



X 10
Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

INVESTIGACION DE ESTEROIDES
ANTICONCEPTIVOS EN MEXICO.

T E S I S

Que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a n

María Mónica Lichtenberg de Mindszent Popper
Isabel Judith Rojas Aragón



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS 1978
M.T. 25

M.T. 249



JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: PROF. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA
VOCAL: PROFA. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES
SECRETARIO: PROF. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
1er. SUPLENTE: PROF. CESAR A. DOMINGUEZ CAMACHO
2do. SUPLENTE: PROF. HECTOR JARA FARJEAT

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:
FACULTAD DE QUIMICA.

MARIA MONICA LICHTENBERG DE MINDSZENT POPPER
ISABEL JUDITH ROJAS ARAGON

NOMBRE DEL ASESOR:

PROF. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR

MONICA

**PARA MIS PAPAS; LISBETH Y ALEJANDRO;
POR SU VALIOSA AYUDA Y EJEMPLO A SEGUIR.**

**PARA JAVIER, MI ESPOSO;
AGRADECIENDO EL AMOR Y EL APOYO BRINDADO.**

**PARA MI HERMANO, ROBERTO;
COMO UNA MUESTRA DE MI CARIÑO**

JUDITH

A MIS QUERIDOS PADRES: ISABEL Y JUAN
CON AGRADECIMIENTO INFINITO POR LA AYUDA
PARA REALIZAR MIS ILUSIONES.

AL MEJOR ESPOSO, JESUS.
COMO MUESTRA DE MI AMOR Y GRATITUD.

A MI HIJA, ISABEL JUDITH.
CON AMOR Y CARIÑO.

A MIS HERMANOS, JUAN, JOSE LUIS,
GABRIELA, CLAUDIA y GRACIELA.
DESEANDO ALCANCEN LAS METAS
PROPUESTAS.

**AL PROF. RAFAEL ZENDEJAS GUIZAR
POR SU ACERTADA DIRECCION Y AYUDA DESINTERESADA**

**CON PROFUNDO AGRADECIMIENTO POR SU
VALIOSA COLABORACION A:
ING. LUIS AGUILAR
ING. GILBERTO FABILA
DR. JUAN GINER
DR. JUAN JOSE MANDOKI
SRA. AURORA MARTINEZ DE SERRATOS
PROFA. ETHELVINA MEDRANO DE JAIMES**

INDICE

Página

INTRODUCCION	1
DEFINICION DE CONCEPTOS	3
CAPITULO PRIMERO: LAS HORMONAS ESTEROIDES	4
CAPITULO SEGUNDO: HISTORIA Y DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES ...	11
CAPITULO TERCERO: QUIMICA DE LOS ESTEROIDES ANTI CONCEPTIVOS	32
CAPITULO CUARTO: ANATOMIA Y FISIOLOGIA.....	44
Organos sexuales femeninos	45
El ciclo ovárico mensual y la función de las hormonas gonadotrópicas	47
Hormonas sexuales femeninas	49
Oscilación y retroalimentación en el sistema hipotálamo-hipófisis-ovario	51
CAPITULO QUINTO: FARMACOLOGIA.....	54
Características de los métodos utiliza dos	55
Eficacia clínica	56
Mecanismo de acción	59
Resumen	64
EFFECTOS COLATERALES.....	66
Síntomas Subjetivos	66
Síntomas Objetivos	67
A. - Efectos sobre el ciclo menstrual .	67
B. - Piel y Pelo	68
C. - Trastornos oculares ,.....	69
D. - Peso Corporal	69
E. - Padecimientos Tromboembólicos.	69
F. - Efectos Metabólicos	71
G. - Aparato Reproductor	76
H. - Mamas	79
I. - Tensión Arterial	79
J. - Cambios Inmunológicos	80
K. - Efectos sobre feto	80
L. - Lactancia	83
M. - Fertilidad después de interrumpir el uso de anticonceptivos orales ..	85
N. - Interacción con otros medicamen tos	85

	O. - Contraindicaciones	87
CAPITULO SEXTO:	DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS	88
CAPITULO SEPTIMO:	BREVE RESEÑA HISTORICA DE PRO- QUIVEMEX	96
CONCLUSIONES		101
BIBLIOGRAFIA		105

INTRODUCCION

Es evidente la preocupación cada vez mayor a nivel nacional y mundial sobre los problemas relacionados con la población y la planificación familiar. Muestra de ello son los cambios en las políticas de las naciones, las diversas declaraciones de los estados públicos y privado que se han registrado en la última década y el número creciente de instituciones que desarrollan programas de tipo educativo y de investigación, de ahí la importancia para el estudio del tema que nos ocupa.

Del tema de esteroides se habla mucho y se conoce poco, muchas veces nos encontramos opiniones contradictorias y para actualizar dichos conceptos revisamos a fondo dicho tema.

En México la materia básica al igual que en un 60% del mundo es el barbasco. La recolección del barbasco es una actividad complementaria de los campesinos de las regiones donde se obtiene, resultando beneficiadas en el país más de 25,000 familias.

Desde que se lanzó al mercado a principio de los 60s la "gragea anticonceptiva" ha transformado la vida de muchísimas mujeres alrededor del mundo.

Cabe hacer notar que México ha aportado gran cantidad de materia prima como lo es el barbasco, al resto del mundo, tanto que constituye

uno de los principales países productores del mismo.

El consumo anual de hormonas esteroides aumenta en un 10% al año aproximadamente, sin considerar nuevos usos para estos productos.

Existen además nuevas posibilidades terapéuticas para las hormonas esteroides, entre otras su uso como anestésico, compuestos para combatir el cáncer, antiacné, etc.

El presente trabajo tiene por objeto dar información de lo que son los esteroides anticonceptivos en México desde el punto de vista farmacológico, social y político.

La información disponible con que cuenta la Facultad de Química y la mayoría de las instituciones accesibles al público es relativamente pobre y por esto se solicitó la colaboración de diversas instituciones acreditadas tales como Proquivemex, S.A. de C.V., Centro Médico Nacional, Instituto Nacional de la Nutrición y Syntex, S.A.; principalmente para hacer posible la recopilación en proporción adecuada de la información contenida en este volumen, misma que ha de servir a los consultores interesados sobre el tema para desarrollar trabajos o proporcionarles información con el consecuente ahorro de tiempo y molestias.

DEFINICION DE CONCEPTOS

"ESTEROIDES ANTICONCEPTIVOS"

ESTEROIDES:

Nombre genérico de la sustancia cuya estructura deriva del ciclopentanoperhidrofenantreno. Semejante a un estrol. Alcoholes sólidos que abundan en animales y plantas.

ANTICONCEPTIVOS:

Prevención voluntaria de concepción.

ESTEROIDE ANTICONCEPTIVO:

Medicamento utilizado para evitar la concepción o embarazo. El embarazo se lleva a cabo cuando se une un óvulo y un espermatozoide.

CAPITULO PRIMERO

LAS HORMONAS ESTEROIDES

La palabra "hormona" es una voz griega que significa excitante ó estimulante. Una hormona natural es un compuesto químico producido por una glándula, que penetra en la corriente sanguínea y ejerce un efecto específico sobre la actividad de las células en otras partes del organismo.

Las hormonas hipofisarias, aunque no son esteroides, tienen interés muy especial en el estudio de éstos. Algunas de ellas viajan desde la hipófisis hasta los ovarios de la mujer, así como hasta las glándulas suprarrenales de ambos sexos y estimulan estos órganos para producir hormonas esteroides; es decir, hormonas que poseen la característica estructura molecular ciclopentanoperhidrofenantreno. Las hormonas esteroides, a su vez, ejercen un efecto regulador sobre la producción de hormonas hipofisarias, completando así uno de los ciclos biológicos más importantes.

Las hormonas esteroides son esenciales para la vida humana. Pertenecen a dos tipos principales: las que mantienen la especie y las que mantienen vivo al individuo.

Las que mantienen la especie, de generación en generación, por su control del sistema reproductor de ambos sexos, son llamadas -

hormonas sexuales.

Las que mantienen al individuo lo hacen porque controlan y regulan el metabolismo; son las denominadas hormonas suprarrenales, - porque se originan en la corteza o capa externa de las glándulas suprarrenales, localizadas encima de ambos riñones. Otro nombre de estas hormonas suprarrenales es el de corticosteroides, y también se les llama corticoides.

Se sabe hoy que el cuerpo humano, utilizando su propio colesterol como materia prima, genera más de un centenar de variaciones de las hormonas esteroides, pero la mayoría de ellas parecen ser productos intermediarios, inactivos, de otras más potentes. Entre éstas son ocho - las principales: testosterona, estradiol, estrona, progesterona, desoxicorticosterona, aldosterona, cortisona e hidrocortisona.

Hormonas Esteroides que perpetuan la especie:

Las hormonas sexuales, o sea las que mantienen la especie, pertenecen a tres grupos principales: andrógenos, estrógenos y progestágenos.

1. - Andrógenos:

Son las hormonas masculinas. Se originan principalmente en los testículos del varón, pero también en otras glándulas de ambos sexos.

El andrógeno natural más activo es la testosterona. Los andrógenos están claramente relacionados con la función sexual (en ambos sexos), aunque no es ésta su única actividad. Controlan también el desarrollo de los órganos genitales masculinos e intervienen en su funcionamiento. Además determinan ciertas características generales inherentes a la masculinidad, tales como fuerza muscular, vello facial, timbre bajo de voz.

2. - Estrógenos:

Son las hormonas de la feminidad. Se producen sobre todo en los ovarios. El estrógeno de mayor actividad es el estradiol. Los estrógenos estimulan el desarrollo de los tejidos del organismo femenino, tales como el que recubre en su interior al útero o matriz con objeto de prepararlo para el embarazo, el revestimiento interior de la vagina y las mamas.

3. - Progestágenos:

El principal de los progestágenos es la progesterona, es - decir, la hormona del embarazo. Se produce principalmente en un tejido de color amarillo, el cuerpo lúteo, que se forma en el ovario cuando libera un óvulo maduro, es decir, cuando tiene lugar la ovulación. Se encuentra también en otras glándulas de ambos sexos. La progesterona es uno de los precursores más comunes de otras hormonas esteroideas y a la vez un producto intermediario en el proceso natural que se origina en el colesterol. Sigue a los estrógenos en la fase preparatoria del útero para la -

implantación del óvulo fertilizado, y si la implantación tiene lugar, la progesterona y los estrógenos actúan conjuntamente para mantener el embarazo. A la vez, la progesterona evita que se produzca una segunda gestación durante el transcurso de la primera. Actuando una tras otra en secuencia estas hormonas regulan el ciclo menstrual en la mujer no embarazada.

Hormonas Esteroides que mantienen al individuo:

Los corticosteroides mantienen vivo al individuo de día en día ayudándole a regular el metabolismo, la serie de procesos químicos que se realizan en las células vivas, mediante los cuales es asimilado nuevo material nutritivo y se libere energía para el organismo. Por ejemplo: los corticoides regulan el metabolismo mineral manteniendo el sodio, el agua y el potasio en un delicado equilibrio. Igualmente importante es el hecho de que intervienen activamente en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas, y proteínas. Asimismo, los corticoides contribuyen a proteger al individuo de los efectos del "stress" y del shock.

Han sido identificados más de 40 esteroides en la corteza suprarrenal de los mamíferos. Algunos de ellos, sin embargo, son hormonas sexuales y la mayoría de las restantes parecen tener poca o ninguna actividad. Los cuatro corticoides más importantes son:

1. - Desoxicorticosterona:

Su actividad principal se refiere al metabolismo mineral y se utiliza en terapéutica humana en forma de acetato.

2. - Aldosterona:

Es la última hormona natural importante que ha sido descubierta (1952), es también especialmente activa en el metabolismo mineral y mucho más potente que la desoxicorticosterona.

3. - Cortisona:

Esta sustancia es más activa en el metabolismo de los hidratos de carbono y de las proteínas que en el metabolismo mineral. Es la hormona esteroide que ha alcanzado más notoriedad porque fué la primera en ser administrada con éxito contra los síntomas de la artritis reumatoide, un acontecimiento que conmovió a la profesión médica y a todo el mundo en 1949.

4. - Hidrocortisona:

También se le conoce con el nombre de cortisol, produce los efectos que la cortisona, pero es más potente.

COMPARACION

ESTRUCTURAS

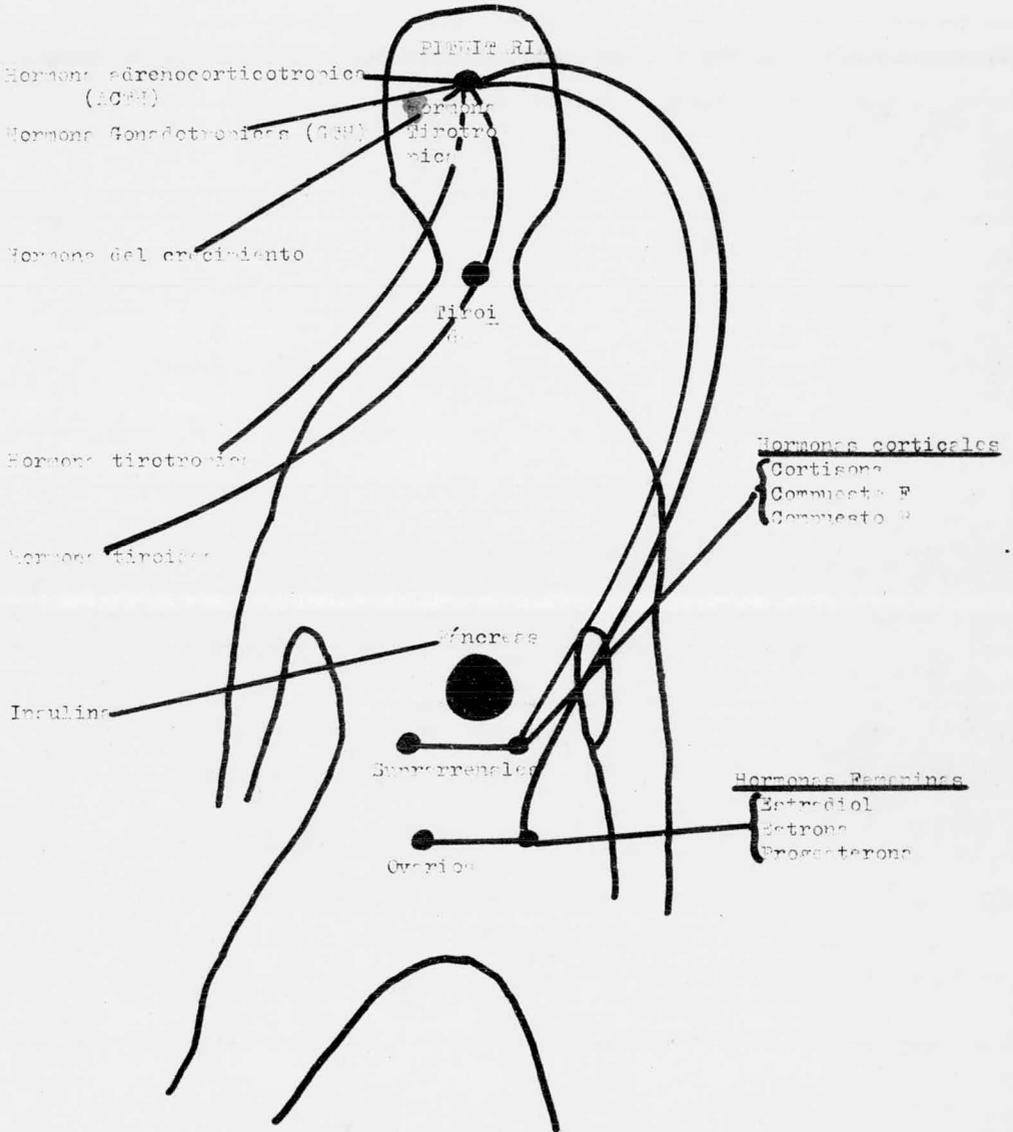


Figura 1

CAPITULO SEGUNDO

HISTORIA Y DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES.

Durante las décadas de 1930 y 1940 las propiedades y estructura molecular de las hormonas esteroides fueron conociéndose gradualmente cada vez mejor y las compañías farmacéuticas de Europa y los Estados Unidos. Si la progesterona era necesaria para mantener el embarazo ¿no podrían las inyecciones de progesterona ayudar a evitar los abortos habituales? Si los estrógenos eran necesarios para un ciclo menstrual normal ¿no podrían dosis complementarias o adicionales de los mismos estrógenos ayudar a suprimir los trastornos menstruales e incluso atenuar las molestias de la menopausia?. Si los andrógenos aumentan el vigor muscular, no podrían ser prescritos a los pacientes debilitados por una intervención quirúrgica o enfermedad? y si la enfermedad de Addison que es una insuficiencia de corticoides provocaban la muerte de muchas personas ¿no podrían mantenerse vivos los pacientes por la administración de un corticoide?.

Con el tiempo surgió la primera respuesta a todas estas preguntas y fué afirmativa.

Pero las disponibilidades de estas hormonas "sustitutivas" eran limitadas. Los descubrimientos iniciales muchos de ellos debidos a químicos europeos, consistieron en el aislamiento de las hormonas a partir de materias primas tales como orina humana, ovarios de cerda y glándulas suprarrenales de bovinos. La producción comercial de estrona era muy baja, a pesar de que se utilizó como materia prima la orina de yegua preñada en lugar de la de mujeres gestantes. Entre 1934 y 1940 los químicos europeos descubrieron métodos para obtener sintéticamente la mayoría de las hormonas sexuales. La primera materia prima obtenida en escala industrial fué el colesterol, obtenido de fuentes animales tales como la médula espinal de la vaca o del toro.

Las compañías farmacéuticas europeas pudieron dominar el mercado mundial de hormonas sexuales por estar al frente en la investigación con sus patentes de proceso de síntesis. Las hormonas, sin embargo, no se obtenían en cantidad suficiente y sus precios eran elevados.

También en los Estados Unidos, un grupo de investigadores distinguidos comenzó a trabajar en esteroides. Algunos se dedicaron a los corticoides.

Entre tanto, en un laboratorio del State College de Pennsylvania, un químico en esteroides, el profesor Russel E. Marker, buscaba

una fuente abundante y barata de hormonas esteroides. Se dedicó especialmente al estudio de ciertas sustancias esteroides de origen vegetal llamadas sapogeninas, cuyas moléculas tienen una larga cadena lateral de átomos de carbono semejantes a la del colesterol.

En 1939, experimentando con unas sustancias vegetales - llamadas zarzasapogenina, (porque se obtiene de la raíz de la zarzaparrilla), Marker estableció la estructura molecular de la cadena lateral de la sapotenina, que no había sido descrita bien entonces. El mismo año ideó un método químico para eliminar la mayor parte de esta cadena lateral, aproximándose así a la estructura de las hormonas esteroides.

