

41



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS REACCIONES ADVERSAS
DE "PERLUTAL" Y "CYCLOFEMINA" CON ADMINISTRACION
DE TIPO PROLONGADO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
VAZQUEZ CIANCA MARIA VERONICA

ASESOR: Q.F.B. MARICELA NOE MARTINEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
 AVENIDA DE
 MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
 P R E S E N T E .

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJAR
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la F.E.S. - C

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Estudio comparativo de las reacciones adversas de "Perlutal" y "Cyclofemina"

con administracion de tipo prolongado

que presenta la pasante: María Verónica Vazquez Cianca

con numero de cuenta: 9052740-5 para obtener el TITULO de:

Química Farmaceutica Biologa

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgar nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI FAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 30 de enero de 200

PRESIDENTE QFB Maricela Noé Martínez

VOCAL M en F.C Ma Eugenia R Posada Galarza

SECRETARIO M. en C Lidia Rangel Trujano

PRIMER SUPLENTE Q.F.I. Guadalupe Kozumi Castro

SEGUNDO SUPLENTE M. en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy

[Handwritten signatures of the board members]

A DIOS por darme la oportunidad de existir
y poder disfrutar todo lo bueno que ha creado

A mis padres con amor, respeto y admiración
por que me enseñaron a enfrentarme a la vida
con valor...

A Rafael, el amor de mi vida...
por su orientación, ayuda y compañía
en los trece años de conocernos.

A mi pequeña hija, el tesoro más grande que me ha
dado DIOS, por quien deseo superarme y ser mejor
cada día, para poder brindarle un mejor futuro.

A mis hermanos César e Israel, por ese carisma
que los hace ser triunfadores.

A la FES-C, y mis profesores por mi formación

A todas aquellas personas que de alguna
o de otra forma comparten este éxito
conmigo, y a todos los que creyeron en mí.

INDICE

	Página
1. Introducción	1
2. Objetivos	2
3. Antecedentes	3
3.1 <i>Las hormonas esteroides</i>	3
3.1.1 Metabolismo de las hormonas esteroides	8
3.1.2 Orígenes celulares de las hormonas esteroides.	8
3.2 Definición de anticonceptivos	9
3.2.1 Clasificación general de los métodos anticonceptivos	9
3.2.2 Clasificación de los anticonceptivos hormonales	9
3.2.2.1 Métodos hormonales orales	10
3.2.2.2 Métodos hormonales inyectables	10
3.2.3 Contraindicaciones de los anticonceptivos inyectables	11
3.2.4 Precauciones de los anticonceptivos inyectables	12
3.2.5 Indicaciones para el uso de hormonales inyectables combinados	12
3.2.6 Formas de administrar los hormonales inyectables combinados	13
3.2.7 Lineamientos generales para la prescripción de los anticonceptivos inyectables	13
3.2.8 Efectos colaterales de los anticonceptivos	14
3.2.8.1 Efectos colaterales de los anticonceptivos inyectables	18
3.2.9 Reacciones adversas con el uso de estrógenos y progestágenos	18
3.2.10 Conducta a seguir en caso de presentarse efectos secundarios por el uso de anticonceptivos inyectables	21
3.3 Pros y contras de los anticonceptivos	22
3.4 Mecanismo de acción de los anticonceptivos inyectables	23
3.5 Las reacciones adversas a medicamentos	27
3.6 Definiciones de reacciones adversas	28
3.7 Frecuencia de las reacciones adversas	29

	Página	
3.8	Clasificaciones de las reacciones adversas	29
3.9	Factores que predisponen a la aparición de las reacciones adversas	36
4.	Características y fisiología de las ratas de experimentación	37
4.1	Características de las ratas	37
4.2	El Ciclo estral	38
4.3	Ovulación	40
4.4	Fisiología de las ratas	41
4.5	Cambios hormonales	43
5.	Propiedades químicas y farmacológicas de “Perluta” y “Cyclofémna”	45
5.1.1	Farmacocinética de “Perluta”	46
5.1.2	Farmacodinámia de “Perluta”	47
5.1.3	Contraindicaciones con “Perluta”	48
5.1.4	Reacciones adversas con “Perluta”	48
5.1.5	Interacciones farmacológicas con “Perluta”	49
5.2.1	Farmacocinética de “Cyclofémna”	51
5.2.2	Farmacodinámia de “Cyclofémna”	52
5.2.3	Contraindicaciones con “Cyclofémna”	53
5.2.4	Reacciones adversas con “Cyclofémna”	53
5.2.5	Interacciones farmacológicas con “Cyclofémna”	54
5.2.6	Alteraciones de pruebas de laboratorio con “Cyclofémna”	54
5.3	Nuevos hallazgos sobre el anticonceptivo inyectable “Cyclofémna”	55
6.	Material	61
6.1	Material biológico	61
6.2	Material general	61
6.3	Reactivos	61
6.4	Medicamentos	62
6.5	Equipos	62
7.	Metodología	63
7.1	Distribución y posología	63

	Página
7.2 Administración	63
7.3 Toma de muestra para realizar los frotis vaginales	63
7.4 Sacrificio	64
8. Resultados	65
8.1 Comportamiento de las ratas durante la administración de los anticonceptivos	65
8.2 Peso corporal	65
8.3 Frotis vaginales	66
8.4 Resultados de las observaciones macroscópicas	67
8.5 Resultados de las observaciones microscópicas	72
8.6 Tabla de resultados de las variaciones de los pesos y tamaños de ovarios, úteros y glándulas suprarrenales	76
9. Discusión	80
9.1 Cambios de conducta	80
9.2 El peso corporal	80
9.3 Observaciones macroscópicas	81
9.4 Los frotis vaginales	82
9.5 Observaciones microscópicas	83
10. Conclusiones	85
11. Anexos	87
11.1 Toma de muestra para realizar los frotis vaginales	87
11.2 Tinción de frotis vaginales	87
11.3 Método histoquímico para cortes histológicos	88
11.4 Posología (cálculos necesarios para la administración de los lotes A y B)	90
11.5 Determinaciones estadísticas	92
Bibliografía	99

1. INTRODUCCION.

Durante las dos últimas décadas, factores económicos, culturales y sociales han incrementado el uso de anticonceptivos para el control de la natalidad, a nivel internacional.

Por ello se hace necesario la investigación de nuevos fármacos anticonceptivos que presenten un elevado perfil de eficacia, seguridad y tolerancia, con efectos no deseados mínimos y que permitan un inmediato retorno a la fertilidad al suspender el tratamiento.

Con relación al deseo de que los fármacos presenten menos efectos no deseados ha sido de suma importancia como lo demuestra la OMS (Organización Mundial de la Salud) al definir lo que es una Reacción Adversa de la siguiente manera:

Son aquellas reacciones que se presentan en forma conjunta en la administración de un fármaco que no es intencional y que ocurre a las dosis normalmente usadas para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

Por lo anterior el objetivo de este trabajo fue determinar las Reacciones Adversas producidas por los anticonceptivos inyectables “Perlutal” y “Cyclofémina” por la administración prolongada a dosis terapéuticas, para comparar los efectos adversos de estos compuestos.

Considerando el uso y abuso en la administración de estos fármacos, se hace necesario conocer las diferentes Reacciones Adversas que pueden presentarse con Perlutal y Cyclofémina, para disminuir el riesgo y hacer un uso racional en la aplicación de éstos.

2. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las Reacciones Adversas en útero, ovarios, hígado y glándulas suprarrenales; así como los cambios en los frotis vaginales producidos por la administración en ratas de 12 dosis terapéuticas de Cyclofémina y Perlutal, para comparar los efectos adversos de estos anticonceptivos inyectables.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Administrar 12 dosis terapéuticas en ratas de los anticonceptivos Cyclofémina y Perlutal y, mediante la observación microscópica de los frotis vaginales, evaluar los cambios en las etapas del ciclo estral.

- ✓ Identificar macroscópica y microscópicamente las Reacciones Adversas producidas en útero, ovarios y glándulas suprarrenales, por la administración de 12 dosis terapéuticas de Cyclofémina y Perlutal, para comparar los efectos adversos de estos dos anticonceptivos.

3. ANTECEDENTES.

3.1 Las hormonas esteroides.

Los ovarios, los testículos y las suprarrenales secretan una clase de lípidos conocidos como *esteroides* que tienen una estructura común básica. El núcleo de los esteroides se compone de un anillo ciclopentanofenantánico como en el colesterol.

Las diferentes hormonas difieren en la composición de sus cadenas laterales. Todas las glándulas endócrinas secretoras de esteroides forman sus hormonas a partir de una molécula básica (acetato) que contiene solamente dos átomos de carbono. Los pasos biosintéticos que van del colesterol a la pregnenolona son comunes a todas las hormonas esteroides, incluyendo a los corticosteroides.

Las enzimas responsables de catalizar los pasos químicos necesarios en la biosíntesis de las hormonas sexuales están presentes en *la suprarrenal, en los testículos y en el ovario*

El tipo de esteroide que secreta cada glándula endócrina es determinado por la *proporción relativa del tipo de células, por el suministro de sangre, por la concentración de cofactores y precursores que están en la glándula y por la presencia de estímulos trópicos.* La *figura 1* representa las vías principales de la biosíntesis de las hormonas esteroides.

La progesterona se forma por la oxidación de la pregnenolona, es la hormona responsable del sostenimiento del embarazo en la mayoría de los mamíferos; provoca el relajamiento de la musculatura lisa en todo el cuerpo, incluyendo la de la vesícula y la del tubo gastrointestinal y reduce la excitabilidad del miometrio; junto con los estrógenos,

provoca un crecimiento y un desarrollo intenso del sistema lóbulo-alveolar de la mama y del endometrio uterino.

La progesterona es secretada en grandes cantidades por el cuerpo lúteo y en pequeñas cantidades por las células granulosas del folículo ovárico antes de la ovulación y por las glándulas suprarrenales.

La pregnenolona y la progesterona se convierten en andrógenos como la dehidroepiandrosterona, la androstenediona y la testosterona, por medio de la hidroxilación en la posición 17, seguida de la eliminación de la cadena lateral del C₂₁. Véase *figura 2*.

Los andrógenos son los responsables del desarrollo de los caracteres masculinos. Los testículos adultos secretan principalmente testosterona, aunque también producen pequeñas cantidades de androstenediona y de dehidroepiandrosterona (Véase *figura 3*). Mayores cantidades de estos últimos andrógenos son secretados por las glándulas suprarrenales en ambos sexos. El ovario también secreta cantidades importantes de andrógenos, principalmente de androstenediona y de dehidroepiandrosterona, así como pequeñas cantidades de testosterona.

La secreción de estos andrógenos en el torrente sanguíneo y su conversión en testosterona en los órganos blanco, puede ser un medio de proporcionar altas concentraciones de andrógenos a un tejido específico sin que haya una gran concentración de testosterona en la sangre. En esta forma pueden evitarse los efectos colaterales indeseables, como la androgenización en la mujer. (4,19)

Los andrógenos se transforman en estrógenos en las glándulas endócrinas y en otros sitios. El ovario secreta grandes cantidades de estradiol-17 β , principalmente en las células de la teca y en el cuerpo lúteo.

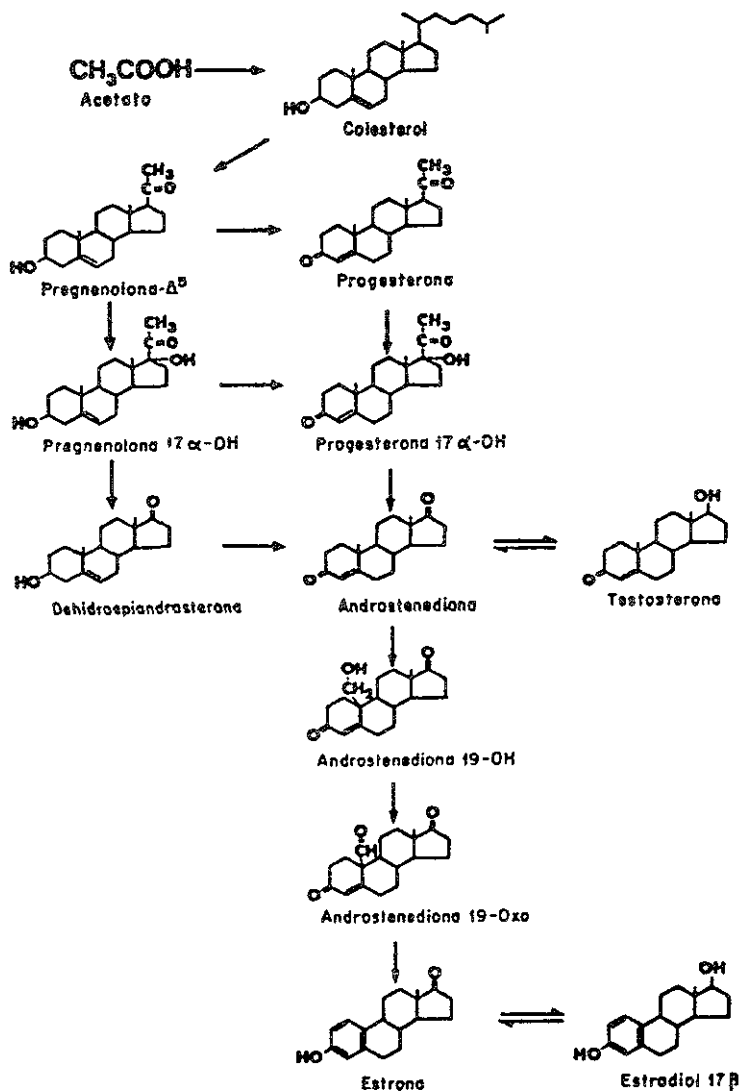


Figura 1.- Vías principales de la biosíntesis de las hormonas esteroideas. (Según Austin y Short, 1982).

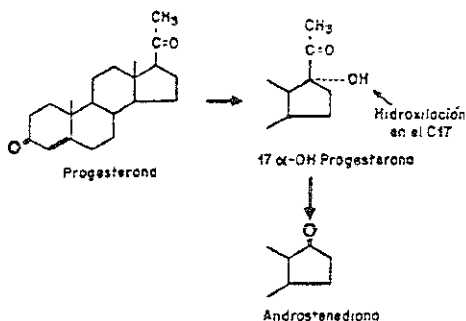


Figura 2.- Conversión de un esteroide de 21 átomos de carbono (progesterona) en un andrógeno de 19 átomos de carbono (androstenediona), por hidroxilación en el átomo de carbono 17 seguida de una segmentación de la cadena lateral. (Según Austin y Short, 1982).

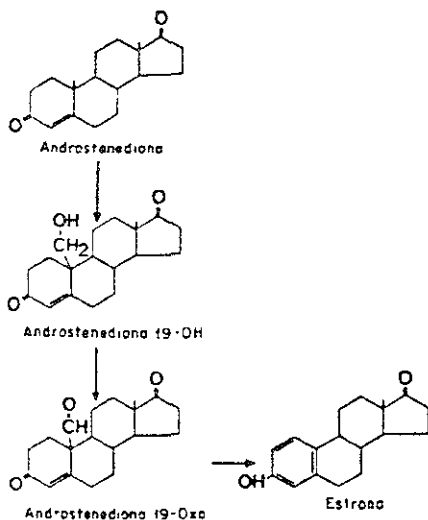


Figura 3.- Conversión de un andrógeno de 19 átomos de carbono (androstenediona) en un estrógeno de 18 átomos de carbono (estrone), por hidroxilación y pérdida subsecuente de un grupo metilo en el átomo de carbono 19. (Según Austin y Short, 1982).

Los estrógenos son los responsables del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios de la hembra, incluyendo el crecimiento del sistema de conductos de la mama, y crecimiento del útero y del epitelio vaginal.

En la mayoría de las especies, el estradiol-17 β , el estrógeno más potente que se encuentra en forma natural, es el que secreta el ovario en mayor cantidad. Una vez secretado se concentra en los órganos blanco específicos (por ejemplo en el útero), ligado íntimamente a la proteína citoplasmática y de allí pasa el núcleo, en donde se liga a una segunda proteína. Influye en las funciones metabólicas de la célula, incluyendo la síntesis de proteínas. El estradiol está protegido durante todo este proceso para impedir su metabolización

Los estrógenos se secretan en pequeñas cantidades en las glándulas suprarrenales y en los testículos, así como en el ovario. Sin embargo, en el hombre y, en la mujer después de la menopausia, la mayor cantidad de estrógenos circulantes se deriva del metabolismo de los andrógenos (por ejemplo, de la androstenediona y de la testosterona), en tejidos que no sean las glándulas endócrinas y no se produce por secreción directa. De modo que aunque las glándulas suprarrenales secretan cantidades insignificantes de testosterona y de estradiol-17 β son responsables de los efectos biológicos tanto androgénicos como estrogénicos.

Las hormonas esteroides tienen una influencia importante en el comportamiento. El estradiol 17- β es el responsable de la manifestación de celo en las hembras. Aunque los primates pueden aparearse en cualquier momento del ciclo ovárico, es probable que los andrógenos (androstenediona y testosterona) mantengan la libido sexual. (4,19)

3.1.1 Metabolismo de las hormonas esteroides.

La mayoría de los esteroides se metabolizan intensamente en el organismo, especialmente en el hígado y en los riñones, formando conjugados hidrosolubles de ácidos sulfúrico y glucurónico. Estos conjugados se eliminan lentamente del torrente sanguíneo y se excretan en la orina o en la bilis. Sin embargo, algunos conjugados son secretados por glándulas endócrinas, por ejemplo: el sulfato de dehidroepiandrosterona es secretado por la corteza suprarrenal humana de las glándulas suprarrenales en cantidades relativamente grandes. Se desconoce el propósito que tiene la secreción de estos conjugados aunque suponemos que, ya que se eliminan lentamente del torrente sanguíneo, pueden ser reservas o amortiguadores que ayudan a mantener relativamente constante el nivel de esteroides libres.(4)

3.1.2 Orígenes celulares de las hormonas esteroides.

Todos los tipos de células del ovario tienen la capacidad de producir esteroides. Los estrógenos son secretados abundantemente por las células de la teca del folículo y en los primates por las células luteínicas de la teca del cuerpo lúteo. La progesterona es producida por las células granulares del folículo y especialmente por las células luteinizadas del cuerpo lúteo. Probablemente los andrógenos son secretados por las células de las tecas del folículo y del cuerpo lúteo, así como por las células intersticiales e hiliares.

