subir la presión. Nuevamente se descontinuó la terapia oral anovulatoria y 9 semanas después, la presión sanguinea volvió a la normalidad.

CASO 2: 27 años. Presentó alteraciones esporádicas en la presión sanguínea antes de su primer embarazo. Inició con el OVULEN y presencia de edema y aumento de peso. A las 6 semanas, aumento de la presión sanguínea. Descontinuación del Ovulén y el peso volvió a la normalidad así como la presión -- sanguínea.

CASO 3: 27 años. Trastorno renal en 1960 durante su embarazo. De 1960-1964 presión alta. En enero/65, uso de ENO-- VID-E. Edema y aumento de peso. Hospitalización. Suspensión del Enovid-E y administración de un diurético ( Thiazide ). Desaparición del edema y el peso volvió a la normalidad así como la presión sanguínea.

CASO 4: 42 años, 5 embarazos no completos. Nunca tuvo hipertensión ni edema. Su madre presentó hipertensión. En el -- año de /63 se inició con ORTHONOVUM. En agosto/65 hospitalizada con presión muy elevada. Descontinuación de Orthonovum y administración de agente antihipertensivo y la presión sanguínea volvió a lo normal y así hasta mayo/67 en que se suspendió el agente antihipertensivo.

CASO 5: 28 años, tercero y cuarto embarazo en 1961 y 1963 presentando alta presión. Estudios de arteriografía renal:

Normal, pero la presión permaneció alta. Se le administró un medicamento hipotensivo ( Ser-ap-es ) y al mismo tiempo comenzó con ENOVID. En febrero/66, dolores de cabeza por las mañanas y presión de 230/140. Administración de " Guanethedine " además de lo anterior. La presión no se pudo controlar satisfactoriamente. La paciente se transfirió a otro hospital en donde se le suspendió el Enovid. Se le practicó histerectomía para evitar futuros embarazos. Administración de un diurético ( Thiazide ). De marzo/66 a mayo/67 la presión sanguínea fue normal. Julio/67 la presión fue de 144/90.

CASO 6: 43 años, soltera. En 1962 hipertensión, siendo la presión sanguínea de 170/110 mm Hg. Numerosos estudios sin llegar a obtener el origen. Administración de Reserpina 0.25 mg/ día controlando la presión sanguínea/ 8 meses. Marzo/63 discontinuación de Reserpina debido a falta de aire nasal y administración de Methyldopa. La presión sanguínea se mantuvo buena. Uso de ORTHONOVUM en enero/64 para tratamiento de algunas irregularidades menstruales y durante un año, la presión sanguínea fue de 205/120 y no se redujo cuando se administró 75 mg de Guanethedine y 100 mg de Chlorthalidone por lo que se substituyó por Methyldopa. Diciembre/64 discontinuación de Orthonovum y desde entonces, buena presión sanguínea administrando 75 mg de Guanethedine exclusivamente.

(125:) Ghosh, Gwynne-Manhooran. Hosp. Tehidy Chest, Camborne, Inglaterra: Reportan un caso de trombosis por el uso de LYNDIOL 2.5 mg. CASO: 30 años, hospitalizada con emergencia debido a una inflamación de tobillos. La paciente había usado Lyndiol 2.5 mg. Aumentando de peso, 13 Kg. Tenía síntomas claros de flebotrombosis en pierna derecha. Análisis y estudios de Rayos "X", mostraron trastorno. Diagnóstico:

nóstico: Embolia pulmonar. ECG ayudó a determinar el diagnóstico. No hubo evidencia de infarto. Análisis y demás estudios fueron normales. Tratamiento con anticoagulantes y los síntomas de flebotrombosis desaparecieron y los próximos estudios de rayos "X" fueron normales.

(126) Rivlin. Londres, N.W. 1., Inglaterra: Estudia la relación del uso de los anovulatorios orales y la presencia de trombosis, indicando que como resultado de sus estudios en la mujer embarazada con várices es más común el desarrollo de flebitis ( ya sea antes o después del parto ). Además, es sabido que la causa común de flebitis tanto en el hombre como en la mujer son las venas varicosas.

Es importante saber si las pacientes que usan anovulatorios orales presentan várices, ya que como se indicó, esto puede agravarse y llegar a flebitis y daños posteriores severos en las pacientes.

(127) Cole. Esc. Med. Bowman Gray, Winston-Salem NC: Reporta el uso de ENOVID, NORLUTIN, NORINYL y ORTHONOVUM y la presencia de 6 casos de infarto cerebral en mujeres jóvenes, en el transcurso de un año de estudio.

CASO 1: 24 años, blanca, 3 embarazos, 3 hijos. Historia familiar de hipertensión y ella desde su primer embarazo. En diciembre/64 uso de ENOVID 2.5 mg. Abril/65, vértigo, visión borrosa, náusea, vómito y dolor de cabeza durante 3 días. El 18 junio vuelven los trastornos y edema, zumbido en oídos y dolor de piernas. Análisis generales. 5 meses después presencia de hemiparesis izquierda, permanente. Diagnóstico final: Infarto medio inferior.

CASO 2: 24 años, blanca, 2 embarazos, 2 hijos; NORLUTIN/día, un año hasta el día del accidente cerebrovascular. Se -

desmayó/ 5 min. al despertar notó que los movimientos de sus extremidades eran lentos. No había tenido: Dolor de cabeza, mareos ni trastornos neurológicos. Hospitalizada. Análisis . Diagnóstico: Infarto distribuido en lado derecho de cerebro. Después de 6 días, hospitalización, el poder muscular fue de un 90%. A su casa. A los 7 meses después se sentía bien y los análisis neurológicos fueron más o menos normales a excepción de un entumecimiento leve.

CASO 3: 33 años, blanca. Enovid- 3 años, además, últimamente tomaba Serpasil. Septiembre/65 presencia de vértigo, cínco pes y pérdida del equilibrio. Noviembre/65, hospitalizada con pérdida del poder muscular en extremidades inferiores y hemiparesis derecha. Análisis y estudios con resultados de obs -- trucción en nervios y músculos faciales ( ligeramente ), la lengua se encontraba ligeramente desviada hacia la derecha y las extremidades inferiores muy atrofiadas. El movimiento de los ojos era disparejo. Arteriograma: Oclusión de arteria izquierda cerebral y la arteria basilar no fue visualizada. Su estado neurótico se agravó. Diagnóstico: Oclusión arterial.

CASO 4: 37 años, blanca, obesa, historia migraña desde su primera menstruación afectándole el dolor, la cara, brazos y piernas. La paciente tomó " Cytomel " ( tratamiento de la - insuficiencia metabólica ) y por el mismo tiempo tomó ORTHONOVUM 2.0 mg/ 2 años. Análisis y estudios. Examen físico en general, normal. Músculos y extremidades con un 60% de su actividad. No se le practicó ECG. Infarto distribuido en lado de recho de arteria cerebral. Recuperación rápida, pero con algo de torpeza en sus movimientos y a los 9 meses presentaba pequeña dificultad en movimientos de sus extremidades.

CASO 5: 26 años, blanca. NORINYL 2.0 mg/ 20 días/ 5 meses teniendo buen estado hasta el 31 de diciembre/66. Se mareó y las piernas torpes, con movimientos de los brazos muy lentos

así como los del cuello. No tenía historia previa de hipertensión, diabetes o migraña. Análisis y estudios. Diagnóstico final: Infarto distribuido en la mitad del lado derecho de arteria cerebral.

CASO 6: 29 años, blanca. Durante varias semanas observó que se le venía atrofiando la movilidad de sus extremidades inferiores. Análisis: Normales. Diagnóstico final: Oclusión progresiva de la arteria carótida interna.

NOTA: Del autor. Queda aclarado que cuando hay enfermedad vasculatoria, hipertensión o migraña, el uso de los anovuladores orales hacen que se aumente el riesgo a la trombosis.

(128) Amris-Starup. Univ. Copenhague y Hosp. Frederiksberg Copnhague, Dinamarca: Estudian el mecanismo de la coagulación sanguínea en un grupo de pacientes que usan anovuladores orales en comparación con otro grupo de pacientes que se encuentran en estado de embarazo, entre el 5to y 7mo mes.

EXPERIMENTO: Grupo I : 4 pacientes de 23, 33, 38 y 44 años de edad. Estudios sobre la coagulación sanguínea antes y después del uso de DELPREGNIN/ cíclicamente/ contraceptivo/ tableta/ día/ 24 días/ 17 meses.

GRUPO 2: 11 pacientes, sanas, embarazadas. Estudios de la coagulación sanguínea.

RESULTADOS: El grupo I presentó cambios en algunos factores de la coagulación durante el uso de Delpregnin y no antes de su uso. Volviendo a la normalidad al suspender el anovulador. Hubo tendencia a disminuir la cantidad de protrombina durante el uso del Delpregnin. Ligero aumento de los factores: II y VII en las 4 pacientes. El factor VIII presentó diversos cambios así como la concentración de fibrinógeno. Cuenta plaquetaria aumentada en 3 pacientes.