Marker organizó entonces la búsqueda de plantas en el suroeste de los Estados Unidos y en México que contuvieran diosgenina u otras sapogeninas logrando la solución cuando descubrió que una buena cantidad de diosgenina podía obtenerse de la raíz negra y abollonada de una especie de dioscorea que los mexicanos llaman "cabeza de negro", una trepadora que crece silvestre en las selvas del estado de Veracruz.

Marker estaba particularmente interesado en una sapogenina llamada diosgenina, que solo se conseguía en cantidades escasas y que, en 1936, los químicos japoneses habían aislado de una planta del género - - Dioscorea (Fig. 2) en 1940 demostró Marker que la diosgenina podía transformarse a progesterona.

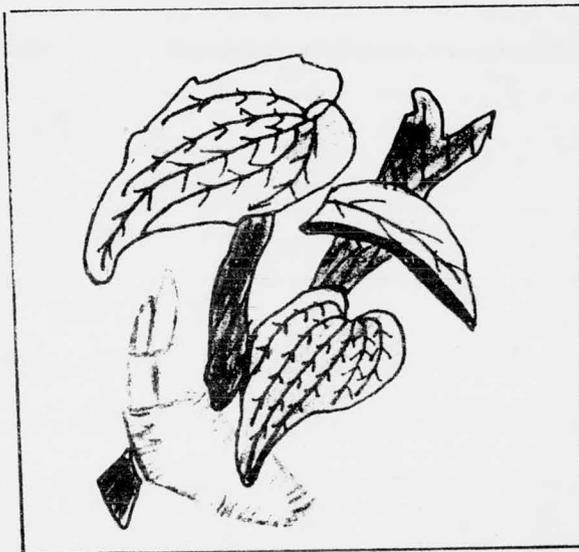


Figura 2. - Entre las Dioscóreas figura un tipo de plantas de raíz tuberosas naturales de México, de las que los científicos japoneses aislaron por primera vez la diosgenina - en 1936. Esta sustancia fué posteriormente utilizada por los investigadores de Syntex como materia prima principal - para la síntesis de muchas hormonas esteroides.

Marker estaba convencido de que México era el lugar adecuado para el establecimiento de una industria hormonal, pero no se logró interesar a la compañía farmacéutica americana en esa idea. Abandonó el State College de Pennsylvania, alquiló un pequeño laboratorio y comenzó su trabajo en la ciudad de México.

Un verano, en 1943 se presentó Marker en una compañía mexicana llamada Laboratorios Hormona, dedicada a la producción de productos farmacéuticos incluyendo hormonas naturales derivadas de materias primas animales. Según una versión que circulaba en aquellos tiempos y que ha llegado a ser legendaria en el campo de los esteroides, llevaba consigo dos frascos envueltos en papel periódico los cuales contenían aproximadamente 2 kg. de progesterona valorados entonces en unos 160,000 dólares y que constituían un importante porcentaje de la producción anual de todo el mundo.

La compañía pertenecía a dos mexicanos de origen europeo Dr. Emeric Somlo, húngaro y el Dr. Federico Lehmann, alemán.

Marker le confesó a Lehmann que él preparaba la progesterona, cuando Lehmann se hubo recuperado de su asombro persuadió a -- Marker de que se uniera a Somlo y a él en una compañía independiente para producir mayor cantidad de la misma hormona. En esta forma se constituyó Syntex, S.A. en la Ciudad de México el 21 de enero de 1944.

Durante aquel año Marker, con ayuda de operarios no expertos produjo algunos kilos de progesterona que se vendió probablemente por lo menos en un cuarto de millón de dólares.

En 1945, después de un desacuerdo con Somlo y Lehmann,

Marker abandonó la compañía y se dedicó a otras actividades en México. Ni siquiera Somlo y Lehmann conocían el método y la producción de progesterona se detuvo, por esa época Lehmann y Somlo estaban con la alternativa de dejar dicho laboratorio o de encontrar algún buen químico que volviera a ponerlo en movimiento.

Somlo encontró al químico. El había oído que en Cuba había un joven húngaro llamado George Rosenkranz, que había estudiado en Suiza con el profesor L. Ruzicka, químico suizo perfeccionado en esteroides que recibió un premio novel en 1939; Rosenkranz viene a México en 1945 para preparar las progesteronas. El conocía bien las publicaciones de Marker. Trabajando de 12 a 15 hrs., diarias y dándoles entrenamiento básico a sus asistentes en técnicas de laboratorio y química de esteroides, salió victorioso de esta difícil prueba. Rosenkranz fué capaz de producir progesterona de la "cabeza de negro" en cantidades comerciales dentro de los primeros meses y testosterona, la cual Marker nunca la hizo para esta compañía, - unos meses después Rosenkranz empezó a trabajar sobre la síntesis de estronas que es una de las tres principales hormonas sexuales que sólo podía obtenerse en forma natural. El trabajo de la estrona trajo muchas dificultades por lo que se trabajó durante tres años para hacer posible un proceso comercial. Al mismo tiempo se encontraron nuevas dificultades en la producción de cada paso de la síntesis. La síntesis industrial era muy compleja,

por lo que para hacerla más sencilla se aumentaron el número de pasos. El equipo y los suplementos químicos fueron difíciles de obtener así como la recolección de la "cabeza de negro". Los campesinos se negaban a la recolección debido a los peligros encontrados en la jungla, además sólo contaban con promesas verbales.

La diosgenina se consolidó como materia prima en 1950. Sus ventajas son tan evidentes que todavía gran parte de la producción mundial de esteroides se obtiene a partir de esta sustancia.

Actualmente, la diosgenina se obtiene sobre todo de una especie de Dioscórea conocida en México con el nombre de barbasco, cuyo contenido en esteroide es mayor que el de la "cabeza de negro" inicialmente usada por Marker.

El barbasco crece en el sureste de México (Fig. 3), en la selva tropical de la vertiente del golfo hasta una altura de 1000 metros sobre el nivel del mar. Es una planta que se regenera y se reproduce espontáneamente, es decir, es un recurso autorrenovable complementaria para los campesinos de la región.

Syntex abasteció de hormonas a granel a diversas compañías farmacéuticas de los Estados Unidos y Europa y éstas organizaciones prepararon los productos para la terapéutica humana.



1. Veracruz
2. Puebla Norte
3. Tlaxcala
4. Puebla Sur
5. Oaxaca
6. Chiapas
7. Tabasco

Figura 3

A medida que aumentaban la producción, descendieron los precios. Por ejemplo, antes de Marker la progesterona tenía un precio de 80 dólares por gramo. En 1945 se vendía a 18 dólares. En pocos años el precio descendió hasta tres dólares y continuó bajando.

Este descenso de costos abrió nuevos horizontes. Antes de 1950, el conocimiento médico de los usos de los esteroides era primitivo y escasos los productos; cuando se puso al alcance de la industria farmacéutica un abastecimiento de esteroides baratos y eficaces, se inició el gran desarrollo del mercado hormonal; los esteroides fuera del laboratorio habían sido poco más que curiosidad, adquiriendo por fin categoría de agentes terapéuticos prácticos en condiciones aceptables.

Para el mundo fué un hecho sorprendente el que la revolución industrial llevada a cabo en el campo de esteroides se iniciara precisamente en México, en aquél tiempo un país de poco desarrollo tecnológico en Química, México poseía la raíz de la Dioscórea y esto fué naturalmente, el factor básico, pero nadie creía que en dicho país se pudiera encontrar los químicos industriales, los ingenieros y el equipo especializado para esta empresa tan compleja.

Para conseguirlo, esta compañía no solamente había reunido un grupo de investigadores de altos méritos científicos procedentes de diver

esos países, sino que desde el principio había contribuido vigorosamente a la preparación de técnicos mexicanos dedicados desde el mantenimiento - del equipo, hasta la experimentación con la molécula misma.

• En México, Rosenkranz había afrontado un viejo problema que impedía en todo el mundo el desarrollo del talento científico. Los químicos graduados en las universidades no adquieren suficiente experiencia industrial si no hay mucha industria química, y no puede haber industria química si faltan químicos industriales bien preparados.

Se trataba de obtener un progestágeno, es decir, una sustancia que tuviera la misma propiedad de la progesterona de preparar y mantener la gestación, pero de mayor eficacia. Particularmente dirigían sus esfuerzos a producir un esteroide progestacional que pudiera administrarse por vía oral. La propia progesterona no es eficaz por ésta vía a menos que se administre en dosis enormes, y por ello tiene que ser inyectada. Aún por inyección, para que la progesterona sea eficaz, debe ser utilizada en cantidades mucho mayores que las otras hormonas sexuales. Era, pues, una necesidad buscar un progestágeno de mayor potencia para así poder - disminuir la dosis.

Antes de 1950, todos los productos finales obtenidos, aun-- que sintéticos en el sentido que habían sido obtenidos en el laboratorio a - partir de otros compuestos, eran reproducción exacta de hormonas exis--

tentes en el organismo humano.

En la actualidad estos medicamentos hormonales son muy ampliamente difundidos y conocidos, pero en 1950, apenas constituían una ínfima proporción en el campo de los esteroides.

Ya en 1938, los científicos de Schering, en Berlin, habían sintetizado una hormona llamada etisterona (17 -etinitestosterona), que aunque solo tenía la tercera parte de actividad de la progesterona inyectada, era más potente por vía oral que la hormona natural, lo que facilitó - su uso terapéutico.

En 1944, en la Universidad de Pennsylvania se produjo un acontecimiento mucho más importante, aunque no de efectos inmediatos en medicina. El profesor Maximiliano Ehrenstein, partiendo de la estrofantina, una rara sustancia contenida en semillas de una planta africana utilizada para envenenar flechas, y mediante técnicas complejas, llegó a obtener una pequeña cantidad de un nuevo y singular compuesto que se parecía mucho a la progesterona, con excepción de que le faltaba uno de los átomos de carbono que salen de los anillos: el carbono 19 junto con sus tres hidrógenos.

En el lenguaje químico, este nuevo compuesto fué una "19-nor" progesterona. Pero en realidad no era precisamente esto, porque, - además, algunos otros átomos de la molécula estaban dispuestos en el espacio en forma distinta a la progesterona.

El compuesto de Ehrenstein, llamado con mas propiedad 19-norisoprogesterona, se ensayó en dos conejas y resultó ser por lo menos tan activo como la progesterona.

Djerassi, que entonces se estaba graduando en Wisconsin, leyó los trabajos de Ehrenstein y se dió cuenta de que la anomalía de la configuración de la molécula era de la naturaleza que suele eliminar la actividad característica de la progesterona. Este hecho sugirió que la ausencia del carbono 19 era de algún modo un factor en la potencia de la molécula.

En 1950, siendo ya Djerassi director de Investigación Química de Syntex el profesor J. Birch publicó en Inglaterra un método más sencillo para obtener los 19-noresteroides. Partiendo de un derivado del estradiol (los estrógenos no tienen carbono 19), llegó a la 19-nortestosterona, esto es, a la testosterona sin el carbono 19.

El método fué rápidamente mejorado por el profesor A. L. Wilds y uno de sus colaboradores, N. A. Nelson, de la Universidad de Wisconsin, quienes partieron de otro derivado del estradiol. utilizaron reactivos químicos diferentes, para modificarlo y obtuvieron un mayor rendimiento de 19-nortestosterona. Su trabajo no fué publicado hasta 1953, pero Djerassi pudo adoptar estos perfeccionamientos antes, porque estuvo en comunicación con Wilds, que había sido su maestro en Wisconsin.

Syntex estaba ahora preparado para un paso importante al carbono 19. A principios de 1951, Djerassi y Rosenkranz, utilizando la técnica perfeccionada de Birch y partiendo de un compuesto del tipo de la estrona que habían sintetizado de la diosgenina, obtuvieron la 19-norprogesterona. Esta hormona no tenía carbono 19 pero poseía la estructura normal de la progesterona en todos sus detalles pero era de mucho mayor actividad.

Debe hacerse notar la importancia de lo que antecede, porque la 19-nortestosterona de Birch, el primer análogo 19-nor de una hormona natural, había resultado menos activa que su hormona originaria, la testosterona.

A raíz de este hallazgo las posibilidades de los 19-nor esteroides se volvieron tan fascinantes que el grupo de Syntex procedió a sintetizar los derivados 19-nor de los esteroides de mayor importancia.

Cuando este laboratorio construyó la 19-noretisterona (no-retisterona) logró algo más importante de lo que nadie había sospechado en ese momento. La noretisterona fué después identificada también como noretindrona, nombre con el que se designó.

Este compuesto, patentado en 1956, vino a ser la primera "especialidad farmacéutica" de este laboratorio. Después de años de estu-

dio y control llegó al mercado farmacéutico como un progestágeno de gran actividad oral, de administración fácil y que tenía, por fin, los efectos biológicos atribuidos a la progesterona elaborada en el propio organismo femenino; al poco tiempo se convirtió en un componente fundamental de los anticonceptivos.

Sin embargo, cuando el grupo Djerassi - Rosenkranz sintetizó la noretindrona en 1951 todo esto estaba en el lejano futuro.

Estos investigadores prepararon el compuesto partiendo de la 19-nortestosterona, la que a su vez había sido obtenida de un derivado de la estrona, y ésta, de la diosgenina. La síntesis y actividad biológica de éste y otros esteroides 19-nor fueron dadas a conocer por Djerassi en abril de 1952, ante la División de Química Médica de la Sociedad Americana de Química reunida en Milwaukee.

En 1953, F. B. Colton de G. D. Searle, registró en una patente la síntesis, por métodos semejantes, de un esteroide conocido como noretinodrel, que ahora es un componente de los anticonceptivos de Searle.

Tan pronto como fué sintetizada la noretindrona en 1951, se puso a disposición de diversos investigadores, incluyendo al doctor Roy Hertz, de los institutos de Sanidad de los Estados Unidos, el profesor A. Lipschutz, de Chile, y el doctor Gregory Pincus, de la Fundación Worcester, también en los Estados Unidos. Pincus y colaboradores, uno de los -

grupos de mayor prestigio en el estudio de progestacionales y anticonceptivos orales, llevaron a cabo investigaciones iniciales con la noretindrona.

Así pues, la noretindrona fué el primer esteroide 19-nor - con el que se llevó a cabo una importante investigación biológica y clínica.

El doctor Djerassi abandonó México en 1952 para incorporarse al cuerpo docente de la Universidad Wayne del Estado Detroit, pero continuó colaborando como consultor. Le sucedió a su cargo el Dr. Franz Sondheimer, destacado químico británico que había trabajado en la Universidad de Harvard, profesor de la Universidad de Londres, el cual colaboraba también como consultor.

Bajo la acertada dirección de Sondheimer, la compañía mantenía su alto prestigio científico.

En 1956 el doctor Sondheimer, recibió y aceptó una honrosa invitación para dirigir el Departamento de Química del Instituto Weizmann, de Rehovot Israel, máxima casa de estudios de aquel país.

También en 1956, el doctor Somlo, principal propietario de Syntex desde su fundación, decidió vender la compañía. Posteriormente, en 1958 fué reorganizada como razón social autónoma de propiedad pública.

La dirección de la nueva Syntex Corporation quedó desde 1956 en manos del doctor Rosenkranz y del doctor Zaffaroni.

El equipo de investigadores en rápida expansión orientó sus

actividades en tres direcciones principales:

1. - Nuevos progestacionales destinados al tratamiento de trastornos menstruales y del aborto, así como para su uso como anticonceptivos.
2. - Nuevos corticoides para combatir las enfermedades inflamatorias.
3. - Anabólicos para promover y estimular la síntesis e integración de las proteínas.

En esta forma Syntex que hasta entonces había sido un proveedor de hormonas y esteroides intermediarios para otras compañías, cimentó la venta de sus propios productos farmacéuticos.

En 1959, Syntex firmó un acuerdo para la investigación conjunta con los Laboratorios Lilly, según el cual estos contribuirían en buena parte a los costos anuales de esta labor. El acuerdo confirió a ambas compañías el derecho de explotar comercialmente los nuevos productos que fuera obteniendo Syntex.

Las patentes continuaron siendo propiedad de Syntex y esta siguió dirigiendo la investigación química. El convenio llegó a su término en 1966.

En la actualidad el hombre afronta uno de los mayores retos de su historia: aprender a regular los ciclos reproductivos de las plantas, animales y de su propia especie, no solo para su bienestar, sino que también para su supervivencia. La cantidad de alimento y el número de pobla-

dores de la tierra tendrán obligadamente que mantenerse en proporción.

Los anticonceptivos orales a base de esteroides son, con mucho, los medios más eficaces para resolver el problema de crecimiento de la población. Hasta ahora no han influido sino en una mínima proporción en las regiones subdesarrolladas del mundo, pero cabe esperar que algunas formas de control hormonal de la fertilidad serán aceptables y - puestas en práctica para todas las sociedades.

Los estrógenos y la progesterona producidos por el organismo femenino, actúan conjuntamente regulando el ciclo menstrual de 28 - días en la mujer y hacen posible la gestación. Permiten que un óvulo maduro producido en el ovario sea fertilizado por el gameto masculino, que se implante en el útero y que se desarrolle para formar un nuevo ser.

Paradójicamente, los estrógenos y los progestacionales por separado o conjunto, también se oponen a esos fenómenos biológicos, por que en ciertas circunstancias impiden que el óvulo abandone el ovario, es decir, inhiben la ovulación. Además de este mecanismo, existen otros mediante los cuales un progestacional evita la gestación.

Los anticonceptivos orales fueron lanzados al mercado durante la primera mitad de la década iniciada en 1960, todos los productos contenían un estrógeno y un progestageno, siendo los primeros medicamentos

de esta clase, llamados "la primera generación" de anticonceptivos.

El efecto anticonceptivo de los estrógenos había sido dado a conocer en trabajos publicados en 1940, pero en ninguno de ellos se sugería emplearlos para regular la fertilidad. Era la época de la guerra, una década antes de que la explosión demográfica mundial fuera ampliamente reconocida como un problema.

La primera descripción del uso de la noretindrona en animales apareció en 1953, y en 1955 el Dr. E. T. Tyler del Centro de Planeación de la Familia de los Angeles publicó los buenos resultados obtenidos con esta sustancia como progestacional en la mujer.

Al trabajo de Tyler siguieron otros, y Syntex comenzó a producir comercialmente noretindrona en 1956. No habiendo creado todavía su programa comercial, le concedió a Parke Davis y Cía. licencia del compuesto. Esta firma lanzó la noretindrona al mercado de los Estados Unidos en agosto de 1957, para uso como agente progestacional, con la marca de Norlutín. También le concedió licencia a la firma alemana Schering A. G. para el lanzamiento de la noretindrona en la mayoría de los países del mundo, lo que tuvo lugar con el nombre de Primolut-N.

