

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

JORGE MARTÍNEZ-MANAUTOU^{1, 2} y JUAN GINER²

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

Durante la fase proliferativa del ciclo menstrual, el ovario secreta estrógenos en cantidad creciente, y una vez que la ovulación ocurre se forma el cuerpo lúteo, el cual produce estrógenos y progesterona. Estas hormonas inhiben al hipotálamo y a la hipófisis, disminuyendo así la producción de hormonas tróficas, y en consecuencia, al disminuir la estimulación ovárica, disminuye también la secreción de estrógenos y progesterona. Al faltar el sostén hormonal, el endometrio se despeña dando lugar a la menstruación. El descenso de los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona origina nuevamente la secreción de hormonas gonadotróficas y el ciclo vuelve a repetirse.

Si el óvulo es fertilizado y se anida, la secreción de estrógenos y progesterona por el ovario continúa, y como consecuencia de ello, la función de la hipófisis se mantiene inhibida. Más tarde, la placenta mantiene la producción de dichas hormonas y la inhibición hipofisiaria continúa durante todo el embarazo.

La ausencia de ovulación durante el embarazo es un hecho conocido desde 1897, cuando Beard¹ señaló que las hormonas esteroides producidas inicialmente por el cuerpo lúteo y posteriormente por la placenta, eran las responsables de este fenómeno. Este concepto fue corroborado posteriormente por varios investigadores, y en 1937, Makepeace² observó que la administración de progesterona inhibía la ovulación en el conejo.

La inhibición de la ovulación en las mujeres mediante el uso de hormonas gonadales fue sugerida por primera vez en 1940 por Sturgis y Albright,³ quienes observaron que los estrógenos administrados en forma cíclica evitaban la presentación de la dismenorrea funcional, la cual se pensaba que sólo ocurría en ciclos ovulatorios. Lyon en 1943⁴ con-

¹ Académico numerario.

² Departamento de Investigación Científica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

firmó estos hallazgos utilizando un estrógeno activo por vía bucal, el etinil-estradiol a la dosis diaria de 0.05 mg. No fue sino hasta 20 años más tarde, cuando este fenómeno biológico fue utilizado como medio para el control de la fertilidad.

Pincus en 1956⁵ observó que la progesterona administrada por vía oral a la dosis de 300 mg al día, era capaz de inhibir la ovulación en el humano (en 70% de los casos); sin embargo, no se lograba un efecto uniforme, debido posiblemente a que su absorción intestinal era variable. Por otro lado, la administración intramuscular de esta hormona, aun cuando es adecuada para inhibir la ovulación, se acompaña frecuentemente de reacciones locales, lo que hace poco práctico su uso durante períodos prolongados.

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

Djerassi⁶ en 1954, sintetizó en México un nuevo grupo de compuestos progestacionales 19-nor, caracterizados por la ausencia del grupo metilo angular en el carbón 19, entre los cuales se encontraba la noretindrona, y pocos meses después Colton sintetizó el noretinodrel, que es un compuesto de estructura química muy semejante.

Los estudios clínicos de Rock y Pincus en 1956⁷ con la noretindrona y el noretinodrel, marcaron el principio de la era de los anticonceptivos hormonales.

ESTRUCTURA QUÍMICA

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

Los estrógenos utilizados más frecuentemente son el etinil estradiol y el 3 metil-éter del etinil estradiol, o mestranol. Ambos son compuestos derivados del estradiol y se caracterizan por contener un grupo etinil en el carbón 17, lo que les confiere elevada actividad oral. (Fig. 1).

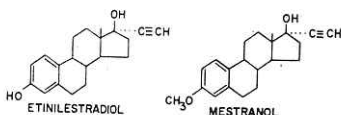
Los progestágenos pueden agruparse en cuatro categorías químicas principales:

Primera. Esta categoría comprende a los derivados de la 19-nor-testosterona como el noretinodrel, la noretindrona, el acetato de noretindrona, el diacetato de etinodiol y el norgestrel. Estos compuestos tienen en común, el de poseer un grupo etinil ($-C \equiv CH$) en el carbón 17 de la molécula y ausencia del metilo angular en el carbón 19, pero difieren por tener una doble ligadura en posición 4 en el caso de la noretindrona, su acetato y el norgestrel⁵ y en posición 5 en el noretinodrel y en el diacetato de etinodiol.¹⁰

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

Tercera. Quedan incluidos en esta categoría los derivados de la 17-alfa hidroxiprogesterona, como el acetato de

ESTROGENOS



PROGESTAGENOS

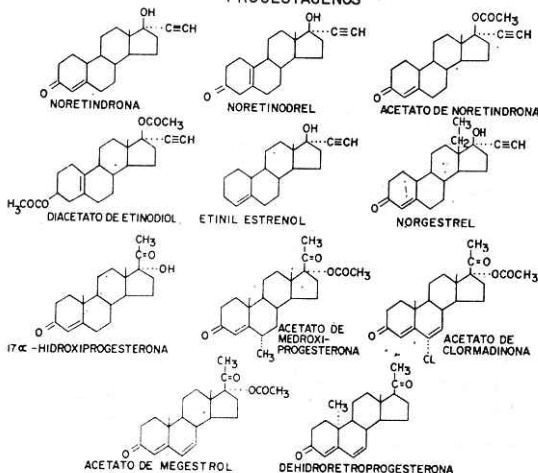


FIG. I.-ESTROGENOS Y PROGESTAGENOS MAS COMUNMENTE UTILIZADOS COMO ANTICONCEPTIVOS.

medroxiprogesterona, el acetato de megestrol y el acetato de clormadinona. Todos ellos tienen en común la esterificación del grupo 17-alfa-hidroxilo; modificaciones en el carbón 6 de la molécula, consistentes en la adición de un grupo metilo en posición alfa en el acetato de clormadinona y de una doble ligadura en el acetato de megestrol, lo cual aumenta considerablemente la actividad oral de estos compuestos.

Cuarta. En esta cuarta y última ca-

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

CARACTERÍSTICAS DE LOS MÉTODOS UTILIZADOS

Actualmente se conocen los siguientes métodos de administración de los esteroides anticonceptivos:

1o. Administración oral simultánea de un estrógeno y un progestágeno durante 20 o 21 días del ciclo menstrual, a partir del 5o. día del mismo.

2o. Administración oral de un estrógeno durante 20 días del ciclo menstrual, comenzando el 5o. día de éste, y de un progestágeno durante los últimos 5 a 10 días.

3o. Administración oral continua de dosis pequeñas de un progestágeno, sin asociación o contaminación estrogénica.

4o. Administración oral de una sola dosis de un estrógeno de absorción lenta y de un progestágeno, el 25o. día del ciclo menstrual.

5o. Administración oral de dosis elevadas de un estrógeno durante los cuatro días siguientes al coito.

6o. Administración intramuscular de la combinación de un estrógeno y un progestágeno de acción prolongada a intervalos mensuales, o bien la administración trimestral de un progestágeno de acción prolongada.

7o. Implantes subcutáneos de progestágenos en cápsulas de polímeros plásticos de liberación constante y gradual.

8o. Dispositivos intravaginales de polímeros plásticos, conteniendo un progestágeno.

EFICACIA CLÍNICA

Durante los últimos 10 años ha quedado demostrado que los métodos anticonceptivos hormonales, cuando se utilizan adecuadamente, son prácticamente cien por ciento efectivos. La frecuencia de embarazos fluctúa entre 0.1 y 4, de acuerdo con el método utilizado.⁸⁻¹¹ La eficacia de un método anticonceptivo se determina mediante la fórmula de Pearl,¹² modificada por Stix-Notestein, la cual nos da la frecuencia de embarazos por 100 años de exposición:

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

Estos métodos alcanzan sus mejores resultados cuando se siguen las instrucciones cuidadosamente, ya que por ejemplo, con los métodos orales, la omisión de tabletas da lugar a un número creciente de embarazos, en relación directa con el número de tabletas omitidas.¹³

Información reciente¹⁴ parece apoyar el hecho de que los métodos secuenciales son menos eficaces que los combinados, probablemente debido a la incapacidad del estrógeno, en algunos casos, de inhibir la hipófisis, y como consecuencia, de evitar la ovulación. Como las condiciones del moco cervical y del endometrio son más similares a las del ciclo menstrual normal durante la terapia secuencial que durante la combinada, la presencia de ciclos ovulatorios puede resultar en embarazo. La administración continua de un progestágeno, como el acetato de clormadinona a dosis bajas, ha probado ser un método eficaz para

evitar el embarazo, cuando se utiliza correctamente, como ha sido demostrado por numerosos investigadores en varios países del mundo.^{11, 15, 16} (Tabla 1).

Los acetatos de clormadinona y megestrol, a la dosis de 500 mcg al día, presentan un índice de embarazos de 4 por 100 años mujer aproximadamente.¹⁷ Una eficacia similar se obtiene con la administración de noretindrona a la dosis diaria de 300 mcg o con el DL-Norgestrel a las dosis de 50 y 75 mcg al día.¹⁸ Estudios más recientes con el D-isómero del norgestrel, a la dosis diaria de 30 mcg, llevados al cabo en México por Correu,¹⁹ y en Lima por Keserü,²⁰ han demostrado una eficacia semejante a la de las combinaciones de estrógenos y progestágenos.

Por otro lado, este método tiene la ventaja, sobre otros, de ser administrado en forma continua evitándose así los errores que con frecuencia se presentan cuando se utilizan métodos cíclicos, al olvidar la fecha exacta en que debe iniciarse el nuevo ciclo de tratamiento. Esto es particularmente importante en

aquellos lugares en donde el índice de analfabetismo es alto; además, en este método no se utilizan estrógenos, por lo que está exento de efectos colaterales importantes, atribuidos a estas hormonas, como son los padecimientos tromboembólicos y las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos.^{21, 22}

La eficacia anticonceptiva de la administración intramuscular de combinaciones de estrógenos y progestágenos, o de estos últimos por sí solos, es similar a la de los métodos orales combinados, sin embargo, su efecto sobre el endometrio es más acentuado y alteran en forma importante el ciclo menstrual.²³

MECANISMO DE ACCIÓN

La mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el mecanismo de acción anticonceptiva de las asociaciones de estrógenos y progestágenos, ya sean administradas en forma simultánea, secuencial o por vía intramuscu-

TABLA I

EFICACIA ANTICONCEPTIVA DE 500 MCG DEL ACETATO DE CLORMADINONA SEGUN DIFERENTES INVESTIGADORES

Investigador	País	Núm. de mujeres	Núm. de ciclos	Eficacia clínica (índice de Pearl)
Jeppsson	Suecia	194	2 000	1.8
Tenhaff	Alemania	75	1 040	1.1
Mears	Inglaterra	46	406	12.0
Butler	Inglaterra	208	1 642	9.5
Howard	Inglaterra	260	2 080	8.6
Estudio cooperativo	Inglaterra		4 100	2.2
Estudio cooperativo	E.U.A.	1 639	11 880	2.6
Connel & Stone	E.U.A.	466	5 611	4.0
Martínez-Manautou	México	2 340	47 232	4.2
Zañartu	Chile	390	3 400	6.1
Larsson-Cohn	Suecia	124	1 850	3.2

lar, reside principalmente en la inhibición de la ovulación.^{24, 25}

La ausencia de ovulación durante el tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos, ha sido demostrada por la observación directa de los ovarios mediante laparotomía y culdoscopia, notándose disminución del tamaño, superficie lisa de aspecto inactivo, engrosamiento de la túnica albugínea, fibrosis del estroma, y ausencia de cuerpos lúteos recientes.²⁶

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

Es un hecho bien establecido que en dosis adecuadas, los esteroides anticonceptivos inhiben la secreción de hormona luteinizante por la hipófisis. Existen datos experimentales que indican que estos compuestos actúan sobre el sistema nervioso central para inhibir el alza de la hormona luteinizante, que precede a la ovulación. Así, Kanematsu y Sawyer²⁷ observaron que la implantación de pequeñas cantidades de noretindrona en la parte posterior de la eminencia mediana inhibía la ovulación de la coneja, mientras que la implantación en la hipófisis no interfería con este proceso. Por otra parte, Döcke y colaboradores²⁸ han encontrado que la implantación de acetato de clormadinona tanto en la eminencia mediana del hipotálamo como en la hipófisis, bloquea la ovulación en la rata. Sin embargo, estos autores sugieren que el sitio primario

de acción de este compuesto se ejerce a nivel hipofisiario, ya que los implantes intrahipofisarios son más efectivos para bloquear la ovulación inducida por la estimulación eléctrica del área preóptica, que los localizados en la eminencia mediana del hipotálamo. Recientemente, Exley y colaboradores²⁹ han estudiado el sitio de acción del acetato de clormadinona en la coneja. Estos autores encontraron que la administración de dosis antiovlutorias de acetato de clormadinona interfiere con la liberación de hormona luteinizante y la ovulación subsecuente provocada por la estimulación eléctrica del hipotálamo en la coneja. Con base en este resultado, Exley y colaboradores concluyeron que la clormadinona actuaba sobre el sistema nervioso central a un nivel por encima de la eminencia mediana. Una conclusión similar ha sido obtenida por Schally y colaboradores,³⁰ quienes observaron que la administración de varios compuestos anticonceptivos (noretindrona, noretinodrel, medroxiprogesterona, clormadinona, y otros), aún en dosis muy elevadas, no impiden la liberación de hormona luteinizante producida por la inyección de pequeñas cantidades del factor liberador de la hormona luteinizante. La posibilidad de que los esteroides anticonceptivos alteren la secreción de gonadotrofinas deprimiendo la síntesis de "factores liberadores" por neuronas hipotalámicas, ha sido señalada por Minaguchi y Meites.³¹ Estos autores informaron que la administración de combinaciones de noretinodrel y mestranol por períodos de veinte días, disminuía la concentración de los factores

liberadores de las hormonas luteinizante y estimulante del foliculo y del "factor inhibidor de la prolactina" en la eminencia mediana del hipotálamo y que estos cambios estaban correlacionados con inhibición de gonadotrofinas y un aumento en la secreción de prolactina hipofisiaria.