El grupo 2: Aumento de los Factores: II, V, VII y VIII mos-

gran variabilidad. En general se acortó el tiempo de la coagulación.

(129) Zadeh-Karabus-Fielding. Depto.Pat., Depto.Hematología Hosp. Gral. Paddington, Londres, W.,9, Inglaterra: Estudian el uso de anovulatorios orales y los dispositivos intrauterinos y la concentración de hemoglobina en 29 mujeres de una Clínica de Planeación Familiar:

EXPERIMENTO: Se inscribieron 294 mujeres en total, pero 75 quedaron excluidas. 219 restantes, divididas en 3 grupos: Grupo 1: Edad promedio de 28 años, 53 en total. CONTROL.

Grupo 2: Edad promedio de 30 años, usando IUCD tipo: Lippes Loop ( figura como la de una doble "S" ).

Grupo 3: Edad promedio de 24 años. Uso de diferentes anovulatorios: ANOVLAR, GYNOVLAR, LYNDIOL, ORTHONOVUM, OVU LEN y OVRAN.

Muestras de sangre y estudios de la concentración de hemoglobina.

RESULTADOS: En grupo 1: No hubo diferencia significativa entre las concentraciones de hemoglobina.

Grupo 2: De 7 a 12 meses, la concentración de hemoglobina fue de 14 g/100 ml.

Grupo 3: Aumentó la concentración de la hemoglobina.

NOTA DEL AUTOR: Del 20 al 24% de las mujeres inglesas presentan anemia ( HB= 12 g/100 ml ) y un 30% presenta enfermedad seria sideropénica.

B I B L I O G R A F I A  
DEL CAPITULO III

Referencia No. 1

- a.- Guttmacher, Alan F.  
" Birth control and love ".  
The McMillan Co., Ltd.  
Londres, Inglaterra.  
1961  
p. 27-36
- b.- Mears, Eleanor.  
" Handbook on oral contraception ".  
Little Brown & Co.  
Boston, E.U.A.  
1965  
p. 22-50; 58-67.
- c.- Drill, Victor A.  
" Oral contraceptives ".  
McGraw Hill Book & Co.  
Nueva York, E.U.A.  
1966  
p. 16-44
- d.- Goldzieher, Joseph W. y Rice-Wray, Edris.  
" Oral contraception ".  
Charles C. Thomas Pub.  
Springfield, Illinois, E.U.A.  
1966  
p. 43-108
- e.- Pincus, Gregory.  
" El control de la fecundidad ".  
Editorial Pax-México.  
México, D.F.  
1968  
p. 226-284
- f.- Peel, John y Potts, Malcolm.  
" Textbook of contraceptive practice "



Cambridge University Press.  
Inglaterra.  
1969  
p. 101-110

g.- Barber, Hugh R.K., Graber, Edward A. y Rourke, James J.  
" Are the Pills safe ? ".  
Charles C. Thomas Pub.  
Springfield, Illinois, E.U.A.  
1969  
p. 3-55

h.- Lednicer, Daniel.  
" Contraception: The chemical control of fertility ".  
Marcel Dekker, Inc.  
Nueva York, E.U.A.  
1969  
p. 50-58

i.- Glass, Roberth y Kase, Nathan G.  
" Woman's choice ".  
Publishiers, Nueva York.  
E.U.A.  
1970  
p. 40-56

(2) Zarrow, M.X.  
" Sex and internal secretions ".  
W.C. Young.  
Vol. II., Williams & Wilkins.  
Baltimore, Maryland.  
E.U.A.  
1961  
p. 958

(3) Jordan, W.M.  
" Pulmonary embolism ".  
Lancet  
2 1146-1147 18 noviembre 1961

(4) 1.- Turksoy, R.M., Phillips, L.L. y Southam,  
A.L.  
" Influence of ovarian function on the  
fibrinolytic enzyme system ".  
Am. J. Obstet. Gynecol.  
82 1211-1215 1961

- 2.- Phillips, L.L., Turksoy, R.W. y Southam.  
 " Influence of ovarian function on the  
 fibrinolytic enzyme system ".  
 Am. J. Obst. Gynecol.  
 82 1216-20 1961
- (5) Ver ref. 1-a; p. 30-31
- (6) Rivlin, Stanley.  
 " Oral contraception and thrombophlebitis ".  
 Brit. Med. J.  
 2 547 25 agosto 1962
- (7) Jenkinson, Christina M. y Lewis, Paul.  
 " Oral contraceptives and venous thrombosis "  
 Lancet  
 2 512 8 septiembre 1962
- (8) Brain Lord, Ed. Family Planning Ass.  
 " Contraindication to oral contraception ".  
 Brit. Med. J.  
 2 315-16 4 agosto 1962
- (9) Venning, G.R.  
 " Contraindications to oral contraception ".  
 Brit. Med. J.  
 2 478 18 agosto 1962
- (10) Jordan, W.H.  
 " Contraindications to oral contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 2 478 18 agosto 1962
- (11) Richman, G.  
 " Thrombophlebitis and Enavid ".  
 Brit. Med. J.  
 2 729 15 septiembre 1962
- (12) Staddon, Ian S.  
 " Thrombophlebitis and Enavid".  
 Brit. Med. J.  
 2 857 29 septiembre 1962
- (13) McIntyre, N., Phillips, M.J. y Voigt, J.C.  
 " Two cases of thromboembolic disease asso-  
 ciated with oral contraceptives ".

- Brit. Med. J.  
2 1029-1031 20 octubre 1962
- (14) Lorentz, I.T.  
" Parietal lesion and Enavid ".  
Brit. Med. J.  
2 1191 3 noviembre 1962
- (15) Neville, Sender.  
" Contraception and thrombophlebitis ".  
Brit. Med. J.  
2 1398 24 noviembre 1962
- (16) G.D. Searle. Dr. Michael E. DeBakey.  
" Fenómeno tromboembólico en la mujer"  
Conferencia realizada el 10 septiembre en  
Chicago, Illinois, E.U.A. 1962
- (17) Boyce, John., Fawcett, J.W. y Noal, E.W.P.  
" Coronary thrombosis and Conovid ".  
Lancet.  
I 111 12 enero 1963
- (18) Editorial.  
" Oral contraceptives and blood coagulability".  
Brit. Med. J.  
I 207 26 enero 1963
- (19) Egeberg, D. y Owren, P.A.  
" Oral contraception and blood coagulability".  
Brit. Med. J.  
I 220-21 enero 1963
- (20) Pepper, H. y Lindsay, S.  
" Levels of platelets and eosinophilic leu-  
cocytes during the normal menstrual cycle  
and the administration of Enovid ".  
Int. J. Fert.  
8 (1) 467-473 enero-marzo 1963
- (21) Quick, Armand J.  
" Oral contraception and coagulability ".  
Brit. Med. J.  
I 744-745 16 marzo 1963
- (22) Ver. ref. 19/tr/63; p. 220

- Swyer, G.I.M.  
 " Oestrogens and thrombosis ".  
 Brit. Med. J.  
 II 808-809 28 septiembre 1963
- (23) Owren, P.A.  
 " Oral contraception and coagulability ".  
 Brit. Med. J.  
 5340 1283-1284 11 mayo 1963
- (24) McWilliam, R.S., MacDonald, A.J. y Lindsay, I.  
 " Thrombophlebitis following the use of nor-  
 ethynodrel, Enovid ".  
 Canad. Med. Ass. J.  
 88 1032-1033 18 mayo 1963
- (25) Tyler, Edward T.  
 " Oral contraception and venous thrombosis ".  
 J.A.M.A.  
 185(2) 131-132 13 julio 1963
- (26) Sobrero, A.J., Fenichel, R.L. y Singher, H.  
 " Effects of a progestin-estrogen prepara-  
 tion on blood coagulation mechanism ".  
 J.A.M.A.  
 185(2) 136-139 13 julio 1963
- (27) Pepper, Herman y Lindsay, Stuart.  
 " Levels of platelets and eosinophilic leu-  
 cocytes during the normal menstrual cycle  
 and during the administration of Enovid."  
 Am. J. Obst. & Gynec.  
 86(6) 737-741 15 julio 1963
- (28) Mammen, E.F., Aoki, N., Olivera, A.C., Barnhart,  
 M.I. y Seegers, W.H.  
 " PROVEST and blood coagulation tests ".  
 Int. J. Fert.  
 8(3) 653-663 julio-sep. 1963
- (29) Samuels, A.J., Lepowsky, F. y Tyler, E.  
 " Assay of selected hematologic and coagu-  
 lation factors in patients on PROVERA".  
 Int. J. Fert.  
 8(3) 665-671 julio-sep. 1963
- (30) McGowan, Larry.