Schering introdujo también el acetato de noretindrona, y Parke Davis hizo lo mismo en los Estados Unidos, donde registró este producto con el nombre de Norlutate; pero todavía su empleo seguía limitado

a los trastornos ginecológicos y no se utilizaba como anticonceptivo.

Syntex concedió licencia también del acetato de noretindrona a los laboratorios Squibb, quienes lo lanzaron con el nombre de Gestest para el diagnóstico de embarazo.

Entre tanto, se habían realizado prolongadas y cuidadosas investigaciones acerca del uso de estos compuestos esteroides para el control de la natalidad. En 1956, Rock, Pincus, C.R. García comunicaron que, tanto en la noretindrona, como el noretinodrel "son eficaces inhibidores de la ovulación de la mujer". Durante los años inmediatos este hecho fue -- abundantemente confirmado por muchos investigadores en posteriores programas de investigación clínica auspiciados independientemente por Syntex y Searle.

Hacia el final de la década de 1950 los estudios clínicos habían progresado lo suficiente para poder asegurar que los esteroides 19-nor serían pronto puestos a disposición de la profesión médica para la planeación de la familia. Por algún tiempo se pensó que la actividad anticonceptiva dependía casi exclusivamente de este grupo estructural. Pero a medida que la investigación progresaba se ponía de manifiesto que el mestranol - (se encontraba en mezclas con el progestágeno aunque en una cantidad muy pequeña) contribuía significativamente a la actividad total de la sustancia en estudio.

En 1963, un estudio clínico en Syntex demostró que el mestranol por vía oral a la dosis de 80mcg actuaba como eficaz anticonceptivo y que el etinilestradiol (estrógeno sintético) era eficaz a la dosis de 50mcg diarios. En 1960 Searle fué la primera compañía que lanzó al mercado un anticonceptivo oral, el Enovid, el cual contiene noretinodrel y mestranol.

En 1962, Ortho Farmaceutical Corporation lanzó el Ortho-Novum, el cual contenía 10mg de nortetindrona y una pequeña parte de mestranol a dosis diaria. En 1963, Ortho disminuyó de 10mg a 2 mg la dosis diaria, obteniéndose el primer anticonceptivo que contenía el progestacional en dosis bajas. Fué este un adelanto notable, porque las combinaciones con dosis bajas son igualmente eficaces y disminuyen los problemas médicos y el costo del tratamiento.

En 1964, los laboratorios Parke Davis entraron al campo de los anticonceptivos orales con el Norlestrín que contenía acetato de nortindrona y etinilestradiol.

En abril de 1964, Syntex Laboratories Inc. (Organización comercial de Syntex en los Estados Unidos) lanzó el Norinyl, el cual contenía 2 mg de noretindrona y 0.1mg de mestranol.

Así, pues, en los Estados Unidos, cuyo mercado farmacéutico es más importante que el de ningún otro país en el mundo, tres de los primeros cuatro anticonceptivos orales disponibles habían sido resultado -

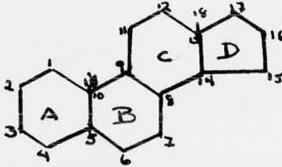
de las investigaciones de Syntex y fabricados con esteroides suministrados por el mismo.

Tanto Syntex como otros centros de investigación continuaron estudiando con máximo detalle los efectos de los anticonceptivos. Estos - productos han sido objeto de mayor investigación que cualquier otro medicamento, a fin de establecer la inocuidad de su empleo prolongado.

CAPITULO TERCERO

QUIMICA DE LOS ESTEROIDES ANTICONCEPTIVOS.

Las sustancias empleadas en la terapia anticonceptiva (esteroidal), tienen una estructura básica común: el núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno.



Pequeñas diferencias químicas entre los grupos unidos a los diferentes átomos de carbono de este anillo básico, así como los cambios en la cadena lateral al C-17, producen cambios fisiológicos distintos; en vista de ello, la numeración de los átomos de carbono es de gran importancia y la designación convencional para su representación. El núcleo es bastante plano, representándose como tal.

Los métodos hormonales utilizados para la regulación de la fertilidad, emplean compuestos esteroideos con actividad estrogénica o progestacional, administrados por vía oral o parenteral.

Los estrógenos utilizados más frecuentemente son el etinil estradiol, y el 3 metil-éter del etinil estradiol, o mestranol. Ambos compuestos, derivados del estradiol, se caracterizan por tener un grupo etinil en el C-17, lo que les confiere elevada actividad oral.

Los progestágenos pueden agruparse en cuatro categorías químicas principales:

Primera:

Esta categoría comprende a los derivados de la 19-nortestosterona como el noretinodrel, la noretindrona, el acetato de noretindrona, el diacetato de etinodiol y el norgestrel. Estos compuestos tienen en común, el de poseer un grupo etinil ($-C\equiv CH$) en el C-17 de la molécula y ausencia del metilo angular en el C-19, pero difieren por tener una doble ligadura en posición 4 en el caso de la noretindrona, su acetato y el norgestrel y en posición 5 en el noretinodrel y en el diacetato de etinodiol.

Segunda:

Forman parte de esta categoría los derivados 3-desoxi de la 19-nortestosterona y de éstos, el compuesto más utilizado, en las combinaciones anticonceptivas, es el etinil-estrenol que está caracterizado por la ausencia del oxígeno en el C-3.

Tercera:

Quedan incluidos en esta categoría los derivados de la 17-alfahidroxiprogesterona, como el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol y el acetato de clormadinona. Todos ellos tienen en común la esterificación del grupo 17-alfahidroxilo; modificaciones en el C-6 de la molécula, consistentes en la adición de un grupo metilo en posición alfa en el

acetato de clormadinona y de una doble ligadura en el acetato de megestrol, lo cual aumenta considerablemente la actividad oral de estos compuestos.

Cuarta:

En esta cuarta y última categoría, quedan comprendidos los derivados de la retroprogesterona, de los cuales el más utilizado es la 6-dehidroretroprogesterona, la que procede de la 6-dehidroprogesterona por inversión del átomo de hidrógeno del C-9 a la posición beta y del grupo metilo en el C-10 a la posición alfa. Estas modificaciones aumentan considerablemente su actividad progestacional por vía oral (1).

En 1936 dos investigadores japoneses aislaron una sapogenina de la raíz de una dioscórea del Japón.

En 1940 en Estados Unidos lograron la conversión de esta sapogenina (diosgenina) en esteroides de 21 átomos de carbono.

En 1944 se inicia en México la producción de progesterona en grandes cantidades a partir de una dioscórea conocida como "cabeza de negro" (2).

En 1949 por su mayor contenido de diosgenina se utiliza el barbasco para la obtención de progesterona. }

Después se iniciaron estudios químicos tendientes a modificar la estructura básica de la progesterona para aumentar su débil activi-

dad hormonal cuando se usa por vía parentérica.

En 1953, se sintetizó en México (3) el compuesto progestacional más potente, la 19-norprogesterona, es decir, una progesterona a la que se le ha sustituido el C-19 por un hidrógeno, este compuesto es 20 veces más activo que la progesterona cuando se ensaya en animales y 75 veces si se valora en la especie humana. Este descubrimiento no dió como resultado un extenso trabajo clínico para conocer las propiedades hormonales del compuesto sintetizado, sino que fué origen de extensa investigación química que culminó en la síntesis de derivados de la 19-nor de casi todos los esteroides importantes.

El resultado de esta exhaustiva investigación química llevó a la obtención en México de los derivados 17 α -etinil, metil y vinil de la 19-nortestosterona y posteriormente en Estados Unidos del isómero Δ^4 de la 19-nor-17etiniltestosterona (noretinodrel), compuestos todos ellos con gran actividad progestacional administrados oralmente, actividad muy superior a la de cualquier otro compuesto conocido.

Las actividades progestacionales de la noretiniltestosterona y sus derivados fueron siempre evidentes pero el uso de estas sustancias se vió limitado por sus posibles efectos androgénicos y las dificultades inherentes a su obtención a partir de los fenoles aromáticos en el anillo A como la estrona. Aún más su contaminación con estrógenos durante el -

proceso de síntesis los convierte en una mezcla hormonal (4).

Era tan impresionante la actividad progestacional de la noretiletosterona (200 veces más activa que la progesterona en los animales de ensayo) que se creyó difícil obtener un esteroide con mayor potencia que la de este compuesto. Sin embargo, la búsqueda continuó partiendo nuevamente de la estructura de la hormona natural: la progesterona. No pasó mucho tiempo sin que se observara que la 17α -hidroxiprogesterona hormona natural, es progestacionalmente inerte y que su caproato es activo por vía parentérica. En México y Estados Unidos independientemente se descubrió que el acetato de la 17α -hidroxiprogesterona es también activo como progestágeno cuando se administra por vía oral, como potencia intermedia entre etiletosterona y la noretiletosterona, es decir, la inclusión del grupo 17α -acetoxi en la molécula de la progesterona le confiere una actividad 30 veces mayor que el compuesto original.

Después de este descubrimiento en México, Estados Unidos e Inglaterra, se halló que la 6β -metil- 17α -acetoxiprogesterona tiene actividad progestacional.

Por la prueba de Clauber, esta sustancia resultó 300 veces más activa que la progestacional, otras actividades llevadas a cabo en México, demostraron que la introducción de dobles enlaces en C-1 y C-6 aumentaban la potencia progestacional en relación con la 17α -acetoxiprogesterona. El efecto de las dobles ligaduras no es acumulativa, ya que el -

derivado $\Delta^{1,4,6}$, con tres enlaces dobles, tiene la misma actividad que el $\Delta^{4,6}$, (4).

A juzgar por estos resultados, la doble ligadura en el C-6 aumenta mucho la actividad progestacional de la 17 α -acetoxiprogesterona.

Por esta razón se estudió el efecto de introducir átomos de halógenos (F, Cl y Br) en ese carbono. Se halló que los átomos de estos tres halógenos aumentan la actividad progestacional, pero el Cl y F mayor que el grupo metilo. Se estudió entonces el resultado de introducir centros adicionales de insaturación en los derivados fluorados y clorados. Se observó mayor en este caso que la introducción de dobles ligaduras en el C-1 ó C-6 aumenta la actividad progestacional, en particular la última (4).

Los esteroides 19-nor son más activos que sus predecesores y que el grupo 17 α -acetoxi es aparentemente esencial para que los derivados de la progesterona sean activos por vía gástrica.

La función 3-ceto no es necesaria para que el compuesto posea actividad progesténica, sin que incluso compuestos con tal función pueden ser más activos que los esteroides predecesores, llevó a la síntesis de los denominados compuestos 3-desoxi, de los cuales destaca la 3-desoxinoretisterona compuesto que según los ensayos en animales tiene todas las propiedades de la noretisterona, siendo más activa que la - -

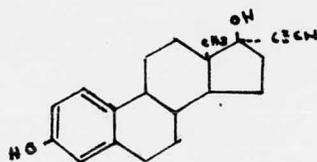
progesterona (5).

Es interesante observar que el cambiar la configuración espacial de la progesterona se obtienen compuestos con mucha mayor actividad.

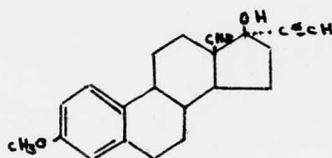
1. - El grupo 17α -acetoxi en la molécula de la progesterona le confiere 100 veces más actividad.
2. - La introducción de una doble ligadura en los C-1 ó C-6 de la molécula de la 17 -acetoxiprogesterona aumenta su actividad progestacional.
3. - La actividad de un átomo de cloro aumenta su actividad, la cual aumenta aún mas si se transforma en el 20,22-dihidroxicolesterol, al poder partir de su cadena lateral da origen a la formación del primer esteroide propiamente dicho: la pregnenolona, este compuesto sirve de intermediario para la biosíntesis de otras hormonas de gran importancia biológica como la progesterona, hidrocortisona, aldosterona, andrógenos y estrógenos.

ESTROGENOS Y PROGESTAGENOS MAS COMUNEMENTE UTILIZADOS COMO ANTI-CONCEPTIVOS

ESTROGENOS . -

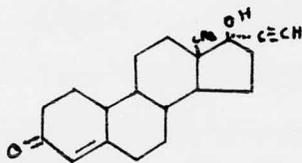


ETINILESTRADIOL

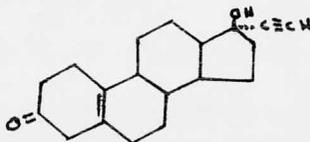


MESTRANOL

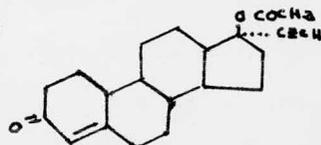
PROGESTAGENOS . -



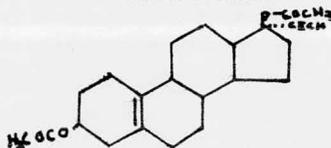
NORETINDRONA



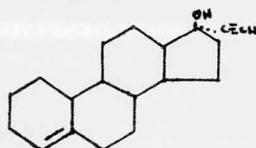
NORETINDREL



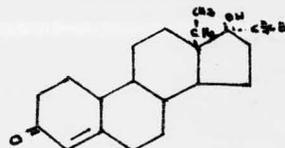
ACETATO DE NORETINDRONA



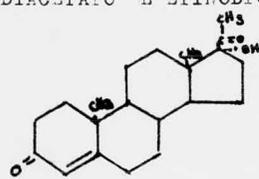
DIACETATO DE ETINODIOL



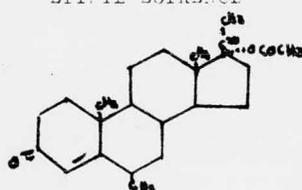
ETINIL ESTRADIOL



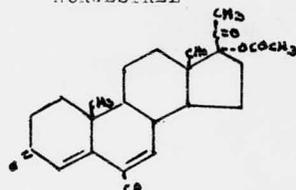
NORGESTREL



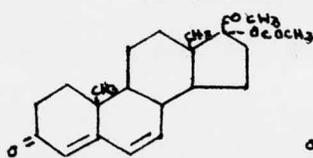
17α-HIDROXI-PROGESTERONA



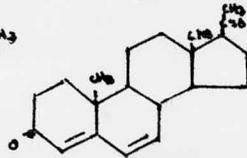
ACETATO DE 17α-HIDROXI-PROGESTERONA



ACETATO DE CLOVASTINONA

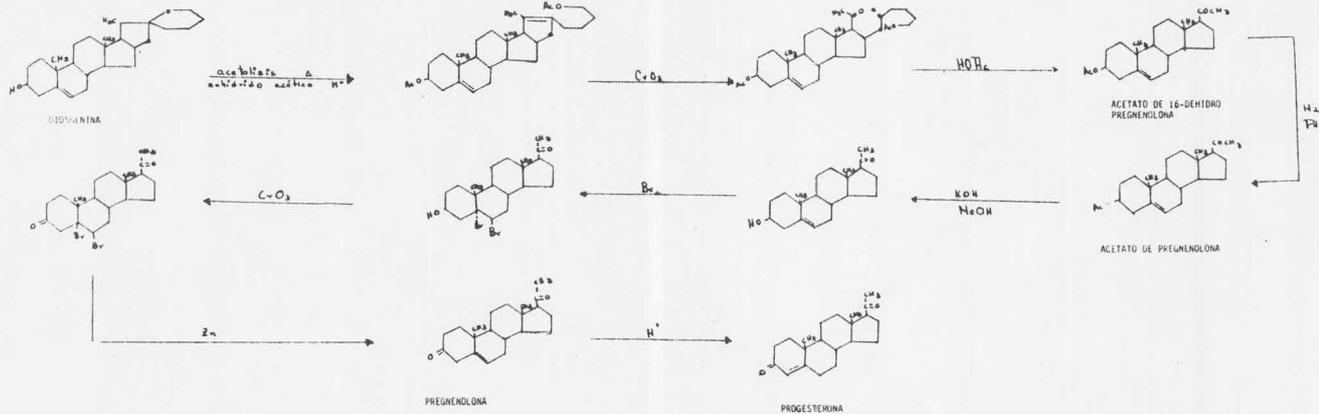


ACETATO DE MEGESTROL

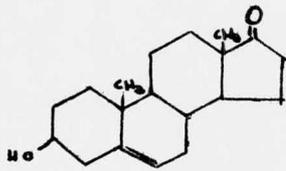


DESHIDRORETROPROGESTERONA

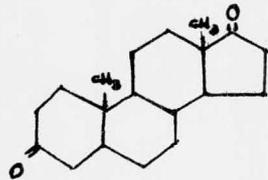
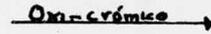
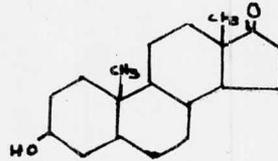
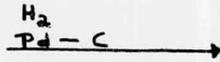
OBTENCIÓN DE PROGESTERONA A PARTIR DEL BARBASCO



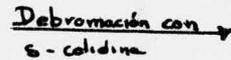
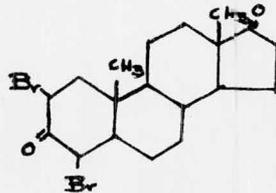
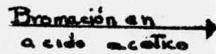
DEHIDROEPIANDROSTERONA A ESTRONA



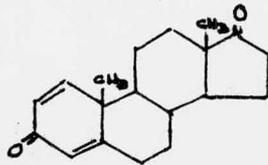
DEHIDROEPIANDROSTERONA



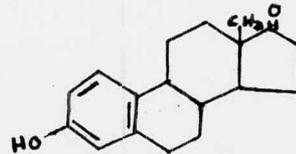
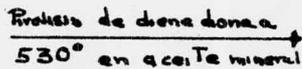
ANDROSTANO -3,17-DIONA



2 α ,4 α -DIBROMOANDROSTANO-3,17-DIONA

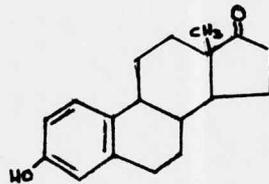


ANDROSTADIODIONA



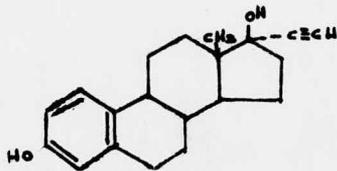
ESTRONA

ESTRONA A ESTRADIOL Y ETINIL ESTRADIOL



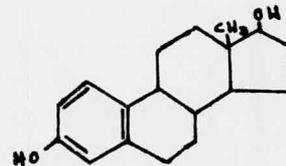
ESTRONA

Acetilida de Potasio
NH₃ liq.



