



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTITLAN



V N A M

FALLA DE ORIGEN

REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS EFECTOS ADVERSOS
PRODUCIDOS POR ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES
UTILIZADOS EN MEXICO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A
SERGIO VEGA ANTONIO

DIRECTOR DE TESIS :
OFB. MARICELA NOE MARTINEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO.

I.- INTRODUCCION.	4
1.- OBJETIVO	7
2.- ANTECEDENTES O GENERALIDADES.	
2.1. REACCIONES ADVERSAS.	9
2.2. METODOS ANTICONCEPTIVOS.	12
2.3. MECANISMOS DE ACCION.	22
3.- EFECTOS ADVERSOS PRODUCIDOS POR ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.	
3.1. CANCER	25
3.1.1. CANCER CERVICO UTERINO.	26
3.1.2. CANCER DE MAMA.	30
3.1.3. CANCER DE OVARIO.	32
3.1.4. CANCER DE ENDOMETRIO.	33
3.1.5. CANCER DE HIGADO.	33
3.1.6. CANCER DE VESICULA BILIAR.	34
3.2. MALFORMACIONES CONGENITAS.	34
3.3. EFECTOS ADVERSOS A NIVEL CARDIOVASCULAR	38
3.4. EFECTOS ADVERSOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS, LIPIDOS Y PROTEINAS PROVOCADOS POR ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.	
3.4.1. CARBOHIDRATOS.	41
3.4.2. LIPIDOS.	43
3.4.3. PROTEINAS.	44
3.5. ALTERACIONES EN LA FUNCION SUPRARRENAL POR EL USO DE ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.	45
3.6. INFERTILIDAD	47
3.7. TRASTORNOS EN EL PATRON DE SANGRADO MENSTRUAL POR EL USO DE ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.	52
3.8. CAMBIOS PROVOCADOS EN EL ENDOMETRIO.	62

3. 9. CAMBIOS EN LA LACTACION PRODUCIDOS POR ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.	64
3.10. GANANCIA DE PESO CORPORAL.	67
3.11. DOLOR DE CABEZA.	69
3.12. DOLOR DE ESPALDA.	69
3.13. INFLAMACION PELVICA.	69
3.14. NAUSEAS Y VOMITO.	70
4.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.	72
5.- CONCLUSIONES.	75
6.- GLOSARIO.	77
7.- BIBLIOGRAFIA.	80

I.- INTRODUCCION.

4
Los anticonceptivos inyectables son para la sociedad mexicana contemporánea un medio muy utilizado en los programas de planificación familiar.

Los anticonceptivos inyectables, debido a la diversidad de factores tales como: composición química, dosis, tiempo de acción, entre otros, pueden -- provocar efectos adversos, los que repercuten en el organismo humano de las -- usuarias.

El uso de anticonceptivos inyectables de formulaciones sencillas que -- únicamente contienen progestinas y de formulaciones combinadas de estrógeno-progestina es muy amplio en México, se calcula que 900 000 (11%) mujeres mexicanas los utilizan para prevenir el embarazo.

Las posibilidades de cáncer, trastornos menstruales, irregularidades menstruales, interrupción del sangrado menstrual, amenorrea, oligomenorrea, dolor de cabeza, dolor de espalda, ganancia de peso corporal, afección del endometrio, retardo de la fertilidad por el uso prolongado de anticonceptivos inyectables son algunos de los efectos adversos que se tendrán en consideración dentro de este estudio.

En México se utilizan diversas formulaciones de anticonceptivos inyectables como el acetato de medroxiprogesterona de depósito en dosis de 150 mg. -- aplicada vía intramuscular, cada tres meses; aún existe la duda que si el uso de éste provoca cáncer, por lo que su venta está prohibida en Estados Unidos.

La amplitud de síntomas relacionados al problema de los efectos adversos que provoca el uso de anticonceptivos inyectables, se mantienen en constante -- estudio.

La investigación más actualizada y la información de los anticonceptivos inyectables que muy pronto estarán disponibles en el mercado en la década de -- los 90, también son descritos en este trabajo.

Existe gran información sobre los efectos adversos que deben conocer las mujeres mexicanas usuarias de anticonceptivos inyectables.

Por todo lo anterior, la importancia en el conocimiento de los efectos ad versos que pueden producir los anticonceptivos inyectables por el uso indiscriminado y la automedicación de los mismos, me ha despertado un gran interés en realizar una revisión bibliográfica, ya que los niveles de información de los mencionados efectos adversos no están al alcance de la mayoría de las usuarias.

1.- OBJETIVO.

Reunir información bibliográfica de los efectos adversos producidos por los anticonceptivos inyectables utilizados en México, para considerar el riesgo que pueden provocar en su uso y abuso.

2.- ANTECEDENTES O GENERALIDADES.

2.1. REACCIONES ADVERSAS.

En la Primera Conferencia Panamericana sobre Educación Farmacéutica realizada en el mes de enero de 1990, en Miami, Estados Unidos se habla del farmacéutico como especialista en medicamentos y responsable de proveer información adecuada al personal del equipo de salud y a la comunidad, y conseguir que el farmacéutico del Continente Iberoamericano se comprometa activamente con la estrategia de la atención primaria para alcanzar la meta de salud para todos en el año --- 2000, ya que una de las tareas principales de este profesional es asegurar la disponibilidad oportuna de medicamentos esenciales de calidad y promover su uso racional. Es por esto que el estudio de las reacciones adversas de los medicamentos es de suma importancia (6).

Existen diferentes definiciones de reacción adversa, de acuerdo a la Guía Profesional de Medicamentos: cualquier acción del medicamento distinta de la -- que se pretende realizar en el tratamiento se llama reacción adversa. Es posible que sea esperada o inesperada y benigna o potencialmente nociva (102).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (US FDA) - en el año 1988 definió a la reacción adversa grave como toda experiencia médica -- mentosa adversa que pone en peligro la vida, causa discapacidad permanente y -- abarcará todo fenómeno que pueda ocasionar la muerte, malformaciones congénitas o cáncer (24).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró necesario el definir lo que significa una reacción adversa ante un medicamento como "el efecto que -- no es intencional y que ocurre a las dosis normalmente usadas en el humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento". Siendo la más aceptada (103).

Actualmente en el Reino Unido el número de comunicaciones de reacciones -- adversas ha desempeñado un papel importante en la vigilancia de la inocuidad de los medicamentos. Es posible que en el futuro próximo sigan siendo la primera -- línea de defensa para la vigilancia farmacológica. Para emitir una advertencia

preliminar de muchas formas de reacciones adversas, es preciso, tener un número elevado de éstos para caracterizar esta reacción, evitar los factores de -- predisposición evitable, comparar los perfiles de inocuidad y garantizar la inocuidad de los medicamentos a largo plazo. Por tales motivos es de crucial importancia la notificación de todas las reacciones adversas relacionadas con productos nuevos o comercializados con anterioridad, aún cuando estén identifi cados (6).

El Programa Regional de Medicamentos Esenciales de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) está desarrollando en Centroamérica y Panamá un programa sobre utilización de medicamentos orientado a la prescripción y uso, con un enfoque terapéutico. Mediante el mismo se identifica a los pacientes con alto riesgo de sufrir reacciones adversas y otros efectos iatrogénicos por errores de prescripción, uso simultáneo de varios fármacos, utilización deficiente o excesiva de medicamentos, y otros problemas (18,99).

La información obtenida de la receta, se emplea principalmente para adoptar medidas individuales, dirigidas al farmacéutico, al médico o al paciente o colectivas como la actualización terapéutica de profesionales de la salud, - que forma parte de la educación continua en el uso racional de los medicamentos. Los datos sirven para orientar los esfuerzos de educación del paciente y la comunidad; asimismo identifican las áreas de mayor interés (18,99).

En el Hospital Guillermo Almenara Inigoyen del Instituto Peruano de Seguridad Social en Lima, se estableció un centro de farmacovigilancia. Sus principales funciones se centran en torno a las reacciones adversas. Proporciona asesoramiento, recopila información, establece estrategias para la notificación - voluntaria al fomentar la participación activa de los profesionales de la salud en la farmacovigilancia, y publica periódicamente un boletín informativo (18).

La Organización Panamericana de la Salud concede especial atención al desarrollo de programas nacionales de farmacovigilancia que faciliten la notificación de reacciones adversas, con el fin de difundir más y mejor información sobre la inocuidad y eficacia de los fármacos (18).

En el campo de los anticonceptivos inyectables, podemos considerar que -- pueden producir reacciones adversas como: posibilidad de cáncer, trastornos -- menstruales, interrupción del sangrado menstrual, irregularidades menstruales, amenorrea, oligomenorrea, dolor de cabeza, dolor de espalda, ganancia de peso corporal, afección del endometrio, retardo de la fertilidad, malformaciones -- congénitas, efectos cardiovasculares, efectos sobre la lactación, efectos sobre la función renal, efectos sobre el metabolismo, entre otros, los que se -- describirán con más detalle en este estudio.

2.2. MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS.

El concepto de anticonceptivo involucra todo aquello que no permite que el espermatozoide fecunde al óvulo (10).

Existen diferentes métodos anticonceptivos como son:

- 1.- *Abstinencia y coitus interruptus.* - no practicar relaciones sexuales.
- 2.- *Método del ritmo.* - determinar el periodo de fertilidad.
- 3.- *Químicos.* - espumas, cremas, óvulos y esponjas que contienen espermaticidas.
- 4.- *Mecánicos.* - condón, preservativo, diafragma y dispositivos intrauterinos.
- 5.- *Hormonales.* - inyectables y píldoras de formulaciones sencillas y combinadas de esteroides.
- 6.- *Esterilización.* - vasectomía en hombres, ligación de trompas falopianas en mujeres.

A continuación se menciona el porcentaje en el uso de cada uno de los métodos anticonceptivos que varía entre los diferentes países, de acuerdo a los datos más recientes del año de 1980 a 1986 (12).

Esterilización:

- Brasil 43 %
- El Salvador 57 %
- Guatemala 44 %
- Panamá 59 %

Anticonceptivos orales o píldoras:

- Ecuador 54 %
- México 30 %
- Paraguay 41 %
- Venezuela 31 %

Abstinencia Periférica:

Bolivia y Perú países que utilizan con mayor porcentaje este método.

Anticonceptivos Inyectables:

En el mercado internacional existen dos inyectables de acción prolongada: acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) y etonogestrel de depósito (NET-EN); el primero ha sido aprobado para fines anticonceptivos en más de 90 países, pero no en Estados Unidos; el segundo se usó en más de 40 países (7,15,17, 32, 33, R, 37, 47, 48).

Las estructuras químicas de DPA y NET-EN se muestran en la Figura 1.

Se calcula que 6.5 millones de mujeres reciben el método anticonceptivo por inyectables, 5 millones de estas mujeres emplean DPA o NET-EN de larga duración y 1.5 millones en su mayoría de América Latina y China usan diversos inyectables mensuales. El uso de anticonceptivos inyectables está más difundido en Jamaica, Indonesia, México, Nueva Zelanda y China (17).

En México el porcentaje de usuarios de anticonceptivos inyectables es del 17 % correspondiendo un 5 % a mujeres casadas en edad fértil de acuerdo a la encuesta internacional de 1974 a 1984. Ver Cuadro 7, (17).

El 80 % de los inyectables mensuales vendidos son de diversas marcas. El NET-EN es el más popular en México. La demanda de anticonceptivos inyectables es mayor en las zonas rurales que en las urbanas (17).

Reportes sobre ventas mundiales de DPA y NET-EN del año 1975 a 1985 indican miles de dosis vendidas por año. Ver Cuadro 8, (17).

Los primeros ensayos clínicos del DPA como anticonceptivo se iniciaron en el año 1963, ya que se observó que en mujeres que recibían DPA como tratamiento de trabajo de parto prematuro, el retorno a la fertilidad después del parto, se retrasaba notablemente (16,37,38,91,93), seguidos por ensayos de campo que comenzaron en el año 1965. En el año 1967 la compañía Upjohn solicitó permiso a la (US FDA) para comercializar el DPA como anticonceptivo en Estados Unidos.