Per otra parte, existe evidencia experimental, de que algunos de los esteroides anticonceptivos también pueden modificar el grado de respuesta de las células hipofisiarias a los diversos factores de liberación hipotalámica. Así, Hilliard y colaboradores³² encontraron que la infusión de extractos de eminencia mediana en la hipófisis de conejas, previamente tratadas con noretindrona, no provocaba ovulación, a pesar de que estos animales habían ovulado previamente en respuesta a infusiones de eminencia mediana y en ausencia de noretindrona. De estas observaciones, los autores concluyen que, la noretindrona previene la liberación de hormona luteinizante inhibiendo la acción del "factor liberador de la hormona luteinizante" sobre la adenohipofisis. Conclusiones similares obtuvieron recientemente Spies y colaboradores³³ en la coneja, con respecto al mecanismo de acción del acetato de clormadinona, ya que la administración de este compuesto bloqueó la acción estimulante sobre la secreción de hormona luteinizante normalmente ejercida por extractos de eminencia mediana hipotalámica. Los trabajos anteriormente mencionados demuestran con claridad que los esteroides anticonceptivos actúan sobre el sistema hipotálamo hipofisiario, aun cuando su

sitio principal de acción (hipotálamo o hipófisis) no esté del todo precisado. En relación con este problema, es posible que la aplicación de técnicas de registro de la actividad neuronal del hipotálamo y sistema límbico ayuden a aclarar este fenómeno.

Se han observado variaciones muy amplias en el poder de los diferentes estrógenos para disminuir o estimular la secreción de las diferentes hormonas gonadotróficas por la hipófisis. Las dosis pequeñas, de 10 a 20 mcg de un estrógeno sintético, como el mestranol, estimulan la excreción de la hormona estimulante del foliculo, en cambio, dosis superiores a 80 mcg inhiben la producción de esta gonadotrofina.^{34, 35} La administración de este estrógeno por períodos cortos, tiene poco o ningún efecto sobre el pico preovulatorio de hormona luteinizante, en tanto que lo inhibe totalmente cuando se administra durante períodos prolongados.³⁴

Los progestágenos sintéticos inhiben el pico ovulatorio de hormona luteinizante, sin modificar la secreción basal de esta hormona.^{36, 37, 38, 39} Asimismo, la mayoría de los investigadores no han observado ningún efecto en la excreción de la hormona estimulante del foliculo.^{40, 41}

El mecanismo de acción de la administración continua de dosis bajas de un progestágeno no parece consistir primordialmente en la inhibición de la ovulación en una proporción considerable de los casos, ya que en 70% de 50 mujeres a las que se les practicaron estudios culdoscópicos durante los diferentes ciclos de tratamiento, se hallaron

cuerpos lúteos activos, lo que se confirmó en 12 de 18 mujeres por el estudio histológico.^{42, 43} (Tabla 2).

El efecto de la administración continua de un progestágeno, administrado a dosis bajas sobre la secreción de gonadotrofinas hipofisarias, no ha sido totalmente aclarado, ya que autores como Elstein⁴⁴ han observado curvas normales de secreción de la hormona luteinizante, en tanto que otros como Jaffe⁴⁵ y Diczfalusy⁴⁶ han informado ausencia del pico preovulatorio de esta hormona. Por otra parte, la excreción urinaria de estrógenos y pregnandiól, frecuentemente es inconsistente con la excreción de hormona luteinizante, ya que Diczfalusy⁴⁶ en varias ocasiones observó un patrón de estrógenos o pregnandiól francamente ovulatorio, en ausencia del pico de LH.

Recientemente, Beyer, Guzmán y

Martínez-Manautou⁴⁷ han observado que en la gata la administración endovenosa de un miligramo de acetato de clormadinona produce, en la mayor parte de los casos, una reducción marcada en la actividad neuronal del hipotálamo medio, amígdala y formación reticular. Es posible que estos cambios eléctricos estén relacionados de alguna manera con una inhibición en la liberación de la hormona luteinizante, como consecuencia de la administración del progestágeno.

La participación del ovario en el mecanismo de acción de los anticonceptivos hormonales, se ha estudiado mediante el uso de gonadotrofinas hipofisarias humanas. Los resultados han sido contradictorios, ya que por una parte se ha informado que los anticonceptivos esteroides suprimen la respuesta del ovario en mujeres tratadas simultáneamente con gonadotrofinas exógenas⁴⁸ y que la administración de hormonas gonadotróficas humanas es incapaz de estimular la función ovárica en pacientes sometidas a terapia inhibitoria con 80 mcg. de mestranol;⁴⁹ mientras que por otra parte Taymor y Rizkallah⁵⁰ lograron restablecer la función ovárica en 2 mujeres amenorreicas mediante la administración de gonadotrofinas durante dos ciclos sucesivos, en tanto que el acetato de noretindrona a la dosis de 5 mg, no inhibió la respuesta del ovario a las gonadotrofinas exógenas durante el ciclo siguiente; los estrógenos urinarios totales aumentaron y el pregnandiól se inhibió durante la parte media del ciclo, lo cual indica la presencia de un cuerpo lúteo activo.

TABLA 2
ESTUDIOS CULDOSCOPICOS

Diagnóstico	Número de casos	%
Cuerpo lúteo activo	37	74.0
Ovarios inactivos	6	12.0
Actividad folicular	3	6.0
Quistes ováricos	3	6.0
Cuerpo lúteo antiguo	1	2.0
T o t a l :	50	100.0
<i>Biopsias de ovario</i>		
Cuerpo lúteo activo	12	66.8
Tejido ovárico sin cuerpo lúteo	3	16.6
Quiste teicaluténico	2	11.1
Cuerpo lúteo en involución	1	5.5
T o t a l :	18	100.0

La función ovárica durante la administración continua de progestágenos a dosis bajas, sufre modificaciones no bien precisadas, ya que mientras los niveles urinarios de estrógenos aumentan, la producción de progesterona se encuentra disminuida, como puede inferirse de las irregularidades observadas en la transformación secretora del endometrio y la disminución en la excreción del pregnandirol urinario.⁵¹

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

De acuerdo con Maqueo⁵² la administración simultánea de un estrógeno y un progestágeno, causa una respuesta prostestacional temprana con vacuolización hacia la luz glandular, edema del estroma e intensa reacción predecidual. Estas modificaciones que se observan desde el primer ciclo de tratamiento se repiten durante los ciclos siguientes, dando origen a un endometrio de tipo inactivo con signos marcados de regresión y ausencia de secreción.

La respuesta del endometrio a la administración secuencial de un estrógeno y un progestágeno difiere de la descrita para la administración simultánea. En estos casos, la transformación endometrial se semeja más a la del endometrio de mujeres que no se encuentran en tratamiento con esteroides anticonceptivos. En biopsias practicadas durante la fase premenstrual se encuentran cambios secretores tempranos y hacia el día 25 del ciclo, el endometrio es equiva-

lente al de un día 17 del ciclo normal, con glándulas moderadamente tortuosas, núcleos apicales y vacuolas basales. Hacia el día 26^o, el endometrio presenta las características de un día 18 o 19, con moderada tortuosidad glandular, vacuolas generalmente en el vértice de las células y núcleos basales; el edema del estroma es moderado o intenso y no se observa reacción predecidual.⁵³

Cuando se administra un progestágeno, del tipo del acetato de clormadina, a dosis bajas, la apariencia histológica del endometrio muestra variaciones mayores que con otros tipos de terapias hormonales anticonceptivas. En aproximadamente la tercera parte de los casos, las biopsias de endometrio tomadas durante la fase premenstrual presentan una imagen semejante a la de mujeres no tratadas y en las dos terceras partes restantes, el endometrio presenta una imagen que va desde secretora irregular hasta inactiva, indicando variaciones individuales en la producción de progesterona, como respuesta a la administración de este compuesto.⁵⁴ (Tabla 3).

Como resultado de la administración de estrógenos y progestágenos con fines anticonceptivos, la secreción del endo-

TABLA 3
BIOPSIAS DE ENDOMETRIO

	Número	Porcentaje
Secretor normal	89	44.5
Secretor irregular	61	30.5
Irregular	37	18.5
Inactivo	2	1.0
Proliferativo	11	5.5
T o t a l :	200	100.0

cervix sufre modificaciones en sus características fisicoquímicas, consistentes en un aumento de la viscosidad, disminución de la filantez, aumento de la celularidad e inhibición del fenómeno de cristalización. Estas alteraciones parecen impedir la migración espermática a través del moco cervical, de acuerdo con los resultados de pruebas postcoito.⁵⁵

Estas alteraciones en el moco cervical parecen desempeñar un papel muy importante en el mecanismo de acción de la administración continua de progestágenos a dosis bajas,⁵⁶ ya que como se ha indicado con anterioridad, una considerable proporción de las mujeres que reciben este tipo de tratamiento anticonceptivo presenta ciclos ovulatorios (Tabla 4). Gutiérrez Nájjar y

colaboradores⁵⁷ llevaron al cabo estudios culdoscópicos postcoito en un grupo de mujeres en tratamiento con 500 mcg al día de acetato de clormadinona, logrando obtener espermatozoides de las trompas de Falopio, únicamente en 10% de 24 mujeres en tratamiento, en tanto que espermatozoides en cantidad variable estuvieron presentes en el 90% de 15 mujeres sin tratamiento, utilizadas como control (Tabla 5). Estos resultados sugieren la presencia de factores cervicales, endometriales o tubarios que impiden la migración normal de los espermatozoides, y están de acuerdo con los hallazgos de Chang⁵⁸ y Williams,⁵⁹ quienes han observado que la administración a conejas de agentes progestacionales tales como: progeste-

TABLA 4
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS POSTCOITO (SIMS-HÜHNER)

Días del ciclo	Negativo	Malo	Regular	Bueno	Total	%
8 a 10	6	21	2	1	30	26.1
11 a 13	3	19	7	3	32	27.8
14 a 16	6	37	8	2	53	46.1
Total	15	77	17	6	115	
%	13.0	67.0	14.8	5.2		100.0

TABLA 5
RESULTADO DE LAS PRUEBAS POSTCOITO (SIMS-HÜHNER)
DE FALOPIO

	Número de casos	ESPERMATOZOIDES	
		Presentes Número de casos (%)	Ausentes Número de casos (%)
Grupo testigo	15	14 (93.3)	1 (6.7)
Acetato de clormadinona 0.5 mg. al día	24	2 8.3	22 (91.7)
Total :	39	16	23

rona, medroxiprogesterona y clormadinona, interfieren con el transporte y capacitación de los espermatozoides y aceleran la motilidad tubaria, provocando un rápido desplazamiento de los óvulos al útero.

La distribución tisular de la progesterona y el acetato de clormadinona, ha sido estudiada en mujeres normales mediante la administración endovenosa de esteroides tritiados, observándose que ocho horas después de su administración, la mayor parte de la radioactividad se localiza en el tejido celular subcutáneo y en menor proporción en los tejidos del tracto genital femenino, principalmente en las estructuras productoras de moco.⁶⁰

En conejas, la administración de progestágenos acelera la motilidad tubaria⁵⁸ e interfiere con la capacitación de los espermatozoides.⁵⁹ En ratas y conejas, la administración de estrógenos uno o dos días después de la inseminación, produce degeneración de los blastocistos debido a un transporte acelerado de los huevos desde la trompa hasta el útero y su expulsión prematura. Sin embargo, no se conoce si estas alteraciones se presentan en el humano, por lo que su importancia en el proceso de fertilización está pendiente de ser demostrada.

EFFECTOS HORMONALES INDESEABLES

Síntomas subjetivos. Los efectos hormonales indeseables, más frecuentemente observados durante el uso de anticonceptivos hormonales son: náusea, vómito, mareos, cefalea, molestias gastrointestinales, dolor en las piernas,

mastalgia, alteración del ciclo menstrual, nerviosismo y depresión.

Es difícil valorar en forma adecuada los síntomas subjetivos que se observan durante el uso de anticonceptivos hormonales, ya que como ha sido informado recientemente por Aznar y colaboradores,⁶¹ los factores psicogénicos intervienen en forma variable, pero muy importante en su producción.

La náusea es el síntoma que más comúnmente se observa cuando se emplean combinaciones de estrógenos y progestágenos. Se presenta aproximadamente en 10% de los primeros ciclos de tratamiento, para disminuir en forma acentuada durante los subsecuentes. Su intensidad varía de acuerdo con la dosis del estrógeno y la susceptibilidad del individuo, y puesto que se presenta con frecuencia muy baja durante el tratamiento con progestágenos a dosis bajas, el componente estrogénico parece ser un factor muy importante en su producción.

Durante la terapia continua con progestágenos a dosis bajas, la frecuencia de síntomas subjetivos disminuye considerablemente en comparación con lo observado mediante el tratamiento con las asociaciones de estrógenos y progestágenos.⁶²

Es difícil medir las modificaciones que los esteroides anticonceptivos producen sobre un síntoma como la libido, en el que participan componentes psíquicos muy complejos.

Sin embargo, la mayor parte de los investigadores informan que la libido no sufre modificaciones importantes en mujeres tratadas con diversas combi-

naciones de estrógenos y progestágenos.^{63, 64, 65}

No existen estudios adecuados del efecto de los anticonceptivos orales sobre la actividad del sistema nervioso central, de las reacciones emocionales y del comportamiento sexual, por lo tanto, es imposible adscribir ciertos cambios psicológicos a la actividad farmacológica de estas sustancias.