En el ovario las fases del ciclo ovárico determinan la hormona esteroide que secreta cada tipo particular de células. (4)

3.2 Definición de anticonceptivo.

Los anticonceptivos son medicamentos utilizados clínicamente para producir la inhibición de la ovulación por diferentes mecanismos de acción. (9)

3.2.1 Clasificación general de los métodos anticonceptivos. (23)

Los métodos anticonceptivos los podemos dividir en cinco grupos siguiendo el criterio del nivel de acción:

a).- Naturales	b).- Barrera	c).- Intrauterinos	d).- Hormonales	e) Quirúrgicos
Abstinencia periódica	Dispositivo intrauterino	Diu's inertes	Orales (píldora femenina)	Ligadura de trompas (en la mujer)
		Diu's activos:		
Temperatura basal	Preservativo (condón)	Liberaciones de iones		
Coito interrumpido	Diafragma (capuchón femenino)	Liberación de cobre	Inyectables	Vasectomía (en el hombre)
Método del ritmo		Liberación de cobre y plata	Pellets	
Método de Billing	Espermicidas	Liberación de hormonas		

3.2.2 Clasificación de los anticonceptivos hormonales.

Existen muchas preparaciones que varían químicamente pero que tienen muchas propiedades en común, son preparaciones de progestágenos o bien pueden ir en combinación con estrógenos. (25)

Las formas farmacéuticas de anticonceptivos hormonales son de dos tipos:

3.2.2.1 Métodos hormonales orales. Se trata de métodos temporales y se dividen en dos grupos:

1.- Los combinados de estrógeno y progestina. Contienen un estrógeno sintético: etinil estradiol o mestranol. En dosis diarias, a condiciones habituales de uso, la efectividad anticonceptiva brinda protección del 92 al 99%, limitada a cada uno de los ciclos durante los cuales se ingieren tabletas o grageas en forma correcta.

2.- Los que contienen sólo progestina. Son de progestina sintética: linestrenol y levonorgestrel (lógicamente no contienen estrógenos). Este método brinda protección anticonceptiva del 90 al 97%, la cual está limitada al día en que se ingiere la tableta.

3.2.2.2 Métodos hormonales inyectables. Se trata de métodos temporales de larga duración y se disponen en aplicación mensual, trimestral, semestral y hasta anual. Se dividen también en dos grupos:

1.- Los combinados de estrógeno y progestina. Contienen un éster de estradiol: cipionato de estradiol, valerianato de estradiol o enantato de estradiol. Además del estrógeno, contienen una de cualesquiera de las siguientes progestinas sintéticas esterificadas derivadas de la 19-nortestosterona, enantato de noretisterona o derivadas de la 17-hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetofénido de dihidroxiprogesterona.

Este método brinda protección anticonceptiva mayor al 99%, es protección de larga acción, se extiende hasta por 33 días después de la administración. Algunos de los anticonceptivos inyectables hormonales combinados son:

Cipionato de estradiol (5 mg) + Acetato de medroxiprogesterona (25 mg)

Valerianato de estradiol (5 mg) + Acetofénido de dihidroxiprogesterona (75 mg)

Enantato de estradiol (5 mg) + Acetofénido de dihidroxiprogesterona (75 mg)

Enantato de estradiol (10 mg) + Acetofénido de dihidroxiprogesterona (150 mg)

2.- Los que contienen sólo progestina. Contienen una progestina sintética esterificada, derivada de la 19-nortestosterona, enantato de noretisterona (NET-EN) o derivado de la 17-hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona (DMPA), tienen protección anticonceptiva del 99%, la protección conferida por NET-EN se extiende por lo menos 60 días y la conferida por DMPA por lo menos 90 días, aunque la protección en ambas es más prolongada.

En general para los métodos anticonceptivos tanto orales como inyectables, en sus diferentes combinaciones, las contraindicaciones y precauciones para su uso son las siguientes: (25)

3.2.3 Contraindicaciones de los anticonceptivos inyectables. (25)

- Lactancia en los primeros seis meses post-parto.
- Embarazo o sospecha de embarazo.
- Tener o haber tenido enfermedad tromboembólica, incluyendo trombosis de:
Venas profundas, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, cardiopatía reumática.

- Tener o haber tenido cáncer mamario o del cérvix.
- Tener o haber tenido tumores hepáticos benignos o malignos.
- Enfermedad hepática aguda o crónica activa.
- Durante la administración de Rifampicina o anticonvulsivantes.

3.2.4 Precauciones de los anticonceptivos inyectables. (25)

- Hemorragia uterina anormal de etiología determinada.
- Fumadoras mayores de 35 años de edad.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes mellitus no controlada.
- Migraña focal.
- Leiomiomatosis uterina.
- Insuficiencia renal.
- Alteraciones de la coagulación.
- Depresión importante

3.2.5 Indicaciones para el uso de hormonales inyectables combinados. (25)

Estos anticonceptivos están indicados para mujeres en edad fértil con vida sexual activa, nuligestas, nulíparas o multiparas, incluyendo adolescentes, que deseen un método anticonceptivo hormonal de larga acción e inyectable, (25) en las siguientes circunstancias:

- Antes del primer embarazo
- En el intervalo intergenésico.
- En posaborto
- En posaborto o poscesárea después de la tercera semana, si la mujer no está lactando.
- Después de un aborto, se puede iniciar la administración a las dos semanas.
- Deberá suspenderse 45 días antes de una cirugía mayor, o por la inmovilización prolongada de alguna extremidad y reiniciarse dos semanas después.

3.2.6 Forma de administrar los hormonales inyectables combinados. (25, 10)

Los anticonceptivos se aplican por vía intramuscular profunda en la región glútea. La primera aplicación debe hacerse en cualesquiera de los primeros cinco días después de iniciada la menstruación. También puede iniciarse en cualquier momento, si se está razonablemente seguro que la usuaria no está embarazada.

Si el método se inicia después del quinto día del ciclo menstrual debe usarse simultáneamente un método de barrera durante los primeros siete días después de la inyección. (25) Las inyecciones subsecuentes deben aplicarse cada 30 ± 3 días independientemente de cuando se presente el sangrado menstrual.

3.2.7 Lineamientos generales para la prescripción de los anticonceptivos inyectables

Los anticonceptivos pueden obtenerse en unidades de atención médica y en programas de distribución comunitaria o adquirirse en las farmacias.

Se deben realizar los siguientes procedimientos para su prescripción (25)

- Proporcionar consejería.
- Efectuar interrogatorio.
- Instruir a la mujer en el uso adecuado de los inyectables

Efectuar examen físico en función de capacitación y recursos del prestador de servicios y requerimientos de los métodos anticonceptivos (25) incluyendo:

Toma de la tensión arterial.

Examen de mamas.

Examen pélvico y toma de muestra para citología (Papanicolaou).

3.2.8 Efectos colaterales de los anticonceptivos. (25,27,9)

Por su gravedad:

Leves:

Oligomenorrea (poca menstruación).

Amenorrea (ausencia de la menstruación).

Pérdida hemática vaginal.

Acné.

Hirsutismo (desarrollo excesivo de pelo en áreas no comunes).

Prurito (comezón).

Edema pulmonar (acumulación anormal de líquido en los tejidos intracelulares)

Cloasma (hiperpigmentación facial).

Pérdida de la libido.

Infección urinaria.

Tensión mamaria.

Aumento de peso y apetito

Candiasis vaginal.

Fatiga

Náuseas.

Cefaleas.

Tendencia a depresión.

Equimosis espontánea (tipo de hemorragia en el que la sangre extravasada permanece en los tejidos).

Graves:

Hipertensión.

Enfermedad tromboembólica (más frecuente con mestranol que con etinilestradiol)

Infarto de miocardio.

Hemorragia subaracnoidea (hemorragia de las membranas meningeas)

Colelitiasis (presencia de cálculos en la vesícula biliar o en conductos biliares)

Pancreatitis.

Úlceras orales.

Hipertrofia gingival.

Fenómeno de Raynaud (acrocianosis; condición azulada o amoratada de la piel en las extremidades a causa de un trastorno circulatorio asociado a una tensión emocional).

Eritema nudoso (enrojecimiento local de la piel con nódulos en brazos y piernas).

Eritema multiforme.

Adenoma hepatocarcinoma (tumor benigno).

Pleuritis (proceso inflamatorio que afecta a la membrana que reviste al pulmón).

Neuritis branquial (proceso inflamatorio o degenerativo de un tronco nervioso o varios).

Alteraciones visuales (incluso neuritis óptica).

La incidencia de úlcera gastroduodenal, artritis reumatoide, tumores benignos de mama, enfermedad inflamatoria pélvica, alteraciones menstruales, quistes y cáncer de ovario y de endometrio es menor en las mujeres que toman anticonceptivos. En cuanto al incremento o disminución de la patología mamaria y, en especial de las neoplasias malignas, no existen aún datos definitivos.

Cardiovasculares:

Como efectos cardiovasculares de muy baja incidencia se han descrito la aparición de trombosis de la arteria y vena renal, trombosis venosa hepática y trombosis retiniana.

Dermatológicas:

Al igual que en las embarazadas, puede haber un aumento del número de melanocitos y del contenido en melanina intracelular, que se manifiesta clínicamente en forma de cloasma o melasma. Otros efectos dermatológicos descritos son la posible agravación de porfiria cutánea tardía, porfiria variegata, porfiria aguda intermitente,

acantosis nigricans, enfermedad de Mucha-Habermann (parapsoriasis varioliforme), angioedema, fotosensibilidad, alopecia, telangiectasias en forma de arañas vasculares y urticaria.

Endocrinometabólicos:

Los anticonceptivos disminuyen la tolerancia a la glucosa, pueden elevar los niveles séricos de colesterol (los estrógenos aumentan su fracción HDL y los progestágenos la disminuyen) y, en raras ocasiones, pueden dar lugar a galactorrea y amenorrea. Resulta curioso que en algunas mujeres la suspensión del anticonceptivo puede retrasar hasta 15 meses la posibilidad de quedar embarazada, mientras que en otras su retirada inducirá un aumento transitorio de la fertilidad.

Los anticonceptivos pueden alterar las pruebas de función tiroidea y son capaces de aumentar los niveles de T₄ (tiroxina).

Los anticonceptivos hormonales aumentan los niveles de hormonas contrainsulares (hormona del crecimiento, cortisol, glucagón)

Gastrointestinales:

Los efectos más frecuentes que los anticonceptivos pueden generar en el tubo digestivo son las náuseas y vómito. Otras complicaciones descritas son la aparición de pancreatitis reversible, dilatación de las sinusoides hepáticos y colitis isquémica.

En ocasiones, los anticonceptivos hormonales pueden ser responsables de la aparición de adenomas hepáticos.

Otros efectos digestivos descritos son los siguientes: Síndrome de Budd-Chiari, hepatitis, alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas, ictericia y aceleración de colelitiasis en mujeres susceptibles.

Hematológicos:

Es raro que aparezca una anemia aplásica por el uso de anticonceptivos; como casos aislados, se han descrito púrpura trombocitopenia y síndrome urémico-hemolítico (insuficiencia renal, anemia hemolítica y trombocitopenia).

Oftalmológicos

Se han publicado algunos casos de cataratas y hemorragias retinianas por el empleo de anticonceptivos

Oncológicos:

Aunque existe disparidad entre los estudios de los diferentes autores, parece ser que el tratamiento prolongado con anovulatorios puede acelerar el comienzo de cáncer de mama en mujeres susceptibles (menarquia antes de los 13 años de edad y con nuliparidad).

En las mujeres usuarias de esta modalidad de anticoncepción parece disminuir a largo plazo la incidencia de carcinoma endometrial y ovárico.

Miscelánea:

Los anticonceptivos hormonales pueden producir dolor y tensión mamarios, aumento de peso y de apetito y disminución subclínica del nivel sérico de vitamina B₁₂

Asimismo, las mujeres durante la lactancia muestran disminución del contenido total de calcio y grasa en su leche si toman anticonceptivos. Los contraceptivos de bajo contenido estrogénico pueden ser causa de metrorragia por deprivación hormonal relativa.

3.2.8.1 Efectos colaterales de los anticonceptivos inyectables. (25,27,17,18)

Algunas mujeres pueden presentar:

- Irregularidades menstruales.
- Cefalea.
- Náuseas.
- Vómito
- Mareo.
- Mastalgia (dolor en la mama).
- Incremento de peso corporal.

3.2.9 Reacciones adversas con el uso de estrógenos y progestágenos. (23,27)

Estrógenos.

Los estrógenos aislados, que se emplean en el tratamiento del climaterio y la osteoporosis, pueden incrementar la incidencia de carcinoma endometrial y de mama cuando se administran a largo plazo, si bien los estudios realizados aportan datos discordantes.

En el varón, los estrógenos se han empleado para tratamientos de algunos cánceres (próstata) y pueden originar disminución de la libido, ginecomastia, coronariopatías y enfermedad tromboembólica.

Todas las hormonas sexuales suponen un riesgo muy elevado de malformaciones congénitas cuando se administran a gestantes. Ya hace años que se demostró una mayor incidencia de tumores vaginales en las hijas de mujeres en tratamientos durante la gestación con dietilestilbestrol.

OTROS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS.

Cardiovasculares:

- Hipertensión arterial.
- Tromboflebitis.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Trombosis venosa hepática.

Dermatológicas:

- Arañas vasculares
- Eritema multiforme.
- Eritema nudoso.
- Púrpura.
- Alopecia (caída del cabello).
- Hirsutismo.
- Cloasma.

Endocrinometabólicos:

- Intolerancia a la glucosa.
- Ginecomastia (excesivo desarrollo de la glándula mamaria).
- Aumento de los niveles séricos de calcitonina.
- Aumento de colesterol-HDL y triglicéridos.
- Galactorrea (galactosa que fluye al exterior).
- Hipercalcemia.

Gastrointestinales:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Anorexia
- Diarrea.
- Alteraciones de pruebas funcionales hepáticas.
- Ictericia colostática.
- Adenomas hepáticos.
- Pancreatitis aguda.
- Colitis.

Hematológicos:

- Hipercoagulabilidad.
- Leucopenia.
- Trombocitopenia.
- Porfiria cutánea tardía.

Neurológicos:

- Cefalea (migraña)
- Disminución de la agresividad.
- Alteraciones del sueño
- Cólera.
- Mareo.
- Estrés.

Oculares:

- Aumento de la curvatura de la córnea e intolerancia a los lentes de contacto.

Miscelánea:

- Aumento de peso
- Acumulación de líquidos (acumulación de agua y sodio).
- Dolores óseos.
- Aumento del tamaño de las mamas y alteraciones de la libido.
- Fibrosis uterina.

Las reacciones de hipersensibilidad son raras, pero pueden surgir en ocasiones (urticaria, angioedema, broncoespasmo).

Progestágenos.

Se han empleado fundamentalmente para tratar las amenazas de aborto, pero en estudios controlados carecen de utilidad en este sentido. Entre sus efectos indeseables más destacados figuran:

- Aumento de peso corporal.
- Tensión mamaria
- Amenorrea prolongada.
- Hipercalcemia.
- Menstruación irregular.
- Edema.
- Depresión.

3.2.10 Conducta a seguir en caso de presentarse efectos secundarios por el uso de anticonceptivos inyectables.(25).

En caso de sintomatología leve, se debe reforzar la consejería y recomendar a la usuaria que continúe el uso del método, ya que esta sintomatología puede ser transitoria y comúnmente se presenta sólo en los primeros meses de uso.

-Suspender el uso del método si se presentara alguna de las siguientes situaciones:

- Sospecha de embarazo.
- Cefalea intensa.
- Alteraciones visuales.
- Dolor de miembros inferiores.
- Ictericia.
- Intolerancia a las irregularidades del ciclo menstrual.
- Persistencia o intolerancia de efectos colaterales más allá de seis meses.

3.3 Mecanismos de acción de los anticonceptivos inyectables.

Los mecanismos de acción de los anticonceptivos hormonales de forma oral e inyectable son muy parecidos por lo que podemos resumirlos en 4 puntos:

1.- Los anticonceptivos inhiben la ovulación actuando sobre el eje hipotalámico-hipofisiario, suprimiendo la producción de la hormona luteinizante (LH) debido a una disminución de la secreción de las gonadotropinas de la hipófisis anterior. *(4,19,20,28)*

2.- Aumentan la viscosidad del moco cervical, formando una barrera para el transporte de los espermatozoides evitando que migren por el canal cervical. *(19,20,28)*

3.- Tienen acción sobre el endometrio, haciéndolo inadecuado para la implantación y anidación del huevo, al inhibir la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH).

(19,20,28)

4.- Cambian la velocidad de transporte; en las trompas de falopio se produce una interferencia en el transporte del óvulo y/o en el transporte del espermatozoide. *(19,20,28)*

3.4 Pros y contras de los anticonceptivos.

Una característica sobresaliente de la práctica anticonceptiva en nuestro país es el constante aumento en el uso de los llamados *métodos modernos* (que incluyen el Dispositivo Intra-Uterino, DIU, el diafragma, el capuchón cervical, los espermicidas, las píldoras, los inyectables, los preservativos, el condón femenino y la vasectomía) en comparación con el uso de *métodos naturales* o de abstinencia periódica (como es el método del ritmo, coitus interruptus, incluyendo entre otros métodos naturales a la ducha vaginal, el método Billings y el método basado en la medición de la temperatura basal).

Hasta principios de los años setenta, la píldora era el método más popular entre la población, pero hoy sólo la emplea una de cada ocho mujeres en edad fértil (23,25)

Cuando en 1956, el endocrinólogo estadounidense Gregory Pincus presentó la primera píldora anticonceptiva, que consistió en una mezcla de dos hormonas femeninas, los estrógenos y la progesterona, muchos de sus colegas vaticinaron que gracias a ella, el problema de la contracepción y el control de la natalidad quedaba definitivamente zanjado.