En septiembre del año 1974 la US FDA anunció su intención de aprobar el DPA para uso anticonceptivo, pero sólo para mujeres que no podían usar otros

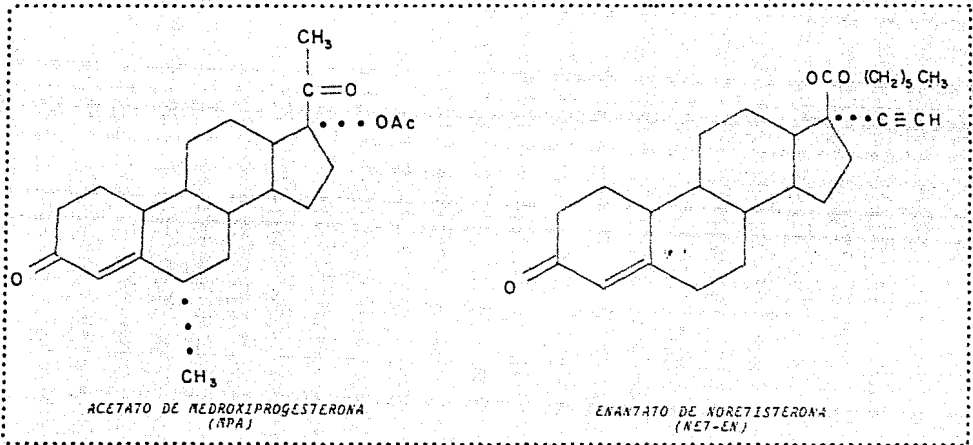


FIGURA 7. ESTRUCTURAS QUIMICAS DE ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

Región y país	Año	% de mujeres que usan		% de usuarias de anticonceptivos que usan inyectables	Región y país	Año	% de mujeres que usan		% de usuarias de anticonceptivos que usan inyectables
		Método Cuajiquera	Inyectables				Método Cuajiquera	Inyectables	
AFRICA					Panamá				
Burkina Faso	1984	29	1	4	1976	55	1	1	2
Burkina Faso	1986	11	<0.5	2	1979-80	62	1	1	2
Kenya	1977-78	7	1	9	1977	31	1	2	5
	1984	17	1	3	1979	39	2	5	
Lesotho	1977	5	<0.5	4	Perú	1977-78	33	1	3
Nigeria	1981-82	5	<0.5	2	1981	43	2	4	
Sudán (norte)	1978-79	5	<0.5	3	República Dominicana	1975	33	<0.5	<0.5
Zaire (urbana)	1982-84				1983	47	<0.5	<0.5	
Kinshasa		12	<0.5	3	Trinidad y Tobago	1977	55	1	2
Kisumu		36	1	4	Venezuela	1977	49	<0.5	<0.5
Kusangas		19	<0.5	2	ASIA Y EL PACIFICO				
Lubumbashi		36	1	2	Bangladesh	1979-80	9	<0.5	1
Zimbabwe	1984	40	1	2	Corea, Rep. de	1974	37	<0.5	1
					1979	54	<0.5	<0.5	
AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE					Fiji	1974	42	<0.5	1
Barbados	1980-81	47	3	5	Filipinas	1978	39	<0.5	<0.5
Bolivia	1983	26	<0.5	2	Hong Kong	1982	72	3	4
Brazil					Indonesia (Java y Bali)	1976	28	<0.5	1
Amazonas (urbana)	1982	53	<0.5	<0.5	Indonesia (urbana)				
Nordeste, región del São Paulo	1980	37	<0.5	<0.5	Medan	1983	36	5	13
Sudeste, región del	1978	66	<0.5	<0.5	Semarang		54	13	24
Colombia	1976	45	<0.5	1	Surabaya		46	4	8
	1978	48	1	3	Liyung		33	5	15
	1980	51	1	3	Takarta		44	7	17
	1986	63	2	4	Malasia (peninsular)	1974	35	<0.5	1
Costa Rica	1976	67	2	3	Nepal	1981	7	<0.5	1
	1978	65	2	3	Sri Lanka	1975	34	<0.5	1
	1981	60	2	3	1982	57	2	3	
Ecuador	1979	35	1	3	Tailandia	1975	36	2	6
El Salvador	1978	34	<0.5	1	1978	52	5	9	
Guatemala	1978	18	1	6	1981	59	7	12	
	1983	25	<0.5	1	1984	65	8	12	
Guyana	1975	35	<0.5	1	ORIENTE MEDIO Y NORTE DE AFRICA				
Haití	1983	7	<0.5	2	Egipto	1980	25	<0.5	<0.5
Honduras	1981	27	<0.5	1	Jordania	1976	26	<0.5	2
Jamaica	1975-76	40	7	17	1983	26	<0.5	<0.5	
	1983	52	8	15	Marruecos	1979-80	20	<0.5	<0.5
México	1976-77	32	2	6	Rep. Árabe del Yemen	1979	1	<0.5	4
	1978	42	3	7	Siria	1978	20	<0.5	2
	1979	40	3	7	1979	31	<0.5	1	
	1982	48	5	11	Túnez	1983	62	<0.5	1

CUADRO 1. PORCENTAJE DE MUJERES CASADAS EN EDAD FÉRTIL QUE USAN ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES, SEGÚN LE NOTIFICADO EN ENCUESTAS DE MUESTRAS REPRESENTATIVAS, 1974-1984. Population Records (17).

CUADRO 2. VENTAS MUNDIALES DE DEPO-PROVERA 150 (DTPA)
Y NORISTERAT (NET-EN); 1975-1986

AÑO	MILES DE DOSIS VENDIDAS.	
	DEPO-PROVERA	NORISTERAT
1975	4,386	2
1976	4,079	28
1977	4,766	78
1978	7,041	545
1979	6,880	796
1980	7,028	557
1981	6,785	1,035
1982	7,362	1,418
1983	10,066	1,441
1984	15,628	2,485
1985	14,527	4,100
1986	16,500*	4,800*

* Estimación.

Population Reports 1988, (17).

NOTA: No se mencionan los datos anticonceptivos inyectables ya que su comercialización no presenta problemas, mientras que el DEPO-PROVERA sí los tiene es por eso que su publicación es más difícil y siempre se compara con el NORISTERAT.

alrededor o que hallan tenido fracasos anticonceptivos, o aceptaban la pequeña posibilidad de una esterilización permanente (16,77,78).

En el año 1975 un subcomité integrado por miembros del Comité Asesor de Obstetricia y Ginecología de la US FDA y del Comité Asesor de Toxicología Experimental y Biotecnológica, también de la US FDA, concluyó que no existe evidencia de un aumento en el riesgo de cáncer cervical; entonces el Comité Asesor en Obstetricia y Ginecología recomendó una vez más el uso de DTPA para un grupo limitado de mujeres (16,76).

No obstante tres años después o sea en 1978, la US FDA reevaluó formalmente la aprobación de DTPA para uso anticonceptivo y propuso cuatro razones -- principales --

- 1.- Las dudas planteadas en torno al desarrollo de nidulos en las manos de personas sanas (hazlos) a las que se había administrado DTPA, no están resueltas.
- 2.- Existía un riesgo en potencia de deformaciones congénitas en casos de falla anticonceptiva.
- 3.- Los estrógenos serían usados para controlar el flujo menstrual irregular causado por el DTPA, reduciendo las ventajas de los anticonceptivos con asistencia únicamente de progestinas.
- 4.- No se había demostrado una necesidad significativa de DTPA en Estados Unidos (16,76,83,88,89,91,99).

En la actualidad la Agencia de Estados Unidos para el Desarrollo Internacional no distribuye DTPA porque la US FDA no lo ha aprobado como anticonceptivo (17,74).

En el Reino Unido en el año 1982, el Comité de Seguridad de Fármacos recomendó el uso de DTPA, pero el Ministro de Salud no lo autorizó. De acuerdo a los antecedentes históricos del Comité de Seguridad de Fármacos, por vez primera les es rechazada una recomendación (16,46,74).

Existió una apelación en el año 1983 y actualmente el DTPA está aprobado

en el Reino Unido como anticonceptivo para mujeres recién vacunadas contra la tuberculosis o para aquellos maridos recién se había practicado la vasectomía, y no a las mujeres que no pueden recordar cuándo tomar la píldora anticonceptiva (16,47,76).

Las irregularidades menstruales conocidas como efectos secundarios causados en mujeres usuarias del DPA, además de las interrogantes planteadas por estudios sobre el cáncer en animales, son razones suficientes para limitar el uso del látexco (50,76,96).

Los opositores al uso del DPA también argumentan debido a que este látexco es una inyección de duración prolongada, sus efectos secundarios, mayor o menor no pueden detenerse rápidamente con sólo descontinuar su uso (76).

En 1969 el DPA se había incluido en el Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud en México, pero ya se ha retirado de dicho cuadro ahora su uso en la clínica se reserva única y exclusivamente para terapia ginecoendocrínica y ginecológica, áreas en las que ha mostrado un valor definido (91,92,95).

Los productos que contengan medroxi-progesterona y se presenten en forma de inyectables deben llevar la siguiente frase: "ADVERTENCIA: Deséchese sólo con receta médica, y por una sola vez. La receta deberá quedar retenida." (Resolución No. 1485, Santiago, 9 de octubre, 1979) (99).

La noretindrona (NOR), también conocida como noretisterona (NET) fue sintetizada en México en el año 1957 por Desjardins, Parantec y Rosenkrantz.

Tiempo después en el año 1957 Sukman y sus colegas de la Schering AG en Berlín, sintetizaron estéres inyectables de larga acción de la progesterona NET incluido el erantato de noretisterona (NET-EN), la NET es el compuesto activo de este derivado estratificado (17,35,76).

El NET-EN progestágeno de larga duración tiene vigencia para uso clínico en México, ya que por su metabolismo más rápido produce menores efectos adversos y el retorno a la fertilidad es más rápido (84,97).

El NETA es más utilizado en México, no obstante que las primeras experiencias clínicas datan del año 1957, existe menos información en la literatura médica en comparación con la publicada para el DDA (37,51).

La combinación de esteroides estrógeno-progestágenos orales de estradiol (E_2) 10 mg. + acetato de dehidroprogesterona (DHPA) 750 mg. fue la formulación del primer anticonceptivo inyectable mensual, utilizado en humanos en el año 1964. Las pruebas indican que la anterior combinación tiene efectos adversos mínimos y que la mitad de la dosis también es efectiva como anticonceptivo (25,54). Las estructuras químicas de DHPA y E_2 se representan en la Figura 2.

La influencia de los factores psicológicos, sociales y culturales son determinantes para la aceptación del uso de anticonceptivos, teniéndose como factor importante la educación (72,9).

En el México contemporáneo se utilizan los siguientes anticonceptivos inyectables. Ver Cuadro 3, (70).

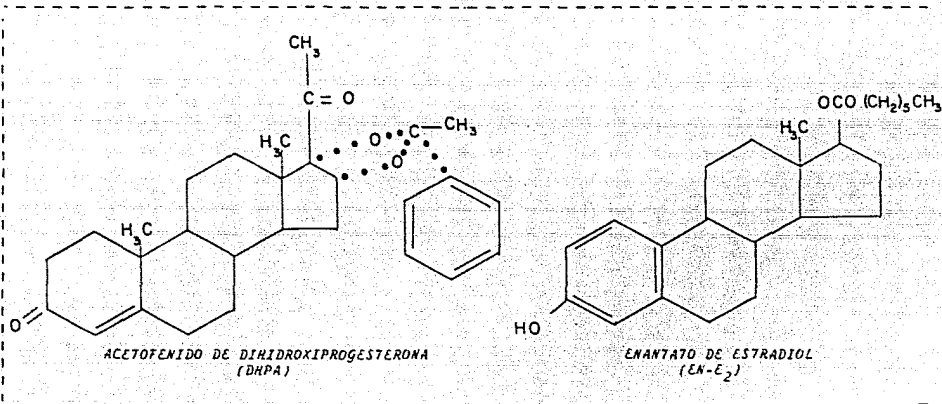


FIGURA 2. ESTRUCTURAS QUIMICAS DE ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

CUADRO 3

ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES UTILIZADOS EN MEXICO.