- " Venous thrombophlebitis associated with -  
the use of norethynodrel. Report of 4 ca  
ses "  
Am. J. Obst. & Gynec.  
86(6) 923-924 julio 1963
- (31) F.D.A., Report on ENOVID.  
" Ad Hoc advisory Committee for the evalua-  
tion of a possible etiologic relation with  
thromboembolic conditions "  
J.A.M.A.  
185 776 7 septiembre 1963
- (32) Reed, D.L. y Coon, W.W.  
" Thromboembolism in patients receiving pro-  
gestational drugs "  
New Eng. J. Med.  
269(12) 622-623 19 septiembre 1963
- (33) Pilgeram, L.O. y Pickart, L.R.  
" Depression of plasma albumin by steroid --  
therapy "  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.  
112 758-760 1963
- (34) Amudson, B.A. y Pilgeram, L.O.  
" Observations on a relationship between ste-  
roid metabolism and the concentration of  
plasma fibrinogen "  
Thromb. Diath Haemorrh.  
10 400-405 1963
- (35) Phillip, L.L.  
" Modern trends in human reproductive phy--  
siology ". H.M. Carey, director.  
Butterworths, Washington, D.C.  
E.U.A., 1963  
Vol. I  
p. 190
- (36) Minogue, W.F., Halperin, I.C., Soler-Becha-  
ra, J., Varriable, P. y Flood, F.B.  
" Norethynodrel and thromboembolism. Report  
of a case and review of the literature "  
New Eng. J. Med.  
268(19) 1037-1041 9 mayo 1963

- (37) Pincus, Gregory.  
VII International Conference on Planned Parenthood ".  
Singapore, II, 2 1963
- (38) Brehm, H.  
" Circulation, Blood coagulation and clinical observations during hormonal suppression of ovulation ".  
Int. J. Fert.  
9(1) 45-56 enero-marzo 1964
- (39) Pilgeram, L.O.  
" Blood coagulability and oral contraception "  
Brit. Med. J.  
I 883-884 4 abril 1964
- (40) Cohen, M.G. y Sajid, M.H.  
" Thromboembolic phenomenon associated with the use of progestational drugs ".  
Delaware Med. J.  
36 81-82; 92 abril 1964
- (41) Schatz, I.J., Smith, R.F., Breneman, G.M. y Bower, G.C.  
" Thromboembolic disease associated with -- norethynodrel ".  
J.A.M.A.  
188(6) 493-495 11 mayo 1964
- (42) Brakman, O. y Astrup, T.  
" Effects of female hormones used as oral contraceptives on the fibrinolytic system in blood ".  
Lancet  
2 10-12 4 julio 1964
- (43) Brodsky, I., Lewis, G. y Ross, E.  
" Effect of pregnancy or a progestational - drug on blood coagulation as measured by the thrombotest ".  
Obst. & Gynec.  
24(2) 213-217 agosto 1964
- (44) Zilkha, K.J.  
" Cerebrovascular accidents and oral contra ception ".

- Brit. Med. J.  
2 1132-1133 31 octubre 1964
- (45) Goodrich, S.M. y Wood, E.J.  
" Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy "  
Am. J. Obst. & Gynec.  
90(6) 740-744 15 noviembre 1964
- (46) Stewart, A.M. y Walache.  
" Cerebrovascular accidents and oral contraception ".  
Brit. Med. J.  
5423 1528 12 diciembre 1964
- (47) Rosenberg, Max.  
" The link between norethynodrel and thromboembolism ".  
Am. J. Obst. & Gynec.  
90(6) 745-746 1964
- (48) Wayne, L., Glnock, H.I., Brodine, G. y Coats.  
" Effect of I.V. estrogen on an inhibitor of hyaluronidase and on clotting factors in blood ".  
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.  
116 85-89 1964
- (49) Pilgeram, L.O., Amudson, B.A. y Lofgren, P.E.  
" Evidence for steroid control of the metabolism of profibrinolinsins ".  
Thromb. Diath. Haemorrhag.  
11 94 1964
- (50) Hartveit, Flora.  
" Thromboembolism and oral contraceptives ".  
Brit. Med. J.  
I 60-61 2 enero 1965
- (51) Baines, Geoffrey F.  
" Cerebrovascular accidents and oral contraception ".  
Brit. Med. J.  
I 189 16 enero 1965

- (52) Oliver, M.F.  
 " Oral contraceptives and coronary thrombo-  
 sis ".  
 Brit. Med. J.  
 I 315 30 enero 1965
- (53) Naysmith, J.H.  
 " Oral contraceptives and coronary Thrombo-  
 sis ".  
 Brit. Med. J.  
 I 250 23 enero 1965
- (54) Llyod, Gareth.  
 " Oral contraceptives and coronary thrombo-  
 sis ".  
 Brit. Med. J.  
 I 587-588 27 febrero 1965
- (55) Leather, H.M.  
 " Medical aspects of oral contraceptives ".  
 Lancet  
 I 270-271 30 enero 1965
- (56) Holcomb, Fred D.  
 " Erythema nodosum associated with the use  
 of an oral contraceptive. Report of a ca  
 se ".  
 Obst. & Gynec.  
 25(2) 156-157 febrero 1965
- (57) Miller, S.P., Lee, S.L. y Ritz, N.  
 " Progestin-estrogen ( SC-11 800 ) therapy  
 and the hemostatic mechanism- a contro--  
 led study ".  
 Metabolism  
 14(3) Part. 2 398-410 marzo 1965
- (58) Hougie, C., Rutherford, R.N., Banks, A.L.  
 y Coburn, A.W.  
 " Effect of progestin-estrogen oral contra  
 ceptive on blood clotting factors ".  
 Metabolism  
 14(3) Part. 2 411-417 marzo 1965
- (59) Donayre, J. y Pincus, G.  
 " Effects of ENOVID on blood clotting fac-  
 tors ".  
 Metabolism.



- 14(3) Part. 2                      418-421                      marzo                      1965
- (60) Winter, C.I.  
 " The incidence of thromboembolism in ENOVID users ".  
 Metabolism  
 14(3) Part. 2                      422-428                      marzo                      1965
- (61) Layne, D.S. y Meyer, C.J.  
 " Effects of 19-norsteroids on plasma-protein binding of hormones ".  
 Metabolism  
 14(3) Part 2.                      429-431                      marzo                      1965
- (62) Ehtishamuddin, M.  
 " Vertebral-artery thrombosis and oral contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 I                                      921-922                      3 abril                      1965
- (63) Gahl, D.A.  
 " Thrombosis in women of child-bearing age".  
 Brit. Med. J.  
 5440                                      993                      10 abril                      1965  
 Lancet  
 I                                      824                      abril                      1965
- (64) Caspary, E.A. y Peberdy, M.  
 " Oral contraception and blood-platelet adhesiveness ".  
 Lancet  
 2                                      1142-1143                      29 mayo                      1965
- (65) Nevin, N.C., Elmes, P.C. y Weaver, J.A.  
 " Three cases of intravascular thrombosis occurring in patients receiving oral -- contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 I                                      1586-1589                      19 junio                      1965
- (66) Thompson, J.M. y Poller, L.  
 " Oral contraceptive hormones and blood coagulability ".  
 Brit. Med. J.  
 2                                      270-273                      31 julio                      1965
- (67) Scorey, J.

- " Oral contraceptives and thrombosis ".  
 Brit. Med. J.  
 2 301 31 julio 1965
- (68) Zilkha, K.J.  
 " Cerebrovascular accidents in women taking  
 oral contraceptives ".  
 Amer. Heart. J.  
 70 280-281 agosto 1965
- (69) Nour, F. y Eldin.  
 " Oral contraceptives and blood coagulation ".  
 Brit. Med. J.  
 2 466-467 21 agosto 1965
- (70) Walsh, F.B., Clark, D.B., Thompson, R.S. y  
 Nicholson, D.N.  
 Arch. Ophthal.  
 74 628-640 noviembre 1965  
 " Oral contraceptives and neuroophthalmologic  
 interest ".
- (71) Powel, L.C., Guest, M.M. y Bond, T.P.  
 " Coagulation and fibrinolytic studies in wo  
 men receiving an anovulatory drug: Medroxi  
 progesterone acetate with mestranol ".  
 Am. J. Obst. Gynec.  
 93(2) 167-172 15 septiembre 1965
- (72) Illis, L., Kocen, R.S., McDonald, W.I. y Mon-  
 dkar, V.P.  
 " Oral contraceptives and cerebral arterial  
 occlusion ".  
 Brit. Med. J.  
 2 1164-1166 noviembre 1965
- (73) Cahal, D.A. y Moynaham, E.J.  
 " Safety of oral contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 2 1180 13 noviembre 1965
- (74) Rentter, Von F., Siebenmann, R. y Wegmann, I.  
 " Tödliche Lungenembolie bei verabreichung -  
 eines oralen ovulation-schemmers ".  
 Schweig. Med. Wschr.  
 95 303-305 1965
- (75) Pincus, Gregory.