Crocker⁶⁶ ha informado que 16 mujeres de un grupo de 162, tratadas con 2 mg de noretindrona asociada a mestranol, presentaron cefalea, fatiga, tensión y depresión. Dickinson⁶⁷ observó estos mismos síntomas en 18 de 117 mujeres tratadas con 5 mg de noretindrona asociada a mestranol.

La frecuencia de depresión durante la menstruación, en un estudio de Kistner,⁶⁸ disminuyó de 10.8% antes de iniciar el tratamiento, a 5.9% durante los dos primeros años de tratamiento anticonceptivo, permaneciendo aproximadamente al mismo nivel hasta el 42o. mes de estudio.

La fisiopatología de la dismenorrea y la tensión premenstrual no se conoce con certeza, sin embargo, se piensa que está asociada con anoxia tisular, hipermotilidad del músculo uterino, necrosis endometrial y se presenta generalmente acompañando a los ciclos ovulatorios.

Los estrógenos como el etinil-estradiol y el mestranol a dosis variables entre 50 y 100 mcg, inhiben consistentemente la ovulación y en consecuencia disminuyen considerablemente la frecuencia de dismenorrea.

Andrews⁶⁹ informó que durante la administración con fines anticonceptivos de 10 mg de noretinodrel asociado

a mestranol, se presentaron molestias durante la menstruación en 87.5% de las mujeres tratadas.

Goldzieher⁷⁰ utilizando el método secuencial de 80 mcg de mestranol y 2 mg de acetato de clormadinona, encontró que la dismenorrea mejoró o desapareció en 85% de los ciclos de tratamiento en 228 mujeres. Resultados similares han sido observados por Mears⁷¹ con la administración cíclica de 50 mcg. de etinil-estradiol y 4 mg. de acetato de noretindrona, así como con 100 mcg de mestranol y 1 mg de diacetato de etinodiol. Con esta última combinación se logró una disminución considerable en la intensidad de los síntomas en 30.3% o su completa desaparición en 62.1% de un grupo de mujeres que padecía de dismenorrea incapacitante.⁷²

La etiología de la dismenorrea, aparentemente, no presenta una dependencia obligada con la presencia de la ovulación, ya que Bishop,⁷³ en un grupo de 43 pacientes con dismenorrea, obtuvo aproximadamente 82% de curaciones mediante la administración cíclica de 15 mg de retroprogesterona, los cuales no son suficientes para inhibir la ovulación.

Efecto sobre el ciclo menstrual. De acuerdo con Haman⁷⁴ la longitud promedio del ciclo menstrual en la mujer normal presenta variaciones que van desde 10 hasta 100 días. Este investigador encontró que 9.5% de las mujeres normales tienen ciclos menstruales de menos de 24 días; 11.5% de más de 31 días y 79% entre 25 y 30 días.

Durante el tratamiento anticonceptivo con estrógenos y progestágenos, la

longitud promedio del ciclo menstrual se hace más regular y la duración media es de 26 a 27 días.⁷⁵ Así, por ejemplo, Pincus⁷⁶ en un estudio de 8133 ciclos de tratamiento con una combinación de 9.85 mg de noretinodrel y 0.15 mg de mestranol, encontró una longitud media del ciclo de 28.6 días, y Goldzieher⁷⁷ de 27 a 28 días en 6232 ciclos de tratamiento con una combinación de 10 mg de noretindrona y 0.06 mg de mestranol.

Con la administración secuencial de 0.08 mg de mestranol y 2 mg de acetato de clormadinona, Goldzieher⁷⁷ observó que 73% de los 24000 ciclos estudiados duraron de 26 a 28 días.

En ocasiones, el ciclo menstrual se prolonga. Pincus⁷⁶ observó una duración de 41 a 58 días en 0.8% de 1279 ciclos de tratamiento con noretinodrel y mestranol, y Goldzieher⁷⁷ 4.3% de ciclos prolongados en 10000 ciclos de tratamiento con terapia secuencial de clormadinona y mestranol.

Durante la administración intramuscular de una combinación de estrógenos y progestágenos de acción prolongada, las características del ciclo menstrual no se modifican en forma importante, y aproximadamente 75% de los ciclos presentan una duración de 22 a 30 días. En cambio, la duración del sangrado menstrual se prolonga moderadamente siendo en promedio de 6.6 días.²³ No sucede lo mismo cuando se administra un progestágeno, como el acetato de medroxiprogesterona, a la dosis trimestral de 150 mg por vía intramuscular. En las mujeres que reciben esta formulación, se pierde totalmente la ciclicidad menstrual, alargándose en

forma considerable el intervalo entre los sangrados menstruales y después de 12 meses de tratamiento, aproximadamente el 77% de las mujeres presentan amenorrea.⁷⁸

La terapia continua con acetato de clormadinona a la dosis diaria de 500 mcg, al no influir en la mayoría de los casos sobre el eje hipotálamo-hipófisis ovario, permite que la longitud de los ciclos menstruales sea más semejante a la que se observa en mujeres normales no tratadas. Martínez Manautou y colaboradores⁷⁹ observaron una duración de 25 a 35 días en aproximadamente 65% de los ciclos de tratamiento.

En un grupo de 147 mujeres a las que se les administró un placebo, se encontró que el 76.8% de los 305 ciclos menstruales observados, tuvieron una duración de 25 a 35 días.⁶¹

La duración y la cantidad del sangrado menstrual, tiende a disminuir, cuando se utilizan asociaciones de estrógenos, con progestágenos 19-noresteroides. Mears⁸⁰ encontró que aproximadamente 50% de las mujeres recibiendo 2.5 y 5 mg de noretinodrel con mestranol, informaron que su sangrado menstrual disminuyó, en comparación con el que presentaban previamente al tratamiento.

En mujeres recibiendo 80 mcg de mestranol y 2 mg de acetato de clormadinona en forma secuencial, un número aproximadamente igual de mujeres observaron disminución o aumento de la duración y cantidad del sangrado menstrual.⁸¹ La duración promedio del sangrado menstrual fue de 4.8 días con un intervalo de cinco días en el 84% de los ciclos, y la cantidad no se modificó en 83% de los ciclos.

No se han observado, en general, modificaciones en la duración y cantidad del flujo menstrual en mujeres recibiendo terapia continua con acetato de clormadinona a dosis bajas.⁷⁹

Durante el tratamiento con hormonas esteroides puede presentarse sangrado intermenstrual con una frecuencia variable del 2 al 25% de los ciclos, de acuerdo con el compuesto y la dosis utilizados. Este efecto colateral también se observa en mujeres sin tratamiento, y así por ejemplo, en un estudio⁶¹ con placebo se observó en el 5.8% de 306 ciclos menstruales estudiados. Es posible que la causa sea un balance inadecuado entre el estrógeno y el progestágeno, como lo han demostrado Hisaw y Hisaw⁸² en monas castradas, pero pueden también intervenir otros factores. Peeters⁸³ no observó sangrado intermenstrual en 39 mujeres con ciclos menstruales normales que estuvieron en tratamiento por varios desórdenes ginecológicos con compuestos anticonceptivos. Este efecto colateral se presenta con mayor frecuencia durante el primer ciclo de tratamiento con los métodos combinado y secuencial, para disminuir en los ciclos subsecuentes,⁸⁴ mientras que con la terapia progestacional continua, se observa con una frecuencia aproximada de 20% durante los primeros 6 ciclos, para disminuir paulatinamente en los subsecuentes.⁸⁵

La importancia del factor psicógeno en la frecuencia de sangrado fue demostrada por Pincus⁷⁶ en un estudio con noretinodrel y placebo, en el que observó que, cuando se prevenía a la mujer sobre la posibilidad de aparición del sangrado intermenstrual, éste au-

mentaba notablemente en ambos grupos.

La frecuencia de sangrado y goteo intermenstrual con 10 mg de noretinodrel, asociados con mestranol, fue entre 4.8 y 11.9% durante el primer ciclo y del 1.2 a 3.8% en el total de los ciclos estudiados.^{75, 86, 87} Goldzieher⁸⁸ encontró con la administración secuencial de 2 mg de acetato de clormadinona y 80 mcg de mestranol, que la frecuencia de sangrado era de 1 a 6% durante el primer ciclo, de 2 a 8% durante el segundo, y de 1 a 3% durante el sexto. La frecuencia en el total de los ciclos fue de 1.9 a 3.8%.

Cuando la dosis diaria del progestágeno se disminuye a 5 mg, la frecuencia del sangrado intermenstrual es menor, así, por ejemplo, con noretindrona y noretinodrel varía entre 1 y 7%.

En algunos países europeos como Inglaterra,⁸⁰ la frecuencia de sangrado intermenstrual ha sido más elevada, sin que se haya determinado la causa, aún cuando pudiera indicar que las mujeres en diferentes áreas geográficas tienen requerimientos hormonales diferentes.

Cloasma. Se ha informado la aparición de cloasma en mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales. Cook⁸⁹ observó en Puerto Rico una frecuencia de 8% en la aparición o aumento de pigmentación preexistente en mujeres en tratamiento con noretinodrel y mestranol.

Rice-Wray⁶⁴ encontró que en México aparecía el cloasma en 3.5% de las mujeres que tomaban 75 mcg de mestranol y 5 mg de noretinodrel; en 21.4% con 60 mcg de mestranol y 10 mg de noretindrona; en 8.9% con 100 mcg de mestranol y 2 mg de noretindrona;

en 6.7% con 50 mcg de etinil-estradiol y 4 mg de acetato de noretindrona; en 1.3% con 150 mcg de mestranol y 5 mg de linestrenol, y en 1.3% con la administración de 80 mcg de mestranol y 2 mg. de acetato de clormadinona.

Acné. Los estudios de Strauss⁹⁰ demuestran que los estrógenos disminuyen la actividad de las glándulas sebáceas, en tanto que algunos compuestos progestacionales con efecto androgénico, cuando se administran a dosis elevadas aumentan la secreción sebácea.

Como consecuencia, las asociaciones de mestranol y noretinodrel, y en particular la administración de mestranol y clormadinona, han sido utilizadas con buenos resultados para el tratamiento de este padecimiento en mujeres.⁹¹

La aparición de acné en mujeres recibiendo esteroides anticonceptivos se observa con una frecuencia que varía entre 1.5% con 5 mg. de noretinodrel y 75 mcg. de mestranol, hasta 3.4% con 10 mg. de noretindrona y 60 mcg. de mestranol.⁶⁴

Modificaciones del peso corporal. Durante el uso de esteroides anticonceptivos se observa en ocasiones aumento del peso corporal, de acuerdo con la dosis y el compuesto utilizado. Este aumento del peso puede deberse a retención de líquidos en los tejidos por la acción de los estrógenos, o al efecto anabólico de los progestágenos.

Entre los progestágenos, la noretindrona es la de efecto anabólico mayor y varios investigadores informan aumento de peso mayor de 1.5 kilos en aproximadamente 50% de las mujeres a la dosis de 10 mg y del 5 al 25% con 5 mg.⁹²⁻⁹⁴ Cook⁸⁹ y Satterthwaite⁸⁶ en-

contraron aumento del peso en 20% de un grupo de mujeres en tratamiento con mestranol y noretinodrel, en tanto que en 16% disminuyó el peso corporal. Se han observado variaciones menores en el peso con el uso de linestrenol, diacetato de etinodiol y acetato de clormadinona, debido a que su efecto anabólico es menor al de la noretindrona.^{70, 95, 96}

Trastornos oculares. La producción de trastornos oculares, en mujeres que toman combinaciones de estrógenos y progestágenos para la regulación de la fertilidad no ha sido demostrada. Walsh y colaboradores⁹⁷ colectaron un total de 22 casos de patología ocular, entre ellos cuatro de mujeres con síndrome de pseudotumor cerebral; sin embargo, es necesario aclarar que una de estas mujeres discontinuó la toma del medicamento un mes antes de presentar el padecimiento, y una segunda paciente había suspendido el tratamiento tres meses antes de que aparecieran algunos de los síntomas.

Faust y Tyler⁹⁸ realizaron estudios oftalmológicos muy detallados en un grupo de 212 mujeres que habían estado tomando anticonceptivos orales por un período de uno a tres años, y en un segundo grupo formado por 50 mujeres que no estaban tomando medicación anticonceptiva. En 4% de las mujeres del grupo control, y en 1.5% de las que estaban recibiendo tratamiento anticonceptivo se encontraron vacuolas subcapulares del cristalino; además de esto, se observó un caso de glaucoma potencial en el grupo control y otro en el grupo de mujeres tratadas con anticonceptivos. Es interesante mencionar que

en ninguna de las mujeres que recibieron tratamiento hormonal se encontró edema de la papila o evidencia alguna de patología del nervio óptico.

Meyer y cols.⁹⁹ administraron una combinación de noretinodrel y mestranol a un grupo de mujeres y hombres con glaucoma y encontraron que la presión intraocular disminuía en forma significativa.

Ante la Administración de drogas y alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica, se han presentado informes de visión borrosa e incluso de ceguera, en pacientes que estaban recibiendo anticonceptivos hormonales. La mayoría de los informes son de casos aislados o de pequeñas series, en las cuales no es muy clara la relación etiológica, aun cuando en algunos casos la visión mejoró cuando se suspendió el medicamento. Este organismo señala que los datos de que se disponen en la actualidad, no son suficientes para afirmar o negar la producción de alteraciones oculares durante el tratamiento anticonceptivo, por lo que deben emprenderse estudios cuidadosamente controlados y de largo alcance.¹⁰⁰

Connell y Kelman,¹⁰¹ estudiaron la relación entre la administración continua de 500 microgramos de acetato de clormadinona y la producción de trastornos oculares.

Contra lo que era de esperarse, se encontró una frecuencia elevada de alteraciones patológicas en el grupo testigo integrado por mujeres no tratadas, y sin diferencia estadísticamente significativa con las observadas en mujeres que recibieron el fármaco durante períodos cortos o prolongados.