NOMBRE	FORMULACION	LABORATORIO	REGIMEN
GINOPLAN	EN-E ₂ 10 mg. + DHPA 150 mg.	CARNOT	MENSUAL
PATECTOR	EN-E ₂ 10 mg. + DHPA 150 mg.	A.F.	MENSUAL
PERLUTAL	EN-E ₂ 10 mg. + DHPA 150 mg.	PROMECO	MENSUAL
EX-OVA	EN-E ₂ 5 mg. + DHPA 75 mg.	FUSTERG	MENSUAL
YECTANES	EN-E ₂ 5 mg. + DHPA 75 mg.	GROSSMAN	MENSUAL
PATECTOR N.F.	EN-E ₂ 5 mg. + DHPA 75 mg.	A.F.	MENSUAL
DEPO-PROVERA	MPA 50 mg.	UPJOHN	TRIMESTRAL
NORISTERAT	NET-EN 200 mg.	SCHERING	BIMESTRAL
SUNGESTAL	NOR-EN 200 mg.	SUNTEX	BIMESTRAL

EN-E₂ = enantato de estradiol.

DHPA = acetato de dihidroprogesterona.

NET-EN = enantato de noretisterona.

NOR-EN = enantato de norelindrona.

MPA = acetato de mefloprogesterona.

2.3. MECANISMOS DE ACCIÓN.

Los receptores de esteroides se localizan en el citoplasma cuando están ocupados por las hormonas correspondientes, sin embargo, una vez que se ocupan surgen millones de receptores a nivel de la cromatina nuclear o sea del receptor nuclear (91).

Las hormonas esteroideas se encuentran en circulación unidas a proteínas transportadoras encargadas de liberarlas en cuanto se encuentra el receptor celular disponible, acto seguido, el esteroide atraviesa la membrana celular aparentemente por difusión pasiva, una vez en el citoplasma, es captado por una proteína, para constituirse en un complejo hormona-receptor, complejo que acabará por fijarse a la cromatina nuclear (91).

Tomando como base a los estrógenos y su receptor principal el endometrio la forma de actuar de los esteroides se puede resumir en cuatro-estrógenos-captura endometrial-captación por la proteína intracitoplasmática-transformación de DNA a RNA-síntesis de proteínas-proliferación y desarrollo del tejido endometrial (91).

El GPA ejerce un efecto inhibitorio sobre el gonadotropo hipofisario y bloquea la secreción de gonadotropinas (LH-FSH) al estimular con el factor hipofisario liberador (LH-RH) (35,88,91).

El progestígeno modifica el moco cervical volviéndolo escaso, espeso y celular, de tal manera que su viscosidad aumenta. El estrógeno eleva el depósito de glucógeno en las células epiteliales; la conversión consiguiente del glucógeno en ácido láctico explica el efecto de los estrógenos sobre el pH de la vagina. Tales modificaciones son consideradas hostiles para la penetración espermática (35,88,91,96+).

El transporte del huevo a través del tubo falopiano puede estar retardado, especialmente con el uso de progestígenos solos (35,88,91).

El estrógeno suprime el desarrollo folicular y la ovulación, estimulando

el crecimiento del endometrio. La acción final de progesterona convierte al endometrio en un estado secreto; el cual es seguido de una menstruación muy semejante a la normal. La implantación del huevo fertilizado puede estar alterada por los cambios prostaglandínicos inducidos en el endometrio (35,38,91, 164).

**3.- EFECTOS ADVERSOS
PRODUCIDOS POR
ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.**

3.1. CANCER.

La interrogante en relación a que si los anticonceptivos inyectables de progestinas de larga duración, especialmente el DVA afectan el riesgo de cáncer, es una de las fuentes principales de controversia (33,76).

Hasta la fecha el DVA no ha sido aprobado para uso anticonceptivo en Estados Unidos a raíz de información de datos sobre una posible potencialidad tumorigénica, obtenida de los estudios experimentales llevados a cabo en perras de especie sabueso y en monas rhesus, debido a que en la primera especie mencionada se presentaron tumores mamarios de comportamiento maligno al ser administrada la dosis de DVA equivalente a 25 veces la dosis humana, mientras que en las monas al haberseles administrado la dosis equivalente a su peso corporal, mostraron cáncer de endometrio. Cabe aclarar que no existe ninguna prueba que relacione el uso de progestinas con el cáncer en las mujeres (56,76,81,82).

Sin embargo, la progestina acetato de medroxiprogesterona (MPA), se utiliza en dosis elevada para retardar el crecimiento de cáncer en los órganos reproductivos encargados de la reproducción, también se utiliza en el tratamiento del cáncer de endometrio. Es importante mencionar que el uso de la mencionada progestina, no es en ninguna forma la protectora de cáncer endometrial (56,76,83, 88).

En mujeres, se sugiere que el incremento de riesgos asociados con terapia de estrógenos por síntomas premenopáusicos, pueden ser reducidos o eliminados por la terapia de progestágenos cíclicos (56).

3.1.1. CÁNCER CERVICO UTERINO.

No existe evidencia que sugiera que el DTPA tal vez incremente el riesgo de carcinoma invasivo del cérvix humano, sin embargo, dos estudios no controlados, realizados en Estados Unidos, reportaron en no usuarias de DTPA, citología cervical anormal, incluyendo carcinoma *in-situ* lo contrario a lo esperado (91).

En un estudio muy pequeño, pero controlado realizado en Bélgica, se observó que los frotis anormales de cérvix fueron detectados en la mitad de entre muchas usuarias de anticonceptivos de formulaciones de únicamente progestágenos, al igual que en el grupo control que utilizó anticonceptivos no hormonales. Algunos estudios reportaron ninguna evidencia de un incremento de riesgo de frotis cervical anormal en usuarias de DTPA (91).

Estudios válidos sobre el cáncer cervical se relacionan con el uso de anticonceptivos orales; desde luego que se consideró la actividad sexual y el número de compañeros sexuales de las usuarias de anticonceptivos (3,5).

En investigaciones del cáncer llevadas a cabo en el Hospital General de la Ciudad de México y en Chile se hizo hincapié sobre el uso de anticonceptivos inyectables de combinación de esteroideas de estrógeno-progestágeno con atención al uso del anticonceptivo inyectable de formulación: DTPA 150 mg. + EN-E₂ 10 mg. que es uno de los que más utilizan las mujeres de estas dos naciones; el progestágeno contenido en la formulación es de acción prolongada, mientras que el estrógeno de la misma es de corta acción. De las observaciones de este estudio se obtuvo que las mujeres mexicanas usuarias del anticonceptivo en cuestión, no presentaron cáncer cervical, mientras que las mujeres chilenas, si dieron muestras de tener este tipo de cáncer (91).

Sabemos que el riesgo relativo de cáncer cervical invasivo es de 1.2 debido al uso de anticonceptivos orales. Por lo que es de suponerse que el anticonceptivo inyectable, tal vez también aumente el riesgo de neoplasia cervical (3,12).

Se ha observado que el incremento de cáncer cervical tiene una relación con el número de embarazos, el número de compañeros sexuales, la edad del primer contacto sexual y tal vez por antecedentes de aborto. El cáncer cervical observado en las mujeres chilenas se dio en mayor número de casos en mujeres de estatus económico elevado (12).

También se observó que este tipo de cáncer se incrementa con el tiempo de uso de anticonceptivos, aún si es antes de un año. El riesgo relativo de cáncer cervical invasivo al año de usar anticonceptivos es de 2.8; en menos de un año es 2.4, más de un año es 3.6; por tres o menos años es de 3.2; mientras que por más de tres años de uso es de 2.5. Es importante mencionar que los valores de los riesgos relativos, provienen de datos obtenidos, previos a la investigación realizada en México y Chile países que participaron en el estudio del cáncer cervical uterino (12).

Debido a que existe la evidencia para suponer que los anticonceptivos inyectables pueden estar relacionados con el incremento de cáncer cervical, se deben tomar las precauciones para el uso de estos fármacos (11,12,48,72).

Del año 1984 a 1987 fue realizada una investigación en Utah, Estados Unidos en la que se revisó histológicamente a 266 mujeres americanas, el grupo control lo integraron 408 mujeres del mismo país; se consideraron los siguientes factores: número de compañeros sexuales, educación, religión, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo y la edad de 20 a 59 años que tenían las mujeres participantes (11).

En la mencionada investigación destaca la posibilidad de que el cáncer cervical invasivo aumenta, debido al número de compañeros sexuales de la mujer. Muy importante es la consideración que se refiere a que el factor etiológico de este tipo de cáncer, es la actividad sexual, lo que hace que se tome en cuenta como una enfermedad de transmisión sexual (11,46).

El incremento de riesgo relativo del uso de DTPA por tiempo prolongado, parece confiarse a mujeres que iniciaron el uso del fármaco antes de los 30 años de edad. El riesgo relativo de cáncer cervical debido al uso prolongado de DTPA tiene un valor de 2.0, mientras que 1.2 corresponde al uso no prolongado.

de de DTPA (48,72).

La edad temprana del primer contacto sexual es factor importante que debe considerarse para estimar el riesgo de cáncer cervical, ya que se sabe que un cérvix joven es más susceptible que un cérvix maduro para conseguir efectos carcinogénicos considerados agentes de transmisión sexual. También se informa que el uso de anticonceptivos orales tal vez incrementa el riesgo de cáncer cervical (48,72).

El Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana del mes de julio de 1990, reporta que más de 300 000 mujeres en Latinoamérica mueren anualmente a consecuencia de cáncer cérvico uterino, a pesar de que una buena parte de esta mortalidad puede ser prevenida mediante programas de detección temprana. La incidencia de cáncer cérvico uterino en América Latina es todavía varias veces más alta que en los países desarrollados, y la más elevada del mundo se ha descrito en ciudades latinoamericanas (5).

El cáncer cérvico uterino es considerado como una enfermedad de transmisión sexual, debido a su ausencia en mujeres vírgenes y a su elevada incidencia en mujeres que inician tempranamente las relaciones sexuales o que han obtenido múltiples compañeros sexuales (5,6).

El grupo de mayor riesgo relativo fue el de las mujeres que relataron -- haber tenido la primera relación sexual a los 14 ó 15 años de edad, mostrando un valor de 1,8, una vez ajustado con otros factores. Dicho valor también se comparó con las mujeres que iniciaron sus relaciones sexuales a la edad de 20 años o más, en este caso el valor es menor (5).

Una vez ajustados los resultados de acuerdo a las variables de confusión, no se detectó entre las mujeres que iniciaron las relaciones sexuales antes de los 14 años de edad, algún incremento en el riesgo relativo (5).

El riesgo relativo de carcinoma cérvico uterino no es significativo para las usuarias de anticonceptivos orales, en tanto que para las mujeres que ha-

Cuando usó alguna vez dicho método, el valor fue de 2.2, pero se sabe que la duración de uso no está asociada con el aumento del riesgo (5).

El inicio de las relaciones sexuales en edad temprana aumenta el riesgo relativo de carcinoma cervical uterino, independientemente del número de compañeros sexuales. Durante la adolescencia, se produce la migración de la unión escuamocolumnar hacia el endocervix, mediante un proceso de metaplasia epitelial. En este proceso, el epitelio cilíndrico es reemplazado por el epitelio plano estratificado, lo que da origen a la llamada zona de transformación, sitio donde se localiza la mayor parte de las neoplasias cervicouterinas, incrementándose en las mujeres que inician las relaciones sexuales durante su adolescencia; siendo particularmente susceptible a los agentes carcinogénicos relacionados con el coito. Con mayor frecuencia se ha observado la presencia de áreas metaplásicas atípicas en el cuello uterino de adolescentes sexualmente activas en comparación con las adolescentes vírgenes (5,6).

El riesgo de cáncer cervicouterino aumenta con el número de compañeros sexuales y el valor del riesgo relativo 1.7, se obtuvo como resultado de las observaciones en mujeres que dijeron haber tenido seis o más compañeros sexuales, comparado con el de las monogamas (5,46,67).

Las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso (5).

Varios estudios recientes parecen indicar que el uso prolongado de anticonceptivos hormonales pueden aumentar el riesgo de cáncer cervical uterino (5).