- " El Control de la Fertilidad ".  
 Editorial Pax-México.  
 México, D.F.  
 1968  
 p. 269-273
- (76) Ver. ref. 1-b; p. 39-40
- (77) Sheps-Ridley, Tyler.  
 " Public Health and Population change ".  
 University Of Pittsburgh Press.  
 1965  
 p. 463-480
- (78) Margulis, R.E., Ambrus, J.L., Mink, I.B. y  
 Stryker, J.C.  
 " Progestational agents and blood coagulation"  
 Am. J. Obst. Gynec.  
 93(2) 161-166 15 septiembre 1965
- (79) World Health Organization.  
 " Coagulación sanguínea. Enfermedad venosa tromboembólica. Enfermedad arterial tromboembólica ".  
 Wld. Hlth. Org.  
 326 13-15 1966
- (80) Ask-Upmarck, Erik.  
 " Thromboembolism and oral contraceptives:  
 Post or Propter ? ".  
 Acta Med. Scand.  
 179(4) 463-473 1966
- (81) Mc Bride, W.G.  
 " A serial method of ovulation control using  
 ethynyl oestradiol to suppress ovulation ".  
 Med. J. Aust.  
 I 172-174 29 enero 1966
- (82) Linthrost, G.  
 " A new progestogen-estrogen combination for  
 gynecologic therapy and contraception ".  
 Int. J. Fert.  
 11(1) 35-45 enero-marzo 1966
- (83) Shafey, Sherif y Scheinberg, Peritz.

- " Neurological syndromes occurring in patients receiving synthetic steroids -- Oral contraceptives ".  
Neurology  
16 205-216 febrero 1966
- (84) Goldzieher, J.W. y Winter, C.I.  
" The therapy of coincidence ".  
Texas Med.  
62 35-37 mayo 1966
- (85) Loehry, C.A.  
" Pulmonary emboli in young adults ".  
Brit. Med. J.  
I 1327-1328 28 mayo 1966
- (86) Ecker, J.A. , McKittrick, J.E. y Failing, R.M.  
" Thrombosis of the hepatic veins ".  
Am. J. Gast.  
45 429-433; 443 junio 1966
- (87) Menses De Leon, D.E.  
" Fatal thromboembolism in a young woman during contraceptive medication ".  
Ned. T. Geneesk.  
110 1226-1228 julio 1966
- (88) Poller, L. y Thompson, J.M.  
" Clotting factors during oral contraception: Further Report ".  
Brit. Med. J.  
2 23-25 2 julio 1966
- (89) Pincus, Gregory.  
" Control of conception by hormonal steroids".  
Science  
153 493-500 29 julio 1966
- (90) Banks, L.A., Rutherford, R.N., Coburn, W.A. y Welsh, R.L.  
" The relationship of clotting factors to dosage levels of estrogen and progestogen like combinations ".  
Brit. J. Fert.  
11(3) 277-280 julio-septiembre 1966
- (91) Fernando, S.J.M.

- " An attack of chorea complicating oral --  
contraceptive therapy ".  
The Practitioner.  
197                      210-211                      agosto                      1966
- (92) Newland, D.O., Mintzer, A., Kennedy, R. y  
Kendall, T.  
" Effectiveness of a sequential oral con-  
traceptive tablet ".  
Obst. & Gynec.  
.28                      516-520                      octubre                      1966
- (93) Johnson, R. y Rosen, M.G.  
" Oral contraceptive medications and throm-  
bophlebitis. Thrombophlebitis in women --  
between ages of ten and 55 ".  
N.Y. State J. Med.  
2663-2666                      15 octubre                      1966
- (94) Neistadt, A., Schwartz, R.W. y Schwartz, S.I.  
" Norethynodrel with mestranol and venous -  
blood flow ".  
J.A.M.A.  
198(1)                      784-785                      14 noviembre                      1966
- (95) Zañartu, J., Gajardo, Miguel y col.  
" Control de la Fertilidad humana con una com-  
binación de estrógenos y progestógenos. Expe-  
riencia de 3 años con 3 300 mujeres ".  
Rev. Med. Chile.  
94                      675-686                      noviembre                      1966
- (96) Abrahams, Arche A.  
" Sequential estrogen and progestogen therapy"  
A Clinical evaluation.  
Am. J. Obst. Gynec.  
96(7)                      1005-1010                      1 diciembre                      1966
- (97) Greenblatt, Robert Benjamin.  
" Progress in conception control ".  
Dr. H. Oliver Williamson.  
J. B. Lippincott Co.  
Filadelfia y Toronto.  
1966  
p.56-66
- (98) Ver ref. 1-d; p. 101-104

- (99) Ver fer. l-c; p. 171-185
- (100) Ask-Upmark, Erick.  
 " Progestin, thrombophlebitis and migraine".  
 Acta Med. Scand.  
 181(6) 737-738 1967
- (101) Nilsson, I.M. y Kullander, S.  
 " Coagulation and fibrinolytic studies during use of gestagens ".  
 Acta Obstet Gynec Scand.  
 46 286-301 1967
- (102) Hilden, M., Amris, C.J. y Starup, J.  
 " The haemostatic mechanism in oral contraception ".  
 Acta Obst. Gynec. Scand.  
 46 562-571 1967
- (103) Zárate, A. y Greenblatt, R.B.  
 " Thrombosis ".  
 La Prensa Médica .  
 32 95 1967
- (104) Brackman y col.  
 " Coagulation of blood, fibrinolysis and oral contraception ".  
 J.A.M.A.  
 199(2) 79-94 1967
- (105) Crossman, W.W. y Hayes, T.H.  
 " Thromboembolism and oral contraceptives".  
 J.A.M.A.  
 199(2) 141 1967
- (106) Matz, Myron H.  
 " Erythema nodosum and oral contraceptive medication ".  
 New Eng. J. Med.  
 276 351-352 9 febrero 1967
- (107) Beller, F.K. y Porges, R.F.  
 " Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during cyclic and continuous application of progestational agents ".  
 Am. J. Obst. Gynec.  
 97 448-459 15 febrero 1967

- (108) Nadashi, M.  
 " A decade with oral contraceptives in  
 Canada ".  
 Appl. Ther.  
 9 278-282 marzo 1967
- (109) Bradford, D.E.  
 " Cerebral thrombosis and oral contracep-  
 tion ".  
 Lancet.  
 I 679-680 25 marzo 1967
- (110) Bickerstaff, Edwin R. y Holmes, MacDonald.  
 " Cerebral arterial insufficiency and o--  
 ral contraceptives ".  
 Brit. Med. J.  
 I 726-729 25 marzo 1967
- (111) Bergeron, R.T. y Wood, E.H.  
 " Oral contraceptives and thromboembolism ".  
 Brit. Med. J.  
 2 68 8 abril 1967
- (112) Brohult, J., Forsberg, O. y Hellström, R.  
 " A case of multiple arterial thrombosis af-  
 ter oral contraceptives and ergotamine ".  
 Acta Med. Scand.  
 181 (4) 453-456 abril 1967
- (113) Godber, G.E.  
 " Oral contraceptives and thromboembolism ".  
 Lancet.  
 I 898 22 abril 1967
- (114) Artículo Selecto.  
 " Oral contraceptives and thromboembolic -  
 disease ".  
 Brit. Med. J.  
 2 327-28 6 mayo 1967
- (115) Jones, H.O., Townsend, J.C.F. y Roberts, J.  
 " Vericose vein, oral contraceptives and thr-  
 omboembolism ".  
 Brit. Med. J.  
 2 637 3 junio 1967
- (116) Haynes, R.L. y Dunn, J.M.