ETINIL ESTRADIOL

Metanol y
Droo hidruro de K



ESTRADIOL

CAPITULO CUARTO

ANATOMIA Y FISIOLOGIA

A. - HIPOFISIS Y SUS RELACIONES CON EL HIPOTALAMO

La hipófisis es una glándula pequeña de 1 cm de diámetro situada en la silla turca en la base del cerebro y unida al hipotálamo por el tallo hipofisiario (Fig. 4)

Fisiológicamente se divide en dos porciones; Adenohipófisis y Neurohipófisis. Entre estas dos hay una pequeña zona relativamente vascular denominada parte intermedia que casi no existe en el hombre.

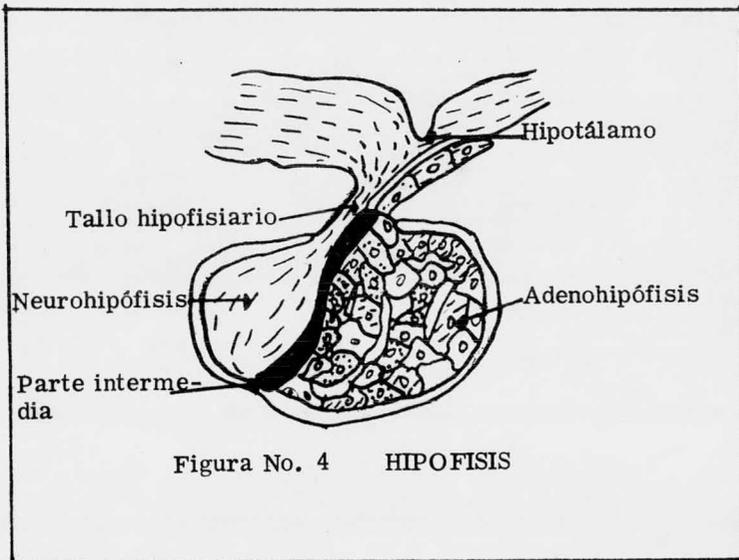


Figura No. 4 HIPOFISIS

La adenohipófisis secreta 6 hormonas importantes que son:

1. - Hormona del crecimiento

2. - Hormona corticotropina

3. - Hormona Tirotropina

4. - Hormona folículo estimulante. - Afecta la actividad -- del folículo produciendo estrógenos.

5. - Hormona Luteinizante. - Causa la ovulación y desarrollo del cuerpo lúteo de un folículo de Graf maduro.

6. - Hormona Luteotrópica. - Además de sus efectos estimulantes en los ovarios estimula la secreción de la leche por las mamas.

B. - ORGANOS SEXUALES FEMENINOS

La figura no. 5 nos muestra los principales órganos de la vía reproductiva de la mujer incluyendo ovarios, trompas de Falopio, útero y vagina.

La reproducción comienza con el desarrollo del huevo en los ovarios. Un solo huevo ó óvulo es expulsado de un folículo ovárico -- hacia la cavidad abdominal a mitad de cada ciclo sexual mensual, este -- huevo sigue por las trompas de Falopio hasta el útero, si ha sido fecundado por un espermatozoide se implanta en el útero donde se desarrolla formando un feto, placenta y membranas fetales.

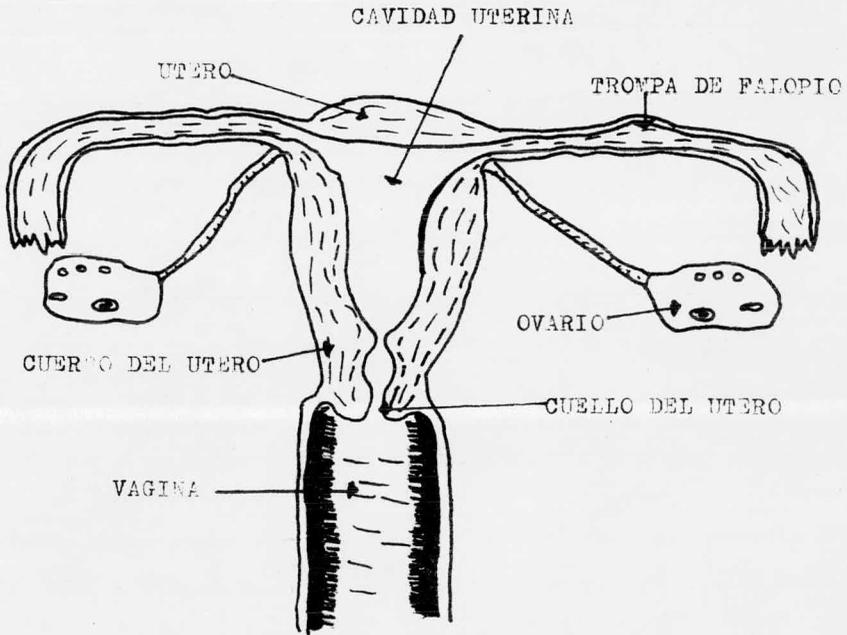
ORGANOS SEXUALES FEMENINO

FIG. 5 Esquemáticamente se muestran las relaciones anatómicas de los genitales internos

Embriologicamente los ovarios provienen de los pliegues germinativos bilaterales de la pared posterior de la cavidad abdominal - muy cerca de los riñones.

El huevo rodeado de una sola capa de células granulosas - epiteliales se denomina un folículo primordial, en las niñas al nacer hay aproximadamente 500,000 folículos primordiales en los dos ovarios y después del nacimiento se produce un número determinado de los mismos, - sin embargo, durante la vida sexual de la mujer solo crecen y expulsan - sus óvulos unos 375 de tales folículos, el resto degenera de manera que al final de la vida reproductiva y en la menopausia sólo quedan en los ovarios unos pocos folículos primordiales.

C. - EL CICLO OVARICO MENSUAL Y LA FUNCION DE LAS HORMONAS GONADOTROPICAS

La vida sexual normal de la mujer se caracteriza por cambios mensuales periódicos en la secreción de hormonas sexuales, y los -- correspondientes cambios en los órganos sexuales. La duración del ciclo es de 28 días en promedio.

El ciclo sexual femenino tiene dos resultados importantes: en primer lugar, hace que un solo huevo maduro sea liberado de los ovarios cada mes, de manera que pueda empezar a crecer cada vez un solo feto; en segundo lugar, el ciclo sexual prepara adecuadamente el endome-

trio del útero para implantarse un huevo fertilizado en el momento adecuado del mes.

1. - Hormonas Gonadotrópicas. -

El ciclo sexual depende completamente de las hormonas gonadotrópicas segregadas por la adenohipófisis. Los ovarios que no son estimulados por hormonas gonadotrópicas se conservan inactivos, lo cual ocurre durante toda la infancia, cuando la adenohipófisis casi no segrega hormonas. A la edad de ocho años aproximadamente, la hipófisis anterior empieza a segregar progresivamente cantidades crecientes de hormonas gonadotrópicas, culminando en la iniciación de la vida sexual adulta entre los 11 y los 14 años de edad, lo que se denomina la ¹pubertad .

2. - OVULACION. -

La ovulación en los mamíferos es regulada a través de un complejo mecanismo hormonal mediante el cual y en forma cíclica el hipotálamo estimula la producción de hormonas gonadotrópicas en la hipófisis, las que a su vez estimulan el ovario iniciando el desarrollo y la ²maduración del folículo y posteriormente la liberación del óvulo .

3. - RESUMEN. -

Aproximadamente cada 28 días empiezan a crecer nuevos folículos en el ovario y uno de ellos acaba por ovular, luego las células secretorias del folículo se desarrollan produciendo un cuerpo amarillo -- que continúa secretando estrógeno y progesterona bajo la influencia de --

las hormonas gonadotrópicas adecuadas. Después de otras dos semanas el estímulo de la gonadotropina desaparece, con lo cual las hormonas -- ováricas disminuyen considerablemente, y empieza la menstruación iniciándose a continuación un nuevo ciclo.

D. - HORMONAS SEXUALES FEMENINAS

Hay dos tipos de Hormonas sexuales femeninas: los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos provocan principalmente proliferación de células específicas en el cuerpo y son causa de crecimiento - de los órganos sexuales y de la mayor parte de los caracteres sexuales en la mujer.

La mujer no embarazada segrega estrógenos en cantidades importantes solamente por los ovarios y cantidades mínimas por la corteza suprarrenal. Durante el embarazo segrega también cantidades enormes la placenta, hasta 300 veces la cantidad segregada por los ovarios durante un ciclo sexual normal.

La progesterona se relaciona casi totalmente con la preparación del útero para el embarazo o de las mamas para la lactancia.

Casi toda la progesterona segregada por la mujer no embarazada proviene del cuerpo amarillo durante la segunda mitad de cada ciclo ovárico. Sin embargo, las suprarrenales producen una pequeña canti-

dad de progesterona o compuestos con actividad progesterónica; durante el embarazo se forma progesterona en grandes cantidades por la placenta, de 6 a 10 veces la cantidad mensual normal especialmente después -- del 4° mes de gestación.

La progesterona es segregada por los ovarios en cantidades mucho mayores que los estrógenos, pero su potencia por unidad de peso es mucho menor que la de éstos últimos después de unos minutos -- de segregada, casi toda la progesterona es desintegrada produciendo --- otros esteroides que por desgracia, no tienen efecto progesterónico. El producto final mas importante de la desintegración de la progesterona es el pregnandiol. El 10% aproximadamente de la progesterona original es eliminada por la orina en esta forma. Puede estimarse la cantidad de -- progesterona formada por el cuerpo, según la eliminada, pero como el - pregnandiol no tiene efectos progesterónicos, solo se mide en la orina - con reactivos químicos.

1. - Funciones de los Estrógenos

La función principal de los estrógenos es provocar proliferación celular y crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y - otros tejidos relacionados con la reproducción.

2. - Funciones de la Progesterona

La función más importante de la progesterona es provocar

los cambios secretorios en el endometrio preparando así la matriz para la implantación del huevo fecundado, además de este efecto sobre el endometrio la progesterona disminuye la frecuencia de las contracciones uterinas, con lo cual ayuda a evitar la expulsión del huevo implantado.

La progesterona también estimula los cambios secretorios en la mucosa que reviste las trompas de Falopio. Así mismo estas secreciones son importantes para la nutrición del huevo que está empezando a dividirse como sigue todo el trayecto a lo largo de las trompas de Falopio antes de implantarse en el útero.

E. - OSCILACION Y RETROALIMENTACION EN EL SISTEMA HIPOTALAMO-ADENOHIPOFISIS-OVARIO

Los detalles de los cambios cíclicos de secreción hormonal por hipófisis-ovario son señalados en la figura 6.

1. - La hipófisis, cuando no es afectada por estímulos externos, segrega principalmente hormona estimulante de los folículos. Por lo tanto, durante la primera parte del mes, segrega hormona estimulante de los folículos, y ello hace que los folículos ováricos empiecen a crecer.

2. - La adenohipófisis empieza entonces a segregar hormona luteinizante (LH) que, actuando sinérgicamente con la hormona folículo estimulante -- (FSH) hace que los folículos vesiculares de los ovarios crezcan rápidamente y segreguen cantidades progresivamente crecientes de estrógeno. Se -

supone que estos estrógenos originan un efecto de retroalimentación positiva sobre el sistema hipotalámico-adenohipofisiario para estimular - considerablemente la eliminación de la LH; esta origina el crecimiento rápido de los folículos que culminan en la ovulación de uno de ellos.

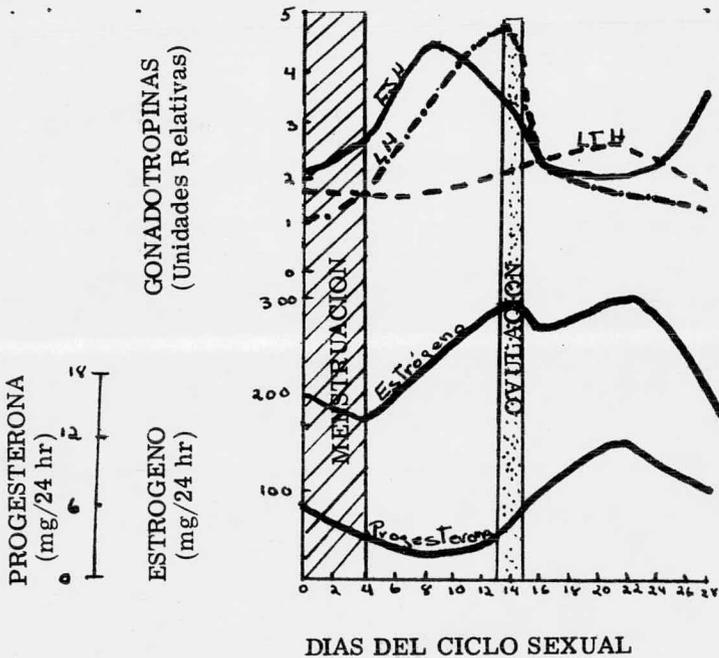


Fig. 6 Cambios cíclicos en las secreciones ováricas y adenohipofisarias de las diversas hormonas que intervienen en el ciclo sexual femenino.

3. - Inmediatamente antes e inmediatamente después de la ovulación, por influencia de la LH, las células vesiculares del folículo adoptan características luteínicas y se transforman en el cuerpo amarillo. Luego grandes cantidades de estrógeno y las pequeñas cantidades de progesterona - segregadas por el cuerpo amarillo inicial actúan por retroalimentación negativa normal sobre el hipotálamo y la adenohipófisis, para disminuir la producción de FSH y LH, pero simultáneamente es probable que también aumente la producción de hormona luteotrópica (LTH). Al actuar la LTH y desaparecer la LH el cuerpo amarillo secreta grandes cantidades de progesterona y estrógeno durante 14 días, alcanzando la producción - máxima 7 a 8 días después de la ovulación.

4. - Unos 8 días después de la ovulación, el cuerpo amarillo empieza a involucionar probablemente porque la producción de LH ha disminuido -- considerablemente y la secreción de estrógenos y progesterona se reduce en forma correspondiente, llegado este punto, la producción disminuida de estrógenos y progesterona automáticamente permite que la adeno-- hipófisis empiece a producir nuevamente FSH en grandes cantidades; poco después aumenta la producción de LH.

5. - Las cantidades crecientes de FSH y LH estimulan entonces el desarrollo de nuevos folículos y se inicia un nuevo ciclo.

CAPITULO QUINTO

FARMACOLOGIA

En 1940 Sturgis y Albright ¹ sugirieron por vez primera - que las hormonas gonadales administradas a mujeres oralmente inhibían la ovulación. Ellos observaron que los estrógenos administrados en forma cíclica evitaban la presentación de la dismenorrea funcional, la cual se pensaba solo ocurría en ciclos ovulatorios.

En 1943 Lyon ² confirmó esto usando un estrógeno activo por vía oral el etinilestradiol a la dosis diaria de 50 mcg. Veinte años - más tarde se usó este fenómeno biológico como medio para el control de la fertilidad.

En 1956 ³ Pincus observó que cuando se administraba por - vía oral progesterona a dosis de 300 mg al día se inhibía la ovulación en el humano, sin embargo, no se lograba un efecto uniforme, debido posible - mente a que su absorción intestinal era variable. Si se administraba por vía intramuscular esta hormona aunque inhibía la ovulación estaba acompa - ñada frecuentemente de acciones colaterales, lo cual era poco práctico du - rante períodos prolongados.

Las investigaciones iniciales de los compuestos hormonales anticonceptivos estaban concentrados en los progestágenos, ya que se pensaba que, con los estrógenos, después de algunos ciclos de tratamiento no se inhibía en forma consistente la ovulación.

Djerassi ⁴ en 1954 sintetizó en México un nuevo grupo de compuestos progestacionales: 19-nor, caracterizados por la ausencia de grupo metilo angular en el C-19, entre los cuales se encontraba la noretindrona, y pocos meses después Colton sintetizó el noretinodrel, que es un compuesto de estructura química muy semejante.

Los estudios clínicos de Rock y Pincus en 1956 ⁵ con la noretindrona y el noretinodrel, marcaron el principio de la era de los anticonceptivos hormonales.

A. CARACTERISTICAS DE LOS METODOS UTILIZADOS. -

1. - Administración oral simultánea de un progestágeno y un estrógeno durante 20 ó 21 días del ciclo menstrual a partir del 5o. día del mismo.
2. - Administración oral continua de dosis pequeñas de progestágenos sin asociación estrogénica.
3. - Administración oral de una sola dosis de estrógeno de absorción lenta y de un progestágeno el 25o. día del ciclo menstrual.
4. - Administración oral de un estrógeno durante 20 días del ciclo menstrual comenzando el 5o. día de éste, y un progestágeno durante los últimos

5 a 10 días.

5. - Administración oral de dosis elevadas de un estrógeno durante los 4 días siguientes al coito.

6. - Dispositivos intravaginales de polímeros plásticos, conteniendo un progestágeno.

7. - Administración intramuscular de la combinación de un estrógeno y un progestágeno de acción prolongada a intervalos mensuales ó bien la administración trimestral de un progestágeno de acción prolongada.

8. - Implantes subcutáneos de progestágenos en cápsulas de polímeros plásticos de liberación constante y gradual.

B. EFICACIA CLINICA. -

Desde hace 10 años se ha demostrado que cuando se utilizan adecuadamente los métodos anticonceptivos hormonales son prácticamente 100% efectivos, dependiendo del método utilizado la frecuencia de embarazo fluctua entre 0.1 y 1 % ^{6 y 7}.

La eficacia de un método anticonceptivo se determina mediante la ecuación de Pearl ⁸ modificada por Stix-Notestein, la cual nos da la frecuencia de embarazos por 100 años de exposición:

$$R = \frac{\text{Número total de embarazos por 1, 200}}{\text{Número total de meses de exposición}}$$

Estos métodos tienen resultados cuando se siguen las instrucciones cuidadosamente, ya que por ejemplo, la omisión de una tableta en los métodos orales da lugar a un número creciente de embarazos en relación directa con el número creciente de tabletas omitidas ⁹.

Información reciente ¹⁰ parece apoyar el hecho que los métodos combinados son más eficaces que los métodos secuenciales debido a la incapacidad del estrógeno de inhibir la hipófisis en algunos casos y como consecuencia de evitar la ovulación, como las condiciones del moco cervical y del endometrio son más similares a las del ciclo menstrual normal durante la terapia secuencial que durante la combinada, la presencia de ciclos ovulatorios puede resultar en embarazo. La administración continua de 500 mcg de acetato de clormadinona es un método de regulación de la fertilidad sin inhibición de la ovulación ¹¹.

El efecto de la administración diaria de 500 mcg de acetato de clormadinona es sobre el grado de penetrabilidad por los espermatozoides. Teóricamente cualquier agente de acción local o general que logre alterar los caracteres fisicoquímicos del moco cervical es de esperarse que bloquee la llegada a la cavidad lútea y por ende reduzca parcial o totalmente las posibilidades de fecundación aunque idealmente deben estar exentas de efectos colaterales indeseables. Después de la administración

del acetato de clormadinona las características físicas del moco cervical sufrieron modificaciones importantes en comparación con lo que se observa durante la fase proliferativa del ciclo menstrual normal en mujeres que no han recibido el tratamiento.