El uso de espumas, jaleas o condones durante la actividad sexual protegen de manera potente para evitar el cáncer cervical (5,77).

3.1.2. CANCER DE MAMA.

Existen varios informes que demuestran que el cáncer de mama, no tiene ninguna asociación con el uso de DTPA (82).

Aún no hay una base sólida para decir que si el DTPA utilizado en las investigaciones del uso de éste en las perras sahueso, y como resultado de cáncer de mama en las mismas, sea también signo representativo de causarlo en las mujeres usuarias de DTPA, debido a que la especie sahueso estudiada representa una elevada incidencia espontánea de cáncer de mama (80,89).

La Organización Mundial de la Salud informa que una de las contraindicaciones para el uso ya sea DTPA o NET-EN, es la presencia de nódulos mamarios no diagnosticados en mujeres (80,89).

El hecho de que las mujeres utilicen DTPA, ha provocado controversia en varios países. Lo anterior viene como consecuencia de las investigaciones en perras beagle tratadas con DTPA, en las que se encontraron nódulos e incrementos de nódulos mamarios malignos y benignos. Desde entonces los ensayos toxicológicos practicados en animales, sirven de piedra angular para la anticipación del riesgo carcinogénico en humanos, debido a que los datos en humanos (en relación a los efectos producidos en las mamas durante el tratamiento con DTPA), son todavía escasos y por lo tanto no son suficientemente sólidos para aprobar o desaprobar las posibilidades que derivan de los ensayos toxicológicos practicados en la mencionada especie canina (86).

En un primer estudio no controlado, practicado en Estados Unidos con participación de 2,748 mujeres que usaron DTPA del año 1965 a 1968, se localizaron dos casos de cáncer de mama y seis casos de nódulos mamarios benignos en aquellos casos, mientras que catorce nódulos, incluyendo cuatro cánceres, fueron reportados en 77,500 usuarias de DTPA (91).

En una investigación realizada en México que comprendió la participación de 1,025 mujeres usuarias de DTPA se localizaron nódulos mamarios, en forma --

casional, cinco de los cuales terminaron en abortos benignos; en tres ocasiones se tuvo que suspender la medicación y el método anticonceptivo se cambió a dispositivo intrauterino (DIU); en los otros tres casos se continuó usando DPA con duración de 2 años y 7 meses, respectivamente. Se informó que no se encontró ningún cambio (95).

Dentro de la misma investigación se vio que setenta y una mujeres tuvieron también memoria de duración irregular, pero sin dolor significativo o molestia marcada (95).

En setenta y tres casos hubo declaración en el sentido de que posterior al uso de DPA había desaparecido la molestia tensional mamaria previa (95).

Ninguna variación en las dimensiones del pecho se ha observado en mujeres mexicanas usuarias de DPA cuando sirve como método anticonceptivo, pero se ha observado una marcada atrofia del pecho cuando el DPA se utiliza en la terapia de cáncer endometrial (91).

Del 1º de julio del año 1975 al 31 de diciembre de 1983 fue realizada en la ciudad de Connecticut, Estados Unidos, una investigación sobre el cáncer de mama. Se contó con la participación de 264 mujeres que integraron el grupo control y 292 mujeres que estuvieron en los casos tratados. Se consideraron los siguientes agentes exógenos: uso de anticonceptivos orales, uso de estrógenos no anticonceptivos y tabaquismo; haciendo hincapié sobre la sospecha de que tales factores están asociados con el riesgo de cáncer de mama inicial, pero esto aún falta demostrarse con posteriores estudios sobre el tema (14).

El uso de DPA no incrementa el riesgo de cáncer de mama. Datos significativos informan que el uso de DPA a largo plazo, pueden ejercer un efecto preventivo del cáncer de mama en usuarias de este anticonceptivo (48,73).

Datos obtenidos de resultados de investigaciones en mujeres que usaron -- alguna vez anticonceptivos orales informan que el cáncer de mama se incrementa de manera significativa en mujeres que viven en países desarrollados teniendo

un valor de riesgo relativo de 1.17, mientras que 1.2 corresponde al riesgo relativo de los países en desarrollo (13,56).

3.1.3. CÁNCER DE CERVIZ.

Existen evidencias que indican que el riesgo de carcinoma cervical tal vez disminuya en las mujeres, debido a la reducción de la prevalencia, como consecuencia en la inhibición de la secreción de la gonadotropina hipófisiaria, además que se supone que este tipo de cáncer tarda en aparecer; todo lo anterior es motivado por el uso de anticonceptivos orales. Hasta el momento no existen datos significativos que indiquen que la aparición de este tipo de cáncer se de la al uso de OEP4 (13,91).

En un estudio del cáncer cervical en el que participó México y seis países más. Se reclutaron 368 casos y 2,397 controles. En los resultados se observó que a consecuencia del uso de anticonceptivos orales combinados, se reduce el riesgo de contraer este tipo de cáncer. El mismo efecto fue observado en mujeres de países desarrollados y en subdesarrollados; incluso el efecto protector permanece después de diez años o más. Al haber concluido con la exposición de los citados anticonceptivos, se tiene en cuenta que si estos fueron utilizados durante tres años, la reducción del riesgo no es tan visible, comparado al observado cuando se usaron por más de diez años (13).

Como se mencionó que la edad media de las participantes fue de 41.8 años ya que en mujeres de 45 años de edad se obtuvo un riesgo relativo con valor de 0.17, siendo 0.18 para el grupo de mujeres con 45 años o más edad (13).

La disminución más pronunciada de cáncer cervical se observó en mujeres nulíparas, mostrando un riesgo relativo con valor de 0.16, mientras que 0.55 correspondió a las mujeres que ya habían tenido algún parto (13).

3.1.4. CANCER DE ENDOMETRIO.

El uso de DMPA en Estados Unidos y Australia se reserva única y exclusivamente para terapia de cáncer de endometrio, ya que el DMPA es eficaz para tratar éste padecimiento (76,77,33,46,82,76,83,91,95).

En un estudio realizado en mujeres mexicanas usuarias de DMPA, se practicaron biopsias de endometrio, de 92 casos, el 62 % presentó grados diversos de atrofia, pero no se reportó diagnóstico con cáncer de endometrio (95).

Por diferentes causas no se ha podido acumular información suficiente para poder valorar el riesgo de contraer cáncer endometrial en usuarias de DMPA por tiempo prolongado (56).

Los datos limitados a experiencias practicadas sobre el uso de DMPA en ratas premenstruales, en las que se observó cáncer endometrial, todavía son controversiales en relación a los hallazgos en humanos (56).

Después de estudiar biopsias de endometrio en mujeres usuarias del anti-conceptivo inyectable DMPA, de estudios con anticonceptivos orales combinados, además de que 0.5 valor muy bajo del riesgo relativo de cáncer endometrial, -- surge la aclaración en torno a que el DMPA sirva tal vez como protector contra este tipo de cáncer. De esta información se origina la hipótesis de que el uso de DMPA se asocia en forma negativa con el cáncer de endometrio (56).

La contraindicación establecida por la Organización Mundial de la Salud, para no usar DMPA es la siguiente:

"No se use DMPA en todos los cánceres de origen genital, excepto para el tratamiento de cáncer endometrial" (80,89).

3.1.5. CANCER DE HIGADO.

Los reportes sobre cáncer de hígado señalan que los fármacos inyectables -- que contienen únicamente progestinas, han producido tumores hepáticos benignos

y sólo dos de los casos se debieron al uso de DMPA (91).

En el terreno de los anticonceptivos inyectables de formulaciones combinadas estrógeno-progestágeno, se ha reportado que el número de tumores hepáticos es mayor debido a la presencia de los estrógenos o de otros factores como por ejemplo: las diferencias étnicas (56,91).

El resultado obtenido en países desarrollados demuestra 0,7 como valor -- de riesgo relativo de cáncer de hígado en usuarias de anticonceptivos orales (3).

3.1.6. CANCER DE VESICULA BILIAR.

El cáncer de vesícula biliar no muestra ninguna evidencia de estar asociado por el uso de anticonceptivos orales (3).

3.2. MALFORMACIONES CONGENITAS

En el año 1978 surgió la preocupación en torno a posibles efectos teratogénicos, es decir, malformaciones congénitas motivo que motivó la US FDA para no aprobar el uso de DMPA como anticonceptivo inyectable en Estados Unidos. Dicha inquietud no surgió a raíz de informes sobre anticonceptivos inyectables como causantes de factores congénitos, sino por sospechas de otras progestinas utilizadas en altas dosis durante el embarazo (76).

Se considera que el estudio de los anticonceptivos inyectables en forma -- directa es extremadamente difícil, debido a que los embarazos entre las usuarias son pocos, además que en todo caso las anomalías congénitas se presentan tan -- sólo en una proporción muy pequeña en todos los países (76).

Conviene mencionar que los embarazos durante el uso de anticonceptivos in -- yectables son escasos, ya que después del uso de éstos los embarazos ocurrirán hasta que los niveles del fármaco hayan disminuido sustancialmente; pero en ca -- so de presentarse embarazo, las posibilidades de que el feto esté expuesto al

NET-E4 o al DTPA son mínimos (33,76).

Posiblemente existen mujeres embarazadas que solicitan la inyección de anticonceptivo DTPA, con la creencia que éste provocará aborto (76,114).

Los riesgos potenciales de malformaciones congénitas pueden ser minimizados, sólo si las inyecciones anticonceptivas fueron administradas durante los primeros cinco días del ciclo menstrual (76).

En algunos programas de planificación familiar en el que este servicio es limitado, se administran inyecciones anticonceptivas a las mujeres en cualquier momento de su ciclo menstrual, es por esto que cuando se tenga la probabilidad de un principio de embarazo, se debe aconsejar a las mujeres que las posibilidades de riesgo para el feto son inciertas; de lo anterior se desprende la importancia de saber que no debe aplicarse ninguna clase de anticonceptivo en caso de estar embarazada (76,84).

Cuando ha concluido el efecto del anticonceptivo inyectable DTPA y las usuarias quedan embarazadas, no se ha observado aumento de casos de malformaciones congénitas o partos prematuros (76,114,115).

Estudios recientes han indicado que la exposición permanente de hormonas puede causar otras anomalías no genitales, pero las pruebas concluyentes, debido al deficiente control que adoptaron los estudios no son confiables (76,113,115).

Los resultados de dos estudios retrospectivos informan de una duplicidad en el riesgo de obtener malformaciones congénitas en niños expuestos a hormonas en comparación con niños no expuestos. Sin embargo, algunos de los diagnósticos de defectos congénitos fueron erróneos, no quedando bien establecida que las hormonas fueran administradas tal vez durante un período crítico; es decir, etapa en que los órganos fetales se están desarrollando. En la mayoría de los casos las hormonas fueron administradas para prevenir el aborto o para pruebas de embarazo pocos casos extrañaban anticonceptivos (76,115).

Cada órgano termina su desarrollo en cierta etapa de la vida embrionaria y fetal de tal manera que la exposición a hormonas en una fecha ulterior no puede señalarse como causa del defecto, por esta razón es importante determinar la fecha de cada administración de hormona durante el embarazo y analizar los resultados en cuanto a malformaciones específicas, en relación con una posible sincronía entre la etapa de desarrollo del órgano y la exposición al medicamento (84,94).

Debido a que las malformaciones en feto son de gravedad, éstas se consideran una causa de amenaza de aborto, de tal suerte que resulta difícil conocerse la deformación indujo a la sujeto a usar hormonas o si las hormonas causaron la deformación. La mayoría de los estudios recientes estudios sobre el uso de anticonceptivos inyectables no indican una relación entre éstos y los defectos congénitos (76).

En algunas investigaciones se reportaron malformaciones congénitas en 14 de 102 mujeres que concibieron, no obstante que se estaban administrando algún anticonceptivo inyectable de diferentes progestinas por vía intramuscular, incluyendo DPA. También se menciona que al haber concebido en un plazo de dos años, después de que se utilizó DPA, se observaron ocho malformaciones menores y una mayor (19).