- " Oral contraceptives. Thrombosis and sickle cell hemoglobinopathies ".  
 J.A.M.A.  
 200(11) 994-996 12 junio 1967
- (117) Hetherington, R.J.  
 " Haematological effects of oral contraceptives ".  
 Lancet  
 I 1385 24 junio 1967
- (118) Burton, J.D.  
 " Effect of oral contraceptives on erythrocyte sedimentation rate in healthy young women ".  
 Brit. Med. J.  
 3 214-215 22 julio 1967
- (119) Editorial.  
 " Thromboembolic disease and oral contraceptives ".  
 Canad. Med. Ass. J.  
 97 302-303 5 agosto 1967
- (120) Mc Quarrie, H.G.  
 " Oral contraception ".  
 Med. Clin. North Ame.  
 51(5) 1261-1275 septiembre 1967
- (121) Mc Ewan, J.  
 " Oral contraceptives and hypertension ".  
 Lancet  
 2 594 13 septiembre 1967
- (122) Robinson, R.W.  
 " Effect of estrogen-progestogen combinations on clotting factors ".  
 Am. J. Obst. Gynec.  
 99(2) 163-167 15 septiembre 1967
- (123) Laragh, J.H., Sealey, J.E., Ledingham, G. y Newton, M.  
 " Oral contraceptives, renin aldosterone and high blood pressure ".  
 J.A.M.A.  
 201 ( 12 ) 918-922 18 septiembre 1967



- (124) Woods, James W.  
 " Oral contraceptives and hypertension ".  
 Lancet  
 2 653-654 23 septiembre 1967
- (125) Ghosh, P., Gwynne, Jenkins y Manjooram, F.  
 " Thrombosis and the pill ".  
 Brit. Med. J.  
 3 865 30 septiembre 1967
- (126) Rivlin, Stanley.  
 " Thrombosis and the pill ".  
 Bri. Med. J.  
 3 864-865 30 septiembre 1967
- (127) Monroe, Cole.  
 " Strokes in young women using oral contra-  
 ceptives ".  
 Arch. Inter. Med.  
 120 551-555 noviembre 1967
- (128) Amris, D.J. y Starup, J.  
 " Coagulation mechanism in oral contracep-  
 tion ".  
 Obst. Gynec. Surv.  
 22 954-956 22 diciembre 1967
- (129) Zadeh, A.J., Karabus, C.D. y Fielding, J.  
 " Haemoglobin concentration and other values  
 in women using an intrauterine device or -  
 taking corticosteroid contraceptive pills ".  
 Brit. Med. J.  
 4 708-711 23 diciembre 1967

## C O M E N T A R I O S :

En la recopilación de datos se observó que existió una etapa de estancamiento de publicaciones de experimentos motivado por la Segunda Guerra Mundial y un avance significativo posterior a esta.

En el desarrollo de esta tesis se observó que desde la aparición y descubrimiento de los progestógenos para el control de la fecundidad y su introducción en la práctica clínica, se han multiplicado los estudios sobre su actividad biológica y mucho se ha especulado acerca de su eficacia, seguridad y aceptabilidad.

Los progestógenos usados en las formulaciones orales anovulatorias derivan fundamentalmente de las estructuras de la testosterona y de la progesterona.

No se les encuentra libre en la naturaleza, son semisintéticos. Del 70-75% de la materia prima inicial que se vende actualmente se extrae de especies de Dioscorea, principalmente de los rizomas mexicanos.

Del frijol de soya se extrae muy pequeña cantidad de diosgenina y el resto se obtiene del Reino animal ( glándulas adrenales y grasa lanar ):

El peso de los rizomas es de aproximadamente 2 Kgs. y se recolectan unos 15 millones/año. Cerca de 70 Kgs. de la raíz seca producen 1 Kg. de diosgenina.

La saponina ( dioscina ) se encuentra almacenada en el citoplasma de la planta y no en el jugo.

Los rizomas son cortados en trozos y lavados y luego puestos en tanques poco profundos, de concreto para fermentación y se deja que las enzimas y bacterias - naturales liberen la diosgenina. Se seca la mezcla y se envía al departamento de producción para la síntesis de las hormonas.

Existen cinco pasos sintéticos para obtener progesterona a partir de diosgenina.

Noretisterona, acetato de noretisterona, linestrenol y diacetato de etinodiol son 19-noresteroides que presentan una doble ligadura entre los carbonos 4-5, lo que los hace semejantes a la 19-nortestosterona.

El noretinodrel es otro 19-nor esteroide. Posee una doble ligadura entre los carbonos 5-10. No presenta relación estructural con la 19-nortestosterona.

La Dimetisterona no es un 19-noresteroide.

Los acetoxiprogestógenos presentan estructuras semejantes a la de la progesterona.

El Norgestrel fue el último progestógeno -- que se descubrió y es otro 19-noresteroide.

A través del estudio se ha visto que el noretinodrel y la noretisterona han sido ampliamente estudiados en América y que en Europa el linestrenol. Tal vez se deba a -- cuestión de "mercado".

Se han llevado a cabo numerosas investigaciones sobre las variaciones estructurales de la molécula -- de la nortestosterona y se ha demostrado que la introducción de heteroátomos, tales como el azufre y el nitrógeno no ha sido provechosa, probablemente se deba a la relación: estereoquímica-estructura-actividad, que no les confiere dichas propiedades.

La proliferación rápida de nuevos compuestos esteroidales han creado problemas en su clasificación.

El campo de la investigación se ha abierto más y se han estudiado otras sustancias sin relación estructural a las anteriores con el fin de obtener resultados positivos sobre el control de la fertilidad por interferencia -- con la ovulación, pero el objetivo deseado no se ha logrado.

Se han realizado un gran número de pruebas para valorar las propiedades biológicas tanto de los pro--gestógenos como de los estrógenos y de sus actividades en la mujer. Ha quedado demostrado que no siempre -- se obtienen datos comparables a los encontrados en animales del estudio.

Los derivados de la 19--nortestosterona han sido los más estudiados dentro del grupo de sustancias que se emplean en la elaboración de los anovulato--rios orales.

Los derivados acetoxiprogestogénicos, el diacetato de etinodiol y el norges--trel son esencialmente, las sustancias que más se asemejan a las propiedades -- biológicas de la progesterona.

Se ha logrado identificar el tipo de actividad que presentará cada parte de la molécula, pero lo

que todavía no se encuentra bien definido es con -  
que intensidad se presentará, ya que de los resul-  
tados obtenidos, varían mucho de una especie a -  
otra, así como del método seguido. Un rearrreglo mo  
lecular puede producir disociaciones significantes  
de los efectos biológicos.

La variación en la dosis  
puede provocar una respuesta  
de la paciente extremadamen-  
te significativa, por lo que  
la efectividad en un princi-  
pio se vio afectada por las  
grandes cantidades de proges-  
tógenos que se usaron, más -  
tarde,

se asoció un estrógeno, obteniendo mejores resul-  
tados y con ello se pudo usar una dosis gradual-  
mente menor, lográndose un endometrio preparado -  
en mejores condiciones.

Lo anterior condujo posteriormente  
al pensamiento de que el factor críti-  
co para inhibir la ovulación debería  
de ser el estrógeno. De donde nació -  
la idea de que el estrógeno se podía  
administrar solo para inhibir la ovu-  
lación y al final del ciclo se agrega-  
ría exclusivamente el progestógeno pa-  
ra inducir un tipo de menstruación --  
normal. A esta terapia se le denominó  
" secuencial ".

Ambos tipos de administración oral, combinada o secuencial - se encontraron en un principio afectadas por la inexperien-- cia de la paciente para seguir adecuadamente el método, así como en la selección del medicamento adecuado.

Actualmente la efectividad del método Combinado, para evitar la ovulación - es mayor que la que ofrece el método secuencial.

Debido al alto contenido estrogénico de preparados secuenciales, el método - secuencial no se recomienda para uso rutinario.

Para simplificar la administración de la terapia Combinada, actualmente se toman 21 tabletas seguidas y se descansan 7 días o se toma un placebo, completando así, un ciclo de - 28 días.

Las preparaciones secuenciales consisten en dos tipos de tabletas: Las primeras 15-16 contienen el estrógeno y las últimas 5 contienen una mezcla de estrógeno-progestógeno.

Se considera que la efectividad variará de un compuesto a - otro entre el 98-99.9% posiblemente a causa de su poder para inhibir la acción de la glándula pituitaria, ya que al inhibir la acción pituitárica, se inhibe la producción de gonadotropinas, evitando así, la estimulación ovárica. El mecanismo preciso todavía se encuentra en discusión.

Es importante conocer: Salud, edad y ubicación de la paciente en el globo terrestre.

La eficacia del Método Oral Anovulatorio es hasta la fecha mucho mayor que la de cualquier otro método y ...

ningún medicamento para el control de la fertilidad ha sido tan rápidamente difundido en tan corto tiempo de introducción, resultando ser tan seguro para suprimir la ovulación y además para arreglos del ciclo menstrual, problemas de infertilidad, dismenorrea, tensión premenstrual y dolor menstrual.

Además, se ha visto que son eficaces para el tratamiento del acné, eliminación del vello excesivo, aumento del apetito sexual y mejor ajuste emocional en el matrimonio, eliminando el temor de un embarazo no deseado.

Se han dedicado estudios intensos para valorizar la intensidad y gravedad de los efectos colaterales ( secundarios ). Las Instituciones dedicadas a dichos estudios han sido principalmente: W.H.O., F.D.A., A.I.P.F., A.M.A., Centros y Hospitales de Estudios Reproductivos. Se ha observado que éstas son de evaluación difícil y hay que tener en cuenta

la capacidad de respuesta individual, sobre todo en aquellas pacientes sensibles a algún aspecto de la terapia hormonal.