Piel y anexos. No se ha observado relación entre la caída excesiva de pelo o la aparición de hirsutismo y el uso de esteroides anticonceptivos. Pincus⁸⁴ estudió tres grupos de mujeres a las que les administró, al primero, 100 mcg de mestranol y 2.5 mg de noretinodrel, al segundo, 75 mcg de mestranol y 5 mg de noretindrel, y al tercero, un placebo; encontrando un mayor porcentaje de mujeres con caída excesiva de cabello entre el grupo control (8.5%), que entre los grupos recibiendo los esteroides anticonceptivos (3.6%) y (4.8%).

Fisher¹⁰² menciona el caso de una mujer que presentaba brotes de alopecia areata desde la edad de 4 años, con remisiones durante los embarazos. Durante el tratamiento anticonceptivo con 0.1 mg de mestranol y 2.5 mg de noretinodrel, las áreas de alopecia desaparecieron y no hubo remisión durante los ocho meses que permaneció bajo terapia. En contraste, Valling¹⁰³ informa tres casos de alopecia areata en mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales.

En un caso de Grant Peterkin¹⁰⁴ se presentó una placa de alopecia areata en la región occipital durante el tratamiento con anticonceptivos, que sanó espontáneamente a pesar de continuarse la terapia antiovlutoria.

Se han observado ocasionalmente casos de dermatitis alérgica (urticaria y eczema) en mujeres en tratamiento con anticonceptivos hormonales, que posiblemente pudieron ser originadas por el estrógeno o el progestágeno, así por ejemplo, Carruthers¹⁰⁵ informó de tres mujeres que desarrollaron un padecimiento eczematoso como respuesta alérgica al uso de acetato de noretindrona,

en un grupo de 100 mujeres en tratamiento.

Fox¹⁰⁶ observó un caso con eczema generalizado que apareció tres meses después de iniciar el tratamiento con anticonceptivos, y desapareció al interrumpir la terapia.

Rimington, en una revisión de la relación entre los anticonceptivos orales y la porfiria aguda intermitente, menciona que se ha observado aumento de la excreción de porfobilinógeno y la aparición de brotes agudos del padecimiento después de la administración de etinil-estradiol, clorotrianceno, estilbestrol, estrógenos conjugados y medroxi-progesterona.¹⁰⁷ Otros autores han observado, por el contrario, mejorías de las exacerbaciones de la porfiria durante tratamiento con etinil-estradiol y noretisterona y con mestranol y noretinodrel.^{108, 109}

Virilización materno fetal. Algunos de los progestágenos utilizados como anticonceptivos, tienen actividad androgénica ligera y puesto que la diferenciación y desarrollo de los órganos genitales del feto están parcialmente controlados por la acción de hormonas con actividad androgénica, la posibilidad de inducir virilización en los fetos del sexo femenino debe ser cuidadosamente valorada.

Wilkins¹¹⁰ reunió de la literatura 35 casos de niñas masculinizadas durante la administración a la madre de noretindrona, sin embargo, esta frecuencia no es diferente a la que se esperaría en un grupo control. Rock y García¹¹¹ utilizaron noretinodrel a la dosis de 10 a 40 mg en un grupo de pacientes con antecedente de aborto habitual, desde la sexta semana de amenorrea hasta el

parto. De los 32 productos obtenidos, 15 fueron del sexo femenino y no se observaron signos de virilización.

Goldfarb¹¹² administró a pacientes de aborto habitual 10 mg de noretinodrel diariamente, desde el principio del embarazo hasta la 16a. semana, y 20 mg desde la 17a. a la 32a. semana, sin observar virilización en ninguno de los 44 fetos resultantes. Jacobson¹¹³ por el contrario, observó signos de virilización consistentes en hipertrofia del clítoris en 18.3% de 82 niñas nacidas de madres que habían sido tratadas con dosis de noretindrona, entre 10 y 40 mg al día.

Burstein¹¹⁴ en un grupo de 82 productos del sexo femenino en madres tratadas con medroxiprogesterona a la dosis de 5 mg al día, encontró únicamente una con hipertrofia del clítoris. Goisis y Cavalli¹¹⁵ no observaron signos de virilización en 108 niñas, cuyas madres fueron tratadas a partir del primer trimestre del embarazo con medroxiprogesterona.

Es importante hacer notar que más de un millón de mujeres han sido tratadas con medroxiprogesterona, compuesto progestacional que tiene la mayor actividad virilizante en animales, sin que se haya presentado un solo caso de virilización fetal.¹¹⁶

No se observaron efectos androgénicos como hirsutismo, modificaciones en el timbre de la voz o acné, en 829 mujeres tratadas durante 19,900 ciclos con la asociación de 100 mcg de mestranol y 2 mg de noretindrona,⁸⁸ y además, no se ha informado ningún caso de virilización de la madre o del feto en mujeres recibiendo tratamiento anticonceptivo según el régimen de administración se-

cuencial a base de 80 mcg de mestranol y 2 mg de acetato de clormadinona.⁷⁰ En nuestro estudio de la administración continua de 500 mcg de acetato de clormadinona,¹¹⁷ durante aproximadamente 50,000 ciclos, 122 mujeres se embarazaron por omisión del tratamiento. En tanto se hacía el diagnóstico, estas mujeres continuaron tomando el medicamento durante las primeras 4 a 6 semanas de la gestación. Noventa y seis de estos embarazos fueron seguidos a término, y al examen de los productos se observaron únicamente las siguientes anormalidades: aumento de la distancia anovular en un caso, estrabismo en dos casos, síndrome de Down en un caso y ano imperforado y criptorquidia unilateral en un caso.

Padecimientos tromboembólicos. La asociación entre el uso de anticonceptivos orales y los padecimientos trombogénicos ha sido difícil de demostrar debido a la baja incidencia con que se presenta esta alteración en mujeres jóvenes. En 1963 un comité *ad hoc*¹¹⁸ y en 1966 el Comité Consultivo en Obstetricia y Ginecología de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica,¹¹⁹ así como un grupo científico de la Organización Mundial de la Salud,¹²⁰ no lograron encontrar evidencias para correlacionar el uso de los anticonceptivos hormonales con la producción de tromboembolismo. Fue hasta 1967 cuando tres estudios epidemiológicos llevados al cabo en Inglaterra empezaron a aportar datos positivos a este respecto. En un primer estudio, el Colegio de Médicos Generales encontró que el riesgo de trombosis venosa se aumenta aproxima-

damente tres veces en aquellas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales orales.¹²¹ En un segundo estudio llevado al cabo en mujeres que ingresaban al hospital por trombosis venosas o embolismo pulmonar, sin causa médica evidente, se observó que una elevada proporción (73%) había estado en tratamiento con hormonas anticonceptivas, en comparación con un grupo testigo (50%).¹²² En un tercer estudio llevado al cabo por el Comité de Seguridad de Medicamentos,¹²³ se informó relación entre el uso de anticonceptivos orales y las muertes debidas a infarto o embolia pulmonar y trombosis cerebral.

En 1968, Vessey y Doll¹²² informaron que el riesgo de hospitalización por complicaciones venosas tromboembólicas en mujeres que no presentaban ningún otro padecimiento, fue aproximadamente 9 veces mayor que en aquellas mujeres que no se encontraban recibiendo anticonceptivos. Inman y Vessey en 1968¹²⁴ observaron una estrecha relación entre el uso de anticonceptivos orales y las muertes debidas a embolia pulmonar o trombosis cerebral, en ausencia de otros factores etiológicos. La mortalidad por año debida a estos padecimientos atribuible al uso de anticonceptivos orales en mujeres sanas, se ha estimado en 1.3 por 100,000 usuarias, con edades entre 20 y 34 años y de 3.4 por 100,000 entre 35 y 44 años.

No se ha establecido una correlación entre las modificaciones en los factores de la coagulación sanguínea y la incidencia de enfermedad tromboembólica. Numerosas investigaciones han demostrado que los factores VII, VIII, X y

el fibrinógeno, se encuentran elevados durante el embarazo; sin embargo, poco se conoce de estas alteraciones durante el parto y el puerperio. Durante el ciclo ovárico normal, las variaciones hormonales se asocian con modificaciones ligeras en los factores de la coagulación y se ha informado un aumento en la concentración del fibrinógeno en el período premenstrual, aparentemente en relación con un aumento de la secreción urinaria de estrógenos.¹²⁵

Brakman¹²⁶ observó aumento en la actividad fibrinolítica y en la concentración de fibrinógeno, así como concentraciones normales de plasminógeno durante el tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados.

Durante la administración de anticonceptivos orales del tipo secuencial, los factores VII y X se elevan de manera similar a lo que sucede durante la administración de anticonceptivos combinados.

El acetato de clormadinona administrado a dosis bajas, no parece alterar los factores de la coagulación sanguínea y los resultados de pruebas *in vivo* indican que las mujeres que se encuentran bajo tratamiento con este método anticonceptivo, no son más trombogénicas que durante sus ciclos menstruales normales.¹²⁷ Poller¹²⁸ estudió el efecto de la administración continua de 500 mcg del acetato de clormadinona sobre los factores de la coagulación sanguínea en dos grupos de mujeres. El primer grupo estuvo formado por mujeres que no habían tomado anticonceptivos con anterioridad y el segundo, por mujeres que se encontraban en tratamiento con anticonceptivos combinados. En

el primer grupo de mujeres no se observaron alteraciones de importancia en los factores VII y X después de tres meses de la administración diaria del acetato de clormadinona. En el segundo grupo, los factores VII y X que se encontraban considerablemente elevados al terminar la administración del anticonceptivo combinado, regresaron gradualmente a la normalidad, después de tres meses de administración del acetato de clormadinona.

El aumento en la actividad fibrinolítica observado durante el uso de anticonceptivos orales, no se modifica durante la administración parenteral de una combinación de estrógenos y progestágenos, en cambio disminuye cuando se administra únicamente el progestágeno por vía intramuscular. La disminución en la actividad fibrinolítica observada durante el uso parenteral de un progestágeno, pudiera indicar que el aumento de esta actividad durante el tratamiento oral con las combinaciones hormonales, pudiera ser causada por el componente estrogénico.¹²⁹ Esta conclusión está apoyada por informes que indican que el uso de estrógenos sintéticos utilizados para suprimir la lactancia,¹³⁰ o para el tratamiento del carcinoma de la próstata,¹³¹ está asociado con un aumento en el riesgo de trombosis venosa y embolia pulmonar.

Cuando un vaso sanguíneo es lesionado, las plaquetas se adhieren a las fibras colágenas y a la membrana basal del endotelio vascular dañado, dando lugar a una liberación selectiva de algunos constituyentes plaquetarios como el difosfato de adenosina, los cuales producen agrupamiento de las plaque-

tas. Cuando esta agrupación alcanza un volumen suficiente para evitar el rápido desalojamiento de los factores de la coagulación activados, se favorece la formación de fibrina, la cual da lugar a un coágulo. La estasis venosa, por sí sola, es insuficiente para causar trombosis o coagulación intravascular, pero desempeña un papel permisivo muy importante en presencia de otros factores precipitantes. Neistadt y colaboradores¹³² y Goodrich y colaboradores¹³³ han observado que la administración de estrógenos o de anticonceptivos orales conteniendo estrógenos, reduce la tasa de flujo sanguíneo al aumentar la capacidad de distensión venosa, y se sugiere¹³⁴ que la hipertensión venosa por estasis puede dilatar el endotelio de las válvulas, hasta un grado en el cual puede presentarse una lesión. Parece ser que la administración de los anticonceptivos orales no aumenta la adhesividad de las plaquetas. Bolton y colaboradores¹³⁵ encontraron modificaciones en el desplazamiento electroforético de las plaquetas, consistente en aumento de la sensibilidad al adenosín-fosfato, secundario al efecto del componente lábil del plasma sobre la lecitina lipoproteica de densidad anormalmente baja, originando la producción de lisolecitina, la cual altera la membrana plaquetaria. El acetato de clormadinona administrado a dosis bajas no alteró la respuesta electroforética al adenosín-fosfato y Elkeles y colaboradores¹³⁶ informaron que los estrógenos sintéticos aumentan la sensibilidad al adenosín-fosfato en hombres, de una manera similar a los anticonceptivos orales que contienen estrógenos, en la mujer.

El agrupamiento de las plaquetas se encuentra acelerado en forma importante en mujeres, tomando anticonceptivos orales del tipo combinado,¹²⁷ aun cuando esta alteración se presenta en menor grado que durante el tercer trimestre del embarazo.

Durante el uso del acetato de clormadinona a dosis bajas, no se ha observado aceleración en el agrupamiento plaquetario, aún después de seis meses de tratamiento y las alteraciones venosas observadas durante la administración de anticonceptivos orales convencionales, se normalizaron después de un mes de administración del acetato de clormadinona.

La actividad de la lipasa lipoproteica disminuye en forma acentuada en mujeres en tratamiento con anticonceptivos orales. Esta reducción no parece ser debida a un aumento en la inhibición del plasma, ya que era mayor en los controles. La reducción en la actividad de la lipasa lipoproteica puede ser un factor importante en el aumento de la concentración plasmática de lípidos, en sujetos en tratamiento con estos compuestos.¹³⁴

EFFECTOS METABÓLICOS

Función hepática. En proporción importante los progestágenos utilizados en los métodos anticonceptivos combinado y secuencial son esteroides 19-nor con una cadena lateral en el carbón 17 formada por un radical alquilo en posición alfa.

La presencia de este grupo alquilo parece alterar la función excretora del hígado, aumentando la retención de la bromosulfotaleína,^{137, 138} ya que com-

puestos como la testosterona no esterificada, que difiere de la metiltestosterona únicamente en la falta de la cadena lateral 17-alquilo, no producen retención del colorante, en tanto que la metiltestosterona si lo hace; en contraste la elongación de la cadena lateral disminuye ese efecto como sucede en la 17-alfa viniltestosterona.