En la década de los años cincuenta y a principios de los sesenta, se utilizó un tratamiento con el fin de prevenir las amenazas de aborto o aborto habitual, el cual consistió en administrar durante el primer trimestre de embarazo altas dosis de progestinas, especialmente las derivadas de testosterona debido a que el tratamiento nunca demostró ser eficaz para dicho fin y ocasionalmente provocaba masculinización de los genitales externos (clitoris agrandado o fusión de labia) en niñas, se recomienda no usarlo (76,112).

Se han registrado pocos casos de este tipo de masculinización, en recién nacidos cuyas madres tomaron dosis orales de MPA (derivado de la progesterona más líonax de la testosterona) para evitar el aborto (76,112).

Como se mencionó que algunos casos de clitoris agrandado, se resorben espontáneamente en un corto periodo de tiempo (76).

En una investigación realizada para conocer la embriotoxicidad en hámicos (*Peromyscus crinitus*), se consideró el uso de NP4 administrado vía intramuscular, - en el día 27 ± 2 de gestación de la hámica, la dosis utilizada en el experimento se basa en la dosis equivalente de NP4 usada en humanos y el peso corporal de la hámica (77).

La dosis aplicada una sola vez equivale a 2.5 mg./kg. aplicada 10 veces - equivale a 25 mg./kg. y aplicada 40 veces equivale a 100 mg./kg. (77).

De las observaciones se tuvo que ningún efecto teratogénico se ocasionó por el uso de una sola vez la dosis equivalente a 2.5 mg./kg. (77).

En la dosis de 10 veces y en la de 40 veces existieron malformaciones en - geritales externos, solamente se registró hipoplasia de glándula suprarrenal en la dosis de 100 mg./kg. (77).

En un estudio se menciona que la aplicación de una sola vez la dosis de -- 2.5 mg./kg. el efecto teratogénico que provoca el NP4, aún en dosis más altas - no resultó ninguna malformación en el legano blanco (77).

En 2 de 4 hámicas embarazadas que se les administró la dosis de 40 veces, tuvieron aborto en el día 100 de gestación (77).

En un estudio reciente en relación a la teratogenicidad de las progestinas acetato de medroxiprogesterona y caproato de hidroxiprogesterona, en mujeres -- que las usaron, fueron examinados; el estudio mostró que no existe incremento - en la incidencia de malformaciones congénitas relativas, cuando el útero está - expuesto a las mencionadas progestinas (34,77).

La inhibición de la liberación de ACTH (hormona adrenocorticotrófica) ocurre por la

actividad del MPA sobre el eje hipotalámico (retroalimentación negativa) puede considerarse por la disminución significativa en el peso adrenal al término del embarazo. La disminución de peso adrenal visto por la alta dosis de 100 mg./kg. administrada en haboras, puede comunmente atribuirse a la actividad glucocorticoide del MPA (71,78,84).

Las concentraciones de MPA en el suero materno fueron altas durante el --- periodo crítico del desarrollo suprarrenal genital de los haboras. El MPA tiene bajo potencial teratogénico en mujeres, pero en el embarazo se deben cuidar de utilizar MPA como anticonceptivo (84).

En cachorros se ha visto masculinización del feto femenino, aunque en los infantes humanos, no se confirma el riesgo, no se debe descartar la posibilidad por confirmar el riesgo del anticonceptivo inyectable (71,53,84).

A pesar de que el problema de la teratogenicidad quizs nunca pueda ser completamente resuelta, debido a las dificultades en el estudio que trata de este aspecto no existen pruebas que relacionen claramente a las progestinas inyectables con cualquier tipo de defecto congénito. Como lo señala la Organización Mundial de la Salud:

... puesto que los embarazos con inyectables de duración prolongada son poco comunes, los trastornos poco frecuentes, y cualquier posible riesgo teratogénico pequeño, no es posible que constituya una preocupación importante de salud pública - (70,76).

3.3. EFECTOS ADVERSOS A NIVEL CARDIOVASCULAR.

A diferencia de los anticonceptivos orales que contienen estrógenos y progestina combinados, los anticonceptivos inyectables de solo progestinas como el MPA y el NET-EN presentan aparentemente poco efecto en: presión sanguínea, coagulación y sistema cardiovascular. Se ha recibido muy poca información de reportes de coágulos sanguíneos, presión sistólica y diastólica alteradas y de otras complicaciones cardiovasculares en las mujeres que usan estos anticonceptivos inyectables, pero no se han realizado estudios epidemiológicos adecuados (77,76).

Algunos estudios en usuarias de DTPA destacan ligeras disminuciones de la presión sanguínea, y este mismo padecimiento reportado en cerca de la mitad de las mujeres que sufrían previamente de hipertensión. Sin embargo, en otros estudios se reveló un marcado aumento de la presión diastólica, en siete de 400 usuarias de DTPA (76).

Se ha mencionado que no existe evidencia que el DTPA o el NET-CN sobre el organismo humano de la mujer, aumenten el riesgo de coágulos sanguíneos u otras enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular, aunque probablemente - la intensidad y extensión de los seguimientos no sea suficiente, no podemos descartar la posibilidad de tales efectos (76).

En la mayoría de los estudios relacionados con el uso de DTPA, incluso en altas dosis utilizadas en el tratamiento de cáncer, no se descubrieron cambios en la fibrinólisis que influyan en la coagulación sanguínea (77,78).

El aumento de riesgo de coágulos relacionados con anticonceptivos orales combinados, es atribuido generalmente al estrógeno ausente en los anticonceptivos inyectables de únicamente progestinas (8),45,48,76). Sin embargo, pruebas recientes indican que el aumento del riesgo de ataques al corazón e infartos en usuarias de anticonceptivos orales combinados pueden estar relacionados con las progestinas (76,111).

Existen pocos informes sobre complicaciones cardiovasculares en usuarias de anticonceptivos inyectables. Se reporta que de 11,500 mujeres usuarias de -- DTPA, sólo 15 de ellas, es decir, 0,13 % desarrollaron coágulos de sangre u otra forma de enfermedad tromboembólica (76).

De la participación de 1,025 mujeres mexicanas usuarias de DTPA, se vio -- que ninguna presentó cambio significativo en la presión diastólica o en la sistólica. En el estudio se analizó en detalle la historia clínica de las usuarias de DTPA que habían asistido regularmente a control de la fertilidad, los resultados no mostraron cambios significativos (92,95).

El uso de anticonceptivos orales y el tabaquismo incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares (83,86,87).

El riesgo relativo de enfermedades cardiovasculares aumentó, adquiriendo significación estadística en las mujeres que utilizan combinados anticonceptivos orales de 40 microgramos o menos de estrógeno. Sin embargo, la tasa más alta de enfermedades arteriales está relacionada con la mayor actividad progestacional del anticonceptivo oral (75).

La cardiopatía isquémica, los accidentes vasculares cerebrales, la embolia pulmonar y la trombosis venosa están asociados en forma directa con el uso de anticonceptivos orales (75).

El DMPA o el NET-EN presentan riesgos de tromboembolismo e cambios en la coagulación en las usuarias; sin embargo, por ser combinados progestígenos están asociados con la incidencia de enfermedades arteriales e hipertensión por lo que su uso como anticonceptivo inyectable no se recomienda en personas hipertensas (57).

La relación entre enfermedades tromboembólicas y cardiovasculares, y el consumo de anticonceptivos orales, impide cualquier consideración del uso de anticonceptivos inyectables en mujeres con los padecimientos señalados (57,92).

La O.M.S. no recomienda el uso de DMPA o NET-EN en los casos en que el paciente tenga antecedentes o evidencias de enfermedades cardiovasculares (80,89).

3.4. EFECTOS ADVERSOS EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS, LIPIDOS Y PROTEINAS PROVOCADOS POR ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

3.4.1. CARBOHIDRATOS.

El acetato de medroxiprogesterona (vía oral) altera el metabolismo de carbohidratos, pero no se ha informado de diabetes provocada por el uso de DMPA como anticonceptivo inyectable en sus dosis de 100 mg. y 150 mg. La diabetes no es más común entre mujeres que reciben dosis muy grandes de NPA (vía oral) como terapia del cáncer (74,76).

La O.M.S. no considera a la diabetes como contraindicación para el uso de algunos de los anticonceptivos inyectables, no obstante se sugiere que las mujeres afectadas por esta enfermedad o con antecedentes de la misma, deben controlar su tolerancia a la glucosa durante el uso de estos anticonceptivos (75,80,89).

Además la Organización Mundial de la Salud aconseja que se observe continuamente a las mujeres usuarias de DMPA que tienen diabetes o antecedentes de ésta, ya que algunas pruebas de laboratorio han demostrado que el uso de DMPA sí altera el metabolismo de carbohidratos (17,33,76).

En un ensayo realizado sobre nuevas formulaciones de anticonceptivos inyectables (HRP 102 y HRP 172) se consideró: las mujeres que presenten riesgo diagnóstico de diabetes no podrán participar en el estudio, con el fin de que esta variable no altere los resultados obtenidos (15).

En un estudio comparativo de efectos metabólicos, realizado en Singapur se utilizaron: anticonceptivos orales combinados y DMPA en dosis de 150 mg. Se contó con la participación de 96 mujeres durante un tiempo de tratamiento de 47.7 ± 18.3 meses. En los resultados obtenidos se observó que el DMPA provocó un cambio mínimo en la tolerancia a la glucosa y cambios mínimos en la insulina plasmática (52).

Los resultados de un estudio que duró en promedio 43.3 meses de tratamiento

con DPA en mujeres que tenían 34.7 ± 5.6 años de edad promedio, el cual fue realizado en los siguientes países: China, Malasia e India. Pese a la existencia de cambios significativos en el metabolismo de carbohidratos, la prueba de tolerancia a la glucosa había disminuido significativamente, mientras que la respuesta insulínica había disminuido significativamente a los 30 minutos, incrementando a los 750. No obstante el área bajo la curva fue normal (59).

Amalayakul y Suriyanon intentan especular que el aumento en la liberación de insulina vista durante el tratamiento con DPA, sea una respuesta extra de demanda para compensar la deficiencia provocada por la administración del esteroide. El patrón de respuesta, parece que regresa a la normalidad y es más ampliamente distinguible en los niveles del grupo control (74).

Asimismo, sugieren que las posibilidades de sintetizar de cada individuo y la liberación de las cantidades extras de insulina, no son en ninguna forma provocadas por el uso de DPA. Si esta hipótesis es correcta, entonces - el usar DPA, tal vez sea mucho mejor que usar los anticonceptivos orales combinados; en individuos que tienen deficiencia relativa o están relativamente deficientes de insulina (74).

La reducción de tolerancia a la glucosa en usuarias de anticonceptivos orales parece deberse al sinergismo del progestégeno con el estrógeno, mientras que los estrógenos por sí solos (etinil estradiol y mestranol) no tienen efecto marcado sobre la glucosa (97).

Se ha visto que el NET-EN reduce el efecto liberador de la insulina, efecto no observado con el uso de DPA (33,74,87).

La glucosa es el principal estimulante de la secreción y síntesis de insulina consecuentemente la salida inmediata de insulina es observada; lo que representa una liberación incrementada y sin reducción de degradación de la misma. Desde entonces el DPA al poseer una actividad como atrenocorticoide da como consecuencia una elevación en la liberación de glucosa, lo que a su vez -

estimula la secreción y síntesis de insulina (71,74,84).

3.4.2. LÍPIDOS.

Los preparados de estrógeno incrementan los niveles séricos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), en tanto que los progestágenos - los disminuyen. Los anticonceptivos orales combinados pueden tener efectos variables, lo cual tal vez depende de la proporción relativa entre estrógenos y progestágenos (1,4,42,52,57).

Deslypere y Friedl han observado aumento del colesterol o disminución de HDL-C con el uso prolongado de DMPA, lo que en ambos casos sería un efecto adverso. También se sabe que el NET-EN disminuye los niveles séricos de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (64,67).

El nivel sérico de HDL-C se modifica por la edad y peso corporal de cada individuo, lo que hace necesario controlar tales variables para la investigación con anticonceptivos; dicho control se realiza con el fin de valorar lo mejor -- posible los efectos adversos que pudiera ocasionar el consumo de anticonceptivos inyectables sobre el nivel de HDL-C (75).