Después de cuarenta años, se puede decir que aquellos visionarios no estuvieron muy acertados. Si bien es verdad que sólo el 37% de las parejas utilizan un método anticonceptivo eficaz (según la Organización Mundial de la Salud, OMS). Los informes más optimistas señalan que existen al menos 500 millones de parejas que carecen o no tiene acceso a una adecuada planificación anticonceptiva, pero la cosa no queda ahí, entre quienes sí practican el control de la natalidad, que suman casi 400 millones de parejas, existe un cierto desencanto con las opciones actuales, por un lado, el empleo de los llamados métodos naturales, como el coitus interruptus y la abstinencia periódica, es una fuente importante de fracasos.

A la fecha los inconvenientes de la píldora y el dispositivo intra-uterino (DIU), los temores a veces infundados que suscitan, así como las obligaciones que imponen, limitan claramente su empleo. Lo mismo podría decirse del pánico que mujeres y hombres tienen a pasar por el quirófano para someterse a una ligadura de trompas o una vasectomía.

Estos comportamientos suelen desembocar en el uso inapropiado y el abandono de las medidas protectoras, lo que significa un número elevado de embarazos no deseados y abortos (23,18)

En 1961 los anticonceptivos orales ya habían sido estudiados y utilizados en América del Norte y Europa, contenían dosis muy elevadas de estrógenos y progesterona y se podían encontrar en forma secuencial o como mezcla.

Había tres variedades principales:

Monofásicos o combinados (mezcla de estrógenos y progesterona).

Minipíldora (progestágenos aislados).

Trifásicos (contienen tres tipos de píldoras con diferente contenido de estrógenos y progesterona), con menor contenido esteroideo. Estos últimos ganaron terreno en los últimos años a otros métodos anticonceptivos por su seguridad y eficacia.

Aunque se habían logrado resultados de anticoncepción casi perfectos con los *anticonceptivos orales*, los estudios sobre las acciones hormonales continuaron. Los estudios surgieron por el incremento poblacional, aunado a la falta de cuidado y al mal uso de éstos.

Así, fueron creados los *anticonceptivos inyectables*, utilizándose dosis menores de estrógenos y progesterona en las formulaciones y reduciéndose del número de administraciones (una aplicación mensual).

Una de las preparaciones de prueba que se desarrolló en 1970 ⁽¹⁸⁾ para producir un efecto anticonceptivo por medio de una inyección intramuscular mensual, fue un esteroide disuelto en aceite vegetal y desarrollado por el Instituto Squibb para la investigación médica, conocido como DDX (Deladroxato) = DHPA (Acetato de dihidroxiprogesterona) + EE (Enantato de estradiol), en cuya aplicación una cierta concentración prolongada del esteroide se mantiene en la sangre. Consecuentemente, surgió la cuestión sobre los efectos endocrinológicos colaterales del esteroide o sus toxicidades.

El objetivo de ese estudio fue determinar en ratas la acción hormonal de una mezcla de las preparaciones mencionadas, sin embargo los efectos sobre la condición general y peso corporal se vieron alterados con la mezcla de DDX en un rango de dosis que iba de los 0.01 a 0.4 ml en ratas. También se mostró que DDX, ejerció un efecto inhibitorio en el peso corporal y, en otros grupos de animales experimentales, el peso corporal disminuía. A menudo se observó depilación y maciación en las ratas.

Los ciclos estrales se tornaron irregulares y se observaron por tiempos prolongados frotis con células cornificadas y en muchos casos la fase estro I o diestro, permaneciendo sin transición. ⁽¹⁸⁾

Los úteros presentaron hipertrofia media a masiva con hiperemia, otras características fueron la hidropesía uterina larga, vasodilatación endometrial. Los hallazgos histológicos fueron más complicados que los estudios macroscópicos. ⁽¹⁸⁾

Hasta 1976, se tenían disponibles únicamente tres anticonceptivos inyectables mensuales (el inyectable No. 1, la Cycloprovera y el Deladroxato), que presentaban problemas logísticos, toxicológicos o clínicos.

Se necesitaron más de 15 años para resolver muchos de esos problemas y añadir un nuevo producto (Mesigyna= 50mg de enantato de noretisterona más 5 mg de valerato de estradiol en una solución de aceite).

El *Cycloprovera*, a dosis pequeñas, recibió el nombre de *Cyclofémina o Lunelle* (31) y el Deladroxato se fabricó bajo los nombres de Perlutal o Topasel.

En 1994 el efecto anticonceptivo prolongado a través de inyecciones intramusculares cada mes integró un método de planificación familiar que llenó un vacío en la tecnología del control de la natalidad. Su principal ventaja sobre las progestinas inyectables de efecto prolongado (de 2 a 6 meses) era el tener un control del ciclo mucho mejor. Para lograr esta meta, se tuvo que incluir a un estrógeno en la formulación con una significativa reducción de la dosis de progestina. (31)

También se crearon anticonceptivos inyectables que se administraban cada 2 ó 3 meses y que contienen únicamente agentes progestágenos (DepoProvera, Noristerat), demostrando ser eficaces y sin problemas de seguridad a largo plazo, lo que difería de otros anticonceptivos en su acción de larga duración y por no presentar las contraindicaciones de los estrógenos. Su efecto colateral más prominente era la irregularidad del ciclo de sangrado. Aunque las irregularidades del sangrado no ponían en riesgo la vida, muchas usuarias suspenden el tratamiento por esta razón.

Los anticonceptivos mensuales que incluyen a progestágenos y estrógenos mantuvieron y mejoraron la alta eficacia de las primeras formas y poseen el beneficio adicional de permitir al sangrado parecerse al fisiológico.

Esto incrementó la aceptabilidad y la continuidad en el uso, no existiendo inconvenientes a largo plazo. En este punto, la mayor experiencia fue con la formulación conocida como *Topasel o Perlutal*.

Sin embargo, otros autores opinan con respecto a Perlutal que requiere de una reevaluación sobre sus peligros toxicológicos. Existen muchas otras formulaciones que están siendo desarrolladas actualmente con datos incompletos tanto sobre seguridad como en eficacia. (17)

Las formulaciones (*Cyclofémina*, *Mesigyna*) están empezando a ser comercializadas y sus características aún deben de ser confirmadas a través del uso.

Las indicaciones, precauciones y advertencias para el uso de anticonceptivos inyectables mensuales son básicamente idénticas a aquéllas de los anticonceptivos orales combinados, así como sus efectos colaterales.

La eficacia, no obstante, parecer ser superior, lo cual puede correlacionarse con el hecho de ser un método de uso más simple y con menor riesgo de error al aplicarse. Los hechos motivantes son: eficacia, simplicidad de uso, reversibilidad y confiabilidad. (2)

Todas estas circunstancias hacen que siga vigente buscar el *anticonceptivo ideal*, que "debe ser cómodo, seguro, reversible, que no interrumpa el juego amoroso e involucre a la pareja".

3.5 Las Reacciones Adversas a medicamentos.

La frase *Reacciones Adversas*, probablemente se origina desde el desarrollo de productos farmacéuticos puros a principios del siglo XX.

Después, las vacunas y antitoxinas de nuevo desarrollo, enfocaron la atención sobre la enfermedad del suero y otras Reacciones Adversas.

En la década de 1950, las discrasias sanguíneas con cloramfenicol y reacciones multisistémicas al uso excesivo del "medicamento milagroso", la cortisona, despertaron la

conciencia profesional sobre los problemas inherentes al uso de fármacos. Una década después, la tragedia de los defectos de nacimiento con la talidomida, extendieron al público la conciencia de los efectos nocivos de los medicamentos y condujeron a una revisión más estricta de la reglamentación antes de aprobar nuevos medicamentos.

Como resultado, la comprensión más profunda de los principios de la acción de los fármacos, ha hecho de la consideración cuidadosa de las Reacciones Adversas, un componente sistemático de la valoración y tratamiento del paciente.

3.6 Definiciones de Reacciones Adversas.

Frederik H. Meyer en 1980 define a las *Reacciones Adversas* como todos aquellos efectos nocivos causados por los fármacos (de uso diagnóstico, terapéutico o preventivo), que se obtienen a dosis terapéuticas, junto con el efecto terapéutico.

John A. Bevan en 1982 señala que después de administrar un fármaco, es posible observar dos tipos de acciones, el efecto deseado, esto es la acción clínicamente conveniente y beneficiosa que busca el médico y los efectos indeseados que son fenómenos adicionales no buscados originalmente. Estas últimas alteraciones pueden ser dañinas o inocuas y si son nocivas reciben el nombre de *Reacciones Adversas*.

En octubre de 1992 la OMS (Organización Mundial de Salud) se preocupa de las Reacciones Adversas por primera vez con carácter oficial y las define como:

Aquellas reacciones que se presentan en forma conjunta en la administración de un fármaco, que no son intencionales y que ocurren a las dosis normalmente usadas en el humano, para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento.

En circunstancias óptimas no surgirán efectos adversos si se administra el fármaco adecuado, al paciente indicado, en la dosis conveniente (forma, cantidad, e intervalo) y en la vía más apropiada, en el momento exacto y para el fin perfectamente diagnosticado. (9)

Sin embargo, esta situación rara vez se observa en la práctica porque ningún medicamento es tan específico que origine sólo los efectos deseados y buscados en todos los individuos.

3.7 Frecuencia de las Reacciones Adversas.

Cerca del 5% de los pacientes que reciben tratamiento médico, sufren Reacciones Adversas graves, casi un 20% de éstas se deben a fármacos nuevos, probablemente porque se conoce menos sobre su potencial para las Reacciones Adversas.

Aproximadamente el 40% de personas que ingresan al hospital es por alguna Reacción Adversa, y se ha visto que del total de pacientes que prolongan su estancia, el 20% es debido a la presencia de Reacciones Adversas y un 60% por consecuencia de éstas.

El efecto adverso tiene relación con el número de fármacos utilizados en una terapia y la relación es exponencial.

Estadísticamente, de 1 a 4 fármacos, la posibilidad de presentar Reacciones Adversas es del 10%, en un manejo de 5 a 7 fármacos la posibilidad aumenta a un 25%.

3.8 Clasificaciones de las Reacciones Adversas.

No existe una clasificación única establecida para las *Reacciones Adversas*. por lo tanto, a continuación se enlistan dos clasificaciones dentro de las más aceptadas.

- ✓ Clasificación de acuerdo a la OMS (Organización Mundial de Salud).
- ✓ Clasificación propuesta por Plutarco Naranjo.

CLASIFICACIÓN DE ACUERDO A LA OMS.

En octubre de 1992 la OMS se preocupa por las *Reacciones Adversas* por primera vez con carácter oficial, planteando una clasificación sobre ellas.

- **De acuerdo a parámetros de causa.** Qué es lo que puede generar una *Reacción Adversa* y cuál es la naturaleza de ésta. De aquí surgen dos grupos:

1.- Según el mecanismo por lo cual se generaron:

a)- Predecibles: Son todas aquellas Reacciones Adversas de origen farmacodinámico donde parte de la estructura química es conocida. Con afinidad a ciertos receptores y las características propias del fármaco, son las responsables directas de que un efecto adverso se presente.

b)- Impredecibles: Son todas aquellas reacciones donde no se prevé el efecto que pudiera observarse y se relacionan con propiedades farmacocinéticas. Aquí la interacción *fármaco-organismo* es importante. Además este tipo de reacciones es debido a la variabilidad biológica de cada individuo.

2.- ***De acuerdo al grado de respuesta:*** Se presentan dependiendo de la dosis terapéutica y del número de exposiciones; éstas se dividen en dos grupos:

a) - Agudas: Consideradas de tipo inmediato, son cuando reaccionan al medicamento de manera muy fuerte a las primeras exposiciones, aquí dependen de la variabilidad biológica y sensibilidad al fármaco.

b) - Crónicas: Son de tipo mediato y se presentan después de un número amplio de exposiciones, involucran a la farmacocinética; se habla de un efecto de acumulación.

CLASIFICACION PROPUESTA POR PLUTARCO NARANJO.

Esta es la clasificación más aceptada actualmente. Plutarco Naranjo analizó a fondo las Reacciones Adversas llegando a una clasificación en siete grupos Teniendo en cuenta su naturaleza y su mecanismo de producción.

I GRUPO:

□ Reacciones de tipo tóxico.

a) Reacciones por intoxicación.

b) Reacciones idiosincráticas.

En este grupo de reacciones se engloban todas aquellas reacciones dependientes, por una parte, de la acción de altas dosis de un fármaco y por otra parte variaciones cuantitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. Esta variabilidad puede deberse a muchas causas.

a) *Por intoxicación.* Están relacionadas con efectos de acumulación, dicha acumulación se da cuando las dosis terapéuticas se encuentran en concentraciones sanguíneas altas aún a estas dosis.

b) *Por variabilidad biológica*: Se presenta en organismos sensibles cuando la dosis efectiva terapéutica y la dosis efectiva subterapéutica nos da hiposensibilidad, o cuando la dosis efectiva y el efecto tóxico da hipersensibilidad. (30, 24, 1)

Unas son adquiridas y por consiguiente pueden ser ocasionales o temporales, como la insuficiencia hepática que impide momentáneamente el metabolizar un fármaco en cuyo caso, con dosis terapéuticas pueden producirse reacciones tóxicas, otras son de carácter permanente por alteraciones congénitas, por carácter racial, o por la presencia de genes atípicos.

II GRUPO:

□ Efectos colaterales o secundarios.

- 1) Un mismo efecto producido por distintos fármacos.
- 2) Efectos producidos por un mismo grupo farmacodinámico.

Efecto colateral, es el mismo efecto producido por diferentes fármacos, es decir es el efecto producido por diferentes mecanismos de acción causado por diferentes grupos químicos.

Este grupo es muy rico en reacciones dependientes de las propiedades farmacodinámicas de los fármacos y que a veces no están directamente relacionadas con sus propiedades terapéuticas.

III GRUPO:

□ Reacciones por distorsión del metabolismo normal.

- 1) Por alteración enzimática.
- 2) Por deficiencias inducidas.

Este grupo corresponde a ciertas reacciones inesperadas con trastornos en apariencia no vinculados a la acción del fármaco, ya que se producen secundariamente a una modificación o distorsión del metabolismo normal inducida por el fármaco.

Se refieren a reacciones que afectan la biotransformación por deficiencia enzimática, es decir por la alteración de la actividad enzimática, por fármacos y por deficiencia inducida por fármacos.

IV GRUPO:

□ Reacciones por acostumbramiento.

- 1) Hábito (dependencia psíquica)
- 2) Adicción (dependencia física)

Son de tipo voluntario o por prescripción, además siguen un proceso en donde el paciente se acostumbra a un fármaco por razones psicológicas, el paciente cree necesitar el fármaco (cualquiera que este sea, saltando de fármaco en fármaco).

Principalmente son reacciones que dependen del acostumbramiento y del desarrollo de dependencia, sea de carácter psíquico o de carácter físico.

Pero las reacciones por acostumbramiento se pueden convertir en dependencia, donde las razones psicológicas se vuelven fisiológicas y el organismo ya requiere del fármaco.

Por su parte la dependencia genera un cambio, el paciente requiere de dosis altas para obtener el mismo efecto, surge una adaptación del fármaco lo que se conoce como *tolerancia* (límite del proceso de fisiológico a psicológico) y es aquí donde el fármaco es parte necesaria para el organismo sin distinguir el origen.

El síndrome de abstinencia es una Reacción Adversa, pero como consecuencia de una segunda Reacción Adversa.

V GRUPO:

□ **Reacciones por sensibilización.**

- 1) Reacciones de alergia.
- 2) Reacciones de tipo inmediato.
- 3) Reacciones de tipo tardío
- 4) Reacciones anafilácticas.
- 5) Trastornos alergosimiles por liberación de histamina.

Este quinto grupo está constituido por los trastornos dependientes de variaciones cualitativas de la capacidad de reaccionar de los individuos. En esencia es el tipo de reacción inesperada. Está condicionada a la sensibilización previa.

Son reacciones alérgicas mediadas por mecanismos inmunológicos con la liberación de histamina, activación de complemento, incluyendo las reacciones fotosensibles, en las que se presenta inflamación, exantema, prurito, cuando un fármaco se une al metabolito con acción de la luz.

La reacción es violenta y a veces fatal que desconcierta al médico, como en el caso de una inyección de penicilina, que ocasiona choque y muerte. Es cierto desde luego, que una vez que se produjo la primera reacción alérgica las subsiguientes son previsibles y deben evitarse.

En las reacciones por sensibilización se agrupan las de naturaleza alérgica y las anafilácticas y, por extensión, se han incluido también reacciones producidas por simple liberación de histamina, sin que se medie un proceso antigénico.

VI GRUPO:

□ Reacciones fotoinducidas.

- 1) Fenómenos fototóxicos.
- 2) Fotosensibilización.

Son reacciones inducidas por la luz directa o indirectamente produciendo reacciones indeseables. unas reacciones desencadenan alergias y otras provocan toxicidad.

VII GRUPO:

□ Reacciones teratogénicas y embriotóxicas.

- 1) Efectos teratogénicos.
- 2) Toxicidad embriotrópica.
- 3) Toxicidad neonatal.
- 4) Toxicidad selectiva en el recién nacido.

Finalmente el **séptimo grupo**, incluye fármacos que al administrarse a la madre embarazada o al recién nacido, pueden provocar una variedad de reacciones indeseables y en extremo como las reacciones teratogénicas.

La teratogénesis se da con fármacos que causan malformación fenotípica (observadas en humanos) generadas en el estado de gestación, el efecto donde el embrión es el blanco selectivo del fármaco en el bebé.

El efecto embriotóxico es un efecto tóxico en el embrión provocado durante el primer trimestre del embarazo impidiendo los procesos enzimáticos y de daño selectivo al término de maduración y crecimiento.

3.9 Factores que predisponen a la aparición de las Reacciones Adversas

Es imposible obtener cifras exactas de la frecuencia de Reacciones Adversas a medicamentos, pero, por fortuna, se conocen muchas de las variables que influyen. Existen tres factores principales determinantes de la respuesta a un medicamento:

El fármaco en sí, el paciente y factores extrínsecos.