En general se ha observado que los efectos colaterales o secundarios son de leve intensidad consistiendo principalmente en: Disturbios gastrointestinales, náusea, vómitos, trastorno mamario y cloasma. En la mayoría de los casos desaparecen después de 3 meses de terapia aunque - ocasionalmente pueden ser severos.

Dichos efectos se encuentran vinculados a la parte estrogénica del compuesto.

También se han reportado síntomas de mareos, fatiga, depresión, irritabilidad y nerviosismo. Además, los cambios metabólicos provocan un aumento excesivo del peso corporal, - siendo una de las razones más frecuentes de abandono del método. Esto se le atribuye al progestógeno y se piensa que los derivados - de la 19-nortestosterona aumentan en mayor - grado el peso a comparación de los derivados de la 17-alfa-hidroxiprogesterona.

Sin embargo, es bueno recordar que toda mujer presenta estos mismos trastornos alguna vez, aunque no se encuentre con terapia oral anovulatoria.

En la mayoría de los casos, la paciente desarrolla pronto tolerancia al medicamento.

Para proceder con criterio en lo referente a los efectos severos, tales como el daño hepático, potencial carcinogénico y el fenómeno tromboembólico, asociados al uso de los anovulatorios orales se tiene que:

No se ha comprobado desarrollo cancerígeno debido directamente a su uso, pero cuando hay cáncer presente parece que favorece su desarrollo.

Respecto al daño hepático se considera que estos fármacos no afectan al hígado normal, aunque se han reportado algunos casos aislados.

Para valorizar con exactitud la intensidad de los dos efectos anteriores, se necesitaría de mayor cantidad de datos al respecto, ya que hasta la fecha no se cuenta con el material requerido y de los resultados obtenidos, hay que tomar en cuenta que las técnicas de ensayo empleadas muestran resultados diferentes, obteniendo con ello diversas interpretaciones.

A la fecha, todavía no se pueden considerar como estudios realizados a gran escala.

En lo concerniente al FENOMENO TROMBOEMBOLICO:

En los artículos revisados en esta tesis hasta el -- años de 1967, se observa que la paciente, en la mayoría de los casos, no sigue adecuadamente las indicaciones para el uso de los anovulatorios orales. Además, la respuesta emocional de la paciente al saber que existe una relación con la trombosis es desfavorable.

A nivel clínico se han reportado casos de --- trombosis con diferentes grados de intensidad.

Los animales de experimenta--- ción más empleados para valo--- rar el fenómeno tromboembóli--- co han sido:

Hamster, coneja,  
rata, ratón y pe---  
rra.

En el estudio del Fenómeno tromboembólico es necesario considerar lo siguiente:

El trastorno en el fenómeno de la coagulación ( hipercoagulabilidad ) es solamente uno de los factores que toman parte en el desarrollo de una trombo--- sis.

Para la presencia del fenómeno tromboembólico influyen:

- a ) Estructura anatómica de las venas.
- b ) Velocidad de circulación sanguínea.
- c ) Coagulabilidad sanguínea.
- d ) Plaquetas, cuenta y adhesividad.
- e ) Alteración de algunos factores de la coagulación ( ya - que si se retarda el tiempo de coagulación, se puede - formar un émbolo espontáneo ).

Los factores que contribuyen a la incidencia de dicho fenómeno son:

- 1.- Historia previa de hipercoagulabilidad y tromboflebitis.
- 2.- Condiciones de puerperio.
- 3.- Obesidad y edad de la paciente.
- 4.- Presencia de enfermedad asociada:
  - a) Enfermedad cardiaca.
  - b) Enfermedad hepática.
  - c) Cervicitis crónica.
  - d) Operaciones, trauma.
- 5.- Posturas de sentado o parado prolongado.
- 6.- Uso de otros medicamentos de empleo delicado, simultáneamente con la terapia.

En general, se ha observado que algunos de los cambios que se presentan en la paciente que usa los anovulatorios orales son muy semejantes a aquellos que se presentan en la etapa media y avanzada del embarazo normal y ello es debido a la composición química de estas substancias.

Los anovulatorios orales más estudiados en relación con el fenómeno, han sido:

Enovid, Conovid, Enovid-E (1962); Anovlar, Provest (1963); Lyndiol 5, Lyndiol-Mite, Ovulén, Metrulén, (1964); Volidan, Gynovlar, Norlestrin, Orthonovum-10, 5 y 2 mg, Orthonovin-SQ (1965); Norinyl, Nora-ce (1966) y Delpregnin, C-Quens, Ovran y Ovral (1967).

De los resultados obtenidos por los investigadores sobre el uso de los anovulatorios orales y su relación con la trombosis se anota lo siguiente:

GRUPO DE ESTUDIO: En todos los reportes, fueron grupos muy heterogéneos, tanto en edad, raza y sexo.

MEDICACION USADA: El anovulatorio oral más estudiado fue el ENOVID ( en sus diferentes dosificaciones ) luego el Lyndiol, Ovulén y Anovlar y por último el Norlestrin y preparados secuenciales.

DOSIFICACION/USO: En muchos casos fue desconocida así como el tiempo de uso.

TECNICA EMPLEADA: No se discutió debido a que se emplearon muy diversas técnicas.

HISTORIAL CLINICO: La mayoría de las veces es desconocido.

En el estudio se recopilaron 41 artículos con diversos experimentos, todos llevados a cabo a menor escala, contándose un total de 6838 casos. En 1621 casos se presentó algún problema trombótico. En 5217 casos no hubo alteración de los patrones tomados como base.

De los 225 casos reportados en el estudio de 1961-1967 por clínicas particulares sobre trastornos tromboembólicos:

28 pacientes murieron.

1 paciente con amputación de un pie.

Varios casos con lesión cerebral.

De las 28 pacientes que murieron: En 14 casos se desconoce la historia clínica de la paciente.

En 4 casos había -

contraindicación para su uso.

En 10 casos se atribuye

al uso de los anovulatorios orales.

Por estadística se sabe que el grado de mortandad que se espera por el uso de - anovulatorios orales es de:

1.5/100 000 mujeres de 20-34 años de edad.

3.9/100 000 mujeres de 35 años o más.

Y de acuerdo con un estudio internacional se estima que el fenómeno tromboembólico se presenta más frecuente en mujeres tipo sanguíneo A, B o AB y menos frecuente en mujeres tipo sanguíneo "O".

En conclusión: Mujer menor de 35 años y tipo sanguíneo "O" presenta un riesgo pequeño al fenómeno tromboembólico.

El mecanismo preciso por medio del cual los anovulatorios orales alteran las condiciones normales del organismo femenino

no es muy complejo y se tiene que seguir investigando.

La a c e p t a b i l i d a d de los anovulatorios orales ha sido mayor que la de cualquier otro método ( jaleas, ducha, diafragma, ritmo, condon, aerosol, IUCD ... ) y se ha comentado ampliamente, pero aún es tema de controversia y se sabe que varía de acuerdo con los patrones de cultura nacional.

Nunca en la historia médica se había visto tal número de mujeres voluntarias para el uso de un medicamento para el control de la fertilidad, ya que por estadística se sabe que los usan aproximadamente unos 10 millones de mujeres en el mundo.

Es evidente que la contracepción es sin duda uno de los grandes temas del momento y que la elaboración de nuevos preparados con la eliminación de los efectos asociados es problema químico. Su naturaleza y atributos deben ser objeto de intensos estudios de laboratorio y experimentación clínica.

El método oral anovulatorio no es el único ni el último recurso que queda y no hay que descansar hasta que se descubran nuevos métodos que sean universalmente más aceptados o hasta que existan mayor número de técnicas que presenten más seguridad para satisfacer las necesidades.

**A P E N D I C E :**

**TABLA Nº 41**

SOCIEDADES QUE COLABORAN EN LA INVESTIGACION DEL CONTROL DE LA FERTILIDAD	
S.S.A.	Secretaría de Salubridad y Asistencia Pública.
I.P.P.F.	Federación Internacional de Planificación de la Familia ( Inglaterra ) y Organizaciones afiliadas.
C.F.C.	Concilio para la Investigación del Control de la Fertilidad.
F.P.A.	Asociación de Planeación Familiar.
D.C.	Comité Dunlop para Seguridad de Medicamentos.
P.P.F.A.	Federación de Planeación Familiar en América.
P.C.	Concilio de la Población, Fundación Josiah M.
A.C.S.	Fundación Ford, Sociedad Americana contra el Cáncer.
	Y Hospitales y Clínicas dedicadas al estudio de la Esterilidad-Fertilidad en la mujer.

En la siguiente tabla se coloca en orden alfabético el nombre comercial de los anovulatorios orales más conocidos en el mundo:

**TABLA Nº 42**

Dado que de cuando en cuando aparecen nuevas combinaciones esta lista quizá sea incompleta en el momento en que se lea.