El efecto incrementado del metabolismo de lípidos es más visible por el -- uso de píldoras anticonceptivas en comparación con el uso de DHPA 150 mg. + 10 mg. EN-E₂, lo que hace suponer que la dosis de este medicamento inyectable, no es -- tan exagerada (4).

De un estudio realizado en México en relación al uso mensual del anticonceptivo inyectable DHPA 150 mg. + EN-E₂ 10 mg. no se registra ningún cambio --- significativo en los niveles séricos de HDL-C, ni en el colesterol (54).

En un reporte sobre las usuarias de NET-EN se informa que después de la -- primera inyección del anticonceptivo inyectable, los niveles de HDL-C disminuyeron aproximadamente 25 %, pero durante los siguientes cuatro años de uso del anticonceptivo, no se observó disminución (76,110).

Wilson informa que el acetato de medroxiprogesterona disminuye los niveles séricos de HDL-C, al mismo tiempo que eleva los de LDL-C (lipoproteínas de baja densidad) (58).

Aún no se sabe con exactitud, si las pequeñas reducciones de HDL-C, ocasionalmente observadas en mujeres que usan anticonceptivos inyectables, tengan alguna importancia clínica (17,64).

La Organización Mundial de la Salud puso en marcha un estudio en cinco países, con el propósito de medir el metabolismo de lípidos en mujeres que usan acetato de medroxiprogesterona y enantato de noretisterona como anticonceptivos inyectables por períodos cortos y largos (17).

3.4.3. PROTEINAS.

De acuerdo a los reportes que informan del uso de anticonceptivos inyectables como DMPA o NET-EN, no existe alteración alguna de las proteínas en las usuarias (76,91).

3.5. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN SUPRARRENAL POR EL USO DE ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

La inhibición de la función adrenocortical por el uso de DMPA en dosis de 150 mg. aún está en debate. La función suprarrenal, su ritmo circadiano y la capacidad de la función reservorio no se alteran significativamente con el uso de NET-EN o DMPA cuando son utilizados como anticonceptivo inyectable (3,33).

Docientas treinta y siete mujeres de diferentes nacionalidades participaron en un estudio clínico multicéntrico sobre el efecto metabólico del anticonceptivo inyectable mensual DMPA 150 mg. + EN- E_2 10 mg. que se comparó con anticonceptivos orales combinados, métodos no hormonales y el anticonceptivo inyectable NET-EN en dosis de 200 mg. Cuarenta y cinco mujeres mexicanas participaron en dicho estudio, de ellas diez recibieron DMPA 150 mg. + EN- E_2 10 mg., treinta usaron diferentes anticonceptivos orales combinados, a cinco se les aplicó la inyección de NET-EN, diez utilizaron métodos no hormonales (4).

En el mismo estudio se menciona que la duración promedio de uso de DMPA -- 150 mg. + EN- E_2 10 mg. fue de $21,7 \pm 2,5$ meses y el tratamiento de uso de NET-EN fue de $14,3 \pm 1,2$ meses. Destacan los datos siguientes: el cortisol libre y total así como la globulina unida al cortisol fueron más altos debido al uso de anticonceptivos orales combinados y métodos no hormonales. Sin embargo, en las pruebas estadísticas no se encontró diferencia significativa (4).

Además se observó que el efecto metabólico es más visible en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, aún en dosis bajas, comparado con el efecto que ocasiona el uso de anticonceptivos inyectables (4).

En relación a la información que se pudiera obtener dentro de la misma -- investigación en las cinco usuarias del NET-EN, por ser tan pocas, no se les -- consideró en el estudio (4).

No se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal aguda después de la suspensión del anticonceptivo inyectable DMPA, lo que depende de las dosis bajas que se utilizaron con este fin, ya que con éstos, no se alcanza a deprimir la -

producción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (74,83,84).

En el estudio realizado por Amalugatul y colaboradores sobre la función suprarrenal y su actividad reservoria en usuarias de anticonceptivos inyectables de larga duración, aplicados vía intramuscular, se hace mención al uso de DPA y NET-EN en 440 días de investigación. En este reporte se observó que el cortisol plasmático parece inalterado. Tal vez la disminución significativa del nivel promedio de cortisol, seguido de la introducción de gestágenos inyectables esté relacionado primordialmente por la reducción de la proteína transportadora del cortisol (20,33).

En el mismo estudio también se informa que la concentración total de cortisol en cualquier tiempo dado representa una cantidad de las proporciones de la hormona unida y libre circulantes. Bajo condiciones normales la reducción de hormona transcortina, puede causar una caída de la porción unida a la hormona, disminuyéndose el nivel total de cortisol lo que permitirá que la porción libre biológicamente activa llegue a un nivel normal (20).

La hipótesis propuesta se apoya en el hecho de que ningún caso de función hipoadrenal ha podido ser documentado en usuarias de DPA. El valor medio del cortisol libre de la colección de orina de 24 horas permanece invariable, confiándose que la función suprarrenal permanece esencialmente inalterada por el uso de DPA (20).

La ligera reducción del cortisol total circulante es causada por una disminución en la cantidad de transcortina, ya que solamente la concentración de cortisol unido a la transcortina se reduce, pero no la de la forma biológicamente activa (20).

Bajo una variedad de estrés, el organismo humano reacciona con incremento en la síntesis y liberación de hormona adrenocortical, principalmente cortisol (20).

No se debe al uso de DPA que se reduzca la función de la capacidad reservoria del cortex suprarrenal (20,33).

3.6. INFERTILIDAD.

Dentro de los casos reportados con relación al tiempo en que se retorna a la fertilidad después de haber dejado el uso de DMPA o NET-EN en forma trimestral o bimestral según sea el caso, y de otros anticonceptivos inyectables mensuales aún no existen pruebas para demostrar que por el uso de los mismos se presente una esterilidad permanente en las usuarias. Diversos reportes contienen información del regreso a la fertilidad después de discontinuar el uso de los anticonceptivos mencionados (63,70).

Con el objetivo de investigar la recuperación de la ovulación después de discontinuar el uso de DMPA, se invitó a participar en este estudio a cien mujeres mexicanas que habían recibido entre 12 y 36 dosis del fármaco; las usuarias tenían amenorrea y anovulación. El periodo de observación fue de un año; al final de éste solo se contó con 52 casos, en 22 de ellos hubo tratamiento con inductores de la ovulación por periodos de tres y más meses. De los 22 casos sólo el 45.5 % tuvo ovulación entre los tres y siete meses y el 54.6 % no la presentó ni al término de los 12 meses de observación. De los 30 casos no tratados, el 20 % tuvo ovulación entre los tres y siete meses, y el 80 % no presentó ovulación durante el tiempo de 12 meses que duró el estudio (95).

Varios informes indican que la menstruación regular se restablecerá a los 6 meses después de interrumpir la dosis de 150 mg. de DMPA, en aproximadamente el 50 % de las usuarias, 75 % recuperarán la fertilidad en un año, un 85 % la recuperarán en 18 meses. Cuando ya la ovulación esté restablecida, las siguientes se presentarán en forma regular (91).

En algunos, pero no en todos los estudios se tiene la evidencia que el uso prolongado de DMPA tal vez provoca, en forma más lenta, el regreso de la menstruación y fertilidad (91).

Pequeños estudios indican un tiempo medio de concepción de aproximadamente 10 meses después de la última inyección, o de 7 meses desde el supuesto final -

de la protección anticonceptiva, ya que se compara más desfavorablemente con el tiempo medio de 2 meses para concebir en mujeres que descontinuaron el uso del diafragma o del dispositivo intrauterino. Sin embargo, estudios más amplios muestran un retardo con tiempo medio de 5.5 meses después de finalizar el efecto anticonceptivo del inyectable en comparación con 4.5 meses después de usar DIU (91).

Después de la última inyección de DMPA ocurren muy pocos embarazos, tal vez 5 % ó 10 %, de aquí en adelante las tasas de embarazo son muy rápidas, -- aproximadamente 75 % en 15 meses después de la última inyección y de 95 % en 24 meses. Es importante notar que la información se obtuvo de mujeres que habían probado ser fértiles, pero no en mujeres nulíparas (77,79,83,88,91).

En un estudio realizado en mujeres mexicanas después de haberseles administrado diferentes dosis de DMPA (25 mg., 50 mg., 100 mg. y 150 mg.) vía intramuscular, se observó inhibición de la ovulación al menos 3 meses en todas las participantes, aún en las que se administró la dosis de 25 mg. Noventa días -- después de la inyección de 25 mg. de DMPA se observaron los primeros niveles séricos significativos de progesterona en cuatro sujetos (78).

El regreso a la ovulación y a la función lútea varió de acuerdo a la dosis de DMPA utilizada, así que los integrantes del grupo de dosis baja (25 mg. y 50 mg.), exhibieron un regreso temprano a la función normal. El regreso a la ovulación fue documentado entre los días 90 y 170 en el grupo de la dosis de 25 mg., en el caso de la dosis de 50 mg. el regreso a la ovulación se observó entre 125 y 180 días, en las mujeres que recibieron las dosis de 100 mg. y -- 150 mg. según sea el caso, la ovulación se restableció hacia 180 días después de haberse administrado el DMPA, cabe mencionar que este último dato sólo se presentó en una participante (78).

El regreso a la función lútea siempre estuvo precedido por una actividad folicular adecuada. Existieron algunos números de casos de actividad folicular sin evidencia de función lútea subsecuente, particularmente en los grupos de mujeres que recibieron las dosis de 25 mg. y 50 mg. de DMPA, respectivamente (78).

El citrato de clomifeno se utiliza para el restablecimiento de la fertilidad en mujeres que padecieron de profunda amenorrea, tras haber recibido inyecciones de DMPA. Las usuarias de DMPA a largo plazo, concibieron tan rápidamente, como las mujeres que sólo han recibido pocas inyecciones de éste, lo cual sugiere que no existe efecto acumulativo de DMPA (76,95).

Después de una inyección de DMPA la mayoría de las mujeres ovula, no hasta que los niveles de DMPA circulantes en el torrente sanguíneo sean indetectables o menores de 0.1 ng/ml (76).

El restablecimiento de la fertilidad después de haber usado NET-EN en dosis de 200 mg. puede ser más rápido en comparación con el tiempo que se requiere para regresar a la misma después de usar DMPA (76,70,76).

El NET-EN se metaboliza rápidamente y al 10. mes después de una inyección no se puede detectar en la circulación sanguínea. Puede ser que la ovulación -- ocurra dentro de 3 a 5 meses después de la última inyección de igual forma se considera que el retorno a la fertilidad varía entre distintas poblaciones (76, 23,55,76).

De lo mencionado anteriormente, se sugiere que por el uso de DMPA se tiene un retardo prolongado en volver a la fertilidad después de discontinuar el uso del inyectable, al ser comparado con el tiempo de retorno a la fertilidad después de haber interrumpido el uso de otros métodos anticonceptivos, tales como: DIU, diafragma y anticonceptivos orales; éstos últimos provocan un retardo de 3 meses para regresar a la fertilidad (70).

Debido a que la ovulación y de aquí a la fertilidad podrían retardarse -- por un año o más después de la fecha de la última inyección de DMPA, no se administrará a las mujeres que deseen concebir en un futuro no muy lejano (76).

En los programas de planificación familiar a causa del temor de una posible infertilidad por el uso de DMPA o NET-EN (aún sin datos de infertilidad permanente en ambos casos), no se permitirá que las mujeres recurran a éstos

Además sí se han tenido al menos un hijo (37,70).

En un estudio comparativo sobre el nuevo anticonceptivo inyectable (HRP 112) y el uso de DTPA se aplicó la mitad de la dosis y la dosis total en un grupo de 88 mujeres de Tailandia, Hungría y México. De ellas 32 comprendieron el grupo de mujeres mexicanas con una edad promedio de 24,5 años, altura 1,56 m., -- peso corporal medio de 57,6 kg. Índice de Quetelet's de 32,2. Se observó que el regreso a la ovulación se manifestó más rápido cuando fueron administradas -- las dosis total de HRP 112 (25 mg. DTPA + 5 mg. cipionato de estradiol) y la mitad de HRP 112 (12,5 mg. DTPA + 2,5 mg. cipionato de estradiol), al compararse con las dosis total de 25 mg. DTPA y la mitad de esta dosis (42).