Produce modificaciones semejantes a las de la progesterona como: viscosidad, filamentosos, cristalización y arborización, durante la fase secretora y lo transforma en un medio inadecuado para la supervivencia de los espermatozoides ¹².

La mayoría de las preparaciones de agentes anticonceptivos contienen un suplemento en forma de etinilestradiol o 3-metil, eter, mestranol. Esta adición es para asegurar la regulación menstrual durante el uso cíclico de progestágenos. Si se dan pequeñas dosis de mestranol durante 20 días/mes y acompañada durante los 5 días terminales por un progestágeno potente oral es capaz de producir una anticoncepción oral bien mantenida y clínicamente aceptable por la inhibición de la ovulación. Una gran ventaja de esta forma fué la ausencia de ganancia de peso ¹³.

En algunos pacientes el efecto antiestrogénico del acetato de clormadinona es responsable también para cambios en el endometrio - consistentes en varios grados de inactivación glandular ¹⁴.

En México se llevaron a cabo trabajos por Correu ¹⁵ que demostraron una eficacia semejante con el D-isómero del noregestrel a

dosis diarias de 30 mcg, a la de las combinaciones de estrógenos y progestágenos. Este método tiene la ventaja de ser administrado en forma continua evitándose así los errores que con frecuencia se presentan cuando se utilizan métodos cíclicos, al olvidar la fecha exacta en que debe iniciarse el nuevo ciclo del tratamiento.

Esto es particularmente importante en los lugares en donde el índice de analfabetismo es alto; además en este método no se usan los estrógenos por lo que esta exento de efectos colaterales importante atribuidos a estas hormonas como son: los padecimientos tromboembólicos y las alteraciones en los metabolismos de los hidratos de carbono y lípidos 16 y 17.

La eficacia anticonceptiva de la administración I. M. de combinaciones de estrógenos y progestágenos ó de los progestágenos por sí solos es similar al de los métodos combinados orales, sin embargo, el efecto sobre el endometrio es más acentuado y alteran en forma importante el ciclo menstrual ¹⁸.

C. MECANISMOS DE ACCION. -

Muchos investigadores están de acuerdo en que el mecanismo de acción de los anticonceptivos de las asociaciones de estrógenos y progestágenos en forma simultánea, secuencial o por vía I. M. reside principalmente en la inhibición de la ovulación ^{19 y 20}.

La ausencia de ovulación durante el tratamiento combinado de progestágenos, ha sido demostrada por la observación directa de los ovarios mediante laparotomía y culdoscopia, viéndose una disminución del tamaño, superficie lisa del aspecto inactivo, engrosamiento de la túnica albugínea fibrosis del estroma, y ausencia de cuerpos lúteos recientes. ²¹

Sin embargo, no existe uniformidad de criterio acerca de si el efecto anovulatorio es secundario a una modificación en la secreción de las diferentes hormonas gonadotrópicas de la hipófisis, o a falta de respuesta del ovario a una secreción normal de gonadotropinas.

Es ya conocido que en dosis adecuadas los esteroides anticonceptivos inhiben la secreción de la hormona luteinizante por la hipófisis, existen datos experimentales que muestran que estos compuestos actúan sobre el sistema nervioso central para inhibir el alza de la hormona luteinizante que precede a la ovulación. Así Kanematsu y Sawyer ²² observaron que la implantación de pequeñas cantidades de noretindrona en la parte posterior de la eminencia mediana inhibía la ovulación de la coneja; mientras que la implantación en la hipófisis no interfería en este proceso.

Gual ²³ y colaboradores vieron que el 17 α etinilestrógeno es muy eficaz en la inhibición de la pituitaria que puede ser anticipado a su relación con la estrogenicidad. Se ha enfatizado repetidamente que los niveles de pregnandiol son indicadores secundarios de la ovulación.

Döcke y colaboradores ²⁴ han encontrado que la implantación de acetato de clormadinona tanto en la eminencia mediana del hipotálamo como en la hipófisis bloquea la ovulación en la rata. Sin embargo, estos autores sugieren que el sitio de acción de este compuesto primordialmente se ejerce a nivel hipofisiario, debido a que los implantes intrahipofisarios son más efectivos para bloquear la ovulación inducida por la estimulación eléctrica del área preóptica que los localizados en la eminencia mediana del hipotálamo.

Exley y colaboradores ²⁵ encontraron que la administración de dosis antiovulatorias interfiere con la liberación de hormona luteinizante y la ovulación subsecuente provocada por la estimulación eléctrica del hipotálamo en la coneja. Con base en estos resultados concluyeron que la clormadinona actuaba sobre el sistema nervioso central a un nivel por encima de la eminencia mediana.

Schally y colaboradores ²⁶ observaron que la administración de varios compuestos anticonceptivos (noretindrona, noretinodrel, medroxiprogesterona, clormadinona y otros), aún en dosis muy elevadas, no impiden la liberación de hormona luteinizante producida por la inyección de pequeñas cantidades del factor liberador de la hormona luteinizante. La posibilidad de que los esteroides anticonceptivos alteren la secre-

ción de gonadotropinas deprimiendo la síntesis de "factores liberadores" por neuronas hipotalámicas, ha sido señalada por Minaguchi y Meites ²⁷, informaron que la administración de combinaciones de noretinodrel y mestranol por períodos de veinte días, disminuye la concentración de los factores liberadores de las hormonas luteinizante y estimulante del folículo y del factor inhibidor de la prolactina en la eminencia mediana del hipotálamo y que estos cambios estaban correlacionados con inhibición de gonadotropinas y un aumento en la secreción de prolactina hipofisiaria .

Existe evidencia también de que algunos anticonceptivos esteroides pueden modificar también el grado de respuesta de las células hipofisarias a los diversos factores de liberación hipotalámica. Hilliard y colaboradores ²⁸ encontraron que la infusión de extractos de eminencia mediana en la hipófisis de conejas previamente tratadas con noretindrona no provocaban ovulación, a pesar de que estos animales habían ovulado previamente en respuesta a infusiones de eminencia mediana y en ausencia de noretindrona. Los autores concluyen de estas observaciones que la noretindrona previene la liberación de hormona luteinizante inhibiendo la acción del factor liberador de la hormona luteinizante sobre la adenohipófisis. Spies y colaboradores ²⁹ obtuvieron conclusiones similares con respecto al mecanismo de acción del acetato de clormadinona en coneja.

Los trabajos anteriormente mencionados nos muestran con claridad que los esteroides anticonceptivos actúan sobre el sistema hipotálamo-hipofisiario, aún cuando su sitio principal de acción (hipófisis ó hipotálamo) no esté del todo precisado.

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

De acuerdo con Maqueo ³⁰ la administración simultánea de un estrógeno y un progestágeno producen modificaciones que se observan desde el primer ciclo del tratamiento y se repiten durante los siguientes ciclos, dando origen a un endometrio de tipo inactivo con signos marcados de regresión y ausencia de secreción.

En la administración secuencial de un estrógeno y un progestágeno, la transformación endometrial se semeja más a la del endometrio de mujeres que no se encuentran en tratamiento con esteroides anticonceptivos.

Cuando se administra acetato de clormadinona a dosis bajas, la apariencia histológica del endometrio muestra variaciones mayores que con otros tipos de terapias hormonales anticonceptivas.

Gutiérrez Nájjar y col. llevaron a cabo estudios culdocópicos postcoito en un grupo de mujeres en tratamiento con 0.5 mg al día de acetato de clormadinona, logrando obtener espermatozoides de las trompas de Falopio únicamente en 10% de 24 mujeres en tratamiento en tanto que espermatozoides en cantidades variables estuvieron presentes en el 90% de 14 mujeres sin tratamiento utilizadas como control. Es to sugiere la presencia de factores cervicales, endometriales o tubarios que impiden la migración normal de los espermatozoides.

La distribución tisular de la progesterona y el acetato de clormadinona ha sido estudiada en mujeres normales mediante la administración endovenosa de esteroides marcados con tritio, observándose que 8 horas después de su administración, la mayor parte de la radioactividad se localiza en el tejido celular subcutáneo y en menor proporción en los tejidos del tracto genital femenino, principalmente en las estructuras productoras del moco .

32

RESUMEN. - (Figura No. 7)

Los esteroides anticonceptivos actúan principalmente en el sistema hipotálamo-hipofisiario (el cual pertenece al Sistema Nervioso Central), inhibiendo la secreción de hormona luteinizante de la hipófisis, teniendo como resultado la inhibición de la ovulación debido a que la respuesta del ovario no tiene secreciones normales de gonadotropinas.

Los progestágenos actúan en las estructuras productoras del moco evitando el paso de los espermatozoides.

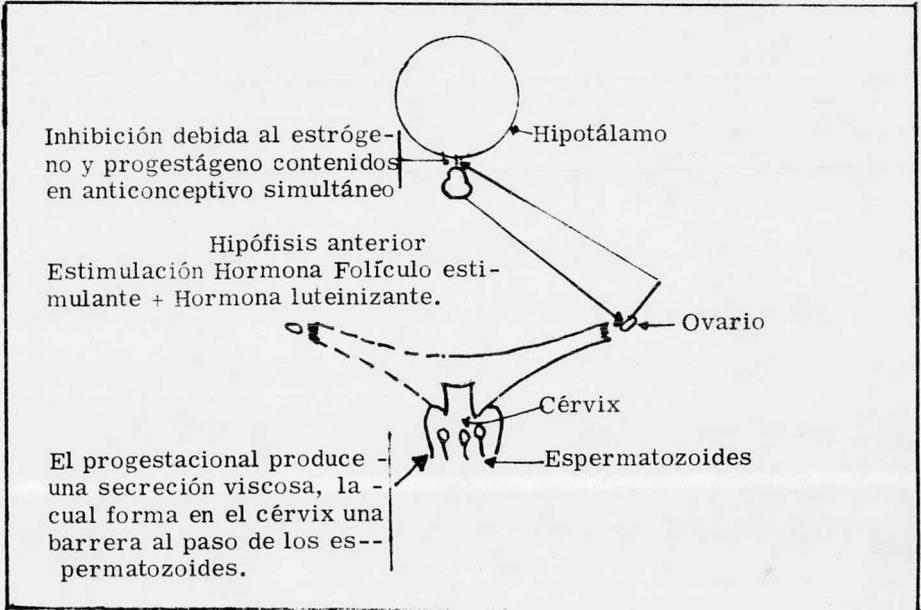


Fig. 7 El esquema muestra los efectos producidos por el estrógeno y --
progestágeno de un anticonceptivo simultáneo (Primera Generación), al --
alcanzar un determinado nivel sanguíneo, inhiben la secreción de la Hor-
mona Folículo estimulante, la cual normalmente estimula el desarrollo -
de un folículo. También se inhibe la secreción de hormona luteinizante
que junto con la hormona estimulante del folículo hace que este produzca
estrógenos y posteriormente libere un óvulo maduro en la trompa de Fa-
lopio.

EFECTOS COLATERALES

La frecuencia de efectos colaterales de las hormonas esteroides y las modificaciones en la fisiología normal ¹ varía de acuerdo con el método de tratamiento y el compuesto utilizado .

Los efectos colaterales los podemos clasificar en: Subjetivos y Objetivos.

SINTOMAS SUBJETIVOS:

Los efectos hormonales indeseables más frecuentemente observados durante el uso de anticonceptivos hormonales son: Náuseas, vómitos, mareos, cefalea, molestias gastrointestinales, dolor en las -
piernas, mastalgia, nerviosismo, depresión, cambios en la líbido, ano-
rexia, irritabilidad ^{2, 3, 4} .

Ha sido difícil valorar en forma adecuada los síntomas -
subjetivos que se observan durante el uso de anticonceptivos hormona-
les. Aznar y col. ⁵ hicieron estudios con mujeres administrándoles en
vez de anticonceptivos hormonales un placebo y excepto por las náuseas
no hay diferencia significativa por los demás efectos, entre el grupo que
tomaba placebo y el grupo que tomaba anticonceptivos.

Los factores psicológicos son muy importantes para la -

producción de estas reacciones secundarias.

SINTOMAS OBJETIVOS

A. - EFECTOS SOBRE EL CICLO MENSTRUAL:

La longitud sobre el ciclo menstrual es más regular durante el tratamiento anticonceptivo con estrógenos y progestágenos que en mujeres sin tratamiento, siendo la duración media de los ciclos de -
⁶
 26 - 27 días .

El 17% de 180 mujeres tratadas tuvieron todos sus ciclos eumenorreicos (26 - 35 días), esto quiere decir que el 83% de las mujeres tratadas tuvieron de una u otra manera alteraciones en sus ciclos menstruales. El 14% presentaron ciclos eumenorreicos (ciclos mayores de 35 días y menores de 45 días). El 23% manifestó polimenorrea (ciclos entre 20 y 25 días), los ciclos polimenorreicos se presentaron en mujeres que llevaban más de 8 meses de tratamiento. El 46% amenorrea (ciclos de más de 45 días); es importante tener en cuenta que la amenorrea farmacológica en mujeres que hacen anticoncepción es un factor muy desfavorable para la aceptación de los anticonceptivos, pues sugiere en las pacientes la idea de embarazo con el consiguiente trauma⁷
 tismo psicológico .

La amenorrea ocurre generalmente al año de uso, pero

en algunos casos se ha reportado en solo 3 meses .

B. - PIEL Y PELO:

CLOASMA. - La deposición del pigmento en la piel puede ser debido a - un exceso en la actividad melanotrópica, la cual puede derivarse de la secreción de melatropina por el lóbulo intermediario (hormona adenocorticotropina), la cual tiene actividad debido a cambios similares de aminoácidos .

9

Rice - Wray encontró que en México aparecía el cloasma en mujeres que tomaban 75 mcg de mestranol y 5 mg de noretinodrel (3.5%), con 60 mcg de mestranol y 10 mg de noretindrona (21.4%), con 100 mcg de mestranol y 2 mg de noretindrona (8.9%); 80 mcg de mestranol y 2 mg de acetato de clormadinona (1.3%).

Mujeres que han tenido cloasma en embarazo son mujeres susceptibles a esto en la administración de anticonceptivos orales. Esto desaparece generalmente después de suspender la administración .

ACNE. - Los progestágenos y especialmente los estrógenos disminuyen la secreción sebácea, por lo que en algunos casos puede mejorar el acné durante el tratamiento de anticonceptivos hormonales .

9

ERITEMA. - Se han observado la aparición de eritema multiformes y nodosos con la administración de anticonceptivos hormonales.

PELO. - Se ha observado en algunos casos pérdida de pelo y en otros - hirsutismo.

C. - TRASTORNOS OCULARES:

NEURITIS DE NERVIO OPTICO. - Se diagnostica en raras ocasiones.

La trombosis de vasos retinianos se reporta ocasional-- mente produciendo amaurosis o disminución de la capacidad visual.

En algunos casos se ha reportado intolerancia al uso de lentes de contacto.

D. - PESO CORPORAL:

Se han observado variaciones en peso corporal después - de 6 meses de tratamiento.

Los estrógenos incrementan la retención del nitrógeno. - Los progestágenos la retención de agua y nos presentan además un efec- to anabólico (retención de mayor cantidad de aminoácidos para síntesis de proteína).

No se han observado variaciones de más de 3 Kg ^{2, 3} .

E. - PADECIMIENTOS TROMBOEMBOLICOS:

Se ha establecido que las personas que toman anticoncep- tivos orales tienen mayor riesgo de padecimientos tromboembólicos ta-- 4, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 les como: tromboflebitis, infarto del miocardio .

Casos de trombosis retiniana, neuritis óptica y trombosis mesentérica, han sido reportadas en los pacientes que usaban anticonceptivos orales. Hay evidencias que el riesgo de estas reacciones adversas están relacionadas a la dosis ^{17, 18}.

Hombres que recibían compuestos estrogénicos para tratamiento de cáncer prostático mostraron una incidencia incrementada de enfermedad tromboembólica ^{19, 20, 21}.

Se presentaron casos de trombosis en las venas superficiales y a veces en las profundas en mujeres que padecían varices.

El aumento en la coagulación venosa por mecanismos de coagulación en sangre es debido a una mayor tendencia en la agrupación de plaquetas. Esto está asociado a estrógenos y no a progestágenos.

El riesgo de padecimientos tromboembólicos se ve aumentado con la edad.

En 1967, se llevaron a cabo tres estudios epidemiológicos, los cuales aportaron datos positivos para la relación de la producción de tromboembolismo en personas que tomaban anticonceptivos hormonales con respecto a un grupo testigo, en el primer estudio se encontró que el riesgo de trombosis venosa se aumenta aproximadamente tres veces en aquellas mujeres que usaban anticonceptivos orales ²², en un segundo estudio llevado a cabo en mujeres que ingresaban al hospital por trombosis

venosa o embolismo pulmonar, sin causa médica evidente, se observó que una elevada proporción (73 %) había estado en tratamiento con -²³ hormonas anticonceptivas en comparación con un grupo testigo (50%) en el tercer grupo se informó la relación entre el uso de anticonceptivos orales y las muertes debidas a infarto o embolia pulmonar y trombosis cerebral²⁴ .

²³ En 1968, Vessey y Doll informaron que el riesgo de hospitalización por complicaciones venosas como embólicas en mujeres que no presentaban ningún otro padecimiento fué aproximadamente 9 veces mayor que en aquellas mujeres que no se encontraban recibiendo anticonceptivos.

²⁵ Inman y Vessey en 1968, observaron una estrecha relación entre el uso de anticonceptivos orales y las muertes debida a embolia pulmonar o trombosis cerebral en ausencia de otros factores etiológicos.

F. - EFECTOS METABOLICOS:

a) FUNCION HEPATICA. -

La presencia del grupo cetona en el carbon - 3 del anillo A de la molécula del esteroide da lugar a compuestos que producen una mayor retención de la bromosulfoftaleina (sustancia excretada por el -²⁶ hígado) .

Cuando se agrega progesterona no se observa dicha anomalía, lo que sugiere que los estrógenos contenidos en las combinaciones anticonceptivas son los responsables de esta alteración.

27

De acuerdo con Carbone²⁷, la relación de bromosulfotaleina durante el tratamiento con esteroides parece ser debido a un bloqueo metabólico en el mecanismo de excreción.

La ictericia es la complicación más frecuente y se presenta generalmente en mujeres que lo padecen durante el embarazo.

La administración de anticonceptivos hormonales a dosis elevadas provoca de acuerdo con estudios histopatológicos en animales y en humanos colestasis, alteraciones en la afinidad de tinción de la membrana celular, cambios en lisosomas y dilatación de los canalículos con reducción en tamaño de las microvellosidades²⁸.