Gallager¹³⁹ ha demostrado que numerosos estrógenos naturales y sintéticos alteran la excreción de la bromosulfotaleína en animales y Müller y Kappas¹³⁷ han observado un efecto semejante en humanos mediante el uso de estriol y estradiol. En cambio, cuando se administra progesterona, no se observa esta anomalía, lo que sugiere que los estrógenos contenidos en las combinaciones anticonceptivas son los responsables de la alteración en la función excretora observada en las mujeres en tratamiento con estos compuestos. En apoyo de este concepto, se ha observado que en mujeres postmenopáusicas la administración de una combinación de mestranol y linestrenol produce ictericia en algunas de ellas. Esta ictericia puede ser reproducida mediante la administración del estrógeno pero no con el progestágeno.¹³⁸

Ockner¹⁴⁰ en una revisión de 40 casos de ictericia durante el uso de cinco diferentes combinaciones hormonales anticonceptivas concluye que el padecimiento hepático se caracteriza por hiperbilirrubinemia, aumento moderado en las transaminasas y la fosfatasa alcalina. Es importante anotar que 13 de las 40 mujeres que presentaron ictericia tenían antecedentes de ictericia remitante o prurito durante el embarazo.

Los estudios histológicos y biopsias hepáticas revelaron estasis biliar canicular y hepatocelular, degeneración y necrosis hepatocelular de poca intensidad y reacción inflamatoria ausente o mínima. El estudio con el microscopio electrónico mostró dilatación de los canales y desaparición o acortamiento de las microvellosidades; cuerpos intracitoplasmáticos densos y en dos casos dilatación del retículo endoplásmico.

Allan y Tyler¹⁴¹ encontraron retención anormal de la bromosulfotaleína en 6.8% de un grupo de 711 mujeres en tratamiento anticonceptivo con estrógenos y progestágenos combinados. La frecuencia de resultados anormales fue mayor durante los primeros seis meses de tratamiento, y se observó una clara influencia de la dosis utilizada, ya que mientras el por ciento de valores anormales en la excreción de la bromosulfotaleína fue de 2.2% con 1 mg de noretindrona, se elevó al 20.8% cuando se administraron 10 mg del compuesto.

La ictericia producida por los anticonceptivos orales parece ser más frecuente en la región del norte de Europa y en Escandinavia. Larsson-Cohn¹⁴² en un grupo de 22 mujeres suecas en tratamiento anticonceptivo con esteroides, encontró retención anormal de la bromosulfotaleína en el 72% de los casos después de 12 meses de tratamiento.

De acuerdo con Carbone¹⁴³ la retención de bromosulfotaleína durante el tratamiento con esteroides parece ser debida a un bloqueo metabólico en el mecanismo de excreción, y como consecuencia, el colorante conjugado no

pasa a la bilis, sino que se reabsorbe a partir de la célula hepática. Esta hipótesis se basa en el hecho de que la retención de bromosulfotaleína puede ser muy elevada sin que se observe aumento en la bilirrubina sérica y en la fosfatasa alcalina, como sucede en aquellos casos en que hay una obstrucción mecánica.

Durante la administración de ciertos esteroides potencialmente hepatotóxicos, el tiempo máximo de excreción de la bromosulfotaleína disminuye, lo que indica una interferencia con la solubilidad, con la permeabilidad de las membranas, o bien una inhibición enzimática.

Orlandi y Jezequel¹⁴⁴ estudiaron la ultraestructura del tejido hepático en un grupo de voluntarios en los que administraron varios esteroides potencialmente hepatotóxicos, hasta lograr elevaciones ligeras y pasajeras de la bilirrubina sérica. Después de 2 a 6 días de tratamiento, los estudios de ultraestructura mostraron una polarización de las organelas de las células hepáticas centrolobulares evidenciado por un agrupamiento del ergastoplasma y las mitocondrias en el polo vascular de los hepatocitos, mientras que grandes zonas de retículo agranular y glucógeno ocupaban el resto del citoplasma. La morfología de las organelas y sus relaciones se encontraron preservadas. Durante la etapa de hiperbilirrubinemia, la polarización de las organelas fue evidente en el 50 a 80% de las células hepáticas. Se observaron algunos trombos biliares en las áreas centrolobulillares y alteraciones en la ultraestructura de las células hepáticas; la

matriz de numerosas mitocondrias era clara o con gránulos gruesos, y los cristales eran escasos; las cisternas del retículo endoplásmico se observaron dilatadas y algunos canalículos biliares estaban francamente dilatados con disminución en las microvellosidades.

Los resultados de los estudios de ultraestructura durante la etapa preictérica sugieren que las alteraciones observadas son debidas a un efecto metabólico en toda la célula hepática sin evidencias de lesión tóxica. Posteriormente, durante la etapa icterica se observa un tipo especial de colestasis con un defecto predominante en el transporte de la bilirrubina en los canalículos biliares sin fenómenos inflamatorios ni alteraciones gruesas de las células hepáticas como sucede en las colestasis producidas por hepatitis tóxica o viral.

La administración continua de 500 mcg de acetato de clormadinona no parece modificar en forma importante la función hepática. En un grupo de 100 mujeres en las que se hicieron determinaciones de bilirrubina sérica, bromosulfotaleína, transaminasas pirúvica y oxaloacética y pruebas de floculación,¹⁴⁵ no se observaron resultados anormales.

La administración por tiempo prolongado de anticonceptivos hormonales, conteniendo estrógenos y progestágenos en forma combinada o secuencial, o bien la administración de 500 mcg de acetato de clormadinona en forma diaria y continua, produce alteraciones en la ultraestructura del tejido hepático consistentes en dilatación moderada y vesiculación del retículo endoplásmico, tanto rugoso como liso, así como

aumento de tamaño, deformidades e inclusiones multilaminares osmiofílicas de las mitocondrias.^{146, 147} Estas modificaciones fueron más acentuadas en aquellas mujeres en tratamiento con estrógenos y progestágenos secuenciales, y han sido observadas también durante el tercer trimestre del embarazo, en casos de mola hidatidiforme y coriocarcinoma. En estos dos últimos padecimientos las alteraciones son más acentuadas que durante el embarazo normal. Recientemente, se han observado anomalías mitocondriales semejantes a las descritas, en mujeres con carcinoma de la mama avanzado, sujetas a tratamiento estrogénico. No se conoce el significado de estas alteraciones, pero es posible que representen la acentuación de un fenómeno fisiológico normal condicionado por las hormonas esteroides.

Hidratos de carbono y lípidos. Varios años después de la introducción de los esteroides hormonales para la regulación de la fertilidad apareció el primer informe acerca del efecto indeseable de estos agentes sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.¹⁴⁸ A partir de entonces han aparecido numerosos informes en torno a este problema, pero el uso de distintas hormonas a dosis y por períodos variables de tratamiento ha llevado a resultados contradictorios. Sin embargo, la mayor parte de esta información indica que las hormonas anticonceptivas pueden alterar la tolerancia a los hidratos de carbono, así como los niveles de piruvatos y de algunas fracciones lípidas séricas, particularmente triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad.^{149 a 153} Estas alteraciones parecen presentarse en ma-

yor grado con aquellos compuestos que contienen mestranol.^{149, 154, 155}

Las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos se acompañan de un aumento en los niveles de insulina, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa.^{149, 150, 152} Se observa también un retardo en la respuesta máxima de insulina al estímulo de la glucosa, semejante al que se observa en la diabetes química temprana y en aquella asociada al tratamiento con glucocorticoides.^{149, 152, 157} La hiperinsulinemia desaparece cuando las pruebas de tolerancia a la glucosa se hacen francamente anormales.^{157, 158}

En general, cuando la respuesta insulínica se ha correlacionado con los niveles de glucosa, los resultados sugieren una respuesta disminuida de las células beta del páncreas, así como una resistencia periférica a la acción de insulina.¹⁵² Esta resistencia periférica a la insulina ha sido demostrada también por la observación de resistencia al efecto hipoglucémico de la insulina exógena.¹⁵⁹ Cuando se interrumpe la administración de los agentes anticonceptivos del tipo combinado y secuencial se ha observado una mejoría definitiva en todos los parámetros estudiados.¹⁵³

A medida que el tiempo pasa y la información se acumula, la mayor parte de los investigadores están de acuerdo que a una administración prolongada de estos esteroides corresponde una mayor frecuencia de anormalidades.^{152, 153} Dos grupos de investigadores, trabajando en forma independiente en Ingla-

terra y en Estados Unidos, han observado 18 y 20% de curvas de tolerancia a la glucosa anormales, en mujeres que estuvieron recibiendo durante seis años estos compuestos.^{152, 155} Aquellas mujeres de edad avanzada o de paridad elevada, con una historia familiar de diabetes mellitus, que han dado a luz productos macrosómicos y aquellas que aumentan de peso en forma excesiva durante la administración de hormonas anticonceptivas, son las que presentan un riesgo mayor para presentar estas anomalías metabólicas.¹⁵²

Con respecto a los componentes individuales de los agentes anticonceptivos Spellacy y colaboradores¹⁵² han informado que durante tratamientos prolongados los métodos secuenciales parecen producir menos alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono que las preparaciones combinadas (25.8% vs 77%).¹⁵² esto sugiere que el agente progestacional podría potenciar la acción deletérea del estrógeno sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. Hay muy pocos estudios en mujeres tratadas con progestágenos por sí solos, pero estudios recientes sobre la administración continua de los acetatos de clormadinona y megestrol sugieren que estos agentes tienen efectos metabólicos adversos menos acentuados.^{159, 160}

Los mecanismos responsables de estas alteraciones se desconocen. Algunos investigadores han observado un aumento en las concentraciones de la hormona de crecimiento durante tratamiento anticonceptivo, y en consecuencia lo invocan como uno de los factores causales.

Sin embargo, estudios más recientes no han confirmado la existencia de concentraciones séricas normalmente elevadas de esta hormona.¹⁵² Aún más, en sujetos normales y en acromegálicos, la administración de acetato de clormadinona y de caproato de 17-alfa-hidroxi-progesterona se ha acompañado de una disminución en los niveles de hormona de crecimiento.¹⁶⁰ Con base en el aumento del cortisol libre y de su tasa de secreción elevada que se observan con la administración de estrógenos, así como una semejanza en las anomalías observadas durante tratamiento con anticonceptivos hormonales y glucocorticoides, se ha propuesto un aumento de la actividad del cortisol como posible factor en la producción de estas anomalías.^{153, 161} También se han postulado como factores contribuyentes: un aumento en la glucólisis, gluconeogénesis y síntesis de triglicéridos por el hígado.¹⁶⁷ Finalmente, la posibilidad de que como consecuencia de la administración de los esteroides, se induzca un aumento en la secreción de proinsulina, que tiene poca o ninguna actividad biológica, pudiera explicar algunas de las modificaciones que se presentan.¹⁵²

Sin lugar a duda los efectos metabólicos de las hormonas anticonceptivas son de menor magnitud que los que se observan durante el embarazo.¹⁵⁷ Además, la historia natural a largo plazo y la influencia de las anomalías del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, inducidos por los esteroides hormonales, en el desarrollo de la aterosclerosis, diabetes mellitus y en general en la salud de la mujer está todavía por determinarse.^{152, 153, 162}

FUNCIÓN TIROIDEA

No se ha demostrado el desarrollo de hipo o hipertiroidismo clínico durante el uso de asociaciones de estrógenos y progestágenos utilizados como anticonceptivos, en cambio sí se ha observado un aumento de valores del yodo proteico en forma semejante a lo que se observa durante el embarazo; este aumento no es progresivo y regresa a valores normales tan pronto como el tratamiento se interrumpe.¹⁶³ Esta elevación en las cifras de yodo proteico se atribuye a un aumento en el complejo globulina tiroxina producida por el estrógeno.¹⁶⁴

Flowers¹⁶⁵ no observó crecimiento de la glándula tiroides en 259 mujeres, durante 3,510 ciclos con mestranol 100 mcg y noretinodrel 2.5 mg. Maneschi¹⁶⁶ observó disminución de la captación de ¹³¹I en mujeres eutiroides en tratamiento con 17-acetoxiprogesterona y su derivado 6-alfa-metilo, especialmente en aquellas recibiendo la combinación de estos progestágenos y mestranol, a dosis muchas veces superiores a las aconsejadas como anticonceptivas. Se ha encontrado además, una disminución en la captación de triyodotironina por los eritrocitos debido, de acuerdo con Hollander,¹⁶⁷ a la acción de los estrógenos. Estos cambios se presentan rápidamente y se mantienen durante el tratamiento regresando a los valores pre-tratamiento en aproximadamente dos meses.

La administración diaria de 500 mcg de acetato de clormadinona no produce modificaciones en la función tiroidea de acuerdo con los estudios clínicos y de laboratorio practicados.¹⁶⁸

FUNCIÓN SUPRARRENAL

Tanto los estrógenos solos como las combinaciones con progestágenos producen un aumento en las cifras de transcortín plasmático y ésto en consecuencia incrementa la concentración total del cortisol.^{169, 170, 171} Este efecto no es progresivo y posiblemente una vez que el equilibrio se establece la cantidad de corticoide libre no se altera. La progesterona y los progestágenos libres de contaminación estrogénica tienen efecto mínimo sobre la transformación de cortisol a transcortín.¹⁷² Estos compuestos tampoco parecen disminuir la excreción de 17-cetoesteroides y 17-hidroxycorticoides; sin embargo, cifras en los límites inferiores de la normalidad han sido encontradas frecuentemente.^{164, 171, 173, 174, 175}

La tasa de secreción de aldosterona puede disminuir durante la administración de progesterona, noretinodrel y dosis elevadas de mestranol; asimismo, se reduce el porcentaje de aldosterona que se excreta como glucurónico.¹⁷⁶

La respuesta de las suprarrenales al estímulo con corticotrofina (HACT) no se modifica durante la administración de noretinodrel o noretindrona asociados a mestranol durante 24 a 69 ciclos a juzgar por la excreción de 17-cetoesteroides y 17-hidroxycorticoides.¹⁷⁷

La administración de estrógenos solos, de noretinodrel asociado a mestranol o de noretindrona disminuye la respuesta a la metopirona, pero puesto que la respuesta a la HACT no se modifica, estos cambios parecen más bien estar relacionados con una inhibición de la respues-

ta hipofisiaria que con una respuesta corticosuprarrenal alterada.