Diez de veintidós mujeres que recibieron la dosis de 25 mg. de DTPA habían ovulado a los 90 días después de que se aplicó la tercera inyección. Por cada dosis utilizada se tuvo la participación de ocho mujeres mexicanas (42).

Es importante destacar que las observaciones realizadas sobresale la siguiente: Las mujeres tailandesas absorben y aparentemente metabolizan DTPA en forma más rápida en comparación con las mujeres mexicanas. Por otra parte también se vio que después de usar DTPA, el regreso a la ovulación es más rápido en mujeres tailandesas al compararse con las mexicanas o húngaras (42).

Cabe mencionar que la dieta, masa corporal y distribución de grasa, además de las diferencias étnicas deben considerarse, ya que desempeñan un papel importante en las respuestas farmacológicas observadas entre poblaciones (37,42).

En un estudio preliminar en la Cuarta de México respecto a la ovulación farmacocinética del anticonceptivo inyectable DTPA 150-75 mg. + 10-5 mg., aplicación mensual vía intramuscular, durante tres veces consecutivas. Se tiene que el retorno a la función ovárica normal en las mujeres que lo usaron, se restablece hacia los tres meses después de la salida del esteroide, esta observación concuerda con las dos dosis utilizadas. Esto indica que existe un estado anovulatorio funcional más corto que prolongado, ocasionado sobre el eje hipotálamo-hipofisis-ovario (34).

Al realizarse un estudio comparativo del uso de DMPA y NET-EN durante un año en veinticuatro mujeres mexicanas, con relación a la interrupción del tiempo que se necesita para regresar a la menstruación y ovulación, se obtuvieron los resultados siguientes: el restablecimiento del ciclo menstrual después de 90 días seguidos de la última inyección de DMPA tuvo un tiempo medio de 4.3 ± 2.2 meses; el regreso a la ovulación se retardó significativamente por un tiempo medio de 5.5 ± 1.2 meses después de usar DMPA (63).

Dentro de la misma investigación se menciona que el regreso a la ovulación observada en diez y seis mujeres, tuvo un tiempo de 2.6 ± 1.7 meses después de usar NET-EN. Los datos fueron establecidos de acuerdo a las observaciones que se presentaron en los niveles séricos de 5 ng/ml de progestágenos en los niveles séricos de las mujeres que participaron en la investigación. Es importante comentar que no hubo relación entre la duración de exposición de los anticonceptivos inyectables utilizados en dicho estudio y el tiempo en que se retorna a la función ovárica(63).

La variación en el retorno a la menstruación y la ovulación reflejan una amplia diferencia de la velocidad del metabolismo de éstos esteroides. Se debe tener en cuenta que la acumulación de DMPA y NET-EN no alteran significativamente la duración de sus efectos anticonceptivos (63).

Los efectos anticonceptivos de NET-EN y de DMPA no causan irreversibilidad permanente en la función ovárica; asimismo se deben considerar las diferencias farmacológicas entre estos dos anticonceptivos inyectables de solo progestinas (63).

En estudios de los futuros anticonceptivos inyectables mensuales: HRP 112 y HRP 102 los cuales quizá estarán disponibles en el mercado a principios de la década de los noventa, se reporta lo siguiente: la primera ovulación ocurre entre el día 71 y el 90, después que se administró el HRP 112 durante tres veces en forma consecutiva mensual. En el caso del HRP 102 administrado de igual forma que el HRP 102, se observó que la primera ovulación fue entre el día 59 y el 87, ya que en ambos casos fue ese momento cuando sobresalieron los primeros niveles normales de progesterona (66).

3.7. TRASTORNOS EN EL PATRON DE SANGRADO MENSTRUAL POR EL USO DE ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

La desventaja real comprobada por el uso de anticonceptivos inyectables es la irregularidad menstrual, ya que esta es la regla más que la excepción. Diversidad de informes mencionan que dos tercios de usuarias de DPA desarrollan amenorrea al final del primer año de uso, el mismo acontecimiento sucede en menor porcentaje al usar NET-EN, por tales motivos éstos son abandonados. Las tasas de abandono del uso de los anticonceptivos inyectables son altas. Las mujeres que abandonaron el uso de los anticonceptivos inyectables a causa de los trastornos menstruales forman un grupo más numeroso que las que indican cualquier otra razón (2,7,16,17,25,33,36,37,38,42,48,53,55,57,61,76,84,89,93,95,97).

La amenorrea se incrementa con el uso prolongado de DPA, la incidencia de amenorrea por el uso de NET-EN es menor comparada con la del DPA, sin embargo, las usuarias de DPA toleran más las interrupciones menstruales que las sujetas que utilizan cualquier otro anticonceptivo hormonal (17,24,27,28,32,42,57).

Algunos anticonceptivos inyectables mensuales añaden un estrógeno a la progesterina, quedando como anticonceptivos inyectables combinados, ya que esta formulación ayuda a reducir al mínimo las irregularidades menstruales (17,23,26).

Los anticonceptivos inyectables mensuales que adicionan un estrógeno a la progesterina, dan ciertas ventajas con respecto a los anticonceptivos inyectables que únicamente contienen progesterinas de acción prolongada, ya que éstos últimos ocasionan pérdida de sangrado irregular durante todos los meses en que se utilizan, además de provocar gotas sanguíneas menstruales (17,23).

La mayoría de reportes de trastorno menstrual se deben a las preparaciones de dosis elevadas de estrógenos en los anticonceptivos orales (22).

Observaciones con respecto al uso de anticonceptivos inyectables mensuales que contienen acetofénido de dihidroprogesterona más enantato de estradiol, demuestran que la forma de actividad de sangrado endometrial no se altera (23).

En un estudio llevado a cabo en México sobre la valoración de un nuevo anticonceptivo inyectable mensual (noretisterona [NET] 12 mg. + mestranol [ME] - 1.2 mg.) en el que Gurza-Flóres y colaboradores observaron que el patrón de sangrado endometrial con período libre de sangrado, tuvo una duración de 2 a 3 semanas y que durante el tratamiento con el inyectable, los ciclos menstruales aparecen con un tiempo más corto, al ser comparados con el grupo control. En este último encontraron que no existe un incremento en el número de días con sangrado sin o con manchado (19).

También observaron que una permanencia de sangrado regular, presenta una gran ventaja, demostrada por el uso del anticonceptivo inyectable, ya que es de formulación combinada (19).

El anticonceptivo inyectable mensual combinado de formulación DMPA 150 mg. + EN-E₂ 10 mg. tiene la característica de ser efectivo para predecir los patrones de sangrado menstrual, sin embargo, presenta una dosis elevada de estrógeno (19).

Reportes de investigaciones subicivas con respecto a la asociación entre el patrón de sangrado vaginal y las razones para discontinuar o interrumpir el uso de los anticonceptivos inyectables, informan que el 70 % de las usuarias de DMPA en dosis de 100 mg. ó 150 mg. manifestaron sangrado menstrual prolongado (26).

Además se menciona que la amenorrea fue motivo para abandonar el uso del DMPA, tal efecto se presentó en el 6 % de un total de 56 usuarias de la dosis de 100 mg. del fármaco, siendo 11 % de 570 usuarias de la dosis de 150 mg. del inyectable. Tres cuartas parte de las usuarias de DMPA en dosis de 100 mg. ó 150 mg., no sangraron durante los últimos intervalos de la aplicación del anticonceptivo (26).

La amenorrea provocada en usuarias de DMPA es un queja común, en la que los intervalos largos y libres de sangrado se presentaron con una duración de 4 meses y fueron considerados como síntomas de amenorrea (26).

La discontinuación del uso de DTPA por haber procreado potestas extratos de sangrado menstrual con duración total de 44 días de sangrado-manchado, en la que 2/3 partes fueron de sangrado menstrual. En usuarias de DTPA se tuvo un tiempo promedio de 16 días de sangrado menstrual prolongado. Se registraron sangrado e manchado en el menor uno de 2 días en usuarias del inyectable. Los intervalos más cortos libres de sangrado, tuvieron un tiempo promedio de duración de 5.5 días. Con un tiempo medio de 47 días de duración, se presentó el sangrado menstrual más prolongado en situaciones de sangrado-manchado (26).

No obstante, de todo lo anteriormente mencionado en la investigación, se considera que las usuarias de DTPA toleran más ampliamente los trastornos menstruales provocados por el uso de éste, que los provocados por el uso de otros métodos anticonceptivos (26).

Los estudios relacionados a la situación de los trastornos menstruales por el uso de anticonceptivos, informan que la longitud del ciclo menstrual, se manifiesta en mujeres menores de 20 años de edad y en mujeres de 40 años de edad usuarias de DTPA (27).

Asimismo se indica que las mujeres obesas usuarias de DTPA tuvieron episodios cortos de sangrado-manchado e intervalos más grandes, libres de sangrado menstrual. Teniéndose en cuenta que los episodios fueron más frecuentes y los intervalos más predecibles (27).

La situación geográfica, sí tiene relación con el patrón de sangrado menstrual, ya que en Europa las mujeres, tienen a presentar más días de manchado-sangrado; en América Latina las mujeres tuvieron episodios relativamente cortos e intervalos más amplios, libres de sangrado menstrual; en las mujeres del Caribe se incrementó la amenorrea. Las observaciones mencionadas, fueron realizadas en usuarias de DTPA (27).

En una investigación del uso de NET-LN y de DTPA realizada en mujeres egipcias, se observó interacción en el ciclo menstrual, y amenorrea muy frecuente; no obstante la aceptación de DTPA estuvo más acorde en comparación con

la de NET-EN. Se vio que el NET-EN al igual que el DTPA, provoca hemorragias, sangrado irregular y amenorrea, esta última se incrementó con el uso de los anticonceptivos inyectables mencionados (32).

La tasa de discontinuación reportada para el DTPA fue 68.8 en 700 mujeres-año y para el NET-EN fue 57.1 en 700 mujeres-año (32).

Durante el posparto, la amenorrea se prolonga debido al uso de DTPA (51) - es por esto que las usuarias de anticonceptivos inyectables están protegidas de no sufrir una anemia ocasionada por deficiencia de hierro (16,33,53).

Los anticonceptivos inyectables combinados además de causar amenorrea, -- alarmar a las usuarias, ya que este signo es considerado de embarazo (79). Sin embargo al inducir amenorrea, se eleva el nivel de hemoglobina de tal suerte que la dismenorrea y la menorragia se mitigan con el uso de DTPA. La amenorrea se observa con más notoriedad por el uso de DTPA en comparación con el NET-EN (16,53,85).

El principal problema de trastorno menstrual ocasionado por el uso de anticonceptivos inyectables es la amenorrea. De 0.5 % a 10 % de mujeres usuarias de DTPA experimentan problemas de sangrado menstrual denso; esta situación es muy peligrosa en las poblaciones desnutridas (53,57).

En el Hospital Mc Connick de Tailandia se presentaron únicamente dos problemas serios de hemorragia menstrual por haber utilizado anticonceptivos inyectables. Este dato se obtuvo de un total de 117 000 usuarias (53,57).

Muchas veces los sangrados menstruales prolongados son iguales a un sangrado menstrual denso; lo que fisiológicamente permite la sensación de fatiga (57).

En un estudio realizado en México en el que se contó con la intervención de mujeres mexicanas usuarias de DTPA 150 mg. + EN-2 10 mg. se valoró el patrón de sangrado endometrial. Las observaciones fueron las siguientes: longitud de intervalos cortos y libros de sangrado menstrual, ocurridos con mayor severidad en mujeres que recibieron la mitad de la dosis del inyectable (36,54)

Conviene mencionar que las mujeres participantes tuvieron las características siguientes: edad media de 26.3 años, peso corporal 52.4 kg., altura 1.47m, paridad de 1.5 e Índice de Quetelet's 23.7 (54).

Se sabe que debido a la amenorrea existe un retraso considerable en regresar a la fertilidad, en mujeres que discontinuaron el uso de NET-EN (55).