Adenomas hepáticos benignos aparecen asociados con el uso de anticonceptivos^{29, 30}. Aunque benigno y raro esto puede ocasionar ruptura y en algunos casos muerte debido a una hemorragia intrabdominal.

Se han reportado casos de carcinoma hepatocelular en mujeres que toman anticonceptivos orales conteniendo estrógeno³¹.

La totalidad de los efectos secundarios que producen los estrógenos se debe a un mecanismo de competencia de degradación ya --

que los estrógenos humanos deben transformarse para su excreción en sales de sulfato sódico, por esto, no es recomendable el uso de esta -- sustancia en mujeres con hepatopatías agudas o crónicas graves, ya que el hígado enfermo tiene trastornos funcionales.

b) METABOLISMO DE HIDRATOS DE CARBONO Y LIPIDOS. -

Varios años después de la introducción de los esteroides - hormonales para la regulación de la fertilidad, apareció el primer informe acerca del efecto indeseable de estos agentes sobre el metabolismo de los hidratos de carbono ³² .

Los resultados de las investigaciones a este respecto son contradictorias pero parecen indicar un probable efecto diabetogénico de los anticonceptivos hormonales. Se han observado pruebas de tolerancia a la glucosa anormales en un 40% de los casos estudiados especialmente en aquellos con historia familiar de diabetes, estas modificaciones tienden a desaparecer al suspender el tratamiento anticonceptivo y son similares a las que se observan durante el embarazo ¹ .

El efecto metabólico de carbohidratos es llamado "Diabetes Esteroidea" y se debe predominantemente a la sobreactividad glucocorticoidea inducida por anticonceptivos. Esto se debe a la combinación de estrógeno y progestágeno (19-nor) ³³ .

Un empeoramiento en la tolerancia a la glucosa ha sido obu

c) FUNCION TIROIDEA. -

Se ha observado un aumento de valores de yodo proteico en forma semejante a la que se observa durante el embarazo durante el tratamiento con anticonceptivos orales; este aumento no es progresivo y regresa a valores normales tan pronto como el tratamiento se interrum-
40
pe .

Esta elevación en la cifra de yodo proteico se atribuye a un aumento en el complejo glubolina-tiroxina producida por el estróge-
41
no .

La administración diaria de 500 mcg de acetato de clormadina no produce modificaciones en la función tiroidea de acuerdo con los
42
estudios clínicos y de laboratorio practicados .

Se ha observado que las pacientes con problemas de hipotiroidismo bajo un regimen de anticoncepción con esteroides es más difícil su tratamiento tiroideo, a diferencia de las pacientes hipertiroideas facilitándose en este caso su tratamiento.

Las alteraciones de la función tiroidea nos muestran que son debidas a los componentes estrogénicos de los anticonceptivos. Estu
dios muestran que cuando se administra el progestágeno como componen-
8
te único, las pruebas en función tiroidea permanecen en el rango normal .

d) FUNCION SUPRARRENAL. -

Los estrógenos y las combinaciones de estrógenos y pro--

servado en un porcentaje significativo de pacientes que toman anticonceptivos orales conteniendo estrógenos.

Las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos se acompañan de un aumento en los niveles de insulina tanto en ayunas como después de la administración de glucosa ^{34, 35, 36}. Se observa también un retardo en la respuesta máxima de insulina al estímulo de la glucosa semejante al que se observa en la diabetes clínica temprana y en aquella asociada al tratamiento con el glucocorticoide ^{34, 37, 36}.

La hiperinsulinemia desaparece cuando las pruebas de tolerancia a la glucosa se hacen francamente anormales ^{37, 38}.

Se ha observado que bajo el tratamiento con anticonceptivos orales hay un incremento en los niveles de triglicéridos y un aumento de colesterol ³³.

Cuando se interrumpe la administración de anticonceptivos de tipo secuencial y combinado se ha observado una mejoría definitiva en estos padecimientos ³⁹.

A medida que el tiempo pasa y la información se acumula la mayor parte de los investigadores están de acuerdo que a una administración prolongada de estos esteroides corresponde una mayor frecuencia de anomalías ^{36, 39}.

gestágenos producen un aumento en la cifra de trascortin plasmático y ^{43,}
 esto en consecuencia incrementa la concentración total de cortisona ^{44, 45}

. Este efecto no es progresivo y posiblemente una vez que el equilibrio se establece, la cantidad de corticoide libre no se altera. La progesterona y los progestágenos libres de contaminación estrogénica tienen ⁴⁶
 un efecto mínimo sobre la transformación de cortisol a trascortin . A pesar de que hay alguna evidencia de un ligero aumento en la función del eje hipófisis-suprarrenal no se ha demostrado hiperfunción suprarrenal clínica ni por el contrario insuficiencia suprarrenal en condiciones normales ni en condiciones de emergencia en pacientes en tratamiento con anticonceptivos.

G. - APARATO REPRODUCTOR:

OVARIO. - Las combinaciones hormonales producen alteraciones morfológicas del ovario, las cuales se presentan rápidamente, aún después de un solo ciclo de tratamiento y consisten en disminución del tamaño y regularidad de la superficie, semejante a lo que se observa durante la menopausia esos cambios son regresivos al interrumpir el tratamiento, la eliminación urinaria de los metabolitos de los esteroides ováricos sigue un curso similar, aún cuando en algunos casos el regreso a lo normal puede retardarse algunos meses. No se ha observado disminución del número de folículos ni modificación en el porcentaje de folículos atrésicos ⁴⁷ , --

en mujeres tratadas durante 58 ó más ciclos en comparación con aquellas tratadas por periodos más cortos.

ENDOMETRIO. - El endometrio presenta modificaciones variables de acuerdo con los compuestos y el método utilizado. Con la terapia simultánea el desarrollo glandular se hace más lento a partir del noveno día del ciclo para determinarse totalmente hacia el día 15°, aproximadamente hacia el día 25; las glándulas son irregulares y pequeñas. Después de varios ciclos de tratamiento el endometrio se vuelve delgado e hipoplástico regresando a su condición normal de 1 a 3 meses después de interrumpida la medicación, aún en casos en que esta se prolongó durante más de 5 años.

La terapia continua con acetato de clormadinona a dosis bajas produce una transformación secretora con desarrollo glandular variable y edema moderado del estroma.

Todos los cambios estructurales son en dirección de la maduración de ciclos prematuros de endometrio y desarrollo de estromas precoces ⁴⁸.

CERVIX-UTERO. - En los estudios de descamación cervico-vaginal con tinción de papanicolau en pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales se ha informado de una frecuencia de resultados sospechosos o positivos menor a la que se observa en la población no tratada. Este -

hallazgo sugiere una posible acción inhibitoria del crecimiento celular atí-
pico con las combinaciones de estrógenos y progestágenos.

Con base en la experiencia actual puede decirse que los an-
ticonceptivos orales no causan carcinoma cervico-endometrial pero pue-
to que el efecto carcinogénico puede precisar de un período de latencia
prolongado la posibilidad a largo plazo más de 10 años no puede ser excluí-
da.

El cáncer del cuerpo uterino avanzado se trata frecuente-
mente con concentraciones altas de progestágeno lográndose la completa
desaparición de metastasis pulmonares respectivas.

Se ha observado un aumento de tamaño de fibromas uterinos
previamente presentes con el uso de anticonceptivos orales, este efecto es,
seguramente, debido al componente estrogénico.

La administración a largo plazo de estrógenos naturales y
sintéticos en algunas especies animales incrementa la frecuencia de carci-
nomas en cervix y vagina.

En tres casos estudiados se reportó un riesgo incrementado
de cáncer endometrial en mujeres postmenopáusicas expuestas a estróge-
nos exógenos por un período prolongado ^{49, 50, 51,} .

Se ha visto que a partir de 1969 hubo mayor incidencia de



cáncer endometrial, esto se pudo deber a la expansión rápida del uso de -
estrógenos durante la última década ⁵².

Los tres casos controles estudiados reportan que el riesgo
de cáncer endometrial en usuarias de estrógenos fué de 4.5 a 13.9 veces
mayor que en no usuarias. El riesgo parece depender tanto de la duración
del tratamiento ⁴⁹ como de la dosis ⁵¹.

Existen evidencias que la administración cíclica con bajas
dosis de estrógenos tienen menos riesgo que la administración continua ⁵¹.

H. - MAMAS :

El Comité de Medicina y Seguridad de Londres ^{53, 54, 55},
concluyó que investigaciones epidemiológicas mostraron en mujeres que no
había ninguna relación entre los anticonceptivos y la incidencia de tumores
mamarios.

El cáncer mamario en ocasiones se somete a tratamiento -
con altas dosis de estrógenos ligándose una remisión del tumor. Se ha -
visto que hay un riesgo incrementado de trombosis en las mujeres que re-
ciben tratamiento de estrógenos para el cáncer mamario ^{56, 57, 58, 59}.

I. - TENSION ARTERIAL:

Los resultados muestran que la administración de estrógenos
y progestágenos como anticonceptivos orales pueden inducir a la elevación
de la presión arterial (tanto sistolica como diastolica) en la mayoría de

las mujeres. Esta elevación de la presión desaparece rápidamente cuando el anticonceptivo es eliminado.

No se muestran evidencias que los cambios en la presión sanguínea son relacionados a la potencia. La administración de dosis equivalentes de estrógenos no muestran un incremento en la presión sistólica, lo cual posiblemente nos induzca a un aumento en el volumen plasmático seguido de taquicardia.

56

J. - CAMBIOS INMUNOLOGICOS:

Los estrógenos son estimulantes del mecanismo inmunológico en el organismo causando marcado hipertiroidismo de tejidos linfoides y timo.

Algunos casos de diseminación de lupus eritematosos (se caracteriza por fenómenos autoinmunes, los pacientes producen anticuerpos para muchas de sus propias células, constituyentes celulares y proteínas) pueden ser estimulados por anticonceptivos orales.

La artritis reumatoide puede presentarse durante el embarazo y muy posiblemente estimulada.

Puede también haber algunos pequeños aumentos en la incidencia de infección de virus entre las usuarias de anticonceptivos orales.

K. - EFECTOS SOBRE FETO:

La influencia de algunas hormonas es decisiva en la evolución del embarazo. La deficiencia de varias de ellas como los estrógenos y progesterona pueden causar la muerte del huevo y la interrupción del - embarazo.

El efecto nocivo que pueden originar en el feto las hormonas depende de múltiples factores como son: dosis, sensibilidad del feto, edad gestacional y el tiempo que dura su administración; además, por supuesto, el efecto peculiar de cada hormona y de factores imprevisibles, como son el sexo del feto que se está gestando y la capacidad del organismo para - metabolizarlas ⁵⁷.

Existe un medicamento llamado " la píldora de la mañana siguiente la cual se utiliza en casos de violadas. Contiene dosis muy altas de estrógenos (25mg. de dietilestilbestrol) 2 veces al día, empezando antes de 72 horas. por 5 días. Si a pesar de esto ocurre el embarazo, está indicado practicar el aborto debido a las alteraciones que provoca en el feto. ⁶⁹

A diferencia de lo que sucede en el animal experimental, no se han observado efectos abortivos con el uso de estrógenos en la especie humana. Esto último ha sido confirmado por Bacic y Colaboradores ⁵⁸ - quienes informaron que la administración de etinilestradiol en dosis de - 1.0 y 5.0 mg. en mujeres a partir del 32^o al 48^o día del ciclo, fueron in-eficaces para interrumpir la gestación.

La hormona que tiene mayor importancia por los efectos perjudiciales que puede causar a fetos femeninos son los progestágenos.

57 . Esta hormona se utiliza en el tratamiento de la amenaza de aborto y el aborto habitual, permitiendo conocer que estos esteroides ejercen un efecto nocivo. Este efecto es una masculinización del feto femenino, caracterizado por hipertrofia del clítoris y fusión labioescrotal. En la especie humana se ha establecido que la etapa crítica corresponde a las primeras 16 semanas de gestación.

58

El desarrollo de tracto genital externo del feto macho de rata, puede ser alterado en el embarazo, mediante el tratamiento a la madre con altas dosis de estrógenos . Cuando la rata embarazada era tratada con altas dosis de estrona, el feto del recién nacido macho era estructuralmente idéntico al de una hembra normal, los testículos eran normales y las vesículas seminales y la próstata marcadamente reducidas de tamaño. El seno urogenital era modificado hacia el tipo femenino pero sin una separación completa.

En la mujer existen datos de anormalidades fetales, en fetos masculinos producidos por la administración de estrógenos, durante el embarazo 57.

Se ha observado que en hembras expuestas a dietiletilbes-

trol tienen un riesgo al desarrollo de cáncer vaginal o cervical ^{59, 60}.

Este riesgo ha sido estimado en un 4 por 1000.

Se ha encontrado una gran incidencia de anormalidades en vagina en hijas de mujeres que recibieron dietilelbestrol (DES) entre la 7a. y 8a. semana pocos casos se han reportado en mujeres que lo recibieron en la 16a. semana de embarazo. Por estos reportes se concluye que no se debe dar esta sustancia a estrógenos relacionados químicamente con este compuesto durante el embarazo.

Mujeres postpuberales cuyas madres recibieron esta hormona durante embarazos deben hacerse un exámen periódico para detectar adenosis o adenocarcinoma.²

Han sido reportados anormalidades (VACTRL) que son vertebrales, anales cardiacas, traqueoesofágicas, renales y límbicas en bebés cuyas madres recibieron progestágenos en embarazo temprano por lo que los progestágenos no deben ser usados como prueba provocativa de embarazo.

L. - LACTANCIA.

Se observó disminución e inhibición de la secreción láctea - en aproximadamente el 40% de mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales en los que un estrógeno formaba parte del compuesto. ⁶¹

Se muestran efectos adversos en la cantidad de leche y su

composición especialmente grasas y proteínas.⁴⁸

La terapia continua con clormadinona a dosis de 500mg no inhiben la secreción láctea. Esto constituye una ventaja indudable especialmente en aquellas mujeres con recursos precarios que amamantan a sus hijos durante períodos prolongados, lo que las expone a nuevos embarazos cuando menos en el 40% de los casos, ante este hecho es lógico pensar que si se desea controlar la fertilidad de estas mujeres, es necesario iniciar la terapia anticonceptiva lo más pronto posible durante el postparto.⁶¹

Se han observado estrógenos y progestágenos en la leche de mujeres que amamantan.²

Finalmente existen en la actualidad evidencias que sugieren que compuestos esteroides empleados con fines anticonceptivos durante el puerperio, pueden ser eliminados por la leche y en esta forma dar lugar a alteraciones sobre el recién nacido durante la lactancia. Estudios efectuados con diversos compuestos con actividad progestacional, los cuales han sido marcadas radioactivamente, han confirmado su eliminación por la leche materna. Curtis informó el caso de un producto masculino cuya madre empezó a tomar un medicamento que contenía Noretinodrel 2.5mg y Mestranol 0.1 mg, al tercer día del puerperio y 3 semanas después se observaron signos de feminización en el recién nacido, manifestados por ginecomastia,

la cual desapareció al suspender el anticonceptivo. ⁶²

M. - FERTILIDAD DESPUES DE INTERRUMPIR EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES.

No hay datos para afirmar que el uso de anticonceptivos orales durante 5 o mas años modifiquen la fertilidad de las mujeres. Esta demostrado que la relación normal hipófisis-ovario se restablece rápidamente y que la ovulación, la secreción de esteroides ováricos y la respuesta del endometrio son normales en la mayoría de las pacientes que han interrumpido el tratamiento. No se ha demostrado la presencia de anomalías fetales en los productos de subsecuentes embarazos en estas mujeres.

Se ha expresado la opinión de que, por el contrario, la fertilidad está aumentada y se ha informado frecuentemente de embarazos entre 40 y 65% durante el primer ciclo siguiente a la interrupción de los anticonceptivos, de 50 a 80% durante los dos primeros ciclos y de 90% durante los seis primeros meses.

N. - INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS, -

Se ha visto que si la mujer toma simultáneamente medicamentos como barbitúricos, antihistamínicos, rifampicina, etc., el tratamiento con progestágeno a dosis baja puede ser ineficaz debido a que hay una estimulación enzimática degradante del hígado.

Vitamina B₁₂ . - Se ha visto que existe una disminución en el suero de vitamina B₁₂ en mujeres que toman anticonceptivos orales por largo tiempo ⁶³.

Vitamina B₆ . - Rose ⁶⁴ reportó que estrógenos y estrógeno-progestágeno causa un incremento en excreción de la 3-hidroxiquinurenina y ácido xanturónico seguido por una prueba de triptofano, este autor demostró posteriormente que la administración de la vitamina B₆ en grandes dosis causaba reversibilidad de estos cambios urinarios.

Los hallazgos de este metabolito de triptofano en exceso en orina de mujeres que tomaban estos esteroides fueron aceptados como - prueba subclínica de deficiencia de vitamina B₆.

Barbitúricos. - ^{66, 67, 68}, se demostró que el fenobarbital incrementa el metabolismo de estrógenos en animales.

Se ha observado que en pacientes epilépticos que tomaron anticonvulsivos se embarazaron mientras tomaron anticonceptivos orales.

Si se necesita que la paciente no se embarace mientras - esté tomando barbitúricos se deberá usar otro tipo de anticonceptivo.

Imipramina. - El etinil estradiol puede incrementar el número de reacciones tóxicas de la imipramina.

La noretindrona produce efectos similares con imipramina

0. - CONTRAINDICACIONES.

1. - No debe administrarse a mujeres con cáncer uterino.
2. - Cuando se conoce o se sospecha embarazo.
3. - Con sangrado genital anormal.
4. - Con daños tromboembólicos.
5. - Hepatopatías agudas o crónicas graves.
6. - En pacientes con padecimientos cerebro-vasculares.
7. - En pacientes hipertensas.

CAPITULO SEXTO

LOS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS (DIU)

El valor de los anticonceptivos modernos está limitado por la frecuencia e intensidad de sus efectos colaterales indeseables que podrían disminuir su uso, es muy importante estudiar aquellos problemas que parecen ser las desventajas más importantes de esos anticonceptivos.

En el caso de los dispositivos intrauterinos, estos efectos son: El dolor y el aumento de sangrado menstrual.¹

TIPOS DE DISPOSITIVOS:

- A. - Inactivos o Inertes. - Como por ejemplo el asa de Lippes
- B. - Activos. - Como por ejemplo la T de cobre 200 (T de Cu-200), la T de cobre 380 (T de Cu-380)
- C. - Medicados. - T de progesterona 40 (SUP-40 mcg/día)
T de progesterona 65 (SUP-65 mcg/día)
Noretindrona (NET)

HISTORIA DE LOS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS.