Los factores relacionados al *fármaco* incluyen *la dosis, formulación, desintegración y velocidad de disolución, ruta de administración, propiedades fisicoquímicas, grado de polaridad, propiedades pK y pH*

Los relacionados al *paciente* incluyen las variaciones fisiológicas tales como *edad, estado genético, estado nutricional, enfermedades coexistentes, y el medio ambiente*

Los factores *extrínsecos* incluyen a *la dieta, temperatura ambiental y uso de varios fármacos a la vez*

Sin embargo, debemos insistir en que, aún así, es imposible en la mayor parte de las veces prever o predecir qué pacientes son los más predispuestos a sufrir Reacciones Adversas a los medicamentos.

4. CARACTERÍSTICAS Y FISIOLÓGIA DE LAS RATAS DE EXPERIMENTACION.

4.1 Características de las ratas.

Peso promedio al nacer: 5 a 6 gramos.

Peso al destete: 40 a 50 gramos.

Peso promedio en la madurez sexual: 325 gramos.

Tipo de ciclo estral. poliestrico continuo.

Duración del estro: 12 a 14 horas.

Número de cromosomas. 42 (2n).

Tipo de placentación: endotelocorial discoidal.

Tipo de útero: bicornato unido a nivel del cérvix

Vida reproductiva de la hembra: 1 año.

Edad al destete: 20 días promedio.

Edad a la pubertad: 50 a 40 días.

Duración del ciclo estral promedio: 4.5 días

Tipo de ovulación: espontánea.

Momento de la ovulación: 10 horas después de iniciado el estro.

Duración de la gestación: 20 a 22 días.

Tamaño de la camada 6 a 12 animales

Número de tetas de la hembra: 2 a 3 pares torácicas y 3 pares abdominales.

Longevidad promedio: 2.5 años.

Madurez sexual del macho: 100 días.

Peso promedio del macho adulto: 374 gramos.

Una vez que se llega a la pubertad hay muchas variaciones entre las diferentes especies en cuanto al tiempo en que las hembras aceptan a los machos para copular, a esto se le llama celo, calentura o estro, (la palabra se deriva del griego oistros) y se utiliza para describir el comportamiento en las hembras, una conducta nerviosa y quisquillosa como fase del ciclo reproductor.

En algunas especies hay alteraciones en los genitales externos, además del temperamento, pero se detecta más frecuentemente a la hembra en celo o estro por su reacción hacia los machos y la atracción de estos hacia ellas.

En el caso de la rata puede haber un aumento general en la actividad de las hembras. El periodo de celo en roedores es corto, el ciclo estral suele dividirse en varias fases sucesivas (estro, metaestro, diestro, proestro y estro), cada una de las cuales presentan cambios característicos en la estructura y en el funcionamiento de los órganos sexuales.

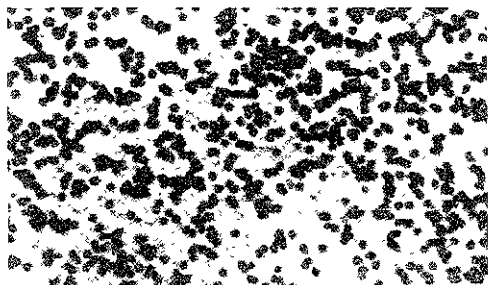
Se puede reconocer fácilmente estas fases examinando al microscopio las células de un raspado de la pared de la vagina (frotis vaginal), donde los cambios celulares se ven claramente. (4)

4.2 El Ciclo estral.

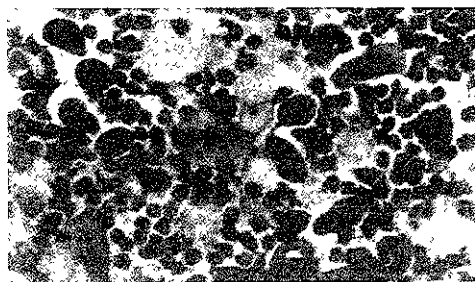
El ciclo estral es el ciclo sexual de la rata, consta de cuatro fases. Para reconocer cada una de las fases es preciso realizar un frotis vaginal y un diagnóstico al microscopio. *figura 5. (4)*

Diestro: La duración es de casi medio ciclo total, corresponde a la fase de regresión del cuerpo lúteo, la secreción hormonal en dicha fase es casi nula, en la vagina hay un epitelio delgado y el moco presenta el fenómeno de arborización

Figura 5.- Etapas del ciclo estral de la rata.



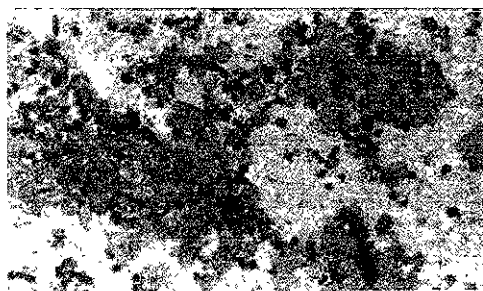
Diestro



Proestro



Estro



Metaestro

Los tipos de células que se observan en los frotis vaginales son leucocitos y células epiteliales nucleadas, se encuentran unas cuantas células de diferentes tipos mezcladas con un moco pegajoso.

Proestro: La duración es de 12 horas, con cambios en los ovarios con folículos de rápido crecimiento, en la vagina se observa un engrosamiento epitelial.

Se ven principalmente células epiteliales redondeadas con núcleos íntegros (basófilos) teñidos intensamente y algunos leucocitos

Estro (comienzo): La duración es de 12 horas con cambios para existir la copulación, se observan células cornificadas no nucleadas en el frotis.

Estro (final) La duración es de 18 horas con cambios en los ovarios para la ovulación y se ven casi exclusivamente células epiteliales degeneradas, de forma poligonal, con núcleos picnóticos y eosinófilos e incluso disueltos y por lo tanto no observables en células epiteliales muertas, se observan también células planas y cornificadas en forma de helecho.

Metaestro: Duración de 6 horas con cambios en los ovarios, corresponde al estadio del cuerpo lúteo, hay una regresión de la mucosa vaginal.

Se observan algunos leucocitos, células epiteliales y células de descamación.

4.3 Ovulación.

En determinado momento del ciclo estral se libera un óvulo del folículo ovárico (ovulación), que se transporta a la mitad superior del oviducto, región conocida como ampolla. (4)

En los mamíferos que no son primates esto sucede durante el estro (algunas veces un poco antes), los espermatozoides que se introducen en la vagina o en el útero durante la copulación encuentran al óvulo en la ampolla y allí se efectúa la fertilización.

El estro y la ovulación son cruciales, ya que tanto el óvulo como el espermatozoide tienen vidas muy cortas. Se sabe que la ovulación es espontánea y se efectúa más o menos en el mismo momento en cada ciclo estral.

4.4 Fisiología de las ratas.

En la rata de laboratorio el ciclo estral es de cuatro a cinco días y el estro dura cerca de 14 horas, el óvulo lleva a cabo su función entre las 8 y 11 horas después del inicio del estro.

En los mamíferos en los que la ovulación es espontánea y fija en relación con el inicio del estro se puede predecir el momento de la ovulación por los cambios que se asocian al estro. Este procedimiento es útil en los animales de laboratorio como la rata, ratón y hamster dorado. (4)

Los ciclos estrales siempre cesan durante el embarazo y encontramos modificaciones en el aparato genital femenino causadas por las hormonas para la protección y nutrición del embrión en desarrollo. En rata, ratón y perro los ciclos estrales desaparecen también durante el pseudoembarazo, que puede ser provocado por estimulación artificial del cuello uterino o por una copulación estéril. Aunque el óvulo no haya sido fertilizado, el cuerpo amarillo permanece activo y el útero en un estado receptivo durante casi la mitad del tiempo necesario para un embarazo normal.

En los mamíferos, la actividad sexual del macho es más o menos continua, pero en la mayor parte de las especies, la actividad sexual de la hembra es cíclica. La mayor parte del tiempo la hembra evita al macho y repudia sus intentos sexuales.

Sin embargo, periódicamente ocurre un cambio abrupto en el comportamiento de la hembra, busca al macho intentando aparearse.

Estos cortos episodios de celo o estro son tan característicos que el ciclo sexual en las especies de mamíferos que no menstruan se denomina ciclo estral.

Se llama así por el conspicuo período de calor o estro en el tiempo de la ovulación, única época durante la cual se despierta el interés sexual de la hembra.

En las especies que ovulan espontáneamente, como ya se mencionó la rata, los factores endocrinos subyacentes son esencialmente los mismos que los del ciclo menstrual, aunque los días del ciclo son numerados desde el día del estro

El día 1 de un ciclo menstrual es el primer día del sangrado, mientras que el día 1 del ciclo estral es el primer día de calor

Bajo la influencia de los estrógenos, el epitelio vaginal se cornifica y pueden identificarse células epiteliales cornificadas en los frotis vaginales. (4)

Con la influencia de la progesterona se secreta un moco viscoso, y el epitelio prolifera quedando infiltrado por leucocitos.

Como los ciclos estrales son extremadamente cortos (4 a 5 días), debido a que los cuerpos lúteos que se forman después de la ovulación nunca son funcionales, la rata tiene una preñez o una pseudopreñez dependiendo de que la copulación haya sido fértil o no. La rata tiene una cronología del ciclo estral que se determina con base al ritmo diurno, por ejemplo, la ovulación siempre se presenta poco después de la medianoche.

4.5 Cambios hormonales.

Un día antes de que la rata entre en celo, en la mañana del *proestro*, la secreción de estradiol-17 β de los folículos de De Graaf que se encuentran en desarrollo, alcanza sus valores máximos, esto a su vez desencadena un incremento ovulatorio de la Hormona Luteinizante (LH) durante la tarde del *proestro* y la ovulación se presenta en las primeras horas de la mañana siguiente.

La relación casual de esta secuencia se ha demostrado claramente al administrar a las ratas una inyección de antisuero para el estradiol-17 β durante el *proestro* y al demostrar que esta inyección abate los valores máximos de la Hormona Luteinizante (LH) y, por lo tanto, impide la ovulación. Véase la *gráfica 1*.

Una de las características más asombrosas del ciclo estral de la rata es el gran incremento preovulatorio que tiene la secreción de progesterona (progesterona + 20 α -dihidroprogesterona).

Este fenómeno casi coincide con el nivel máximo de la Hormona Luteinizante (LH), cuando los niveles de progesterona son mucho más altos que durante la corta fase luteínica (*diestro*).

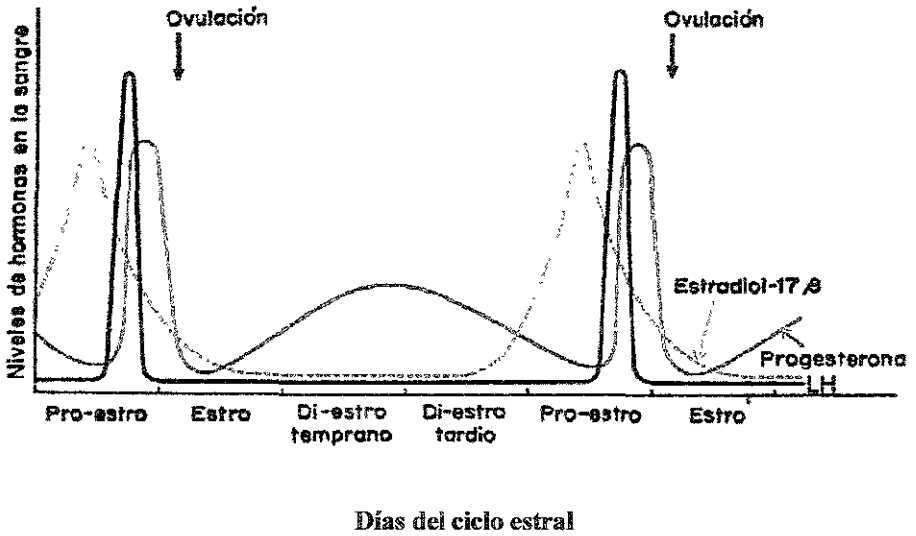
La progesterona preovulatoria tiene una función muy importante en la rata, si el animal va a mostrar un comportamiento de celo, debe estar bajo la influencia de un nivel elevado de estrógeno, seguido inmediatamente por un nivel alto de progesterona.

Ya que la progesterona debe ser secretada durante el *proestro*, después de la regresión del viejo cuerpo lúteo, pero antes de que se forme uno nuevo, la rata utiliza su cuerpo lúteo permanente, el tejido intersticial.

Este tejido puede secretar grandes cantidades de progesterona, nos encontramos ante una secuencia muy bien formada. (4, 12, 19)

Los niveles sanguíneos de la Hormona Luteinizante (LH) y de prolactina también se elevan hacia el final del proestro y, probablemente, la copulación es lo que estimula la liberación de la gonadotropina para producir un cuerpo lúteo funcional. Véase la *gráfica 1*

Gráfica 1. Cambios hormonales de la rata durante el ciclo estral.



5. PROPIEDADES QUIMICAS Y FARMACOLOGICAS.

PERLUTAL.

(Solución inyectable).

Anticonceptivo mensual.

Forma farmacéutica y formulación.

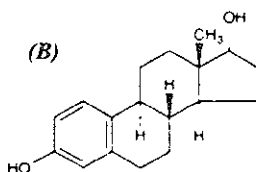
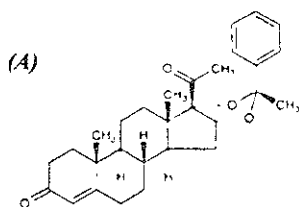
Cada ampolleta de solución inyectable contiene: (28)

Acetofénido de dihidroxiprogestrona 150 mg

Enantato de estradiol 10 mg

Vehículo, c.b.p. 1 ml

Dosis terapéutica en humano: 160mg/1ml/ 70Kg de peso/1 mes



(A) Acetofénido de dehidroxiprogestrona

Nombre Químico: 16 α , 17-dihidroxipregn-4-eno-3, 20-diona ciclo acetal con acetofenona

Fórmula Condensada C₂₉ H₃₆ O₄

Peso Molecular: 448.11

(B) Enantato de Estradiol

Nombre Químico: nandrolona ciclohexano carboxilato

Fórmula Condensada: C₂₅ H₃₆ O₃

Peso Molecular: 384.5

Es una solución aceitosa, su aplicación es por vía intramuscular, una sola aplicación mensual.

Su actividad se debe a la combinación de *progestina-estrógeno especialmente equilibrados* para lograr la producción de ciclos mensuales similares a los fisiológicos.

El acetofénido de dihidroxiprogesterona es un derivado de la progesterona con hidroxilos en las posiciones 16 y 17, lo cual hace que aumente la actividad progestacional y haga que tenga una acción muy prolongada cuando se inyecta por vía intramuscular.

El enantato de estradiol es un derivado del estradiol, el cual al esterificarse a nivel de hidroxilo fenólico en la posición tres o alcohólico en la posición 17, hace que su absorción sea más lenta por vía intramuscular y su acción prolongada aumenta su eficacia, dando lugar al enantato de estradiol, suprimiendo la ovulación, y haciendo crecer el endometrio.

5.1.1 Farmacocinética.

El acetofénido de dihidroxiprogesterona y el enantato de estradiol son hormonas esteroideas que se encuentran en circulación unidas a proteínas transportadoras encargadas de liberarse en cuanto encuentran al receptor celular disponible, después estas hormonas atraviesan la membrana por difusión pasiva, una vez en el citoplasma, son captadas por otra proteína para constituirse en un complejo *hormona-receptor*, complejo que acabará por fijarse a la cromatina nuclear.

El restablecimiento de la función ovárica tras la administración del preparado ocurre por lo general dentro de un lapso de tres meses de haberse suspendido la medicación.

Cuando los estrógenos se inyectan disueltos en aceite se absorben rápidamente, la inactivación de estrógenos en el organismo se realiza principalmente en el hígado.

Cierta proporción del estrógeno que llega a dicho órgano se excreta por la bilis, pero se absorbe luego del intestino.

Durante esta circulación enterohepática, se produce degradación de estrógeno por conversión en productos menos activos como estriol, y muchos otros estrógenos por oxidación a sustancias no estrogénicas y por conjugación con el ácido sulfúrico y glucurónico.

Los estrógenos naturales circulan en la sangre junto con albúmina principalmente. la excreción por el riñón es la que predomina, por que es posible poca reabsorción tubular, alrededor del 40% del fármaco es excretado por orina y el resto por heces.

La progesterona inyectada en solución oleosa se absorbe con facilidad y rapidez. la progestina se liga ampliamente a la albúmina y globulina fijadora de hormona sexual (SHBG). La progesterona es metabolizada casi completamente en un sólo paso por el hígado en pregnadiol y conjugada con el ácido glucurónico.

Alrededor del 60% de progesterona es excretada en la orina como glucurónido de pregnanodiol, y el 40% es eliminado por heces.

5.1.2 Farmacodinamia.

Tomando como base a los estrógenos y su receptor principal el endometrio. la forma de actuar del enantato de estradiol se puede resumir en: ovario-estrógeno-célula epitelial-captación por la proteína intracitoplasmática-proliferación y finalmente desarrollo endotelial.

El efecto predominante de los estrógenos y por ende del enantato de estradiol, es inhibir la secreción de la hormona foliculo estimulante (FSH), suprimiendo el desarrollo folicular y la ovulación, estimulando el crecimiento del endometrio, convirtiéndolo en un estado secretor el cual va seguido de una menstruación muy semejante a la normal.

Con el acetofénido de dihidroxiprogesterona se afecta la ovulación actuando sobre el eje hipotalámico-hipofisiario, suprimiendo la producción de la hormona luteinizante (LH). Además, la viscosidad del moco cervical se ve aumentada y parece producir cambios en los oviductos formando una barrera que impide el transporte de los espermatozoides.

5.1.3 Contraindicaciones.

Contraindicado en carcinoma genital y mamario y en pacientes con antecedentes tromboflebíticos, antecedentes de coléctasis y enfermedad hepática, enfermedad tromboembólica.

5.1.4 Reacciones adversas.

Efectos colaterales leves: náuseas, mastalgia, sangrado por abstinencia, edema, cambios psíquicos transitorios, cefalea, aumento o disminución de la libido, dolor en el sitio de la inyección

Efectos colaterales más molestos: cambio de peso, acné, hirsutismo, dilatación uretral, infecciones vaginales difíciles de tratar.