Tabla No 42

ANOVULATORIOS MAS CONOCIDOS EN EL MUNDO:	
NOMBRE COMERCIAL:	LABORATORIO QUE LOS PRODUCE:
ACONCEN ANOVA ANOVLAR ANOVLAR-21	Merck, A.G. Laboratorios TEVA. Schering, A.G. Schering, A.G.
B.D.H.-1298	British Drug Houses, Ltd.
C.T.B. C-QUEENS CICLOFARLUTAL CICLOFARLUTAL CONLUTEN CONOVID	Eli Lilly. Eli Lilly. Farmitalia. Farmitalia. G.D. Searle & Co. G.D. Searle & Co.
DELPREGNIN DUPLASIN	Novo Industri A/S. Syntex Corp. -
ENOVID-10 ENOVID-5 ENAVID ENOVID/E ENAVID/E ESTIRONA SQ. ETALONTIN EUGYNON-21 EUGYNON C.D.	G.D. Searle & Co. G.D. Searle & Co. G.D. Searle & Co. G.D. Searle & Co. G.D. Searle & Co. Eli Lilly. Parke Davis & Co. Schering A.G. Schering Mexicana.
REMINOR SQ.	London Rubber Industries.

GYNOLAR ( 21/7 )	Schering, A.G.
HEMI-LYNDIOL	Organon.
I.C.I.F.-1145	I.C.I.
KEBAL	Laboratorios CHINOIN, Productos Farmacéuticos, S.A.
LOCIDAN	Syntex, Corp.
LUTORAL	Syntex, Corp. y Eli Lilly, S.A.
LYNDIOL	Organon, André Bigaux.
LINDIOL	Organón.
LINDIOL-5	Organón.
LINDIOL-2.5	Organón, André Bigaux.
LYNDIOL-MITE	Organón.
METRULEN	G.D. Searle & Co.
METRULEN-M	G.D. Searle & Co.
MINOVLAR	G.D. Searle & Co.
NOGEST	Syntex, Corp.
NOGESTIN	Laboratorios Merrell.
NORACE-SQ	Laboratorios Hormona.
NORACE-SQ (placebo)	Laboratorios Hormona.
NORACE-I SQ	Laboratorios Hormona.
NORACICLINA	CIBA, México.
NORACYCLIN	CIBA.
NORDIOL	Wyeth-Vales, S.A.
NORINYL 10 mg	Syntex, Corp.
NORINYL 2 mg	Syntex, Corp.

NORINYL 1/80 (21 tab.)	Syntex, Corp.
NORINYL 1/80 (28 tab.)	Syntex, Corp.
NORINYL-1 + 50 (21 tab.)	Syntex, Corp.
NORINYL-1 mg (20 tab.)	Syntex, Corp.
NORINYL-I (28 tab.)	Syntex, Corp.
NORINYL-I (21 tab. )	Syntex, Corp.
NORLESTRIN	Parke Davis & Co.
NORLESTRIN 2.5	Parke Davis & Co.
NORLESTRIN-21	Parke Davis & Co.
NORLESTRIN-28	Parke Davis & Co.
NORLESTRIN-1 mg	Parke Davis & Co.
NORLESTRIN-Fe	Parke Davis & Co.
NORLUTIN.	Parke Davis & Co.
NORLUTIN-5	Parke Davis & Co.
NORLUTATE-5	Parke Davis & Co.
NORLUTATE-2.5	Parke Davis & Co.
NORQUEN ( Secuencial ).	Syntex, Corp.
21-NOVLESTRIN.	Parke Davis & Co.
NOVULEN.	G.D. Searle & Co.
NUVACON.	Novo Industries A/S.
ORACON ( Secuencial ).	Mead Johnson.
ORALESTRIN-2.5	Laboratorios Hormona.
ORALESTRIN-2.0	Laboratorios Hormona.
ORALESTRIN-1.0	Laboratorios Hormona.
ORLESTRIN.	Parke Davis & Co.
ORTHO-NOVUM-10	Ortho Pharmaceuticals.
ORTHONOVUM-5	Ortho Pharmaceuticals.
ORTHONOVUM-2	Ortho Pharmaceuticals y Johnson-Johnson ( México ).
ORTHONOVIN-2 .	Ortho Pharmaceuticals ( Reino Unido ).

ORTHONOVUM 1/80-21	Ortho Pharmaceuticals Y Johnson-Johnson ( México. )
ORTHO-NOVUM-0.5 (21)	Johnson-Johnson (México).
OVANOS ( Secuencial )	Laboratorios Organón.
OVARIOSTAT	Laboratorios Organón.
OVIN ( Secuencial )	Mead Johson ( Australia ).
OVISEC ( Secuencial )	British Drug Houses, Ltd.
OVRAL	Wyeth Laboratories ( México ).
OVUCAL	B.D.H. Ltd.
OVULEN ( SC 11 800 ).	G.D. Searle & Co.
OVULEN-21	G.D. Searle & Co.
PLANOVIN	Novo Industri A/S.
PREVISON	London Rubber. Labs. Roussel.
PROLESTRIN	Parke Davis & Co.
PROTEX	Leopharmaceuticals.
PROVERA	Upjhon.
PROVEST	Upjohn.
PROVESTO	Upjohn.
PROVESTRAL	Upjohn.
PROVESTROL	Upjohn.
SECRODYL	B.D.H. Ltd.
SECROSTERON ( Secuencial )	B.D.H.
SECUENTEX ( SQ )	Syntex-- México.
SERIAL-28 ( SQ ).	B.D.H.
SECUENS (SEQUENS) SQ.	Eli Lilly.
SIN-CONSE	Lab. Far-Bar, S.A.
VOLIDAN	B.D.H.
VOLPLAN	B.D.H.
ZYCLO-FARLUTAL	Farmitalia.
ZYCLOFARLUTAL	Farmitalia.

COMPOSICION QUIMICA DE LAS FORMULACIONES ORALES ANOVULATORIAS. COMBINADAS Y SECUENCIALES :

PREPARACIONES TIPO COMBINADO:

COMPOSICION QUIMICA :			ESTROGENO		NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO:
PROGESTOGENO:	DOSIS mg.	E E	EE <sub>3</sub> Me :		
ACETATO DE CLORMADINONA .....	3.0		0.1	ACONCEN, ANCOGEN , NOGESTIN.	
	2.0		0.08	C.T.B. (Tab. rojas de Secuens ).	
	2.0		0.06	I.C.I.F. 1145	
	1.0		0.08	DUPLASIN.	
	2.0	0.08		LUTORAL c/estrógenos.	
	2.0	0.06		LUTORAL.	
ACETATO DE MEDROXI PROGESTERONA.....	10.0	0.05		PROVEST, PROVESTO, PROVESTRAL y PRO--VESTROL.	
	5.0	0.075		ZYCLOFARLUTAL, ZY-CLO-FARLUTAL.	
	5.0	0.050		CICLOFARLUTAL, CY-CLOFARLUTAL, NOGEST y PROVERA.	
	3.0	0.100		B.D.H.--1298	
	3.0	0.050		B.D.H.--1298	
	2.0	0.020		PROTEX.	

PROGESTOGENO:	DOSIS mg.	ESTROGENO:		NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO:
		EE	EE <sub>3</sub> Me	
ACETATO DE MEGESTROL .....	5.0	0.10	0.1	DELPREGNIN.
	4.0	0.05		ANOVA, LOCIDAN, OVUCAL, VOLIDAN, VOLPLAN y PLANOVIN.
	2.0			NUVACON.
ACETATO DE NORETISTERONA .....	4.0	0.05	0.1	ANOVLAR, ANOVLAR-21, GYNOVLAR( 21/7 ).
	2.5	0.05		ETAIONTIN, NORLESTRIN, NORLESTRIN 2.5 ORLESTRIN y PROLESTRIN. 21-NOVLESTRIN y NORLESTRIN-Fe (c/ fumarato ferroso ).
	1.0	0.05		MINOVLAR, NORLESTRIN 21, NORLESTRIN-28 y NORLESTRIN- 1 mg.
DIACETATO DE ETINODIOL .....	2.0		0.05	OVULEN, SC-11 800.
	1.0		0.10	OVULEN-21, METRULEN.
DIMETISTERONA.....	10.0	0.05		SECRODYL.
LINESTRENOL .....	5.0		0.15	LINDIOL, LYNDIOL, LYNDIOL-5; NORACICICLINA.
	2.5		0.075	LINDIOL 2.5, LYNDIOL 2.5, LYNDIOL-MITE. HEMI. y OVARIOSTAT.