A pesar de estas evidencias de un aumento ligero en el funcionamiento del eje hipofisis-suprarrenal, no se ha demostrado hiperfunción suprarrenal clínica ni en condiciones normales ni de emergencia, en pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales.

CÁNCER GENITAL Y MAMARIO

Estudios experimentales en cinco diferentes especies de animales han demostrado que la administración prolongada de estrógenos, induce la aparición de cáncer genital y mamario.¹⁷⁸⁻¹⁸¹

Esta evidencia indirecta sugiere que los estrógenos pudieran ser carcinogénicos en el humano; sin embargo, no está justificado transpolar estas observaciones. Considerando que el período de latencia entre la administración de un agente carcinógeno y el desarrollo de cáncer en el humano es muy largo, es difícil hacer conclusiones seguras mediante estudios prospectivos y en consecuencia es necesario llegar al cabo estudios retrospectivos bien controlados.

En un estudio reciente llevado al cabo por Carvia y cols.¹⁸² en biopsias cervicales tomadas antes y durante tratamiento con un anticonceptivo del tipo combinado, administrado de 6 a 40 meses, se encontraron anomalías consistentes en un aumento de la ectopia y una tendencia hacia la formación polipoide del epitelio endocervical, aumento de la vascularización, mucorreya, paraqueratosis, proliferación de las glándulas cervicales y modificaciones inflamatorias. Estos hallazgos son benignos y semejan a los observados durante el em-

barazo. Las tasas de prevalencia del carcinoma cervical *in situ* en mujeres en tratamiento con diferentes combinaciones de estrógenos y progestágenos se han comparado con las de un grupo de mujeres que utilizaban el diafragma como medio anticonceptivo.¹⁸³ En este estudio se procuró que coincidieran en ambos grupos, cinco variables que se conoce ejercen influencia sobre la tasa de prevalencia del carcinoma cervical y que son la edad, la raza, la edad durante el primer embarazo, el número de niños nacidos vivos y los ingresos económicos de la familia. Esta investigación demostró que aquellas mujeres que utilizan esteroides anticonceptivos tienen una tasa de prevalencia de carcinoma cervical *in situ* de 2.1, en comparación con aquellas que utilizan el diafragma; sin embargo, también puede argumentarse que la diferencia observada pudiera ser debida no a un efecto carcinogénico de las hormonas, sino a un efecto protector del diafragma, el cual puede evitar el trauma e infecciones al cérvix durante el coito. La potencialidad carcinogénica de los anticonceptivos orales en el humano es difícil de valorar, ya que poco se conoce acerca de las fases incipientes del carcinoma genital y al presente puede concluirse que no hay estudios adecuados que contribuyan al conocimiento de una correlación entre el cáncer endometrial y los anticonceptivos orales. Algunos autores¹⁸⁴⁻¹⁸⁵ han informado de una relación entre el carcinoma endometrial avanzado y el uso de grandes dosis de progestágenos, así como que la hiperplasia glandular mejora con el uso de dosis elevadas de progestágenos, sin embargo,

estos hallazgos no necesariamente indican un efecto benéfico de estas drogas para prevenir una neoplasia maligna.

Se ha informado que grandes dosis de estrógenos producen carcinoma mamario en animales de laboratorio. Se sabe también que los estrógenos producen modificaciones epiteliales en la glándula mamaria humana, sin embargo, un efecto carcinogénico nunca ha sido demostrado.

De acuerdo con una revisión realizada por Hertz para el Comité Consultor en Ginecología y Obstetricia de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos,¹⁸⁶ se han observado alteraciones cualitativas en los elementos epiteliales de la glándula mamaria en material quirúrgico tomado de pacientes en tratamiento con anticonceptivos orales, sin embargo, no existe información válida para asegurar una relación de causa a efecto entre los anticonceptivos orales y la producción de dichas lesiones.

Se ha observado la aparición de tumores mamarios en un elevado porcentaje de perras a las que se les administró acetato de clormadinona para estudios de toxicidad. Estos hallazgos obligaron a la suspensión de los estudios clínicos con este compuesto. Sin embargo, información más reciente ha demostrado que estas alteraciones pueden ser producidas por muchos otros progestágenos, que el metabolismo de este tipo de compuestos en el perro es muy diferente al del humano, y que las dosis utilizadas en estos animales fueron muchas veces superiores, desde el punto de vista biológico, a lo que se había supuesto anteriormente.

REFERENCIAS

1. Beard, J.: *The growth and function of the corpus luteum*. En: Asdell, S. A. *Physiol. Rev.* 8: 513, 1928.
2. Makepeace, A. W.; Weinstein, G. L. y Friedman, M. H.: *The effect of progesterin and progesterone on ovulation in the rabbit*. *Am. J. Physiol.* 119: 512, 1937.
3. Sturgis, S. H. y Albright, F.: *Mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhea*. *Endocrinology*. 26: 68, 1940.
4. Lyon, R. A.: *Relief of essential dysmenorrhea with ethinyl estradiol*. *Surg. Gynec. Obstet.* 77: 657, 1943.
5. Pincus, G.: *Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mammals*. *Acta Endocrinol. Suppl.* 28: 18, 1956.
6. Djerassi, C.; Miramontes, G.; Rosenkranz, G. y Sondheimer, F.: *Synthesis of 19-nor-17-ethinyl-testosterone and 19-nor-17-methyltestosterone*. *J. Amer. Chem. Soc.* 76: 4092, 1954.
7. Rock, J.; Pincus, G. y García, C. R.: *Effects of certain 19-nor steroids on the human menstrual cycle*. *Science*. 124: 891, 1956.
8. Mears, E.: *Clinical trials of oral contraceptives*. *Brit. Med. J.* 2: 1179, 1961.
9. Tyler, E. T.: *Eight years' experience with oral contraception and an analysis of use of low-dosage norethisterone*. *Brit. Med. J.* 2: 843, 1964.
10. Martínez-Manautou, J.: *Diez años de investigación con esteroides reguladores de la fertilidad*. *Gac. Méd. Méx.* 18: 1560, 1968.
11. Connel, E. B.: *Low-dosage approach to oral contraception*. En: *Advanced Concepts in Contraception*. Hoffman, R. y Kleinman, R. (Eds.) Amsterdam, Excerpta Médica Foundation. 1968, p. 52.
12. Pearl, R.: *Contraception and fertility in 2,000 women*. *Human Biol.* 4: 363, 1932.
13. Martínez-Manautou, J. y Giner Velázquez, J.: *Cinco años de investigación con progestágenos a dosis bajas para regulación de la fertilidad*. *Memorias de la IX Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nut. y Endocr.* 1969, p. 263.
14. Mears, E.: *The clinical application of oral contraceptives*. En: *Biological Council Symposium on Agents Affecting Fertility*. Austin, C. R. y Per-

- ry, J. S. (Eds.) London, Churchill, Ltd. 1965, p. 62.
15. Martínez-Manautou, J.; Giner Velázquez, J.; Cortés Gallegos, V.; Casasola, J.; Aznar, R. y Rudel, H. W.: *Fertility control with microdoses of progestogen*. Excerpta Méd. Int. Congress Series No. 112: 157, 1965.
 16. Jeppsson, S. y Kullander, S.: *Rent gestagen (klormadinoacetat) i kontinuerlig, lag dos. Lakartidningen*. 66: 3949, 1969.
 17. Martínez-Manautou, J.; Giner Velázquez, J. y Aznar Ramos, R.: *Eficacia anticonceptiva de diferentes preparaciones de progestágenos a dosis bajas*. Resúmenes de los trabajos presentados y Programa de Actividades. IV Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigaciones en Reproducción Humana. México, 1970, p. 74.
 18. Tyler, E. T.: *Current research in steroid contraception*. J. Reprod. Fert. 20: 319, 1969.
 19. Correu, S.: Comunicación personal.
 20. Kesserü, E.: Comunicación personal.
 21. Vessey, M. P. y Doll, R.: *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease*. Brit. Med. J. 2: 199, 1968.
 22. Wynn, V. y Doar, J. W. H.: *Longitudinal studies of the effect of oral contraceptive therapy on plasma glucose esterified fatty acid, insulin and blood pyruvate levels during oral intravenous glucose tolerance tests*. En: *Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids*. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1969, p. 157.
 23. Tyler, E. T.; Levin, M.; Elliot, J. y Dolman, H.: *Present status of injectable contraceptives: results of seven-years study*. Fertil. Steril. 21: 469, 1970.
 24. Argüelles, A. E.; Saborida, C. M. y Chekherdemian, M.: *The effect of norethisterone and lynestrenol on the excretion of estrogens and other ovarian steroids*. Int. J. Fertil. 9: 217, 1964.
 25. Pincus, G.; Rock, J.; García, C. R.; Rice-Wray, E.; Paniagua, M. y Rodríguez, I.: *Fertility control with oral medications*. Amer. J. Obstet. Gynec. 75: 1333, 1958.
 26. García, C. R.; Pincus, G. y Rock, J.: *Effects of three 19-nor steroids on human ovulation and menstruation*. Amer. J. Obstet. Gynec. 75: 82, 1958.
 27. Kanematsu, S. y Sawyer, C. H.: *Blockade of ovulation in rabbits by hypothalamic implants of norethindrone*. Endocrinology. 76: 691, 1965.
 28. Döcke, F.; Dörner, G. y Voigt, K. H.: *A possible mechanism of the ovulation inhibiting effect of chlormadinone acetate in the rat*. J. Endocr. 41: 353, 1968.
 29. Exley, D.; Gellert, R. J.; Harris, G. W. y Nadler, R. D.: *The site of action of chlormadinone acetate (6-chloro-delta-6-dehydro-17 alfa-acetoxypregnosterone) in blocking ovulation in the mated rabbit*. J. Physiol. 195: 697, 1968.
 30. Schaly, A. V.; Carter, W. H.; Sa'to, M.; Arimura, A. y Bowers, C. Y.: *Studies of site of action of oral contraceptive steroids I. Effect of anti-fertility steroids on plasma LH levels and on the response to luteinizing hormone-releasing factor in rats*. J. Clin. Endocr. & Metab. 28: 1747, 1968.
 31. Minaguchi, H. y Meites, J.: *Effects of a norethynodrel-mestranol combination (Enovid) on hypothalamic and pituitary hormones in rats*. Endocrinology. 81: 826, 1967.
 32. Hilliard, J.; Croxatto, H. B.; Hayward, N. J. y Sawyer, C. H.: *Norethindrone blockade of LH release to intrapituitary infusion of hypothalamic extract*. Endocrinology. 79: 411, 1966.
 33. Spies, H. C.; Stevens, K. R.; Hilliard, J. y Sawyer, C. H.: *The pituitary as a site of progesterone and chlormadinone blockade of ovulation in the rabbit*. Endocrinology. 84: 277, 1968.
 34. Vorys, N.; Ullery, J. G. y Stevens, V.: *The effects of sex steroids on gonadotropins*. Amer. J. Obstet. Gynec. 93: 641, 1965.
 35. Stevens, V. C. y Vorys, N.: *The regulation of pituitary function by sex steroids*. Obstet. Gynec. Surg. 22: 781, 1967.
 36. Stevens, V. C.; Vorys, N.; Besch, P. K. y Barry, R. D.: *The effects of a new oral contraceptive on gonadotropin excretion*. Metabolism. 14: 327, 1965.
 37. Paulsen, C. A.: *Porgestin metabolism special reference to estrogenic pathways*. Metabolism. 14: 313, 1965.
 38. Taymor, M. L.: *Effect of synthetic progestins on pituitary gonadotrophin excretion*. J. Clin. Endocr. & Metab. 24: 803, 1964.