Existe una controversia en donde y cuando se utilizaron por primera vez los dispositivos intrauterinos. Una historia no confirmada, describe el primer dispositivo como una pequeña piedrecilla colocada en

el útero de los camellos para evitar el embarazo durante las largas jornadas de las caravanas.

Richter, médico alemán, describió el primer dispositivo en un artículo publicado en 1909 en el Seminario Alemán de Medicina. El dispositivo era un anillo hecho del gusano de seda ².

Un evento significativo en la historia de los dispositivos intrauterinos ocurrió a fines de los años 20 cuando Ernest Graefenberg desarrolló un anillo de plata que era colocado totalmente dentro del útero y era muy efectivo para evitar el embarazo. En 1934, Ota, trabajando en Japón introdujo un dispositivo de oro o de oro plateado.

El entusiasmo que produjeron estos dispositivos al inicio de los años 30 fué seguido de una ola de protesta, la cual los definió como deficientes y peligrosos y no fué sino hasta fines de los 50 y comienzo de los 60 cuando se lograron importantes progresos técnicos sobrepasando el ambiente médico conservador. En 1959 Oppenheimer ³ informó que el dispositivo de Graefenberg había sido muy efectivo en evitar la concepción en 1500 mujeres. En el mismo año, Ishihama describió sus éxitos con el dispositivo de Ota en 20 mil mujeres japonesas. Estos investigadores reportaron pocas fallas y ningún efecto colateral serio.

En 1962, el Consejo de la Población organizó la primera -

Conferencia Internacional sobre Dispositivos Intrauterinos, en Nueva York. Los médicos ahí presentes provenientes de muchos países en donde se habían utilizado los dispositivos informaron sus resultados favorables y ayudaron a establecer los dispositivos como un dispositivo medicamente aceptado.

En estas conferencias el Dr. Jack Lippes, describió su experiencia con la ahora bien conocida Asa de Lippes. El dispositivo de Lippes tenía además, unas hebras o hilos haciendo más fácil a la usuaria confirmar su presencia y facilitando al médico su remoción. Este dispositivo está construido de polietileno inerte, ofreciendo ventajas en el costo y en la seguridad sobre los dispositivos primitivos. Este fué el verdadero comienzo de la época de los dispositivos intrauterinos.⁴

A pesar del sorprendente número, tamaño y configuración de estos dispositivos no se había encontrado la manera de evitar los efectos secundarios tales como: dolor, expulsión y en algunos casos perforaciones e infecciones hemorrágicas.

El mejor avance en cuanto a la configuración lo constituye la T de Tatum que es el dispositivo que menos efectos secundarios produce debido a que su forma corresponde más a los contornos de la cavidad endometrial y a las distorsiones del miometrio⁵.

En teoría el dispositivo intrauterino es el que menos efectos produce en relación a otros métodos de anticoncepción ya que es fácil de -

insertar y rara vez causa peligros sistémicos proporcionando una protección a largo plazo contra el embarazo⁶.

Se ha estimado que de 1969 a 1974, 15 millones de mujeres utilizan este método.

En los últimos años se investigó la posibilidad de adicionar a los dispositivos inertes sustancias bioactivas tales como la progesterona, o bien, la adición de algunos metales como el cobre para aumentar su efectividad.

El trabajo más significativo acerca de la eficiencia anticonceptiva lo han logrado Zipper, Medel y Prager en la Universidad de Chile, usando iones metálicos. Ellos compararon el efecto del zinc, cobre, estaño, plata y manganeso colocados en útero de la coneja, observando que el cobre sobresalía por sus propiedades anticonceptivas. Estos trabajos fueron extendidos a humanos comparando la T de Tatum de polietileno con y sin alambre de cobre⁶.

La T experimental de Tatum tuvo una frecuencia de embarazo de 18 por 100 mujer-año. Al enrollar un alambre de cobre de 200 mm² a la barra vertical de este dispositivo se redujeron las tasas de embarazo a 1 por 100 mujer-año⁷.

Los resultados generales fueron tan favorables que para -

1970 había planes en camino para efectuar ensayos internacionales de la T de cobre sin embargo, este dispositivo no deja de tener inconvenientes como aumento de sangrado menstrual, endocervitis por reacción a un cuerpo extraño, apariencia verdosa del moco cervical, etc.

Mas tarde, basada en la demostración de que la administración continua intrauterina de progesterona libre de estrógenos en dosis de microgramos induce alteraciones en el endometrio de animales experimentales como el conejo, mono, etc., y posteriormente en humanos, se han llevado a cabo una serie de estudios utilizando sistemas liberadores los cuales permiten la liberación de microdosis de la hormona, estos tienen la ventaja de que los esteroides liberadores actúen directamente sobre el tejido blanco, no habiendo necesidad de proteger a la progesterona de la degradación que sufre en hígado si es administrada oralmente éstos ofrecen una mejor posibilidad en cuanto a una baja en la frecuencia de las reacciones secundarias provocadas por los de cobre, sin embargo, es necesario mencionar que su efectividad no se compara con la protección - casi de 100% de los anticonceptivos orales.

Las tasas de embarazo durante el primer año de uso de los dispositivos intrauterinos liberadores de progesterona han reportado cifras que van de 2.3 a 10.8 en 100 años mujer.

MECANISMOS DE ACCION DE LOS DISPOSITIVOS INTERTES. -

La presencia de un número creciente de células inflamatorias (principalmente leucocitos polimorfonucleares y macrófagos) en el endometrio y/o fluido uterino, su presencia o productos de degradación - están asociados a cambios bioquímicos ocurridos en el endometrio, ayudando al efecto anticonceptivo ⁸.

Otra posibilidad acerca del mecanismo de acción de los dispositivos intrauterinos en las mujeres, es que inhiben la implantación del huevo fertilizado por la acción local directa en el endometrio.

Amreich menciona que el dispositivo intrauterino causa un aumento de células descamadas, dañando de este modo la implantación del óvulo fertilizado ⁸.

Sagioglu ha mostrado que los macrófagos son atraídos a la superficie del dispositivo intrauterino, creando un ambiente hostil para el espermatozoide, siendo éste fagocitado ⁹.

Sedlis y Reniak ^{10, 11}, en lavados endometriales de pacientes usando un DIU, demuestran la presencia de leucocitos en el fluido uterino.

Experimentalmente se ha reconocido que un gran número de los espermatozoides son destruídos intentando transitar al tracto genital y a las trompas de Falopio, por lo que la fagocitosis es un mecanismo importa

tante para eliminar el exceso de espermatozoides¹².

MECANISMO DE ACCION DE LOS DISPOSITIVOS DE COBRE. -

El efecto anticonceptivo del dispositivo de cobre aparentemente es el resultado de la liberación de iones de cobre dentro de la cavidad uterina, donde influyen en varias reacciones bioquímicas, las cuales parecen ser limitadas a cambios locales en el medio intrauterino y sistemáticamente no se encuentra cobre o se encuentra muy poco.¹³

Segal en 1970 enumera tres posibilidades de acción del DIU de cobre.

- A. - Aumento de movilidad del útero, permitiendo un transporte acelerado del huevo.
- B. - Cambios bioquímicos en el endometrio y la mucosa tubal puede estar afectada.
- C. - Movilización de leucocitos polimorfonucleares siendo de la opinión de que se favorece un medio hostil para el espermatozoide y óvulo.

Ulman y Hammrstein demostraron inhibición de la movilidad del espermatozoide en una preparación conteniendo moco cervical y alambre de cobre⁶.

MECANISMO DE ACCION DEL DIU DE PROGESTERONA. -

Parece ser que la eficiencia del sistema de progesterona -

uterina, no es derivada solo por una simple reacción inflamatoria, sino que está relacionada con cambios bioquímicos importantes originados por el sistema liberador de progesterona. Mecanismos tales como alteraciones en el moco cervical impidiendo el adecuado transporte del espermatozoide, ejerciendo un efecto espermaticida o disminuyendo su motilidad.

- A. - Inhibiendo el proceso de capacitación del espermatozoide.
- B. - Efecto blastocitotóxico.
- C. - Aceleración en el transporte del óvulo o blastocisto, haciéndolo llegar prematuramente para su implantación¹⁴.

CAPITULO SEPTIMO

BREVE RESEÑA HISTORICA DE PROQUIVEMEX

En julio de 1974 Nacional Financiera integró un pequeño grupo de trabajo para realizar un estudio de Factibilidad para una industria de esteroides. El antecedente de este hecho era una orden del entonces Presidente.

El estudio lo patrocinaba el IMSS, junto con el personal asistente de NAFINSA. De julio a diciembre de 1974 se cubrió lo necesario para valorar las posibilidades de fabricación de diosgenina, oxima, DHA pregnenolona y epoxiprogesterona.

Fruto de este estudio fué un Decreto Presidencial emitido en diciembre de 1974 por el cual la actividad de compraventa del barbasco se limitaba al control oficial y particularmente a una empresa paraestatal en formación Proquivemex, S. A. de C. V.

Se iniciaron las actividades en enero de 1975, en marzo inició estudios estadísticos muy detallados sobre 28,000 record de recolección de barbasco. Estos estudios mostraron como el contenido de diosgenina del barbasco recogida venía descendiendo desde un 7 % hasta un 3.9% en esa fecha, y podía pronosticarse que para fines de la década llegaría a 2 % ó -

menos. Este descenso era más marcado en estados con alto índice de recolección (como Veracruz), que en estados donde la recolección era menos frecuente (como Puebla). Se pudo distinguir entre los hábitos de recolección de las compañías en particular. Una de ellas tendía a recoger barbasco casi con el mismo contenido de diosgenina (4%), mientras que dos de ellas recolectaban barbasco con contenido decreciente aún más marcados que el promedio señalado. Se pudo identificar aquella compañía como la más avanzada en cuanto a la política de explotación mientras que las 5 restantes, y en particular las dos mencionadas, compraban el barbasco de intermediarios que sin duda poco cuidaban del recurso.

(Haciendo aplicaciones de la Teoría de las Colas), se llegó a determinar una política de recolección que permitiera el descenso de ciertas zonas para dejar la renovación natural operar. Fueron buscados nuevos centros productores de barbasco y localizados, como por ejemplo en el estado de México.

Se comenzó a preocupar de la fabricación de diosgenina a partir de su propio barbasco. Presentía que en su carácter de recolector del recurso estaba a merced de las maniobras de las compañías y deseaba liberarse de este callejón sin salida.

Aunque las intenciones eran correctas, esta institución -

adolecía de una debilidad que no iba a realizar sino más tarde. Su cuerpo técnico era muy raquítico y por consiguiente sus decisiones en este campo no acompañaban a la seria problemática tecnológica que enfrentaba. Se llegó a la idea de varias plantas para diosgenina sobre la base de economía en la inversión y uso extenso de mano de obra. En un principio se pensó en seis plantas, llegándose a la decisión de solo tres de doble capacidad.

Para abril de 1975 ya se había iniciado los trabajos encaminados a la primera de las plantas mencionadas en la ciudad de Tuxtepec.

En diciembre de 1975 se decidió llevar adelante su plan de capacitación de recursos en mayor escala. Ya sentía el apoyo de una de sus primeras plantas propias y la futura creación de las otras dos. En la reunión del consejo de administración del siguiente mes se expuso la necesidad de elevar el costo del barbasco a \$70.00 Kg.

La reacción de las Compañías fabricantes fué una sola; se negaron a comprar barbasco, cerrándole a Froquivemex su única fuente de ingreso. Esta carencia de recursos dificultó naturalmente la determinación de la planta Tuxtepec y los trabajos de las otras dos. Fué difícil para esta compañía allegarse apoyo técnico de primera, empeorando así su situación en este sentido. Tal situación reinó durante todo el año de 1976.

La nueva administración ha armado un grupo de trabajo con expertos en cada una de las especialidades. Esta administración ha comenzado por llegar a un arreglo con los fabricantes de esteroides en lo referente al precio de compra del barbasco.

Son muchos los problemas a que se enfrenta, pero quizá - todos ellos puedan resumirse alrededor de uno sólo: la pérdida de imagen de México ante los mercados mundiales en cuanto a la confiabilidad del barbasco como materia prima. Han habido múltiples declaraciones y promesas que no han sido cumplidas. Esto ha hecho que el exterior se aboque a buscar otras fuentes de esteroides alternativas. La pérdida de imagen sólo podrá cambiarse con realizaciones muy realistas y estas no son fáciles. La industria de esteroides tiene una base tecnológica pobre relativamente al brillo tan fuerte que posee en los campos químicos y médicos. En los 30 años de vida que tiene ha pasado bruscamente, en los últimos 3 - años de su juventud a su madurez. Para reconquistar el glorioso sitio que tuvo en el mundo de los años 60 tendrá que reorganizarse con procesos modernos, eficientes y sobre todo confiables. Deberá sustituir al químico encerrado en la idea de una síntesis, por el técnico con visión amplia sobre equipos de fabricación, planes de optimización y agresividad en mercadotecnia. Tendrá que enfrentar, como otras industrias contemporáneas, la necesidad de explotar racionalmente un recurso que puede o no ser renovable.

Por coincidencia, hace 40 años México tuvo que reservarse la explotación de otra gran riqueza entonces en manos extranjeras: el petróleo. Ha sido una lucha muy fuerte lo que tuvo que librar nuestra nación para establecer sin duda su digna posición de este recurso. El barbasco, y los esteroides en general, no son nada menos en este respecto. Si sabremos estar a la altura del problema, es algo que esté por verse en el porvenir. Hay, sin embargo una responsabilidad muy grave. Todo lo necesario para el éxito lo tenemos el recurso, (aún lejos de agotarse), la tecnología que nació y se desarrolló en suelo mexicano, y aún la gente que hizo esta tecnología (con excepción de eminencias como el Dr. Jesús Romo Armería prematuramente fallecido; y de otros, que prefirieron viajar con esta tecnología nacional al extranjero y así perder para México información y para sí, dignidad profesional). Si dejamos consumir todos estos bienes en el desuso o en su desperdicio, o si sobre de ellos se finca el orgullo de los años porvenir, es el reto y el desafío.

CONCLUSIONES.

El sistema reproductor femenino ha demostrado ser indomable en cuanto a los intentos para desarrollar técnicas simples y más reversibles de esterilización.

El uso de los esteroides anticonceptivos se ha visto disminuído debido a los efectos colaterales que presentan.

Se ha comprobado que los progestágenos acarrear menos dificultades que los estrógenos. El efecto de los progestágenos no es el de evitar la ovulación, sino que su acción se manifiesta a nivel del moco cervical impidiendo el paso de los espermatozoides.

El uso de anticonceptivos orales con pequeñas dosis diarias de progestágenos se ha comprobado que es el más ineficaz de todos los métodos de anticoncepción basados en esteroides.

Además es importante resaltar que los progestágenos no deben ser usados en las pruebas de embarazo, ni para prevenir el aborto debido a las anomalías que puede presentar el futuro bebé.

En México la mayoría de los estudios se han centrado en el acetato de clormadinona debido a que se trata de un progestágeno sintetizado en este país y su adquisición es relativamente fácil en comparación

con otras sustancias patentadas en el extranjero.

Los estógenos aunque son muy eficaces para prevención del embarazo presentan gran cantidad de efectos colaterales.

Cabe señalar que los efectos indeseables reportados pueden no presentarse en cada individuo, debido a la variabilidad biológica que existe de persona a persona.

La gran mayoría de las mujeres que utilizan anticonceptivos en México son controladas por el Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado y la Secretaría de Salubridad y Asistencia; por lo que estos marcan la pauta del método de 'anticoncepción' a seguir.

En la primera mitad de la década de los setentas, los anticonceptivos esteroidales tuvieron gran auge en México, pero debido a sus efectos indeseables, se han buscado otros métodos de anticoncepción; uno de ellos, el más promovido actualmente es el dispositivo intrauterino (DIU) Por lo anterior casi se han suspendido en México las investigaciones acerca de los anticonceptivos esteroidales. Una innovación es el poner un progestágeno en el DIU el cual se libera lentamente, disminuyendo en gran parte los efectos indeseables producidos por el uso de altas dosis de esteroides y teniendo una seguridad mayor de anticoncepción.

No se pudieron obtener gráficas estadísticas de cuantas mujeres en México utilizaban como método anticonceptivo los esteroides; algunas de las causas principales son: la automedicación, la práctica privada, el uso de varios métodos de anticoncepción y además de que existen aproximadamente 50 productos en el mercado, lanzados por más de 20 laboratorios diferentes.

La mayoría de las investigaciones de anticoncepción tratan de alcanzar un equilibrio entre lo simple y lo reversible.

El método de esterilización quirúrgica femenina presenta 0% en incidencia de embarazos, no presenta reversibilidad. A las mujeres que buscan alivio de la fertilidad, la atracción de la certeza de libertad del temor de embarazos futuros puede ser más importante para lograr la aceptación de la paciente, que un método menos complejo pero solamente probable.

Los desarrollos de esterilización femenina tendrán que concentrarse en aquellas mujeres que se sientan horrorizadas por la idea de embarazos subsiguientes (incluyendo el aborto), para proporcionarles un alto grado de eficacia quizá a expensas de simplicidad técnica o reversibilidad.

La esterilización quirúrgica masculina no se ha comprobado que sea 100% inocua, ya que se han manifestado en raras ocasiones -

autoinmunidad y algunas veces impotencia, esto último puede deberse a factores psicológicos.

El método ideal a seguir debe ser adecuado a la persona y no la persona adecuada al método. Se debe de hacer un estudio detallado de cada mujer considerando su nivel cultural, estado psicológico, religión, cantidad de hijos, etc.

El presente trabajo contiene información poco conocida, - además de la aportación brindada por Proquivemex, S. A. de C. V. por lo que esperamos sirva como guía a los interesados en el tema.

BIBLIOGRAFIA.

CAPITULO PRIMERO.

LAS HORMONAS ESTEROIDES.

1. - Una corporación y una molécula; Syntex. - Impreso en los Talleres de LITOARTE; S. de R.L. México D. F. 1967 pág. 11-15.
2. - The Cortisone Shortage. Syntex, Fortune. May 1951. (82)

CAPITULO SEGUNDO.

HISTORIA Y DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES.

1. - Una corporación y una molécula; Syntex. - Impreso en los Talleres de LITOARTE; S. de R.L. México, D. F. 1967 Pág. 21.
2. - The Cortisone Shortage. Syntex. Fortune. May 1951. (87-90, 161)
3. - La Industria de Hormonas Esteroides en México. Syntex.

CAPITULO TERCERO.

QUIMICA DE LOS ESTEROIDES.