PROGESTOGENO:	DOSIS mg.	ESTROGENO:		NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO:
		EE	EE <sub>3</sub> Me	
LINESTRENOL .....	2.0		0.075	NORACICLIN.
NORETINODREL ....	9.85		0.15	ENOVID-10, CONOVID.
	5.0		0.075	ENOVID, ENAVID.
	2.5		0.100	ENOVID-E, ENAVID-E, KEBAL, PREVISON y SIN-CONSE.
NORETISTERONA ...	10.0	0.05		A(SH 639) S, NORLUTIN
	5.0	0.05		NORLUTIN-5 y NORLU TATE-5.
	2.5	0.05		ETALONTIN, NORLUTATE 2.5 y ORALESTRIN.
	10.0		0.060	NORINYL-10 mg. y ORTHONOVUM-10.
	5.0		0.075	ORTHONOVUM-5.
	2.0		0.100	CONLUTEN, NOVULEN , ORTHONOVUM-2 y ORTHONOVIN. NORINYL-2
	2.0		0.09	ORALESTRIN.
	1.0		0.08	NORINYL 1/80 (28).
	1.0		0.08	NORINYL 1/80 (21) y ONOVUM 1/80- 21.
	1.0		0.05	NORINYL 1 mg (20), NORINYL-1+50 (21) y ORALESTRIN.
	1.0		0.05 +	NORINYL-I (28).
	0.5		0.10	ORTHONOVUM-0.5 (21) NORINYL-1 (21).

PROGESTOGENO:	DOSIS mg.	ESTROGENO:		NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO:
		EE	EE <sub>3</sub> Me	
NORGESTREL .....	0.05	0.05		EUGYNON, OVRAL-21. EUGYNON-C.D. (28).
	0.25	0.05		NORDIOL.

T E R A P I A   S E C U E N C I A L :

E S T R O G E N O :		PROGESTOGENO mg.	Pla ce- bo:	NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO:
EE	EE <sub>3</sub> Me:			
	15 x 0.080	Acet.Clormadina... 2.0	7 x	C-QUENS, SECUENS, SECUNETEX.
	5 x 0.080 +			
16 x 0.1		Acetato de Megestrol... 5.0	7 x	OVISEC y SERIAL-28
5 x 0.1 +				
16 x 0.1		Dimetisterona. ... 25.0	7 x	SECROSTERON , ORACON, OVIN.
5 x 0.1 +				
	15 x 0.075 +	Linestrenol.. . . . 2.5		OVANON ( NORMO- FASICO ).
	7 x 0.080			
	15 x 0.100			
	5 x 0.075 +	NORETINODREL .... 5.0		FEMINOR-SQ.



ESTROGENO :		PROGESTOGENO:	Pla ce	NOMBRE
E E	EE 3 Me.	mg.	bo:	COMERCIAL DEL PRODUCTO:
	15 x 0.10 6 x 0.10	+ NORETISTERO- NA .... 2.0		NORACE (SQ).
	15 x 0.08 6 x 0.08	+ NORETISTERO- NA .... 2.0		NORACE.
	15 x 0.08 6 x 0.08	+ NORETISTERO- NA .... 1.0		NORACE- I .

NOTA: En diciembre de 1969 se descontinuo en el Reino Unido el uso de las preparaciones que contenian más de 0.05 mg. de estrógeno.

T A B L A D E T A B L A S :

TABLA No.	T I T U L O	PAG.
1	EFFECTOS PROGESTACIONALES DE VARIOS ESTEROIDES USANDOSE LA PRUEBA DE CLAUBERG.	89
2	POTENCIA PROGESTACIONAL BASADA EN EL METODO - DE CLAUBERG Y MCGINTY. DRILL 1965.	90
3	EFFECTOS PROGESTACIONALES INTRAUTERINOS DE VARIOS ESTEROIDES.	91
4	COMPARACION DE POTENCIAS PROGESTACIONALES -	

TABLA No.	T I T U L O :	PAG.
	USANDO LA PRUEBA DE CLAUBERG Y LA DE LA ANHIDRA SA CARBONICA.	91
5	EFEECTO DE VARIOS ESTEROIDES EN EL MANTENIMIENTO DEL EMBARAZO EN RATAS EMBARAZADAS CASTRADAS.	92
6	EFEECTO DE VARIOS ESTEROIDES SOBRE SU CAPACIDAD PARA MANTENER EL EMBARAZO EN RATAS.	92
7	EFECTOS ESTROGENICOS Y METROTROFICOS DE VARIOS ESTEROIDES. EDGREN.	93
8	EFECTOS ESTROGENICOS DE VARIOS PROGESTOGENOS.	94
9	RESPUESTA ANDROGENICA DE VARIOS ESTEROIDES.	95
10	RESPUESTA ANDROGENICA DE VARIOS ESTEROIDES.	96
11	RESPUESTA ANABOLICA DE VARIOS ESTEROIDES.	95
12	RESPUESTA ANABOLICA DE VARIOS ESTEROIDES. DRILL	96
13	PROPIEDADES BIOLOGICAS QUE CARACTERIZAN A LOS PROGESTOGENOS. DRILL Y COLABORADORES.	97
14	PROPIEDADES ENDOCRINAS DE 3 19-NORESTEROIDES. RESULTADOS OBTENIDOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTA CION. SZONTAGH. 1970.	98
15	RADIOS PROGESTACIONALES Y ESTROGENICOS DE ALGU- NOS PREPARADOS ORALES ANOVULATORIOS.	112
16	REPORTE PREELIMINAR SOBRE INDICE TROMBOFLEBITI- CO ESPERADO. 1962	153
17	PERIODOS MENSTRUALES Y PRESENCIA DE TROMBOFLEBI TIS ASOCIADA AL USO DE ENOVID. 78 CASOS.	154
18	INCREMENTO EN EL NUMERO DE PACIENTES USANDO ENO VID EN E.U.A. 1962-1961.	154
19	MORTANDAD TROMBOEMBOLICA. BURKET.	204

TABLA No.	T I T U L O :	PAG.
20	INDICE DE MORTANDAD TROMBOEMBOLICA. 1962	205
21	EMBOLIA PULMONAR FATAL. 1961-1963.	205
22	EDAD ESPECIFICA DE LAS PACIENTES QUE EMPLEARON ENOVID DURANTE 1963 Y PRESENCIA DE EMBOLIA PULMONAR.	206
23	NUMERO DE PACIENTES ESTIMADAS QUE USAN ANOVULATORIOS ORALES Y QUE PRESENTARON CASO DE TROMBOFLEBITIS Y/O EMBOLIA PULMONAR EN E.U.A DURANTE 1961-1962.	216
24	TROMBOSIS. 1960-1965 POR EL USO DE ANOVULATORIOS ORALES.	220
25	TROMBOSIS POR EL USO DE ANOVULATORIOS ORALES 11 CASOS.	220-2
26	SINTOMAS NEUROLOGICOS OBSERVADOS EN PACIENTES QUE USAN ANOVULATORIOS ORALES. 6 CASOS.	223
27	TROMBOSIS VENOSA POR EL USO DE ENOVID, DURANTE 1957-1963.	224
28	TRASTORNOS TROMBOEMBOLICOS ASOCIADOS AL USO DE ENOVID EN INGLATERRA DURANTE 1959-1962.	224
29	EMBOLIA PULMONAR FATAL. 1961-1963.	225
30	VARICES POR EL USO DE ENOVID.	227
31	TROMBOFLEBITIS ESPONTANEA. 7 CASOS.	230
32	TROMBOFLEBITIS POR EL USO DE ANOVULATORIOS ORALES. 3 CASOS.	231
33	EMBOLIA PULMONAR ( MUERTES ) EN E.U.A. 1963.	236
34	DESORDENES TROMBOEMBOLICOS REPORTADOS EN ASOCIACION AL USO DE NORETINODREL-MESTRANOL EN -	

TABLA No.	T I T U L O :	PAG.
	INGLATERRA DURANTE 1959-1962.	236
35	INCIDENCIA NATURAL DE TROMBOFLEBITIS EN LA MUJER EMBARAZADA O EN PERIODO DE PUERPERIO.	238
36	INCIDENCIA DE TROMBOFLEBITIS EN LA MUJER NO--EMBARAZADA EN PUERPERIO. CASOS PARTICULARES.	239
37	INCIDENCIA DE TROMBOEMBOLIA Y TROMBOFLEBITIS EN PACIENTES EN ESTADO DE PUERPERIO. ESTUDIOS AMERICANOS Y EUROPEOS.	240
38	TROMBOFLEBITIS EN MUJERES EMBARAZADAS, ULTIMOS TRES MESES. ESTUDIOS AMERICANOS Y EUROPEOS.	241
39	TROMBOFLEBITIS POR EL USO DE DIFERENTES ANOVULATORIOS ORALES.	242
40	VENAS VARICOSAS POR EL USO DE ENOVID.	243
41	SOCIEDADES QUE COLABORAN EN LA INVESTIGACION DEL CONTROL DE LA FERTILIDAD.	300
42	ANOVULATORIOS ORALES MAS CONOCIDOS EN EL MUNDO ORDEN ALFABETICO.	301
43	COMPOSICION QUIMICA DE LAS FORMULACIONES ORALES ANOVULATORIAS. COMBINADOS Y SECUENCIALES	305