39. García, C. R. y Rock, J.: *Acta Endocr. Suppl.* 51: 603, 1960.
40. Bell, E. T.; Herbst, A. L.; Krishnamurti, M.; Loraine, J. A.; Mears, E.; Jackson, M. C. N. y García, C. R.: *The effect of the long-term administration of oral contraceptives on excretion values for follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone.* *Acta Endocr.* 54: 96, 1967.
41. Schmidt-Elmendorff, H. y Kopera, H.: *The effect of various anti-ovulatory compounds on the FSH, LH and "total gonadotrophin" excretion during the menstrual cycle.* *Excerpta Med. Int. Congress Series* 133: 1049, 1966.
42. Gutiérrez Nájara, A.; Márquez Monter, H.; Cortés Gallegos, V.; Giner Velázquez, J. y Martínez-Manautou, J.: *Presence of corpus luteum as evidence of ovulation in women treated with low doses of chlormadinone acetate.* *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102: 1018, 1968.
43. Márquez Monter, H.; Gutiérrez Nájara, A.; Aznar, R.; Giner Velázquez, J.; Rudel, H. W. y Martínez-Manautou, J.: *Ultrastructure of corpus luteum during low-dose contraceptive therapy.* *Fertil. and Steril.* 19: 363, 1968.
44. Elstein, M.: *Urinary hormone excretion patterns in chlormadinone acetate treated patients and the associated cervical mucus changes.* *Gaz. Méd. France.* 75: 38, 1968.
45. Jaffe, R. B. y Midgley, R. A., Jr.: *Effects of synthetic steroids on serum gonadotropins.* En: *Progress in Conception Control*, Moyer, D. L. (Ed.) Philadelphia, J. B. Lippincott Co. 1968, p. 16.
46. Diczfalussy, E.; Goebelsman, U.; Johannisson, E.; Tilling, K. G. y Wide, L.: *Pituitary and ovarian function in women on continuous low dose progestogens; effect of chlormadinone acetate and norethisterone.* *Acta Endocr.* 62: 679, 1969.
47. Beyer, C.; Guzmán, C. y Martínez-Manautou, J.: *Comunicación personal.*
48. Gemzell, C. A.; Diczfalussy, E. y Tilling, K. G.: *Ciba Found. Colloq. Endocr.* 11: 191, 1960.
49. Gutiérrez Nájara, A.; Cortés Gallegos, V. y Martínez-Manautou, J.: *Estudio morfológico y funcional del ovario con el uso de antioyulatorios y pergonal.* *Memorias de la V Reunión Anual de la Soc. Mex. de Nut. y Endocr.* 1964, p. 57.
50. Taymor, M. L. y Rizkallah, T.: *Effect of norethindrone acetate upon gonadotrophin-induced ovarian function.* *J. Clin. Endocr.* 25: 843, 1965.
51. Martínez-Manautou, J.: *Hormonal fertility control without ovulation suppression.* En: *Fertility and Sterility*. Westin, B. y Wikqvist, N. (Eds.) Amsterdam Excerpta Medica Foundation. 1966, p. 999.
52. Maqueo, M.; Pérez Vega, E.; Goldzieher, J. W.; Martínez-Manautou, J. y Rudel, H. W.: *Comparison of the endometrial activity of 3 synthetic progestins used in fertility control.* *Amer. J. Obstet. Gynec.* 85: 427, 1963.
53. Rice-Wray, E.; Aranda Rosell, A.; Maqueo, M. y Goldzieher, J. W.: *Comparison of the long-term endometrial effect of synthetic progestins used in fertility control.* *Amer. J. Obstet. Gynec.* 87: 429, 1963.
54. Maqueo, M.: *Efecto de hormonas anticonceptivas sobre el endometrio humano.* En: *Endocrinología de la Reproducción*. Martínez-Manautou, J. (Ed.) México. La Prensa Médica Mexicana, 1967, p. 206.
55. Zanartu, J.: *Effect of synthetic oral gestagens on cervical mucus and sperm penetration.* *Intern. J. Fertil.* 9: 225, 1964.
56. Giner Velázquez, J.; Casasola, J.; Rojas, B. A. y Martínez-Manautou, J.: *Bloqueo de la penetración espermática al administrar acetato de clormadinona a dosis bajas.* *Rev. de Invest. Clínica del Instituto Nacional de la Nutrición.* 18: 203, 1966.
57. Gutiérrez Nájara, A.; Giner Velázquez, J. y Martínez-Manautou, J.: *Role of cervical mucus in contraception with the continuous chlormadinone acetate method.* En: *Advances in Planned Parenthood IV* (Editores) A. J. Sobrero y S. Lewit, Amsterdam Excerpta Medica Foundation, 1968, pág. 97.
58. Chang, M. C.: *Effects of progesterone and related compounds on fertilization, transport and development of rabbit eggs.* *Endocrinology.* 81: 1251, 1967.
59. Williams, W. L.; Hamner, C. E.; Weinman, D. E. y Brackett, B. G.: *Capacitation of lipid spermatozoa and initial experiments on in vitro fertilization.* *Vth Int. Cong. Anim. Reprod. Artif. Insem.* 7: 288, 1964.

60. Martínez-Manautou, J.; Gallegos, A. J.; González Diddi, M. y Canales, E.: *Localización anatómica de clormadinona 3H en el tracto reproductor femenino*. II Congreso Academia Nacional de Medicina, México, 1969, p. 154.
61. Aznar Ramos, R.; Giner Velázquez, J.; Lara Ricalde, R. y Martínez-Manautou, J.: *Incidence of side effects with contraceptive placebo*. Amer. J. Obstet. Gynec. 105: 1144, 1969.
62. Martínez-Manautou, J.; Giner Velázquez, J.; Aznar Ramos, R.; Lozano Balderas, M. y Rudel, H. W.: *Continuous administration of 500 mcg of chlormadinone acetate, as a method of regulating fertility without inhibiting ovulation*. Proc. of the 8th International Conference of the International Planned Parenthood Federation, 1967, p. 241.
63. Pincus, G.: Bull. Post. Grad. Comm. Med. Univ. Sydney. 17: 127, 1961.
64. Rice-Wray, E.: *Oral contraception in Latin America*. Excerpta Med. Int. Congress Series. 72: 358, 1963.
65. Schockaert, J. A. y Moulinasse, R.: *Clinical observations with low continuous administration of norethisterone acetate*. Int. J. Fertil. 9: 123, 1964.
66. Crocker, K. M. y Stitt, W. D.: *Ovulation inhibitors*. Can. Med. Ass. J. 90: 713, 1964.
67. Dickinson, J. H. y Smith, G. G.: *A new and practical oral contraceptive agent: norethindrone with mestranol*. Can. Med. Assoc. J. 89: 242, 1963.
68. Kistner, R. W.: *Oral contraceptives. Safety factors in prolonged use of progestin-estrogen combinations*. Postgrad. Med. 39: 207, 1966.
69. Andrews, W. C. y Andrews, M. C.: *The use of progestins for oral contraception*. Southern Med. J. 55: 454, 1962.
70. Goldzieher, J. W.; Becerra, C.; Gual, C.; Livingston, N. B.; Maqueo, M.; Moses, L. E. y Tietze, C.: *New oral contraceptive: sequential estrogen and progestin*. Am. J. Obstet. Gynec. 90: 404, 1964.
71. Mears, E. y Grant, E. C. G.: *"Anovular" as an oral contraceptive*. Brit. Med. J. 2: 75, 1962.
72. Andrews, W. C. y Andrews, M. C.: *Low dosage progestin therapy with ethynodiol diacetate*. Clin. Med. 71: 1753, 1964.
73. Bishop, P. M. F.: *A new oral progestogen in the treatment of dysmenorrhea*. Proc. Royal Soc. Med. 54: 752, 1961.
74. Haman, J. O.: *The length of the menstrual cycle: a study of 105 normal women*. Am. J. Obstet. Gynec. 43: 870, 1942.
75. Goldzieher, J. W.; Moses, L. E. y Ellis, L. T.: *Study of norethindrone in contraception*. J.A.M.A. 180: 359, 1962.
76. Pincus, G.; García, G. R.; Rock, J.; Paniagua, M.; Pendleton, A.; Larague, F.; Nicolas, R.; Borno, R. y Pean, V.: *Effectiveness of an oral contraceptive*. Science, 130: 81, 1959.
77. Goldzieher, J. W.; Moses, L. E. y Rice-Wray, E.: *2,000 años-mujer de experiencia con terapia secuencial mestranol-clormadinona*. En: Inducción e Inhibición de la Ovulación. Gual, C. (Ed.) Excerpta Médica Foundation. 1966, p. 119.
78. Mishel, D. R., Jr.; El-Habashy, M. A.; Good, R. G. y Moyer, D. L.: *Contraception with an injectable progestin*. Amer. J. Obstet. Gynec. 101: 1046, 1968.
79. Martínez-Manautou, J.; Giner Velázquez, J.; Cortés Gallegos, V.; Aznar, R.; Rojas, B.; Gutiérrez, Nájara, A. y Rudel, H. W.: *Daily progestogen for contraception: a clinical study*. Brit. Med. J. 2: 730, 1967.
80. Mears, E.: *Ovulation inhibitors: large scale clinical trials*. Intern. J. Fertil. 9: 1, 1964.
81. Palma, E. y Onetto, E.: *Our experience with a combination of estrogen-progestin in birth control*. X Congr. Chileno Obstet. y Ginec. 2: 615, 1963.
82. Hisaw, F. L., Jr. y Hisaw, F. L.: *Precipitation of menstruation castrated monkeys with progesterone in the presence of estrogen*. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 114: 486, 1963.
83. Peeters, F. M.; van Roy, M. y Oeyen, H.: *Klinische Erfahrungen über die Ovulationshemmung durch Gestagene*. Med. Klin. 56: 1679, 1961.
84. Pincus, G.: *Some biological properties of ovulation inhibitors in human subjects*. En: The Control of Fertility. Pincus, G. (Ed.) New York, Academic Press. 1965, p. 236.
85. Martínez-Manautou, J.; Giner Velázquez, J.; Aznar Ramos, R.; Lozano Balderas, M. y Rudel, H. W.: *Continuous administration of 500 mcg of chlormadinone acetate, as a method of regulating fertility without inhibiting ovulation*. En: Actas de la VIII

- Conferencia Internacional de FIPF. 1967, p. 261.
86. Satterthwaite, A. P. y Gamble, C. J.: *Conception control with norethynodrel: progress report of a four-year field study at Humacao, Puerto Rico*. J. Am. Med. Women's Assoc. 17: 797, 1962.
 87. Rock, J.; García, C. R. y Pincus, G.: *Use of some progestational 19-nor steroids in gynecology*. Amer. J. Obstet. Gynec. 79: 758, 1960.
 88. Goldzieher, J. W.; Martínez Manautou, J.; Livingston, N. B.; Moses, L. E. y Rice-Wray, E.: *The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility*. Western J. Surg. Obstet. Gynecol. 71: 187, 1963.
 89. Cook, H. H.; Gamble, C. J. y Satterthwaite, A. P.: *Oral contraception by norethynodrel; a 3 year field study*. Am. J. Obstet. Gynec. 82: 437, 1961.
 90. Strauss, J. S.; Kligman, A. M. y Pochi, P. E.: *The effect of androgens and estrogens on human sebaceous glands*. J. Invest. Dermatol. 39: 139, 1962.
 91. Strauss, J. S. y Pochi, P. E.: *Effect of enovid on sebum production in females*. Arch. Dermatol. 87: 366, 1963.
 92. Rice-Wray, E.; Schultz, C. M.; Guerrero, I. y Aranda, R. A.: *Long-term administration of norethindrone in fertility control*. J.A.M.A. 180: 355, 1962.
 93. Krueger, H. G. y Sanders, J. H.: *Norethindrone and mestranol: experience in private practice with a new low-dosage oral contraceptive*. Ohio State Med. J. 60: 548, 1964.
 94. Newland, D. O.; Marshall, L. L.; Rodgers, L. D.; Way, F. R. y Weber, R. L.: *Effectiveness of a low-dose oral contraceptive tablet*. Obstet. Gynecol. 23: 920, 1964.
 95. Satterthwaite, A. P.: *A comparative study of low dosage oral contraceptives*. Appl. Therapy. 6: 410, 1964.
 96. Ferin, J.: *Hypoestrogenic amenorrhea and/or sterility induced by lynestrenol*. Intern. J. Fertil. 9: 29, 1964.
 97. Walsh, F. B.; Clark, D. B.; Thompson, R. S. y Nicholson, D. H.: *Oral contraceptives and neuro-ophthalmologic interest*. Arch. Ophthalmol. 74: 628, 1965.
 98. Faust, J. M. y Tyler, E. T.: *Ophthalmologic findings in patients using oral contraception*. Fertil and Steril. 17: 1, 1966.
 99. Meyer, E. J.; Leibowitz, H.; Christman, E. H. y Niffenegger, J. A.: *Influence of norethynodrel with mestranol in intraocular pressure in glaucoma*. Arch. Ophthalmol. 75: 157, 1966.
 100. F. D. A.: *Report on the oral contraceptives*. 1966, p. 10.
 101. Connell, E. B. y Kelman, Ch. D.: *Eye examinations in patients taking oral contraceptives*. Fertil and Steril. 20: 67, 1969.
 102. Fisher, M. G. P.: *Oral contraceptives and alopecia areata*. Brit. Med. J. 2: 1246, 1965.
 103. Valling, R.: *Oral contraceptives and alopecia areata*. Brit. Med. J. 2: 1005, 1965.
 104. Grant Peterkin, G. A.: *Oral contraceptives and alopecia areata*. Brit. Med. J. 2: 1124, 1965.
 105. Carruthers, G. B.: *Oral contraceptives*. Lancet. 1: 981, 1964.
 106. Fox, W. W.: *A side effect of oral contraceptives*. Lancet. 2: 827, 1964.
 107. Rimington, C. y Matties, F.: *Oral contraceptives and acute intermittent porphyria*. Lancet. 1: 270, 1965.
 108. Welland, F. H.; Hellman, E. S.; Collins, A.; Hunter, G. W. y Tschudy, D. P.: *Factors affecting the excretion of porphyrin precursors by patients with acute intermittent porphyria. II. The effect of ethinyl estradiol*. Metabolism. 13: 251, 1964.
 109. Haeger-Aronsen, B. S.: *Various types of porphyria in Sweden*. African J. Lab. Clin. Med. 9: 288, 1963.
 110. Wilkins, L.: *Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins*. J.A.M.A. 172: 1028, 1960.
 111. Rock, J. y García, C. R.: *Use of enovid for the correction of menstrual and reproductive disorders*. Research in the Service of Medicine, G. D. Searle & Co. 54: 15, 1961.
 112. Goldfarb, A. F. y Gongsakdi, D. G.: *The use of norethynodrel in certain reproductive problems*. Western J. Surg. 69: 92, 1961.
 113. Jacobson, B. D.: *Hazards of norethindrone therapy during pregnancy*. Am. J. Obstet. Gynec. 84: 962, 1962.
 114. Burstein, R. y Wasserman, H. C.: *The effect of Provera on the fetus*. Obstet. Gynecol. 23: 931, 1964.
 115. Goisis, M. y Cavalli, P.: *The effect on the female foetus of prolonged treatment with 6- α -methyl-17- α -Hydroxyprogesterone acetate (MAP) during pregnancy*. Panaminerva Med. 5: 107, 1963.
 116. Report of a WHO Scientific Group:

- Clinical aspects of oral gestogens.* Geneva, WHO Tech. Report Series. 1966, p. 326.
117. Martínez-Manautou, J.; Cortés, V.; Giner Velázquez, J.; Aznar, R.; Casasola, J. y Rudel, H. W.: *Low doses of progestogen as an approach to fertility control.* Fertil and Steril. 17: 49, 1966.
 118. *Ad Hoc Committee for the evaluation of a possible etiologic relation of Enovid with thromboembolic conditions.* Final Report on Enovid, 1963.
 119. *Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology, Food and Drug Administration.* Second Report on the Oral Contraceptives. 1969, p. 36.
 120. Report of a WHO Scientific Group: *Clinical aspects of oral gestogens.* WHO Tech. Report Series. 1966, p. 14.
 121. Royal College of General Practitioners: *Oral contraception and thromboembolic disease.* J. Roy. Coll. Gen. Pract. 13: 267, 1967.
 122. Vessey, M. P. y Doll, R.: *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease.* Brit. Med. J. 2: 199, 1968.
 123. Anónimo: *A preliminary communication to the Medical Research Council by a Subcommittee.* Brit. Med. J. 2: 355, 1967.
 124. Inman, W. H. W. y Vessey, M. P.: *Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age.* Brit. Med. J. 2: 193, 1968.
 125. Turksoy, R. N.; Phillips, L. L. y Southam, A. L.: *Influence of ovarian function on the fibrinolytic enzyme system. I. Ovarian and anovulatory cycles.* Am. J. Obstet. Gynec. 82: 1211, 1961.
 126. Brakman, P. y Astrup, T.: *Effects of female hormones, used as oral contraceptives, on the fibrinolytic system in blood.* The Lancet. 2: 10, 1964.
 127. Poller, L. y Thompson, J.: *Sequential oral contraception and clotting factors.* Brit. Med. J. 2: 822, 1969.
 128. Poller, L.; Priest, C. M. y Thompson, J. M.: *Platelet aggregation during oral contraception.* Brit. Med. J. 4: 273, 1969.
 129. Brakman, P.: *Effect of contraceptive hormone preparations on plasma fibrinolytic activity.* En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York. Plenum Press. 1968, p. 619.
 130. Daniel, D. G.; Campbell, H. y Turnbull, A. C.: *Puerperal thromboembolism and suppression of lactation.* Lancet. 2: 287, 1967.
 131. Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: *Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.* Surg. Gynec. and Obstet. 124: 1011, 1967.
 132. Neistadt, A.; Schwartz, R. W. y Schwartz, S. I.: *Norethynodrel with mestranol and venous blood flow.* J. Amer. Med. Ass. 198: 784, 1966.
 133. Goodrich, S. M. y Wood, J. E.: *The effect of estradiol 17-beta on peripheral venous distensibility and velocity of blood flow.* Am. J. Obstet. Gynec. 96: 407, 1966.
 134. Haslam, R. J.: *The role of blood platelets in thrombosis in relation to the effects of contraceptive steroids in platelet function.* En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1968, p. 635.
 135. Bolton, C. H.; Hapton, J. R. y Mitchell, J. R. A.: *Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma phospholipids.* Lancet. 1: 1336, 1968.
 136. Elkeles, R. S.; Hampton, J. R. y Mitchell, J. R. A.: *Effect of estrogens and human platelet behavior.* Lancet. 2: 315, 1968.
 137. Mueller, M. N. y Kappas, A.: *Estrogen pharmacology: the influence of estradiol and estrion on hepatic disposal of sulphobromophthalein (BSP) in man.* J. Clin. Invest. 43: 1905, 1964.
 138. Eisalo, A.; Järvinen, P. A. y Luukkainen, T.: *Hepatic impairment during the intake of contraceptive pills: clinical trial with postmenopausal women.* Brit. Med. J. 2: 426, 1964.
 139. Gallagher, T. F. y Kappas, A.: *Estrogen effects on BSP metabolism in rats.* Fed. Proc. 24: 144, 1965.
 140. Ockner, R. K. y Davidson, C. S.: *Hepatic effects of oral contraceptives.* New Engl. J. Med. 276: 331, 1967.
 141. Allan, J. S. y Tyler, E. T.: *Biochemical findings in long-term oral contraceptive usage. I. Liver function studies.* Fertil and Steril. 18: 112, 1967.
 142. Larsson-Cohn, U.: *The 2 hour sulFOBromophthalein retention test and the transaminase activity during oral con-*

- traceptive therapy. Amer. J. Obstet. Gynec. 98: 188, 1967.
143. Carbone, J. V.; Grodzky, G. M. y Hjelte, V.: *Effect of hepatic dysfunction on circulating levels of sulfobromophthalein and its metabolites*. J. Clin. Invest. 38: 1989, 1959.
144. Orlandi, F. y Jezequel, A. M.: *On the pathogenesis of the cholestasis by 17-alkylated steroids: ultrastructural and functional changes of the liver cells during the treatment*. Rev. Int. Hepat. 16: 331, 1966.
145. Martínez-Manautou, J. y Giner Velázquez, J.: *Fertility control with 0.5 mg. continuous chlormadinone acetate*. Proc. of the 4th Asian Congress of Obstetrics and Gynaecology. 1968, p. 131.
146. Pérez, V.: *Oral contraceptives: long-term use produces fine structural changes in liver mitochondria*. Science. 165: 805, 1969.
147. Martínez-Manautou, J.; Aznar Ramos, R.; Bautista O'Farril, J. y González Angulo, A.: *La ultraestructura de la célula hepática en mujeres bajo el efecto de hormonas esteroides: anti-conceptivos orales, embarazo normal y tumores trofoblásticos*. Arch. Invest. Med. (Méx.). 1: 25, 1970.
148. Waine, H.; Frieden, E. H.; Caplan, H. I. y Cole, T.: *Metabolic effects of enovid in rheumatoid patients*. Arth. Rheum. 6: 796, 1963.
149. Javier, Z.; Gershberg, H. y Hulse, M.: *Ovulatory estrogen and carbohydrate metabolism*. Metabolism. 17: 443, 1968.
150. Beck, P.: *Effect of gonadal hormones and contraceptive steroids on glucose and insulin metabolism*. En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York Plenum Press, 1969, pág. 97.
151. Svanborg, A.: *Possible relationship between plasma lipids and hormonal steroids*. En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M., Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1969, p. 242.
152. Spellacy, W. N.; Bui, W. C.; Spellacy, C. E.; Moses, L. E. y Goldzieher, J. W.: *Glucose, insulin and growth hormone studies in long-term users oral contraceptive*. Amer. J. Obstet. Gynec. 106: 173, 1970.
153. Wynn, V. y Doar, J. W. H.: *Longitudinal studies of the effects of oral contraceptive therapy on plasma glucose, non-sterified fatty acid insulin and blood pyruvate levels during oral and intravenous glucose tolerance tests*. En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1969, p. 157.
154. Di Paola, B.; Puchulo, F.; Robin, M.; Nicholson, R. y Marti, R.: *Oral contraceptives and carbohydrate metabolism*. Amer. J. Obstet. Gynec. 101: 206, 1968.
155. Wynn, V. y Doar, J. W. H.: *Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism*. Lancet. 2: 715, 1966.
156. Yalow, R. S. y Berson, S. A.: *Plasma insulin contraception in nondiabetic and early diabetic subjects*. Diabetes. 15: 867, 1966.
157. Beck, P. y Wells, S. A.: *Comparison of the mechanisms underlying carbohydrate intolerance in subclinical diabetic women during pregnancy and during post-partum oral contraceptive steroid treatment*. J. Clin Endocr. & Metab. 29: 807, 1969.
158. Gold, E. M.; Carvajal, J.; Rudnick, P. A. y Geraszi, K. E.: *Insulin production in overt (maturity-onset) diabetes: absence of hyperinsulinemia despite hyperglycemia induced by contraceptive steroids*. En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids, Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1969, p. 144.
159. Benjamín, F. y Casper, D. J.: *Alterations in carbohydrate metabolism induced by progesterone in cases of endometrial carcinoma and hyperplasia*. Amer. J. Obstet. Gynec. 94: 991, 1966.
160. Beck, P.: *Metabolic effects of chlormadinone in man*. Programa 51a, Reunión Endocrine Society. 1969, pág. 108.
161. Kalkhoff, R. K.; Kim, H. J. y Stoddard, F. J.: *Acquired subclinical diabetes mellitus in women receiving oral contraceptive agents*. En: Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids. Salhanick, H. A., Kipnis, D. M. y Vande Wiele, R. L. (Eds.) New York, Plenum Press. 1969, p. 193.
162. Wynn, V.; Mills, G. L.; Doar, J. W. y Stokes, T.: *Fasting serum triglyceride, cholesterol and lipoprotein levels during oral contraceptive therapy*. Lancet. 2: 756, 1969.

163. Pincus, G.: *Suppression of ovulation with reference to oral contraceptives*. En: *Modern Trends in Endocrinology*. Serie 2. Gardiner Hill, H. (Ed.). New York, Paul B. Hoeber, Inc. 1961, p. 231.
164. Florsheim, W. H. y Faircloth, M. A.: *Effects of oral ovulation inhibitors on serum protein-bound iodine and thyroxine binding proteins*. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 117: 56, 1964.
165. Flowers, C. E.: *Effects of new low-dosage form of norethynodrel mestranol: clinical evaluation and endometrial biopsy study*. J.A.M.A. 188: 1115, 1964.
166. Maneschi, M.; Cittadini, E. y Quarataro, P.: *Effetti della somministrazione di alcuni progestativi di sintesi sulla funzionalità tiroidea*. Sicilia Sanit. 4: 135, 1962.
167. Hollander, C. S.; García, A. M.; Sturgis, S. H. y Seienkow, H. A.: *Effects of an ovulatory suppressant on the serum protein-bound iodine and the red-cell uptake of radioactive tri-iodothyronine*. New Engl. J. Med. 269: 501, 1963.
168. Martínez-Manautou, J.: *Chlormadinone acetate continuous in contraception—the early days and recent experience*. En: *A New Departure in Oral Contraception*. Proc. of a Symposium at Gonville & Caius College. Cambridge, England, 1968, p. 18032.
169. Carter, A. C.; Feldman, E. B. y Wallace, E. Z.: En: *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*. New York, Academic Press. 1960, p. 77.
170. Laidlaw, J. O.; Ruce, J. L. y Gornall, A. G.: *The influence of estrogen and progesterone on aldosterone excretion*. J. Clin. Endocr. & Metab. 22: 161, 1962.
171. Metcalf, M. G. y Beaven, D. W.: *Plasma-corticosteroid levels in women receiving oral contraceptive tablets*. Lancet. 2: 1095, 1963.
172. Apostolakis, M. y Tamm, J.: *Klin. Wochschr.* 40: 684, 1962.
173. Wallach, E. D.; García, C. R.; Kistner, R. W. y Pincus, G.: *Adrenal function during long-term enovid administration*. Amer. J. Obstet. Gynec. 87: 991, 1963.
174. Vanek, R.: *Ovarian inhibition with ethynodiol-diacetate: influence on steroidogenesis*. Intern. J. Fertility. 9: 129, 1964.
175. Young, C. C., Jr.; Mammen, E. F. y Spain, W. T.: *The effect of sequential hormone therapy on the reproductive cycle*. Pacific Med. Surg. 73: 35, 1965.
176. Layne, D. S.; Meyer, C. J.; Vaishwanar, P. S. y Pincus, G.: *The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and steroid treated women*. J. Clin. Endocrinol. 22: 107, 1962.
177. Leach, R. B. y Margulis, R. R.: *Inhibition of adrenocortical responsiveness during progestin therapy*. Amer. J. Obstet. Gynec. 92: 762, 1965.
178. Dunn, T. B.: *Cancer of the uterine cervix induced in BALB/C mice by an antifertility drug*. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 10: 21, 1969.
179. Gardner, W. V.; Pfeiffer, C. A. y Trentin, J. J.: *Hormonal factors in experimental carcinogenesis*. En: *physiopathology of Cancer*. (2a. ed.) Homburger, F. y Fishman, W. H. (Eds.) New York, Harper & Row Publishers, Inc. 1959, p. 152.
180. Hertz, R.: *Experimental and clinical aspects of the carcinogenic potential of steroid contraceptives*. Int. J. Fertil. 13: 273, 1968.
181. Lipschutz, A.; Iglesias, R.; Panosevich, V. y Salinas, S.: *Ovarian tumors and other ovarian changes induced in mice by two 19-nor contraceptives*. Brit. J. Cancer. 21: 153, 1967.
182. Carbia, E.; Rubio Linares, G.; Alvarado Durán, A. y López Llera, M.: *Histologic study of the uterine cervix during oral contraception with ethynodiol diacetate and mestranol*. Obstet. Gynec. 35: 381, 1970.
183. Melamed, M. R.; Hoss, L. G.; Flehinger, B. J.; Kelisky, R. P. y Dubrow, H.: *Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women using the diaphragm or contraceptive oral steroids*. Brit. Med. J. 3: 195, 1969.
184. Kelley, R. M. y Baker, W. H.: *Clinical observations of the effect of progesterone in the treatment of metastatic endometrial carcinoma*. En: *Biological Activities of Steroids in Relation to Cancer*. Pincus, G. y Vollmer, E. P. (Eds.) New York, Academic Press, Inc. 1960, p. 427.
185. Kennedy, B. J.: *Massive estrogen administration in premenopausal women with metastatic breast cancer*. Cancer. 15: 641, 1962.
186. Hertz, R.: *Report of the task force on carcinogenesis*. En: *Second Report on the Oral Contraceptives*. Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology, Food and Drug Administration. 1969, p. 63.