Efectos graves: tromboembolia, infarto al miocardio, enfermedades cerebrovasculares, trastornos gastrointestinales, depresión severa, cáncer (27,28)

5.1.5 Interacciones farmacológicas.

No han sido reportadas interacciones con relación al preparado, si bien existen reportes de que se han dado casos de disminución de efectividad de los anticonceptivos orales en mujeres a tratamientos simultáneos a base de antiepilépticos y esto pudiera hacerse extensivo a los anovulatorios inyectables, en el caso específico de Perluta[®] no se ha reportado este tipo de interacciones.

5.1.6 Alteraciones de pruebas de laboratorio.

En algunos casos puede suscitarse elevación de transaminasa glutámico oxalacética y de las globulinas.

CYCLOFEMINA.

(Suspensión inyectable).

Anticonceptivo mensual

Forma farmacéutica y formulación.

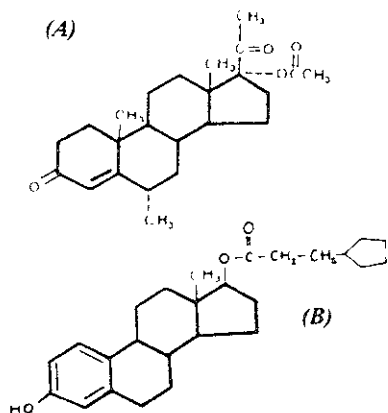
Cada suspensión de 0.5 ml inyectable contiene: (27)

Acetato de medroxiprogesterona 25 mg

Cipionato de estradiol 5 mg

Vehículo, c.b.p. 0.5 ml

Dosis terapéutica en humano: 30mg/0.5ml/ 70Kg de peso/1 mes



(A) *Acetato de Medroxiprogesterona (MPA).*

Nombre Químico: (17- α)-Acetoxi-6- α -metil-progesterona.

Fórmula Condensada: $C_{24} H_{34} O_4$

Peso Molecular: 386.53

(B) Cipionato de Estradiol (CE₂).

Nombre Químico: (17- α)-Estra-1,3,5(10)-trien-3-17-ciclo-pentanopropanoato

Fórmula Condensada: C₂₆ H₃₆ O₃

Peso Molecular: 396.55

5.2.1 Farmacocinética

El acetato de medroxiprogesterona (DMPA) es un progestágeno eficaz y altamente selectivo. Tiene características farmacológicas semejantes a la progesterona natural, posee cierta afinidad con los receptores androgénicos y no es transportado por la Globulina fijadora de Hormonas Sexuales (SHBG), uniéndose con baja afinidad a la albúmina, ejerce una potente actividad anovulatoria y antigonadotrópica, lo que explica su eficacia anticonceptiva con una sola inyección al mes (19, 28)

Absorción.

Después de su administración, la medroxiprogesterona DMPA se absorbe gradualmente del músculo y sus concentraciones máximas se alcanzan a los 3 a 6 días. Por vía parenteral la biodisponibilidad de la medroxiprogesterona DMPA excede el 80% de la dosis administrada.

El cipionato de estradiol es un estrógeno eficaz. Su actividad farmacológica principal proviene del compuesto primario, el 17-beta estradiol, después de ser hidrolizado principalmente por el hígado se absorbe progresivamente y las concentraciones máximas en suero se alcanzan después de 2 a 3 días (19, 28)

Metabolismo v excreción.

El acetato de medroxiprogesterona se metaboliza en el hígado mediante hidroxilación de la molécula, conjugación y eliminación por la orina y heces.

El estradiol, también metabolizado en el hígado, forma metabolitos de estrona y estriol en menor proporción, los cuales se conjugan para ser eliminados por orina, secretados a la bilis y excretados por las heces, y una porción experimenta circulación enterohepática. (28)

5.2.2 Farmacodinamia.

El acetato de medroxiprogesterona es una sustancia que tiene la capacidad de acondicionar al endometrio para permitir la nidación del huevo, al mismo tiempo la propiedad de inhibir la ovulación, actuando sobre el eje hipotalámico-hipofisiario, suprimiendo la producción de la hormona luteinizante (LH) que se observa a la mitad del ciclo inmediatamente antes de la ovulación. (19, 20, 4)

Con el cipionato de estradiol se da una inhibición de la secreción de la hormona folículo estimulante que suprime la ovulación y estimula el crecimiento del endometrio.

Además, el cipionato de estradiol cambia la velocidad de transporte; produciendo interferencia en el transporte de los espermatozoides hacia el óvulo, esto acompañado de un cambio en la viscosidad del moco cervical que forma una barrera que impide el paso.

Los estrógenos elevan el depósito de glucógeno en las células epiteliales, la conversión consiguiente del glucógeno en ácido láctico, explica el efecto del cipionato de estradiol sobre el pH de la vagina, tales modificaciones son hostiles para la penetración espermática. (4,20)

5.2.3 *Contraindicaciones.*

Contraindicado en carcinoma genital y mamario y en pacientes con antecedentes tromboflebíticos, antecedentes de colestasis y enfermedad hepática, enfermedad tromboembólica. (28, 25)

5.2.4 *Reacciones adversas.*

Se ha observado una incidencia mínima de efectos adversos, comunicados más frecuentemente en los ciclos iniciales de la terapia anticonceptiva hormonal como sangrado o goteo intermenstrual, alteraciones del patrón de sangrado normal y rara vez se llega a presentar amenorrea, náuseas, vómito, cefalea y alteración leve del peso corporal.

Efectos secundarios como acné, hirsutismo, mastalgia, mastodinia, cambios metabólicos, hepatopatías, irritabilidad. (27, 28, 25)

La toxicidad parenteral de Cyclofémina: La dosis letal media intraperitoneal en ratones es de 2500mg/Kg y la dosis letal media vía subcutánea en ratones y ratas es de 1000mg/Kg.

En un estudio realizado en ratas, ratones y monos de 18, 22 y 24 meses con dosis mensuales de 2.5, 7.5 y 25 mg/Kg, en todas las especies se obtuvo resultados que señalan que estas dosis no fueron tóxicas, pero produjeron adenocarcinomas en glándula mamaria, y aumentaron los adenomas pituitarios en el estudio con ratas. (17)

En 1994, los estudios realizados por Kristen indicaron que los tumores fueron probablemente el resultado de dosis excesivas de hormona (específicamente en roedores).

En monos, Cyclofémina fue tóxica, pero no carcinogénica en todas las dosis incluyendo las que eran 50 veces mayores a la dosis humana. (17)

5.2.5 Interacciones farmacológicas.

Al igual que cualquier otro anticonceptivo hormonal oral o parenteral, puede disminuir la respuesta antidepressiva a los tricíclicos, así como incrementar la frecuencia de efectos tóxicos por el empleo simultáneo de compuestos con estrógenos.

Anticonvulsivantes como el fenobarbital, primidona, carbamazepina o fenitoína, al inducir las enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto anticonceptivo.

El empleo de antituberculosos como la rifampicina o de ciertos antibióticos como la ampicilina, pueden disminuir también el efecto anticonceptivo, por lo que se sugiere como medida precautoria emplear además un método anticonceptivo no hormonal (de barrera) cuando se administre Cyclofémina concomitantemente con estos fármacos. (30, 28)

5.2.6 Alteraciones de pruebas de laboratorio.

Si las prueba de funcionamiento hepático llegan a ser anormales, debe discontinuarse de inmediato la aplicación de Cyclofémina Sin embargo no existen reportes de alteraciones en los resultados obtenidos después de hasta 24 ciclos de tratamiento con Cyclofémina, en ninguno de los parámetros evaluados en pruebas de laboratorio dirigidos a valorar los mecanismos de coagulación sanguínea, perfil tiroideo, de lípidos y metabolismo de la glucosa. (28, 25)

5.3 Nuevos hallazgos sobre el anticonceptivo inyectable Cyclofémina.

Debido a que hasta la fecha ni uno sólo de los métodos modernos satisface todos los requisitos de seguridad, eficacia, etcétera, y que tampoco los cumplen los productos que están en fase de desarrollo, existen varias propuestas que con toda seguridad revolucionarán la anticoncepción en los próximos años.

Los anticonceptivos mensuales que incluyen a progestágenos y estrógenos mejoran la alta eficacia de las primeras formas y poseen el beneficio adicional de permitir al sangrado parecerse al fisiológico, lo que incrementa la aceptabilidad y la continuidad de uso, sin embargo sus características aún deben ser confirmadas a través del uso.

En este punto, la mayor experiencia es con la formulación conocida como Perlutal y otras formulaciones que están empezando a ser comercializadas como Cyclofémina y Mesigyna, donde las indicaciones, precauciones y advertencias son básicamente idénticas a los anticonceptivos orales combinados, así como sus efectos colaterales. (2)

El Programa Especial de Biología de la Reproducción de la Organización Mundial de la Salud e instituciones de salud de reconocido prestigio ha respondido a esta demanda, iniciando la investigación de un nuevo método anticonceptivo, dando como resultado "Cyclofémina" (un anticonceptivo inyectable de tipo hormonal de administración mensual). (23)

"Cyclofémina" es el resultado de investigaciones realizadas en catorce países entre ellos Australia, Brasil, China, India, Indonesia, Tailandia, Nueva Zelandia, Suiza, Suecia, Inglaterra, Estados Unidos y México. (31)

La creación e investigación de "Cyclofémina" tuvo por objetivos obtener un método anticonceptivo inyectable con elevado perfil de eficacia, seguridad y tolerancia, con efectos

colaterales mínimos, un contenido esteroideal similar al fisiológico que permita un inmediato retorno a la fertilidad al suspender el tratamiento.

En estudios realizados en Indonesia, se obtuvieron datos que detectaban *problemas en el uso y causas de discontinuación del anticonceptivo*.

Los datos partieron de fechas de marzo de 1990 a febrero del 1992 indicando que la Cyclofémina durante el periodo de administración causó desvanecimiento, náuseas, problemas combinados, migraña, vómito, amenorrea, alergias e hipertensión cuando se aumenta la duración de uso.

Los ritmos de uso indicaron que un 80% y 66% continuaron el uso al cabo de 6 a 12 meses respectivamente, razones personales contabilizaron la proporción mas alta de discontinuación de uso, y sólo una ligera proporción discontinuó su uso (26)

En un estudio de 1997 de Bahamondes, se evaluó el *retorno a la fertilidad* en mujeres que utilizaron Cyclofémina como método anticonceptivo para su introducción en Brasil, Chile, Colombia y Perú.

De estos cuatro países se eligieron 101 mujeres para el estudio. Un total de 70 mujeres se incluyeron en el estudio. Los resultados mostraron que la razón de retorno a la fertilidad luego de suspender el uso de Cyclofémina fue de 14% al final del primer mes y de 82.9% al cabo de un año. Más del 50% de las mujeres se embarazaron luego de 6 meses. El 94.4% de los embarazos llegaron a feliz término, mientras que se registraron dos abortos espontáneos del primer trimestre y una "mole" hidatidiforme.

El retorno de la fertilidad no estuvo relacionado con la edad de la mujer al tiempo de suspender el uso de Cyclofémina, su peso o el número de dosis de Cyclofémina

En conclusión, la fertilidad se restableció en un mes luego de dejar de usar Cyclofémina. A las usuarias activas y potenciales se les debería de pedir su consentimiento

respecto al rápido retorno a la fertilidad luego de dejar de usar este método anticonceptivo (5,6).

En otro estudio comparativo sobre *el retorno de la ovulación* seguido por el uso crónico de anticonceptivos inyectables de aplicación mensual, se involucró a 21 mujeres mexicanas quienes descontinuaron el uso de Cyclofémina (acetato de medroxiprogesterona 25mg + cipionato de estradiol 5mg) y Mesigyna (enantato de norestisterona 50mg + valerato de estradiol 5mg) para valorar el tiempo requerido del retorno de la ovulación.

Todos los sujetos fueron expuestos a los anticonceptivos inyectables por 2 años, con un seguimiento por 120 días después de la última inyección.

Se registraron las concentraciones urinarias de glucurónido de estrona y glucurónido de pregnanediol, determinados diariamente, comenzando un mes después de la última inyección.

Los resultados revelaron que los ciclos ovulatorios registrados después de los 120 días en las muestras fueron similares en ambos anticonceptivos, indicando que tienen semejantes efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, finalmente con un retorno de la ovulación muy parecido al fisiológico. (8)

Lo que se tiene más reciente de Cyclofémina es la *variación del peso corporal*, cuando se administra por periodos prolongados. Esta variación fue estudiada en la Universidad Estatal de Campinas, Brasil.

El incremento de peso fue inversamente proporcional al peso al momento de la admisión del estudio, donde un grupo de mujeres con pesos menores de 50 Kg a la admisión experimentaron un incremento del 2.85 en 4 meses, continuando en aumento hasta del 7.7% a los 13 meses del estudio. Y en mujeres que pesaban más de 64 Kg a la admisión, no presentaron algún cambio en el peso en 4 meses y sólo se incrementó 1.7% a

los 13 meses del estudio. Cuando las mujeres se clasificaron en grupos que descontinuaron el uso de Cyclofémina se encontró que las mujeres que pesaban más de 64 Kg fueron el mayor número de mujeres que conformaban el grupo de discontinuación.

Las diferencias significativas sólo se observaron en los grupos de mujeres entre 55-59 Kg y 60-64 Kg.

En conclusión se consideró que con los datos del estudio no era posible mencionar en la consulta médica que con el uso de Cyclofémina podía incrementarse mucho o poco el peso corporal. Sin embargo sí se pudo concluir que existe aumento de peso con el uso de Cyclofémina. (7)

En los anticonceptivos inyectables mensuales que se han desarrollado y que contienen progesterona y estrógenos, se habla de que interrumpen en menor porcentaje los patrones de sangrado vaginal en comparación con las preparaciones ampliamente utilizadas que solo contienen progesterona.

En julio de 1998 se llevaron a cabo estudios de farmacocinética sobre las dosis y las proporciones de las preparaciones que contienen progesterona con los estrógenos respectivos. En la fase III de experimentación clínica las tasas anuales de embarazo fueron menores al 0.4% para Mesigyna y de menos de 0.2% para Cyclofémina.

Más de las dos terceras partes de las mujeres tuvieron *ciclos regulares predecibles* y la *suspensión del tratamiento debido a problemas relacionados con sangrados*, ocurrió en menos de la mitad de lo que se presenta con anticonceptivos que contienen sólo progesterona.

Los estudios con Cyclofémina sobre el retorno a la fertilidad han continuado, mencionando que sigue siendo similar a lo observado con otros métodos hormonales o

métodos intrauterinos, y que los productos presentan un pequeño efecto en los lípidos y la hemostasis. (15)

En 1998 se realizó un estudio sobre la presentación de Cyclofémina por Garza (13,14). Fue llevado a cabo en tres estados de México, un total de 3457 mujeres sanas participaron en el estudio, 640 de áreas rurales nombradas como grupo componente comunitario y 2817 de áreas urbanas y suburbanas identificadas como grupo componente de centro de salud.

En un total de 20,316 meses-mujeres de experiencia con el tratamiento que se acumularon durante un año, Cyclofémina demostró su efectividad de uso con una tasa de embarazo de 0.03% y su seguridad bajo condiciones rutinarias en programas de planificación familiar en México.

La razón más común de que se suspendiera el anticonceptivo fue el cambio de domicilio. Un 15% de la suspensión del método se atribuyó al método anticonceptivo, siendo la tasa de suspensión anual debido a *problemas de sangrado incluyendo amenorrea inferior al 11%*.

Estas observaciones subestiman la importancia de una asesoría apropiada y medidas de seguimiento siempre y cuando exista acceso conveniente a la facilidad de que se inyecte y al abastecimiento del anticonceptivo.

El promedio de continuidad durante un año fue de 26.1%. Las mayores tasas de continuidad fueron en las áreas rurales, y en áreas urbanas y suburbanas el promedio fue de 23.7%.

Los resultados del experimento han demostrado una vez más que la Cyclofémina es un método altamente efectivo con un perfil aceptable de efectos colaterales

Además el estudio proporcionó los elementos para su aprobación por autoridades locales de salud y su inclusión en el Programa de Planificación Familiar de la Secretaría de Salubridad y Asistencia en México. (13,14)

De acuerdo a reportes de noviembre de 1997 y agosto de 1998, Cyclofémina no sólo se encuentra a la venta al público en México, sino también se está discutiendo su uso en una presentación inyectable "Unject desechable" con la alternativa para mujeres que desean utilizar formulaciones inyectables que causen menos interrupciones en el sangrado vaginal con efectos colaterales mínimos (15, 6)

En el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Florida, en el Centro de Servicios de Salud está por concluir un estudio sobre el impacto que tienen los anticonceptivos inyectables hormonales de aplicación mensual sobre la densidad de huesos, peso corporal y el estado de ánimo durante la aplicación prolongada.

Los anticonceptivos inyectables que se incluyeron en el multicentro para el estudio fueron Norplant y Cyclo-provera. (15)

6. MATERIAL.

6.1 Material biológico.

- ✓ 25 ratas hembras jóvenes (Wistar), con alimentación especial para ratas (nutricubos Purina 15gr por día).

6.2 Material general.

- ✓ Jeringas para insulina de 1 ml.
- ✓ Agujas de 21X32 y 23X25.
- ✓ Caja de portaobjetos.
- ✓ Caja de cubreobjetos.
- ✓ Estuche de disección.
- ✓ 2 Matraz aforado de 10 ml.
- ✓ Probeta de 100ml
- ✓ 10 Vidrios de reloj.
- ✓ 10 Frascos transparentes de boca ancha.
- ✓ Forro de cable de teléfono.
- ✓ Mechero.

6.3 Reactivos.

- ✓ Acido pícrico.
- ✓ Aceite de ricino.
- ✓ Solución salina fisiológica.
- ✓ Benzal.
- ✓ Violeta de genciana.

- ✓ Mezcla alcohol-éter (50:50).
- ✓ Aceite de inmersión
- ✓ Formol fuerte.
- ✓ Carbonato de calcio.
- ✓ Resina (bálsamo de Canadá).

6.4 Medicamentos.

- ✓ “Perlutal” (solución inyectable con 150 mg de acetofénido de hidroxiprogesterona y 10mg de enantato de estradiol; Laboratorios Promeco de México, S. A. de C. V.).
- ✓ “Cyclofémina” (solución inyectable con 25 mg de acetato de medroxiprogesterona y 5mg de cipionato de estradiol, Laboratorios Carnot).