1. - Martínez M.J. Giner V.J. : Anticonceptivos Hormonales. Gaceta Médica de México Vol. 100 No. 10 págs. 994-995
2. - Fieser y Fieser. Steroids. Cap. 17
3. - Djerassi C. Rosenkranz, G. Iriarte, J. Berlin, J. Romo J. Journal Am. Chem. Soc. 73, 1523 (1951)

4. - Bowers, A., Rentold, H. J., Investigación y Síntesis de los 6-Cl-6 dehidro-17 -acetoxiprogesterona. (Lutoral Syntex) Pág. 5.14 México 1962.
5. - Kincl, F. A. Actividad Progestacional de derivados de pregnano. Ciencia, pág. 35-37 XXII (1-2)
6. - Gual, C., Generalidades sobre nomenclatura y esteroquímica de las - hormonas esteroides, Hospital de Enfermedades de la Nutrición México. 1963.

CAPITULO CUARTO.

ANATOMIA Y FISILOGIA.

1. - Guyton, C. A. Tratado de Fisiología Médica. Editorial Interamericana 3a. Edición págs. 1085-1100; 1969

CAPITULO QUINTO.

FARMACOLOGIA.

1. - Sturgies, S. H. Albright, F. : Mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhea. Endocrinology, 26, 68, 1940 (E)
2. - Lyon, R. A., Relief of essential dysmenorrhea with ethinyl estradiol. Surg. Gynec. Obstet. 77: 657, 1943, (E)
3. - Pincus, G., Some effects of progesterone and related compound upon reproduction and early development in mammals. Acta Endocrinol. Suppl 28, 18, 1956. (E)
4. - Djerassi, C., Miramontes, G., Rosenkranz, G., Sondheimer, F. - Synthesis of 19-nor-17-ethinyl-testosterone and 19-no-17-methyltestosterone, J. Am. Chem. Soc. 76., 4092, 1954. (M)
5. - Rock, J., Pincus, G., García, C. R., :Effects of certain 19-no steroids on the human menstrual cycle. Science 124, 891, 1956. (M)

6. - Mears E., Clinical trial of oral contraceptives. *Brit. Med. J.* 2: 1179, 1961. (E)
7. - Connell E. B., Low-dosage approach to oral contraception. *Advanced Concepts in Contraception*. Hoffman, R., y Eleinman R. (Eds.) Amsterdam, Excerpta Médica Foundation p. 52, 1968. (E)
8. - Pearl, R., Contraception and Fertility in 2,000 women, *Human Biol.* 4, 363, 1932 (E)
9. - Martínez, M. J. Giner, V. J., Cinco años de investigación con progestágenos a dosis bajas para regulación de la fertilidad. *Memorias de la IX Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nut. y Endocr.* p. 263, 1969. (M)
10. - Mears, E., The clinical application of oral contraceptives. *Biological Council Symposium on agents affecting fertility*. Austin, C. R. y Pery J. S., (Eds.) London, Churchill, Ltd. p. 62. 1965 (E)
11. - Martínez, M. J., Giner, V. J., Cortes, G. V. Rudel, H. W., Actividad antiovulatoria de varios estrógenos sintéticos y naturales. Inducción de Inhibición de la ovulación. *Actas del 2o. Simposio. V Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nut. y Endocr.* p. 107, 1964. (M)
12. - Giner, V. J., Casasola, J. Rojas, B. A., Martínez, M. J.; Bloqueo de la penetración espermática al administrar acetato de clormadinona a dosis bajas. *Rev. de Investig. Clin. Vol. XVIII* p. 205, 1966. (M)
13. - Goldzieher, J. W., Becerra, C., Gual C., Livingston N. B. Maqueo, M. Moses, L. E., Tietza, Ch., *New Oral Contraceptive*, *Am. Journal of Gyn. and Obs.* 90, 404, 1964. (M)
14. - Martínez, M. J., Giner, V. J., Rudel, H. W., Continuos progestogen contraception a doses relationship study with chlormadinone acetate. *Fertility and Sterility* 18, 57, 1967. (M)
15. - Correu, S., Comunicación personal (M)
16. - Vessey, M. P., Doll R., Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Brit. Med. J.* 2, 199 1968. (E)

17. - Wynn, V., Doar, J.W., Longitudinal studies of the effect of oral contraceptive therapy on plasma glucose esterified fatty acid, insulin and blood pyruvate levels during oral intravenous glucose tolerance tests. *Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids*, Salhanick, H.A., Kipnis, D.M., Vande Wiele, R.L. (Eds.) N.Y. Plenum Press. p. 157, 1969. (E)
18. - Tyler, E. T., Levin, M., Elliot, J., Dolman, H. Present status of injectable contraceptives, results of seven years study. *Fertil. Steril.* 21, 469, 1970. (E)
19. - Argüelles, A. E., Saborida, C.M., Chekherdeman, M., The effect of norethisterone and lynestrenol on the excretion of estrogens and other ovarian steroids. *Int. J. Fertil.* 9, 217, 1964.
20. - Pincus, G., Rock, J., García C.R., Rice-Wray, E., Paniagua M., Rodríguez I., Fertility control with oral medications, *Amer. J. Obs. Gyn.* 75, 1333, 1958. (M)
21. - García, C.R., Pincus, G., Rock, J. Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation. *Amer. J. Obs. Gynec.* 75 82, 1958.
22. - Kanematsu S., Sawyer, C.H., Blockade of ovulation in rabbits by - hypothalamic implants of noretindrone. *Endocrinology* 76: 691, - - 1965. (E)
23. - Gual C., Becerra, C., Rice, W.E., Goldzieher, J.W., Inhibition - of ovulation by estrogens, *Am. J., Obst. and Gynec.* 97: 443, 1967. (M)
24. - Döcke F., Döerner, G., Voight, K.H., A possible mechanism of the ovulation inhibiting effect of chlormadinone acetate in the rat. *J. Endo.* 41: 353, 1968. (E)
25. - Exley D., Gellert, R.J., Harris, G.W., Nadler, R.D. The site of action of chlormadinone acetate (6-cholrodelta-6-dehydro-17-alface toxiprogesterone) in blocking ovulation in the mated rabbit, *J. Physiol.* 195: 697, 1968. (E)

EFECTOS COLATERALES.

1. - Giner, V.J., Aznar, R.R., Martínez M.J., Efectos Colaterales de los esteroides anticonceptivos. Ginecología y Obst. de México, Vol. XXLL p. 695, 1967. (M)
2. - Ama Drug Evaluation. 3rd. Edition. Publishing Sciences Group, Inc. Littleton Mass. 1977. Pág. 547-572- (E)
3. - Díaz-Infante Ibarra, Augusto. Aspectos Clínicos y Sociales en Pacientes bajo tratamiento hormonal antiovulatorio. 1967. UNA de SLP -- pag. 17 (M)
4. - Royal College of General Practitioners., J.R. Col. Gen. Pract. 13: 267, 279 1967. (E)
5. - Aznar, R.R., Giner, V.J. Lara R.R., Martínez M.J., Incidence of side effect with contraceptive placebo. American J. of Obst. and Gyn. St. Louis. 105: 1114, 1969. (M)
6. - Golzieher, J.W. Moses, L.F., Ellis L.T., : J.A.M.A. 180:359, 1962 (E)
7. - Echeverry, Gonzalo, Análisis del ensayo Clínico del anticonceptivo SH 90999C. Bogotá Colombia, II Reunión Latinoamericana SH 90999 C. México, 1970. Shering A.G. (17-19) (E)
8. - J. Brotherton, Sex Hormone Pharmacology. Academic Press. London N.Y. Sn. Fco. 1976 (228-247) (E)
9. - Rice-Wray, E., Oral contraception in Latin America. Excerpta Med. Int. Congress Series 72: 358, 1963. (M)
10. -Inman, W. H.W. et al Br. Med. J. 2:193-199, 1968. (E)
11. - Vessey, M.P. et. al. Br. Med. J. 2:651-657, 1969. (E)
12. - Sartivell P.E., et al Am. J. Epidemiology 90:365-380, 1969. (E)
13. - Collaborative group for the study of stroke in young women. N. Engl. J. Med. 288:871-878, 1973. (E)

14. - Collaborative group for the study of stroke in young women, J. A. M. A. 231:718-722, 1975. (E)
15. - Mann, J.I. et al Br. Med. J. 2:245-248, 1975 (E)
16. - Mann J.I. et al. Br. Med. J. 2:241-245, 1975. (E)
17. - Inman, W.H.W. et al. Br. Med. J. 2: 203-209, 1970. (E)
18. - Stolley, P.D. et al. Am. J. Epidemiol. 102: 197-208, 1975. (E)
19. - Coronary Drug Project Group, J. A. M. A. 214-1303-1313, 1970. (E)
20. - Tromboembolism, Etiology advances in Prevention and Management. Nicolaides A. N. University Park Press Baltimore 1975. p. 3 (E)
21. - Veterans administration Cooperative Urological Research Group - Treatment and Survival of Patient with cancer of the Prostate Surgical Gin., Obstet. 124:1011 1967 (E)
22. - Royal College of General Practitioners. Oral contraception and thromboembolic disease. J. Roy Coll. Gen. Pract. 13:267 1967. (E)
23. - Vessey, M.P. Doll R., Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. Br. Med. J. 2:199 1968. (E)
24. - Anónimo; A preliminary communication to the Medical Research Council by a Subcommittees. Br. Med. J. 2:355, 1967. (E)
25. - Inman, W.H.W., Vessey, M.P. Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing, age. Br. Med. J. 2: 193, 1968. (E)
26. - Giner, V.J., Buchanin, A.O. Esteroides Anabólicos y Función Hepática. Revista del Hospital Central S.C.T. (145-154) (M)
27. - Carbone, J.V., Grodzky, G.M., Hjelte V., Effect of Hepatic dysfunction on circulating levels of sulfobromophthalein and its metabolites. J. Clin. Invest. 38, 19 9 (E)
28. - Clinical Aspects of oral Gestagens. W.H.O. Technical report series No. 326 p.13 1966 (E)

29. - Baum, J. et al, *Lancet* 2:926-928, 1973. (E)
30. - Edmonson, H. A. et al, *N. Engl. J. Med.* 294-470-472, 1976. (E)
31. - Mays E. T. et al, *J. A. M. A.* 235-730-782, 1976 (E)
32. - Ad hoc Committes for the evaluation of a possible etiologic relation of Ehovoid with Thromboembolic conditions. Final Reports on Enovid, 1963. (E)
33. - Simpson Alexander, Laboratory for Met. Research, St. Mary's Hospital. London United. Kingdon (47-54) (E)
34. - Javier Z., Gershberg H., Hulse, M., Ovulatory estrogen and carbohydrate metabolism. *Metabolism* 17:443, 1968. (E)
35. - Beck, P., Effect of gonadal hormones and contraceptive steroids on glucose and insuline metabolism, *Metabolism Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroide*. Salhanik H. A., Kipnis, D. M. Vande Wiele, R. L. (Eds.) N. Y. Plenum Press. 1969. p. 97 (E)
36. - Spellacy, W. N. Buih, W. C., Spellacy, C. E. Moses L. E., Goldzieher, J. W. , Glucose, insuline and growth hormone studies in long-term - users oral contraceptive. *Am. J. Gyn.* 106-173, 1970 (E)
37. - Beck, P., Wells, S. A., Comparison of the mechanism underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic women during pregnancy - and during post-partum oral contraceptive steroid treatment. *J. Clin. Endcr. & Metab.* 29:807, 1969. (E)
38. - Gold E. M., Carvajal, J., Rudnick, P. A., Geraszi, K. E., Insulin production in overt (Maturity - onset) diabetes absence of hiperinsulina despitgs hiperglycemis induced by contraceptive steroide, Salhanick H. A., Kipnis, D. M., y Vande Wicle, R. L. (Eds.) N. Y. Plenum Press 1969. 1969, p. 144 (E)
39. - Wynn V., Doar J. W., Longitudinal Studies of the effects of oral contraceptive therapy on plasma (E)
40. - Pincus, G., Supression of ovulation with reference to oral contraceptives, modern Trends in Endocrinology Serie 2, Gardiner Hill. (ed) N. Y. Paul B. Hoebr, Inc. 1961 (E)

41. - Florsheim, W. H. Faircloth M. A., Effects of oral ovulation inhibitors on serum protein-bound iodine and thyroxine binding proteins *proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 117-56, 1964. (E)
42. - Martínez, M. J. Chlormadinone acetate continuous in contraception the early days and recent experience. A new departure in oral contraception. *Proc. of a Symposium at Gonville & Calus College, Cambridge, England, 1968.* p. 18032 (M)
43. - Carter, A. C., Feldman, E. B., Wallace, E. Z., Biological activities of steroids in relation to cancer. p.77 *Academic Press N.Y., 1960.* (E)
44. - Laidlaw, J. O., Ruce, J. L., Gornall, A. G., *J. Clin. Endocr. and - Metab.* 22:161, 1962. (E)
45. - Metcalf, M. G., Beaven, D. W., *Lancet* 1095, 1963. (E)
46. - Apostolakis, M., Tamm., *J. Klin. Wochachr* 40, 684, 1962. (E)
47. - Pincus, G., *Symp. on Recent Advan, Ovarian and Synthethic Steroids Sydney, Australia, In Press. 1965.* (E)
48. - *World Congress of Gyn, and Obs. 6th. april 12-18, 1970. Jones - Howard, W. ed.* (E)
49. - Zuhl H. K. et al *N. Engl. J. Med.* 293:1167-1170, 1975. (E)
50. - Smith, D. C. et al. *N. Engl. J. Med.* 293:1164-1167, 1975. (E)
51. - Mack, T. M., et al. *N. Engl. J. Med.* 294:1262-1267, 1976 (E)
52. - Weis, N. S., et al *N. Engl. J. Med.* 294:1259-1262 1976. (E)
53. - *Pruebas carcinogénicas de anticonceptivos orales. Her Majesty's Stationery Office, London, Comité de Mediana Seguridad. 1977.* (E)
54. - Tuchmann-Dupleassis H. Influence of Contraceptive Steroid an reproduction and post-natal development, *Laboratoire d'Histologie-Embryologie Nouvelle. Faculté de Medecine, Paris, France.* (E)
55. - *Proceeding of the 1974. Symposium held at the Royal College of Physicians. London, England Excerpta Medica. 2nd. International Norgestril Symposium some Metabolic consideration of oral contraceptive usage.* (E)

56. - Weir, R. J., et al. Steroid Contraceptives and pressure blood. Research on Steroid Transactione of the sixth meetin of the International Study Group for Steroid Hormones. Brever H. et al. Vol. VI North Holland. Publishing Co. Amsterdam Oxford, American Elsevier Publishing Co., N.Y., 1975. (445-454) (E)
57. - Senties G., Luis., Efectos indeseables sobre el feto causados por hormonas administradas a la madre durante el embarazo y efectos indeseables de drogas administradas durante el trabajo de parto. Actualidades de Ginecología y Obst. Asociación de Gin. y Obs. XXV Aniversario. (M)
58. - Canales-Pérez Elias. Acción de los esteroides sexuales y compuestos afines en el embarazo y sobre el desarrollo fetal. Actualidades en Ginecología y Obst. Asociación Mex. de Gin. y Obs. xxv aniversario. (M)
59. - Herbs, A. L., et al. , N. Engl. J. Med. 284-878-881, 1971. (E)
60. - Greenwold P., et al., N. Engl. J. Med. 285-390-392, 1971. (E)
61. - Rudel, H. W., Gordillo J., Giner, V. J. Sánchez M. A. Martínez M. J. Anticonceptivos y Lactancia, Memorias del VI Congreso Panamericano de Endocrinología. México, D. F. Oct. 1965. (M)
62. - Curtis, E. M. Oral contraceptive feminization of a normal male infants. Obs. Gyn. 23:295, 1964. (E)
63. - Shojania, A. M., Effect of oral contraceptives in vit. B₁₂ Metabolism Lanat 2, 932. (E)
64. - The influence of oestrogens an tryptophan metabolism in man. Clain - Sci. 31 (265-275). 1966. (E)
65. - Evaluation of Drug Interactions 2nd Edition Am. Phar. Ass. Washington 1976. (E)
66. - Janz, D. Schmidt, Antiepileptic drugs and failure of oral contraceptives, Lancet 1:1113, (1974) (E)
67. - Azarnoff D. L. Hurwitz A., Drug Interactions. Pharmacol. Physicians 4: 1 (Feb). 1970.

68. - Conney, A.H. Pharmacological Implication of microsomal enzyme induction.
69. - Artículo 333. Capítulo VI. Código Penal para el D. F. y Territorios Federales. 19a. edición. Editorial Porrúa. México, 1970. pag. 101

CAPITULO SEXTO. -

LOS DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS (DIUe)

1. - Hallberg, L. and Nilsson, L., Determination of menstrual blood loss. *Scan. J. Clin. and Lab. Investig.* 16. 244, 1964.
2. - Richter, R., Ein Mittel zur verhütung der konzeption (A means of - preventing pregnancy) *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 35. - 1325, 1909.
3. - Oppenheimer, W., Prevention of Pregnancy by the Graefenberg ring method: a re-evaluation after 28 year's' experience *Am. J. Obs. Gynec.* 78, 446 1959.
4. - Lippes, J. Contraception with intrauterine plastic loops. *Am. J. J. Obstet. Gynec.* 93 1024 1965.
5. - Tatum, H.J. Intrauterine contraception. *Am. J. Obstet Gynec.* 112. 1000, 1972.
6. - Zipper, J.A., Tatum, H.K. Pastene, L. Medel M. Rivera M., Metallic Cu as an intrauterine adjunct to the T device. *Am.J. Obstet. Gynec.* 105 1274, 1969.
7. - Boletín de la Asociación Colombiana para estudios de la población - (A.C.E.P.) serie B no. 1, 1973.
8. - El shawi S., Moyer, D.L. Antifertility effects of the intrauterine foreign body. *Contraception* 2 : 1, 1970.
9. - Sagioglu, N., Sagioglu E., Biologic mode of action of the Lippes loop in intrauterine Contraception 106, 506, 1970.
10. - Sedlis, A., Reyniak, U.J., Endometrial leukocytes in patients using intrauterine contraceptive devices. *Am.J. Obst. Gynec.* 108, 1209, 1970.

11. - Davis, H. J., Lesinski, J., Mechanism of action of intrauterine contraceptives in women, Am. J. Obstet. Gynec. 36, 350, 1970.
12. - Orlans, F., Barbara, Dispositivos Intrauterinos, Population. 18 24, 1973
13. - Middleton, J. C., Kennedy, M., The biological actions of endouterine cooper, Contraception 2, 209, 1975.
14. - Wood, J. C., Lysosomes of the uterus. Adv. Reprod. Physiol. 6, 221, 1973.

NOTA:

(M) significa trabajos hechos en México.

(E) significa trabajos hechos en el extranjero.



TESIS "CLASICAS"

**PASEO DE LAS FACULTADES 32-D
FRACC. COPILCO UNIVERSIDAD
CIUDAD UNIVERSITARIA 20. D. F.**