6.5 Equipos.

- ✓ Microscopio óptico binocular (Rossbach-Kyowa).
- ✓ Balanza analítica.
- ✓ Balanza granataria.
- ✓ Histokinette y Microtomo (American Optical Corporation, tipo Espenser).

7. METODOLOGIA.

7.1 Distribución y posología.

Veinticinco (25) ratas Wistar con un peso promedio de 300g que se distribuyeron en forma aleatoria y se repartieron en dos lotes de 10 ratas cada uno (lotes "A" y "B"), y un tercer lote con 5 ratas (lote control).

7.2 Administración.

A las ratas de los lotes "A" y "B" se les administró vía intramuscular los anticonceptivos Perluta y Cyclofémina respectivamente, en dosis terapéuticas, cada ocho días durante 12 semanas.

7.3 Toma de muestra para realizar los frotis vaginales.

Se realizaron frotis vaginales diariamente tanto a las ratas control como a las de los lotes A y B (en estos dos últimos antes y durante la administración de los anticonceptivos), para reconocer y diferenciar las células que se observan en cada fase de su ciclo estral y, posteriormente, poder determinar qué estadio se da con la aplicación de los anticonceptivos y saber cualitativamente cómo es el nivel hormonal que se presentó. Esto es, analizar cuál es el efecto de los esteroides sobre el ciclo estral de la rata a través de las células que se observaron al microscopio con los frotis vaginales realizados. (Ver anexo para procedimiento).

7.4 Sacrificio.

Durante el sacrificio de los lotes A, B y control se observaron macroscópicamente las alteraciones de los siguientes órganos: útero, ovarios, hígado y glándulas suprarrenales.

Luego de la examinación macroscópica, se determinó para cada uno de ellos su peso y tamaño (en volumen), para estudiar las variaciones por lote mediante métodos estadísticos.

Posteriormente se realizó el estudio histoquímico de ovarios, útero y glándulas suprarrenales para evaluar el daño a nivel microscópico de éstos órganos.

8. RESULTADOS.

8.1 Comportamiento de las ratas durante la administración de los anticonceptivos.

El comportamiento de las ratas del Lote con Perlutal durante las primeras dosis era agresivo y conforme aumentaron el número de administraciones, su temperamento se fue tornando a pasivo. En cambio con las ratas del Lote con Cyclofémína sucedió todo lo contrario, al principio eran tranquilas y en las últimas aplicaciones del anticonceptivo su comportamiento era más agresivo

8.2 Peso corporal.

Todas y cada una de las ratas de los tres lotes fueron pesadas diariamente durante todo el estudio. Las ratas control mantuvieron su peso promedio constante, que fue de 314.5 g.

Pero las ratas del Lote con Perlutal bajaron dramáticamente de peso, con un peso promedio inicial de 317.7 g, y al final del tratamiento el peso promedio fue de 275.9 g.

Por su parte, las ratas tratadas con Cyclofémína aumentaron ligeramente de peso, su peso promedio al final del tratamiento fue de 326.2 g, cuando al inicio del tratamiento el peso promedio era de 311.4 g.

<i>Lote</i>	<i>Peso promedio inicial</i>	<i>Peso promedio final</i>
Control	312.7 g	314.5 g
Perlutal	317.7 g	275.9 g
Cyclofémína	311.4 g	326.2 g

8.3 Frotis vaginales.

En el lote Control y los lotes de “*Perlulal* y *Cyclofémína*” se observaron y diferenciaron las cuatro fase del ciclo estral de la rata, como lo muestran la *figura 6.1* y la *gráfica 2*.

Aunque en los frotis del Lote Control aparecieron con mayor frecuencia las fases de diestro y proestro, la fase de metaestro se presentó con menor frecuencia.

En el Lote con *Perlulal*, con las primeras dos administraciones de este anticonceptivo (durante los primeros 14 días de tratamiento), se observaron ciclos estrales irregulares, y en las siguientes nueve administraciones prevaleció la fase de estro. Véanse la *figura 6.1* y la *gráfica 2*.

En el Lote con *Cyclofémína*, no fue sino hasta la tercera administración anticonceptiva (los primeros 21 días de tratamiento) cuando apareció la fase de estro, la que permaneció sin transición (18). Véase la *gráfica 2*.

8.4 Resultados de las observaciones macroscópicas.

Tabla 1.- Disección de órganos para la observación macroscópica de cada lote.

<i>Lote</i>	<i>Glándulas mamarias</i>	<i>Hígado</i>	<i>Riñón</i>	<i>Glándulas suprarrenales</i>	<i>Útero</i>	<i>Ovarios</i>
<i>Control</i>	coloración rosada sin cambio aparente	coloración entre rojo y rosado, aspecto liso	coloración rosada, aspecto liso, presencia de grasa	sin cambio aparente	coloración rosada, rodeados de grasa	coloración roja rosada
<i>Perlutal (fig. 8)</i>	coloración rosada, se palpan duras	coloración rojo oscuro intenso, aspecto granuloso	coloración rosada, aspecto liso, abundante grasa	sin cambio aparente	coloración rosa muy pálido e irrigados, acumulación de líquido en oviductos y cérvix, abundante grasa	coloración roja intensa, de tamaño muy pequeño en comparación con el lote control
<i>Cyclofemina (fig. 9)</i>	coloración rosada, se palpan duras	coloración entre roja y rosada	coloración rosada, aspecto liso, abundante grasa	mostraron un tamaño mayor en comparación con el lote Control y de Perlutal.	coloración rosa muy pálido, oviductos largos y delgados e irrigados, abundante grasa	coloración rosa muy pálido, de tamaño más grande que el lote de Perlutal y lote Control

GRAFICA 2.- MEDICAMENTOS CON DOCE DOSIS

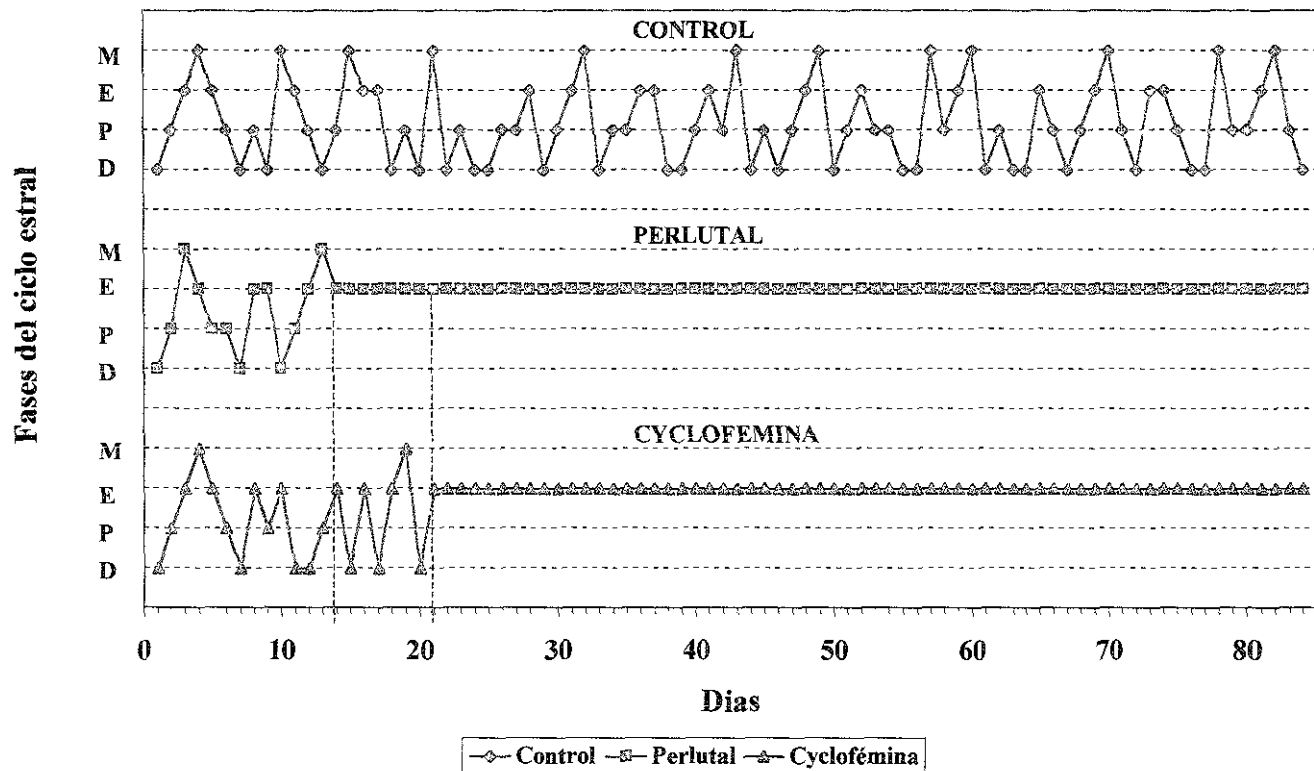
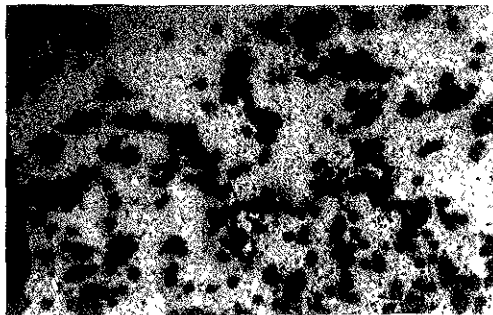
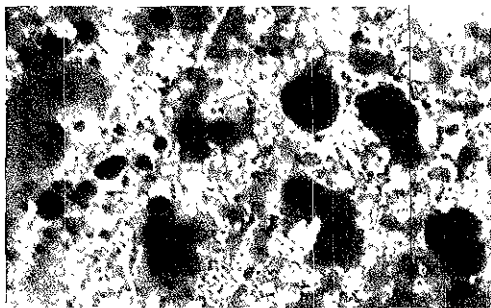


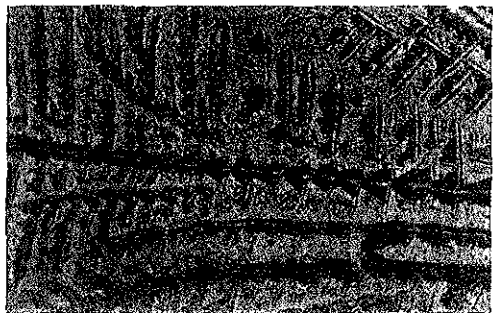
Fig. 6.1.- Muestra las cuatro fases del ciclo estral de las ratas que se observaron en el experimento.



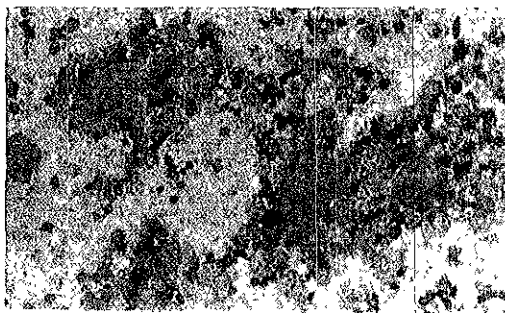
(A) Diestro



(B) Proestro



(C) Estro



(D) Metaestro



Fig. 6.2 (A) muestra la fase de estró que se observó en algunos frotis de ratas que recibieron tratamiento anticonceptivo.

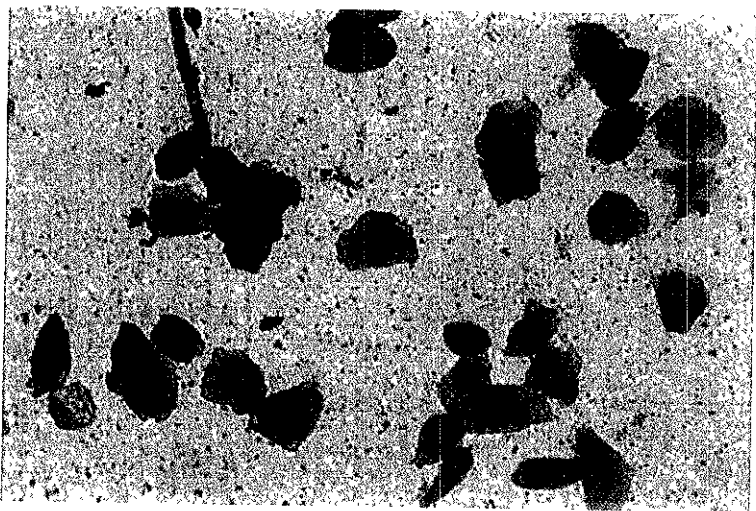
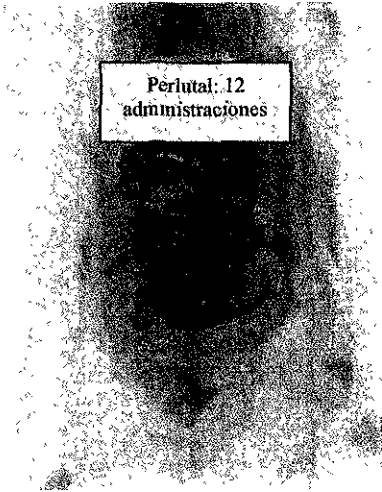
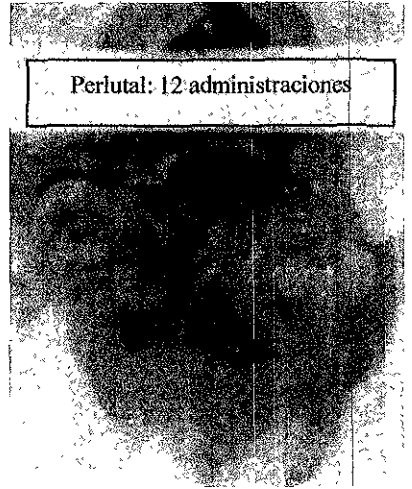


Fig. 6.2 (B) muestra la fase de estró que se observó con mayor frecuencia en los frotis de las ratas que recibieron tratamiento anticonceptivo.

Perlulal.

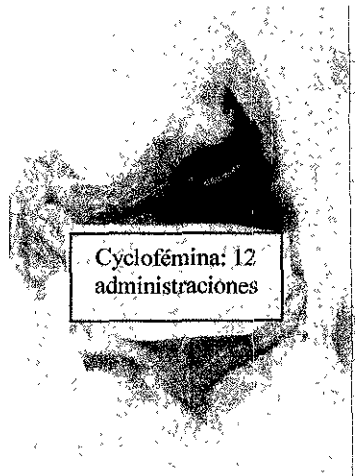
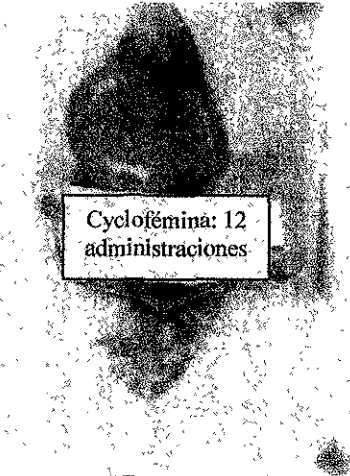


Caso A



Caso B

Cyclofémima.



8.5 Resultados de las observaciones microscópicas.

En los tres lotes estudiados se observó congestión, en el caso del lote Control es leve, sin cambios patológicos, mientras que en los lotes Perlutal y Cyclofémima la congestión aumenta provocando daño a los tejidos, como el tejido conectivo con degeneración de éste. Véase la **tabla 2**

En el lote de Perlutal, se observó daño sobre útero y ovarios presentando congestión de moderada a severa, infiltración de polimorfonucleares, hemorragia de leve hasta moderada, formación de quistes y, sobre glándulas suprarrenales, formación de vacuolas y congestión leve.

En el lote de Cyclofémima el daño en útero consistió en congestión leve a moderada y en algunos casos generalizada con infiltración de mono y polimorfonucleares, hasta células plasmáticas. Los daños sobre ovarios sólo consistieron de una congestión leve a moderada multifocal, y en glándulas suprarrenales hubo formación de vacuolas y congestión leve.

Tabla 2. Características de los cortes histológicos transversales de ovarios, úteros y glándulas suprarrenales

<i>muestra</i>	<i>sección</i>	<i>resultados</i>
Po 1 a 18	Ovarios Tuba uterina	-Congestión moderada-severa multifocal infiltración de células -Formación de quistes -Infiltración de células PMN
Pg 1 a 18	Cortes transversales	-Congestión leve y algunas vacuolas
CTu 1 a 5	Útero Cérvix Cuello	-Infiltración de células plasmáticas leve generalizada (en las tres secciones).
CTo 1 a 10	Ovario Tuba uterina	-Congestión leve generalizada (en las dos secciones)
CTg 1 a 9	Cortes transversales	-Congestión leve

Notas:

Perluta ovarios = (Po)

Perluta útero = (Pu)

Perluta glándulas suprarrenales = (Pg)

Cyclofémica ovarios = (Co)

Cyclofémica útero = (Cu)

Cyclofémica glándulas suprarrenales = (Cg)

Control ovario = (CTo)

Control úteros = (CTu)

Control glándulas suprarrenales = (CTg)

El subíndice indica el número de muestra

Tabla 2. Características de los cortes histológicos transversales de ovarios, úteros y glándulas suprarrenales (continuación).

<i>muestra</i>	<i>sección</i>	<i>resultados</i>
Pu 1 a 9	Cuerno	<ul style="list-style-type: none"> -Inflado -Extensión del órgano multifocal. -Congestión de moderada a severa. -Congestión leve multifocal, inflado. -Infiltración de células PMN generalizada -Congestión moderada multifocal, extensión de la luz. -Infiltrado de células PMN leve a moderada -Extensión de la luz y de vellosidades, congestión generalizada
Pu 1 a 9	Útero	<ul style="list-style-type: none"> -Infiltración eosinofílica moderada -Infiltración de células de leve a moderada generalizada -Infiltración de células PMN generalizada -Infiltrado de mononucleares, eosinófilos, de moderado a severo generalizado -Infiltrado de PMN moderado. -Infiltración de células PMN generalizada -Infiltrado de células mononucleares moderado
Pu 1 a 9	Cérvix	<ul style="list-style-type: none"> -Células plasmáticas e infiltración eosinofílica moderada a severa generalizada -Infiltración eosinofílica moderada generalizada, congestión leve. -Congestión de moderada a severa, infiltración generalizada. -Infiltrado de células plasmáticas leve, PMN leve generalizado. -Congestión severa generalizada -Infiltración de células PMN generalizada, congestión generalizada -Infiltración de células mononucleares y plasmáticas.
Pu 1 a 9	Cuello	<ul style="list-style-type: none"> -Extensión de vellosidades, extensión de la luz -Extensión de la luz, congestión, hemorragia moderada focal -Congestión multifocal, hemorragia severa. -Hemorragia generalizada moderada -Infiltrado de células. -Congestión de moderada a severa -Hemorragia moderada multifocal -Congestión de moderada a severa, hemorragia leve a moderada

Tabla 2. Características de los cortes histológicos transversales de ovarios, úteros y glándulas suprarrenales (continuación).

<i>muestra</i>	<i>sección</i>	<i>resultados</i>
Co 1 a 20	Ovarios Tuba uterina	-Congestión leve a moderada multifocal
Cg 1 a 19	Cortes transversales	-Congestión leve y algunas vaculas
Cu 1 a 10	Cuerno	-Infiltración mononuclear leve. -Congestión leve generalizada, infiltración de células plasmáticas. -Infiltración leve focal mononuclear -Congestión, infiltración de PMN y células plasmáticas -Congestión leve multifocal -Infiltración de células PMN leve. -Congestión generalizada, infiltración de células plasmáticas. -Infiltración mononuclear -Congestión, infiltración de PMN, y células plasmáticas -Congestión multifocal, infiltración de PMN leve
Cu 1 a 10	Útero	-Congestión leve a moderada -Congestión leve.
Cu 1 a 10	Cérvix	-Congestión leve a moderada -Congestión leve
Cu 1 a 10	Cuello	-Congestión leve a moderada -Congestión leve.

8.6 Tablas de resultados de las variaciones de pesos y tamaños de ovarios, úteros y glándulas suprarrenales.

<i>No. Ovarios</i>	<i>Control</i>	<i>Perlutal</i>	<i>Cyclofémina</i>
1	0.066	0.0931	0.045
2	0.0741	0.1146	0.0948
3	0.0561	0.1058	0.0687
4	0.0571	0.0886	0.0777
5	0.0808	0.0795	0.0909
6	0.0867	0.0731	0.099
7	0.0764	0.0859	0.0834
8	0.0908	0.0688	0.0995
9	0.0792	0.0686	0.0948
10	0.1043	0.0623	0.0975
11	-	0.0609	0.0987
12	-	0.0659	0.033
13	-	0.0595	0.0605
14	-	0.0631	0.0598
15	-	0.0523	0.0496
16	-	0.0462	0.0589
17	-	0.0334	0.059
18	-	0.0364	0.0596
19	-	-	0.0635
20	-	-	0.0963
N	10	18	20
Promedio	0.07715	0.06989	0.07451
Desv. Std	0.01495	0.021924	0.02113
Variancia	0.000224	0.000481	0.000446

Tabla 3 Pesos de Ovarios expresados en gramos(g)

<i>No. Úteros</i>	<i>Control</i>	<i>Perlutal</i>	<i>Cyclofémina</i>
1	1.4	7.95	0.9
2	1.4	8	0.6
3	1.7	4.9	0.8
4	1.1	4.6	1
5	1.3	1.6	0.8
6	-	1.4	1.1
7	-	1.2	1.2
8	-	1.2	1
9	-	1.3	1.1
10	-	-	0.9
N	5	9	10
Promedio	1.38	3.5722	0.94
Desv. Std.	0.2168	2.8856	0.17764
Variancia	0.047	8.327	0.03156

Tabla 4. Pesos de úteros expresados en gramos (g)

<i>Suprarrenal</i>	<i>Control</i>	<i>Perlutal</i>	<i>Cyclofémina</i>
1	0.1042	0.0716	0.0447
2	0.0862	0.0722	0.0474
3	0.0617	0.0781	0.0374
4	0.0676	0.0663	0.0622
5	0.0433	0.0665	0.0612
6	0.0658	0.0694	0.0543
7	0.0487	0.0598	0.0692
8	0.022	0.0562	0.0758
9	0.0547	0.0535	0.0906
10	-	0.0442	0.0896
11	-	0.0439	0.0496
12	-	0.0411	0.0529
13	-	0.053	0.0539
14	-	0.0396	0.0742
15	-	0.0362	0.0349
16	-	0.0345	0.0809
17	-	0.0397	0.0373
18	-	0.0338	0.0487
19	-	-	0.0387
N	9	18	19
Promedio	0.06158	0.0533	0.05808
Desv. Std.	0.02395	0.0147	0.01761
Variancia	0.000574	0.000216	0.00031

Tabla 5. Pesos de las Glándulas Suprarrenales expresados en gramos (g)

<i>No. Ovarios</i>	<i>Control</i>	<i>Perlutal</i>	<i>Cyclofémina</i>
1	0.05	0.07	0.06
2	0.04	0.04	0.08
3	0.05	0.04	0.06
4	0.045	0.05	0.05
5	0.04	0.04	0.04
6	0.035	0.03	0.06
7	0.03	0.08	0.03
8	0.05	0.055	0.06
9	0.035	0.04	0.04
10	0.04	0.02	0.04
11	-	0.035	0.02
12	-	0.04	0.04
13	-	0.055	0.02
14	-	0.04	0.04
15	-	0.03	0.05
16	-	0.02	0.04
17	-	0.04	0.04
18	-	0.02	0.05
19	-	-	0.04
20	-	-	0.05
N	10	18	20
Promedio	0.0415	0.0414	0.0455
Desv. Std	0.007091	0.01616	0.01432
Variancia	5.028E-05	0.000261	0.000205

Tabla 6. Tamaño de los ovarios extraídos expresado en (ml)

<i>Suprarrenal</i>	<i>Control</i>	<i>Perlutal</i>	<i>Cyclofémina</i>
1	0.03	0.05	0.03
2	0.02	0.05	0.04
3	0.04	0.04	0.04
4	0.04	0.05	0.05
5	0.03	0.05	0.05
6	0.04	0.06	0.05
7	0.04	0.04	0.06
8	0.025	0.04	0.06
9	0.05	0.05	0.06
10	-	0.06	0.06
11	-	0.05	0.05
12	-	0.04	0.04
13	-	0.05	0.05
14	-	0.06	0.04
15	-	0.02	0.035
16	-	0.05	0.05
17	-	0.04	0.04
18	-	0.04	0.05
19	-	-	0.04
20	-	-	0.04
N	9	18	20
Promedio	0.035	0.0467	0.0468
Desv Std	0.00935	0.0097	0.00893
Variancia	8.75E-05	9.412E-05	7.97E-05

Tabla 7. Tamaño de las glándulas suprarrenales extraídas expresado en (ml)

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL SIMÓN BOLÍVAR

9. DISCUSION.

9.1 Cambios de conducta.

El cambio en el comportamiento (temperamento) de las ratas fue notorio aún considerando que se trata de animales sensibles y nerviosos.

En el grupo al que se les administró Perlutal, los animales de experimentación al inicio eran agresivos en su comportamiento y al final del tratamiento se tranquilizaron, lo contrario sucedió con aquéllos a los que se les administró Cyclofémína.

Estos cambios en el comportamiento los podemos atribuir a los estrógenos que pueden provocar estrés y a la progesterona que produce depresión, según lo reportado en la literatura por autores como Litter, Bevan, Spencer entre otros.

9.2 El peso corporal.

En el caso de Perlutal se produce una disminución del peso corporal de la rata, y aunque no lo reportan los autores, la disminución del peso corporal se puede deber a la presencia de Reacciones Adversas tales como anemia y depresión emocional que pudieron contribuir con dicha disminución de peso. (25,19,27)

El aumento de peso en las ratas, producido por Cyclofémína, en este trabajo es considerado como una Reacción Adversa, reportada también por diferentes autores. (7)

9.3 Observaciones macroscópicas.

El aumento del tamaño de las glándulas suprarrenales consideramos que se debió a la actividad hormonal por la administración prolongada de estas formulaciones anticonceptivas, se sabe (por autores como Austin, Litter) que las glándulas suprarrenales secretan agentes esteroideos como son los estrógenos y que estos son utilizados como una fuente de reserva cuando el organismo requiere de ellos.

Al estudiar las variaciones de los tamaños de las glándulas suprarrenales correspondientes a los lotes Control versus Perlutal y Control versus Cyclofémína, se encontró que sí existe diferencia significativa entre los pesos de cada lote.

Hay que mencionar que la grasa que se presentó alrededor de útero, ovarios, y glándulas suprarrenales podría ser por efectos propios de los anticonceptivos, a causa de la alimentación, o por el metabolismo normal de la rata, pues en el Lote de ratas control también se observan órganos cubiertos de grasa, aunque ésta fue en menor cantidad. (25,27)

En el caso con Perlutal, las Reacciones Adversas que se presentaron provocaron hidropesías en úteros y vascularización en ovarios, con atrofia en ambos órganos probablemente por el uso prolongado de los anticonceptivos (18,27)

Al estudiar las variaciones de los pesos de úteros entre los lotes Control y Perlutal se encontró que sí hay diferencia significativa entre ambos lotes, quiere decir que Perlutal produce aumento de peso en éstos, debido a la retención de líquido

Dicha acumulación pudo deberse a la acción que ejercen los estrógenos sobre este tipo de órganos. (25,27)

Con Cyclofémína, en todas las ratas de experimentación, los oviductos se alargaron y adelgazarón, se observaron vascularizados, rodeados de abundante grasa, y los ovarios presentaron una coloración anormal (hablamos de una palidez total).

Esto significa que el anticonceptivo es capaz de atrofiar a los úteros y ovarios de las ratas, estas observaciones no las reporta la literatura.

Sin embargo en estudios anteriores (tesis) realizados en la Sección de Farmacología de la FES-Cuautitlán se determinaron con Perlutal efectos adversos, que en ese entonces la FDA no reconocía y solo se advertía que se continuara con los estudios (17), posteriormente se reportó (18) que el Perlutal a las dosis recomendadas eran el causante de Reacciones Adversas tales como: hipertrofia media a masiva con hiperemia, hidropesía uterina larga, vasodilatación endometrial, por lo que se disminuyó la dosis de éste señalando que de esta manera, el fármaco ya no produciría dichas Reacciones Adversas

Con lo anterior queremos justificar en el caso de Cyclofémína que puede suceder lo mismo que pasó con Perlutal

9.4 Los frotis vaginales.

Durante la fase de diestro los niveles de progesterona aumentaron, y disminuyeron los de la Hormona Luteinizante (LH) y estradiol. (4)

En la fase de proestro aumentaron los niveles de estradiol seguido por niveles máximos de la Hormona Luteinizante (LH), y al final de esta fase aumentó la concentración de progesterona. (4)

En la fase de estro disminuyeron los niveles de la Hormona Luteinizante (LH), estradiol y progesterona, aumentando ligeramente ésta última a la mitad de la fase de estro.

(4)

Con esta determinación cualitativa el nivel hormonal presentado por cada anticonceptivo, a través de los frotis vaginales nos indicó que el efecto esteroidal sobre el ciclo estral de la rata, se vió alterado pues la fase de estro se mantuvo por más tiempo. En el caso de Perlutal la fase de estro aparece desde la segunda administración y, con Cyclofémina, a partir de la tercera, indicando que sí existe una alteración de dicho ciclo estral, con ciclos irregulares al comienzo del tratamiento en ambos anticonceptivos por lo que es eminente, otra de las posibles Reacciones Adversas que se observan con el uso de este tipo de formulaciones de acuerdo a autores como Norio Kurihara en 1971.

9.5 Observaciones microscópicas.

En el examen microscópico de los lotes de Perlutal y Cyclofémina la hiperemia aumentó. En algunos casos se presentó congestión moderada, en otros una congestión severa sobre todo en úteros y ovarios, lo que provocó degeneración de tejidos como el tejido conectivo, de acuerdo a lo que reportan los autores. (12,21) La degeneración de los tejidos habla de alteraciones morfológicas o alteraciones de elementos anatómicos probablemente con pérdida de las características esenciales y funcionales de úteros y ovarios (órganos atrofiados probablemente por el uso prolongado de los anticonceptivos Perlutal y Cyclofémina).

Con respecto a la infiltración de células mononucleares y polimorfonucleares que se observó en úteros, ovarios y glándulas suprarrenales, autores como Lych, Kretschmer,

Kuby señalan la manera en que los tejidos tratan de regenerarse a través de mecanismos inmunológicos ante una agresión externa, en este caso, la que estaban recibiendo por la aplicación prolongada de los anticonceptivos Perlutal y Cyclofémina.

La formación de quistes y vacuolas en glándulas suprarrenales mencionan autores como Cormack y Lych, son producidos en una forma de retener grasa, formando sacos cerrados provistos de membranas que contienen al cuerpo extraño o conteniendo a sustancias líquidas o semilíquidas en algunos casos de exudados patológicos.

Todas estas alteraciones a nivel microscópico concuerdan con las observaciones macroscópicas, alteraciones que se debieron a la actividad hormonal que tienen este tipo de formulaciones anticonceptivas; sobre todo la acción que ejercen los estrógenos en úteros, ovarios y glándulas suprarrenales, dando como resultado Reacciones Adversas como acumulación de líquido (hidropesía) y grasa, hiperemia, y órganos atrofiados. (25,27)

10. CONCLUSIONES.

- ✓ Ambos anticonceptivos inyectables (Perlutal y Cyclofémina) presentaron Reacciones Adversas a nivel macroscópico y microscópico de los órganos estudiados (útero, ovarios y glándulas suprarrenales).
- ✓ El daño en útero y ovarios es debido a un proceso de tipo inflamatorio de acuerdo a lo observado microscópicamente
- ✓ Los cambios observados en los frotis vaginales después de la aplicación de cada anticonceptivo, indicaron que el efecto esteroidal sobre el ciclo estral de las ratas se mantuvo por más tiempo en la fase de estro, por lo tanto sí existe alteración sobre el ciclo estral de la rata con el uso de este tipo de formulaciones.
- ✓ A dosis prolongadas el daño mostrado es más intenso. En nuestro estudio Perlutal fue el que causó más daño que Cyclofémina.
- ✓ Los resultados obtenidos fueron los mismos a lo reportado en las investigaciones realizadas por varios autores ^(2,13,17,18,29,31); *Perlutal y Cyclofémina presentan Reacciones Adversas tales como hipertrofia, hiperemia, vasodilatación endometrial, ciclos estrales irregulares y hasta aumento de peso corporal*

El trabajo queda abierto para continuar con el estudio de las Reacciones Adversas de los anticonceptivos inyectables, por ejemplo, para evaluar los sangrados que ocurren con el uso de Cyclofémína (causa de discontinuación del anticonceptivo) (26), un seguimiento más profundo sobre variaciones de peso corporal, o retorno de la fertilidad. Sobre todo, este trabajo se puede tomar en consideración y ser una contribución a estudios en mujeres que usan esta clase de método anticonceptivo.

11. ANEXOS.

11.1 Toma de muestra para realizar los frotis vaginales.

Se sujeta al animal por la cavidad vaginal (que se localiza entre la cavidad rectal y la urinaria), se introduce una pequeña porción de un catéter vaginal o punta de una aguja de jeringa de 1ml cubierta por un forro de cable de teléfono. Se introduce en la cavidad 0.1ml de solución salina, cuidadosamente se aspira la solución y se deposita en el portaobjetos con fijación a calor seco. Una vez seco el portaobjetos se realiza la tinción (ver sección 11. frotis vaginal), y se observa al microscopio a 10X y 100X.

11.2 Tinción de frotis vaginal.

- En un portaobjetos seco y limpio, se coloca la muestra vaginal en el centro de éste y se hace secar a calor seco.
- Una vez seco, se colocan 2 gotas de una mezcla 50:50 de alcohol-éter (secar al aire)
- Posteriormente se agregan 3 gotas de colorante Giemsa o violeta de genciana, se deja actuar 10min, y se decanta el exceso de colorante.
- Lavar al chorro de agua cuidando de no desprender las células del portaobjetos.
- Finalmente, se deja secar al aire y se observa al microscopio (con el ocular 10x enfocar y pasar a 45x, 100x). *(2)*

11.3 Método histoquímico para cortes histológicos.

La preparación de los tejidos para su estudio microscópico se logró sometiendo a la totalidad o a una parte seleccionada del tejido por examinar, a una serie de procesos:

Fijación, deshidratación, aclaramiento, inclusión, corte y tinción

Para conservar el estado natural de las células de los tejidos es indispensable detener los procesos de descomposición. Para este propósito se colocó el tejido en un volumen adecuado de una solución fijadora en frascos de vidrio de boca ancha con tapa hermética, después de la examinación macroscópica, para que pudiera resistir el tratamiento sucesivo con varios reactivos sin pérdida, distorsión importante o descomposición. (21)

Fijación.

- La cantidad de fijador debe ser 10 a 20 veces el volumen de la muestra (colocar el fijador en los frascos de vidrio transparente antes de agregar los especímenes)
- Realizar una marca bien fija con los detalles del espécimen.
- Tomar fragmentos gruesos con el mínimo de manejo de 1 a 2 cm.
- Preparar una mezcla 1:10 de 10ml de formol fuerte con 90ml de agua o solución salina (mezcla que actúa como fijador).
- Agregar 1gr de carbonato de calcio para amortiguar (agitar y guardar los recipientes bien tapados).

Deshidratación y aclaramiento

Manejo automático: Se trata de un aparato giratorio que lleva en el extremo un brazo horizontal con una canastilla. Un sistema de relojería eléctrica hace girar una tarjeta circular con muescas que hecha andar un motor que eleva el huso central, el cual por efecto de un tornillo gira automáticamente al subir, de modo que el brazo provisto de la canastilla

se sitúa arriba del siguiente recipiente de solución, luego el huso desciende automáticamente y la canasta baja en la solución.

Autotechnicon ultra consiste en un modelo de vacío con control termostático que combina la agitación vertical recíproca de 10 veces por minuto y control de temperatura de 45°C de todos los líquidos.

Los tejidos son sumergidos en alcohol etílico de distintas concentraciones, siguiendo un esquema rápido de 16 horas:

Los tejidos contienen gran cantidad de agua que debe ser eliminada y reemplazada por parafina. La deshidratación se logra mejor utilizando alcoholes de distintas concentraciones, que son agregados de menor a mayor concentración en el equipo giratorio.

El aclaramiento de los tejidos se desplaza con un líquido que disuelve a la parafina con la cual el tejido va a ser impregnado, estos solventes son tolueno o cloroformo

Esquema de 16 horas:

- Formol 10% 4 hrs.
- Alcohol etílico 70% 1 hr.
- Alcohol etílico 80% 1 hr.
- Alcohol etílico 95% 1 hr.
- Alcohol etílico 100% 1 hr.
- Tolueno o cloroformo 3 hrs
- Parafina praplast 3 hrs

Inclusión.

Este proceso comprende la impregnación de los tejidos con un medio que llene todas las cavidades naturales, espacios e intersticios tisulares.

El método de la parafina es el más simple para hacer cortes delgados

Corte de tejidos. (21)

- Se requiere de un microtomo, se utilizó un microtomo de deslizamiento (de carro) con base móvil y cuchilla fija, con cortes entre 2 a 3 micras.
- Los cortes se disponen en un portaobjetos
- Se tiñen con hematoxilina y eosina
- Tren de coloración: sumergir el portaobjetos en:
 - 1) Xileno (de 2 a 3 min.) se saca y sumerge en.
 - 2) Xileno (de 2 a 3 min).
 - 3) Alcohol etílico absoluto (2 min).
 - 4) Alcohol etílico 95° (de 1 a 2 min).
 - 5) Lavar en agua corriente el portaobjetos (1min) y brevemente con agua destilada
 - 6) Teñir con hematoxilina (4 a 8 min).
 - 7) Se aclara después de un paso rápido con agua sumergiendo de 3 a 4 veces la preparación (de 3 a 10 segundos cada vez) en alcohol ácido al 1%; es decir 1 ml de HCl concentrado con 99ml de alcohol etílico al 80%.
 - 8) Se enjuaga con agua.
 - 9) Teñir con eosina acuosa (2 min) y enjuagar brevemente con agua.
 - 10) Se deshidrata por paso sucesivo en tres o cuatro baños de alcohol etílico absoluto, con agitación constante (de 10 a 20 minutos cada vez).
 - 11) Se deja secar y enseguida se coloca un cubreobjetos encima del portaobjetos
 - 12) Se sella con bálsamo de Canadá (montaje permanente).

11.4 Posología (cálculos necesarios para la administración de los lotes A y B).

Al lote A se le administró el anticonceptivo inyectable "Perfutan"(cuya dosis terapéutica es de 160 mg/ml/70 Kg de peso corporal en humano), se evitó que la cantidad

que se administrara a las ratas no fuera mayor de los 0.5ml. Además, el anticonceptivo se preparó con aceite de ricino ya que por sus propiedades físicas y químicas este anticonceptivo no es soluble en agua

La preparación del anticonceptivo inyectable, para la administración de las dosis terapéuticas en ratas, se realizó de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 160 \text{ mg de principio activo} &= 70 \text{ kg de peso corporal en humano} \\
 X &= 0.3 \text{ kg de peso corporal en rata} \\
 \therefore X &= 0.6857 \text{ mg del anticonceptivo hormonal}
 \end{aligned}$$

Un ml de los 160 mg/ml, se afora a 10ml con aceite de ricino, con lo que se tiene 16 mg/ml.

Nuevamente se toma 1ml y se afora a 10ml con aceite de ricino, teniéndose una segunda dilución equivalente a 1.6mg/ml del anticonceptivo hormonal (Perluta)

$$\begin{aligned}
 1.6 \text{ mg del anticonceptivo Perluta} &= 1 \text{ ml} \\
 0.6857 \text{ mg del anticonceptivo hormonal} &= X
 \end{aligned}$$

$\therefore X = 0.4286 \text{ ml}$ de la segunda dilución, que es el volumen que se tomó para administrar a las ratas del lote A (anticonceptivo hormonal Perluta)

Y al lote B se le administró el anticonceptivo inyectable "Cyclofémina" en doce dosis terapéuticas de 30 mg/0.5 ml/70 kg de peso corporal en humano.

También se evitó que la cantidad que se administrara a las ratas no fuera mayor de los 0.5ml. Se preparó con agua destilada, éste anticonceptivo sí es soluble en agua.

$$\begin{aligned}
 30 \text{ mg de principio activo} &= 70 \text{ kg de peso corporal en humano} \\
 X &= 0.3 \text{ kg de peso corporal en rata} \\
 \therefore X &= 0.1286 \text{ mg del anticonceptivo hormonal}
 \end{aligned}$$

De la ampollita de 0.5ml, los 30mg/0.5 ml de principio activo se aforan a 10ml con agua destilada, teniéndose 3mg/ml. Ahora se toma 1ml y se afora a 10ml con agua, obteniendo una segunda dilución equivalente a 0.3mg/ml del anticonceptivo hormonal Cyclofémina.

$$0.3 \text{ mg del anticonceptivo Cyclofémina} = 1\text{ml}$$

$$0.1286 \text{ mg del anticonceptivo hormonal} = X$$

∴ $X = 0.4286 \text{ ml}$ de la segunda dilución, volumen que se tomó para administrar a las ratas del lote B (anticonceptivo hormonal Cyclofémina)

11.5 Determinaciones estadísticas.

La **Tabla 3** muestra los **Pesos promedio de ovarios** expresados en gramos, las desviaciones estándar de los lotes Control, Perlutal y Cyclofémina son:

	<i>Lote Control.</i>	<i>Lote Perlutal</i>	<i>Lote Cyclofémina</i>
promedio	0.07715 g	0.0699 g	0.07451 g
desv. std	0.01495	0.02192	0.02113
n	10	18	20

Con el propósito de saber si existe diferencia significativa entre los lotes de Perlutal y Cyclofémina con el Lote Control, respecto a las medias de los pesos de los ovarios, se realizó una prueba de hipótesis, asumiendo que se trataba de muestras aleatorias independientes cuyas poblaciones presentan una distribución normal, desconociendo las variancias que se suponen distintas entre sí.

Para ello se utilizó como estadística de prueba la Distribución Modificada de Student (t') con un $\alpha = 0.05$.

$$t' = \frac{(x_1 - x_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

$$gl'' = \frac{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}{\left(\frac{s_1^2}{n_1}\right)^2 + \left(\frac{s_2^2}{n_2}\right)^2}$$

Las Hipótesis fueron:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_A: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Para el caso de los Lotes **Control** y **Perlutal** se concluyó que para 27 g.l. (grados de libertad) se tiene una $t' = \pm 2.0518$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = 1.0367$, aceptándose la Hipótesis H_0 . Por lo tanto **no existe diferencia significativa entre los pesos de ovarios Control con los de Perlutal.**

Para el caso de los Lotes **Control** y **Cyclofémina** se concluyó que para 27 g.l. se tiene una $t' = \pm 2.0518$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = 0.3950$, aceptándose la Hipótesis H_0 . Por lo tanto **no existe diferencia significativa entre los pesos de ovarios Control con los de Cyclofémina.**

La **Tabla 4** muestra los **Pesos promedio de úteros** expresados en gramos, las desviaciones estándar de los lotes Control, Perlutal y Cyclofémina son:

	<i>Lote Control.</i>	<i>Lote Perlutal</i>	<i>Lote Cyclofémina</i>
promedio	1.38 g	3.5722 g	0.94 g
desv. std	0.2168	2.8856	0.17764
n	5	9	10

Con el propósito de saber si existe diferencia significativa entre los lotes de Perlutal y Cyclofémina con el Lote Control, respecto a las medias de los pesos de los úteros, se realizó una *prueba de hipótesis*, asumiendo que se trataba de muestras aleatorias independientes cuyas poblaciones presentan una distribución normal, desconociendo las variancias que se suponen distintas entre sí.

Para ello se utilizó como estadística de prueba la Distribución Modificada de Student (t') con un $\alpha = 0.05$.

Las Hipótesis fueron:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_A: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Para el caso de los Lotes **Control y Perlutal** se concluyó que para 9.18 g.l., se tiene una $t' = \pm 2.2622$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = -2.2676$, no aceptándose la Hipótesis H_0 . Por lo tanto **sí existe diferencia significativa entre los pesos de úteros Control con los de Perlutal.**

Para el caso de los Lotes **Control y Cyclofémina** se concluyó que para 8.4446 g.l., se tiene una $t' = \pm 2.3060$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = 3.9268$, no

aceptándose la Hipótesis Ho. Por lo tanto **sí existe diferencia significativa entre los pesos de úteros Control con los de Cyclofémina.**

La **Tabla 5** muestra Los Pesos promedio de las glándulas suprarrenales expresado en gramos, las desviaciones estándar de los lotes Control, Perlutal y Cyclofémina son:

	<i>Lote Control.</i>	<i>Lote Perlutal</i>	<i>Lote Cyclofémina</i>
promedio	0.06158 g	0.05331 g	0.05808 g
desv. std	0.02395	0.01471	0.017607
n	9	18	19

Con el propósito de saber si existe diferencia significativa entre los lotes de Perlutal y Cyclofémina con el Lote Control, respecto a las medias de los pesos de las glándulas suprarrenales, se realizó una *prueba de hipótesis*, asumiendo que se trataba de muestras aleatorias independientes cuyas poblaciones presentan una distribución normal, desconociendo las variancias que se suponen distintas entre si.

Para ello se utilizó como estadística de prueba la Distribución Modificada de Student (t') con un $\alpha = 0.05$.

Las Hipótesis fueron:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_A: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Para el caso de los Lotes **Control y Perlutal** se concluyó que para 12.50 g.l., se tiene una $t' = \pm 2.1604$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = 0.94961$, aceptándose la Hipótesis Ho. Por lo tanto **no existe diferencia significativa entre los pesos de glándulas suprarrenales Control con Perlutal.**

Para el caso de los Lotes **Control y Cyclofémina** se concluyó que para 13.8 g.l. se tiene una $t' = \pm 2.1448$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = 0.3909$, aceptándose la Hipótesis H_0 . Por lo tanto **no existe diferencia significativa entre los pesos de glándulas suprarrenales Control con los de Cyclofémina.**

La **Tabla 6** muestra los **Tamaños promedio de ovarios expresados en volumen** (ml), las desviaciones estándar de los lotes Control, Perlutal y Cyclofémina son:

	<i>Lote Control.</i>	<i>Lote Perlutal</i>	<i>Lote Cyclofémina</i>
promedio	0.0415 ml	0.041389 ml	0.0455 ml
desv. std	0.070907	0.016161	0.01432
n	10	18	20

Con el propósito de saber si existe diferencia significativa entre los lotes de Perlutal y Cyclofémina con el Lote Control, respecto a las medias de los volúmenes de los ovarios, se realizó una prueba de hipótesis, asumiendo que se trataba de muestras aleatorias independientes cuyas poblaciones presentan una distribución normal, desconociendo las variancias que se suponen distintas entre sí.

Para ello se utilizó como estadística de prueba la Distribución Modificada de Student (t') con un $\alpha = 0.05$.

Las Hipótesis fueron.

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_A: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Para el caso de los Lotes **Control y Perlutal** se concluyó que para 27 g.l. se tiene una $t' = \pm 2.0518$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = 0.02514$, aceptándose la

Hipótesis Ho. Por lo tanto **no existe diferencia significativa entre los volúmenes de ovarios Control con los de Perlutal.**

Para el caso de los **Lotes Control y Cyclofémina** se concluyó que para 30 g.l., se tiene una $t' = \pm 2.0423$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = -1.023363$, aceptándose la Hipótesis Ho. Por lo tanto **no existe diferencia significativa entre los volúmenes de ovarios Control con los de Cyclofémina.**

La **Tabla 7** muestra Los **Tamaños promedio de las glándulas suprarrenales** expresados en **volumen (ml)**, las desviaciones estándar de los lotes Control, Perlutal y Cyclofémina son:

	<i>Lote Control.</i>	<i>Lote Perlutal</i>	<i>Lote Cyclofémina</i>
promedio	0.035 ml	0.0467 ml	0.04675 ml
desv. std	0.00935	0.0097	0.008926
n	9	18	20

Con el propósito de saber si existe diferencia significativa entre los lotes de Perlutal y Cyclofémina con el Lote Control, respecto a las medias de los volúmenes de las glándulas suprarrenales, se realizó una prueba de hipótesis, asumiendo que se trataba de muestras aleatorias independientes cuyas poblaciones presentan una distribución normal, desconociendo las variancias que se suponen distintas entre si.

Para ello se utilizó como estadística de prueba la Distribución Modificada de Student (t') con un $\alpha = 0.05$.

Las Hipótesis fueron:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_A: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Para el caso de los Lotes Control y Perlutal se concluyó que para 19 g.l. se tiene una $t' = \pm 2.0930$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = -3.01725$, rechazándose la Hipótesis H_0 . Por lo tanto **sí existe diferencia significativa entre los volúmenes de las glándulas suprarrenales Control con los de Perlutal.**

Para el caso de los Lotes Control y Cyclofémína se concluyó que para 17 g.l. se tiene una $t' = \pm 2.1098$ para $\alpha = 0.005$ y la estadística de prueba fue $t' = -3.17385$, rechazándose la Hipótesis H_0 . Por lo tanto **sí existe diferencia significativa entre los volúmenes de las glándulas suprarrenales Control con los de Cyclofémína.**

BIBLIOGRAFIA.

1. Anonymus. Facts about once-a-month injectable contraceptives: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1993. 71:6, 677-89.
2. Aguilar, M. A. *et al.* Current status of injectable hormonal contraception with special reference to the monthly method. *Adv. Contracept* 1997. Dec., 13:4, 405-17
3. Amos, H. E. 1978. Reacciones Alérgicas a los Medicamentos. El Manual Moderno, México. Capítulo 1.
4. Austin, C. R. 1982. Hormonas en la Reproducción. La Prensa Médica Mexicana. México. Capítulos 1,2 y 3.
5. Bahamondes *et al.* Return of fertility after discontinuation of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. *Contraception.* 1997. May, 55:5, 307-310.
6. Bahamondes *et al.* Self-administration with Uniject of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. *Contraception.* 1997. Nov., 56:5, 301-4.
7. Bahamondes, L. *et al.* Weight variation in users of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. *Adv. Contraception.* 1998. Dec.,14:4, 185-92.
8. Bassol, S. Hernández *et al.* A comparative study on the return to ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. *Contraception.* 1995. May, 51:5, 307-311.
9. Bevan, J. A. 1982. Fundamentos de Farmacología. 2da. ed. Harla. México.

10. Clayman, C. B. 1989. Encyclopedia of Medicine. The American Medical Association. Random House. New York, pp. 1184.
11. Cormack, D. H. 1988. Histología de Ham. 9ed Harla. México. Pág. 743-751.
12. Ganon, W. F. 1980. Manual de Fisiología Médica. 6ed El Manual Moderno. México. Capítulo 20.
13. Garza F. *et al.* Introduction of Cyclofem once-a-month injectalbe contraceptive in Mexico. *Contraception* 1998. Jul., 58:1, 7-12.
14. Garza F. *et al.* Cyclofem/Cyclo-provera: Emerging countries perpespective. *Int J Gynaecol. Obstet.* 1998. Aug., 62 Suppl. 1:531-6
15. Hall, P. E. New once-a-month injectable contraceptives, with particular reference to Cyclofem /Cyclo-Provera. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998. Aug., 62 Suppl 1:543-46.
16. Kaunitz, A. M. Long-acting hormonal contraception. Assessing impact on bone density, weight, and mood. *Int J. Fertil Womens Med.* 1999. March, 44:2, 110-7.
17. Kristen, M. *et al.* The parenteral toxicity of Cyclofem *Contraception* 1994. April, 49.

18. Kurihara N. *et al.* Studies on hormonal actions of Dyhydroxy-progesterone acetophenide, estradiol, enanthate and their mixtures. *Japan Pharmacol.* 1972 22, 43-48
19. Litter, M. 1980. *Farmacología*, 5a. ed. El Ateneo. México.
20. Lullmann, H. 1993. *Color Atlas of Pharmacology*. Thieme Flexibook. New York. pp. 240-243.
21. Lych, M. J. 1977. *Métodos de Laboratorio*. 2da ed. Interamericana. México. Capítulos 35 a 39. Tomo 1.
22. Meyers, F. H. 1980. *Manual de Farmacología Clínica*. El Manual Moderno. México.
23. Medina Francisco. 1986. "Los anticonceptivos". *Revista Vitalidad Guías de la Salud SARPE*. México.
24. Naranjo, P. 1968. *Manual de Farmacosología: "Reacciones Indeseables"* La Prensa Médica Mexicana. México. pág. 8-19 y 39-43
25. Norma Oficial Mexicana NOM 005-SSA-1993. "De los Servicios de Planificación Familiar". *Diario Oficial de la Federación* 30 de Mayo de 1994.
26. Pandi, S. P. *et al.* Introductory trial of the once-a-month injectable contraceptive, Cyclofem in Indonesia. *Adv. Contracept* 1993. March, 9:1, 33-40.
27. Pelta, F. R. 1992. *Reacciones Adversas Medicamentosas (Valoraciones)*. España. pág. 160-167.

28. Rosenstein, S. E. 1993. Diccionario de Especialidades farmacéuticas. 39ª. ed. PLM. México.
29. Sang, G. W. *et al.* A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and injectable No. 1 given monthly by intramuscular injection to chinese women I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*. 1995. Mar., 51:3 167-83.
30. Spencer, R. T. 1989. Clinical Pharmacology and Nursing Management. Third Ed. Lippincott Company, Philadelphia. Chap. 9
31. Topozada, M. K. Existing once-a-month combined injectable contraceptives. *Contraception*. 1994. April, 49 4, 293-301
32. Wayne, V. D. 1987. Bioestadística. 3ª. ed. Limusa Noriega. México. Capítulos 6 y 7.