En la actualidad es muy común la evidencia que se tiene en relación a que los trastornos menstruales: amenorrea, sangrado menstrual denso y prolongado son una razón lógica para discontinuar el uso de los anticonceptivos inyectables - de formulaciones que únicamente tienen progestinas. El 46 % de las mujeres usuarias de DTPA experimentan amenorrea completa al final de un año de usarlos; sangrado menstrual escaso e infrecuente es experimentado por otro 46 % de las usuarias, mientras que los episodios de sangrado menstrual escaso, prolongado o frecuente son experimentados en 30 % de las usuarias; tan sólo se informa de 1 a 2 % de mujeres que presentan sangrado menstrual denso por usar DTPA (57).

La ventaja obvia al usar anticonceptivos inyectables es la que se deriva en menor producción de trastornos menstruales, en relación a la que producen los anticonceptivos inyectables de larga acción. Se debe tener en cuenta que el uso de implantes ocasiona menos amenorrea que el uso de inyectables (57).

En Pakistán se investigó lo relacionado al trastorno menstrual ocasionado por el uso de NET-EN, detectándose la amenorrea como causa principal de queja por parte de las usuarias ya que se presentó en 27 % de un total de 2,147 participantes. Otras quejas reportadas fueron: sangrado menstrual irregular 16 %, manchado sanguíneo menstrual 4 %, sangrado menstrual prolongado 12 %, sangrado menstrual ligero 11 %, sangrado menstrual infrecuente 4 %, sangrado menstrual denso 13 %. Estos resultados son similares a los observados en usuarias de NET-EN en las áreas rurales de México (37,69,77,81).

En un estudio retrospectivo se realizaron encuestas en 361 mujeres mexicanas usuarias de DTPA que comprendió las áreas rurales de los estados de Yucatán, Oaxaca y Morelos. Observándose que de 71 usuarias, 45.1 % discontinuaron el uso por amenorrea y 35.2 % debido a hemorragia intermenstrual (93).

De otra investigación del ciclo menstrual en 1,025 mujeres mexicanas usuarias de DTPA se observó que un 58.6 % tuvieron amenorreas, lo cual había aparecido precozmente en la mayor parte de los casos, entre la 3a. y 5a. inyección de DTPA. La amenorrea se presentó en forma permanente y por ello también se dio motivo a que las usuarias abandonarán el uso del método (95).

También se menciona que los ciclos menstruales fueron cortos en la mayoría de las mujeres usuarias de DTPA, presentándose de 1 a 3 días con sangrado menstrual en 73.5 %, con escasez de sangrado menstrual en 57.2 %, con intervalos entre 26 y 32 días de ciclo menstrual en 96.9 %. La manifestación de dolor menstrual, previo al uso de DTPA disminuyó y aún desapareció en un número apreciable de casos (95).

Del total de 80 usuarias de DTPA, hubo 38 (72.5%) casos de amenorrea de los cuales 36.2 % se recuperaron totalmente. Los ciclos menstruales regulares se presentaron en las usuarias al poco tiempo de haber anunciado sus menstruaciones, el tiempo promedio de recuperación estuvo entre 8 y 9 meses. Al cabo de un año 32.7 % de las mujeres usuarias de DTPA no se habían recuperado de la amenorrea, a pesar de que siete casos tuvieron tratamiento con citrato de clonifeno con duración de más de 4 días. Al ser revisadas las biopsias de endometrio de las usuarias de DTPA, se notó que el endometrio presentaba una marcada atrofia (95).

La terapia con estrógenos auxilia en forma segura y efectiva en la detección e interrupción de un episodio particular de sangrado. Con tal que se tenga una duración adecuada del sangrado, se administrará citrato de estradiol, sin embargo, no se recomienda el uso de esta terapia, ya que al usar el estrógeno se considera como factor de problema relacionado con enfermedades cardiovasculares (57).

En algunas terapias que usan estrógeno, para tener un síntoma predecible de sangrado menstrual regular, se administra citrato de estradiol en dosis de 5 mg. a 10 mg. de acción prolongada, por vía intramuscular o en el mejor de los casos, se recomienda usar anticonceptivos orales durante un periodo de tiempo de 70 a 81 días. Es importante tener en cuenta que la duración de la --

terapia estrogénica es más recomendable que la dosis utilizada (4, 10, 17, 55, 68, 80).

Cuando se estudió la adición de un estrógeno al anticonceptivo inyectable NET-EN se tomó en cuenta lo siguientes: adicionar 5 mg. de estradiol en dosis de 5 mg. o bien adicionar 2.5 mg. de cipionato de estradiol. Se observó -- que el ciclo menstrual se había retardado al haber usado NET-EN, pero se consiguió un mejor patrón de sangrado menstrual con la adición de una u otra de las dosis estrogénicas propuestas. Se indica que el NET-EN provoca oligomenorrea, amenorrea e interrupción del ciclo menstrual (32, 68).

En un estudio comparativo que se llevó a cabo en varios países entre ellos México, con relación a dos nuevas formulaciones de anticonceptivos inyectables, HRP 112 y HRP 102 se contó con la participación de 2,328 mujeres con edad promedio entre 18 y 35 años. De las observaciones obtenidas en la investigación, se tiene que la interrupción debida al sangrado irregular fue de 6.3 % en las usuarias de HRP 112 y de 7.5 % en las mujeres que utilizaron HRP 102, con consecuencia de amenorrea la interrupción fue de 3.7 % en usuarias de HRP 112 y del 16 % por el uso de HRP 102. La finalidad de los estrógenos utilizados en las formulaciones de los anticonceptivos propuestos, es producir los ciclos menstruales, de tal suerte que los trastornos menstruales que pudieran ocurrir, se reduzcan (15).

Continuando con las observaciones obtenidas de la investigación, se notó que las mujeres mexicanas del estado de San Luis Potosí presentaron problemas relativos al sangrado menstrual, en alto grado, pero en Durango las usuarias tuvieron amenorrea también en alto grado. Sin embargo, la amenorrea no se manifestó en las mujeres de la Ciudad de México (15).

El mismo informe indica que de toda la población estudiada, únicamente 136 mujeres descontinuaron la investigación, por problemas relativos al sangrado menstrual teniéndose los casos siguientes: sangrado menstrual denso 76, sangrado menstrual prolongado 44, sangrado denso y prolongado 30, sangrado menstrual irregular 21, manchado sanguíneo menstrual 11, problemas varios de sangrado menstrual 14. Los datos reportados fueron obtenidos de 64 usuarias de HRP 112 y de 72 que habían usado HRP 102. Los porcentajes 6.3 % y 7.5 % --

corresponden a las tasas acumulativas de discontinuación anual de los anticonceptivos inyectables HRP 112 y HRP 102, respectivamente (15).

Es importante mencionar que la mayor desventaja que se tiene al utilizar anticonceptivos inyectables de únicamente progestinas, es la que se refiere a que el ciclo menstrual, es irregular; mientras que la desventaja del uso de anticonceptivos inyectables combinados, parecen afectar al endometrio de igual manera que la observada por el uso de anticonceptivos orales (15).

Los reportes de tasas de discontinuación del uso de HRP 112 como consecuencia de irregularidades de sangrado menstrual, observadas en las mujeres de México y Torreón son 2.9 y 0, respectivamente, en tanto que el valor de la tasa de discontinuación anual por el uso de HRP 102 es 2.5 en Mérida y 4.5 en Torreón (15).

La amenorrea ocasionada por el uso de HRP 112 mostró una interrupción anual de 2.1 en Mérida, para Torreón fue de 2.0. Los valores correspondientes al HRP 102 fueron 0 y 4.4 para Mérida y Torreón, respectivamente (15).

En todos los centros participantes la amenorrea provocada en las usuarias, ocasionó tasas de discontinuación anual de 2.7 por usar HRP 112 y 1.6 por HRP 102 (15).

No es habitual prescribir anticonceptivos orales o estrógenos complementarios para regular el flujo menstrual, sin embargo, una pérdida profusa o prolongada de sangre menstrual, si exige que se les preste atención médica. La Organización Mundial de la Salud recomienda una de las siguientes medidas: utilizar un anticonceptivo oral combinado durante 14 días o una inyección de cipionato de estradiol en dosis de 5 mg, o en su defecto usar valerato de estradiol 5 mg, por vía intramuscular (17).

Los trastornos menstruales son el único problema real que significativamente limita el potencial mundial del uso de anticonceptivos inyectables. Muchos de los problemas irregulares menstruales, ocurren al usar métodos anticon-

ceuticos inyectables de únicamente progestinas. Se supone que cada día se pierden 2.5 ml. de sangre menstrual durante las irregularidades del ciclo menstrual (57).

En un estudio realizado en 5,792 mujeres usuarias de NET-EN residentes de las áreas rurales de Coahuila, Durango, Oaxaca, Puebla y Veracruz se observó que la amenorrea fue el problema más común, en donde los porcentajes con mayor valor se obtuvieron de mujeres de 30 años o de menor edad, siendo de 12.6 % en 12 meses y de 14.3 % en 18 meses de uso del fármaco (77).

Los problemas de sangrado menstrual son la segunda causa de queja común en las mujeres usuarias de NET-EN que tenían 20 ó menos años de edad. Destacándose los valores de 8.0 % en 12 meses y 9.3 % en 18 meses del uso de NET-EN (77).

Las tasas de continuación de uso de NET-EN fueron 57 por 100 mujeres en 12 meses y de 69 por 100 mujeres en 18 meses (77).

En su mayoría los trastornos menstruales, son problemas ocasionados por el uso de anticonceptivos inyectables de formulaciones de únicamente progestinas. Debe considerarse que estos trastornos son menos severos, cuando se usan anticonceptivos inyectables en dosis menores de progestígenos (57).

Un método anticonceptivo preferido por las mujeres sería el que reúna las características siguientes:

- No tenga consecuencia de amenorreas.
- No aumente o disminuya la cantidad de pérdida sanguínea endometrial.
- Asegure episodios de sangrado endometrial que sean relativos de duración más corta y ocurran en fases regulares.
- Permita predicciones de episodios de sangrado con una ocurrencia en un buen grado de precisión.
- Que no resulte la producción de un sangrado endometrial de una consistencia de color diferente al color del sangrado menstrual normal (38,67).

Es común saber que los trastornos menstruales son debido a las variaciones

betógenos urinarios (adul, peso, antecedentes obstétricos) en respuesta a los rasgos sanguíneos del endometrio por acción de varias hormonas circulantes que interactúan con los receptores (76).

Es el endometrio un órgano activo consistente de varias hormonas. Es la amenorrea una de las ventajas que se tiene al usar DPA, que se compara con la amenorrea natural acompañada de lactación (3,58,76).

Se enfatiza que es bueno para la salud el que las mujeres usuarias de anticonceptivos inyectables presenten amenorrea, ya que de esta forma se reduce la pérdida sanguínea, por lo tanto, no existe riesgo de anemia (3,58,76).

Actualmente la mayoría de los médicos no recomienda el uso rutinario de ningún suplemento estrogénico junto con los anticonceptivos inyectables (76).

3.2. CAMBIOS PROVOCADOS EN EL ENDOMETRIO.

El endometrio es un órgano endocrino activo que sintetiza varias hormonas: prolactina, relaxina, renina y tal vez otras; principalmente contiene receptores de muchas hormonas, incluyendo pequeños péptidos con la oxitocina. Se sabe que existen anomalías en la estructura vascular endometrial y se tiene la sospecha que las anomalías de la lisosima endometrial, de la función --enzimática de la lisosima, de la proteína del citoesqueleto, de la unión y --enlaces intracelulares del metabolismo del ácido uraquinídrico, y de la función hemostática están involucrados en la anomalía endometrial (38,57).

Aún se desconoce el mecanismo que localiza la falla de la pared vascular y de la integridad de la superficie del endometrio para que el sangrado menstrual se inicie (38,57).

El DPA y otros progestágenos suprimen la concentración de receptores estrógenos en el tejido endometrial y del cérvix. El curso de larga acción del estrógeno, tal vez requiera nueva formación de receptores ante las hormonas que pueden producir un efecto clínico sobre el endometrio (57,58).

En un estudio realizado en ratas Wistar strain (150-170 g.) con el objetivo de observar cambios biológicos en útero y ovario les fueron administradas diferentes dosis de DPA y NET-EN, considerándose tiempo corto y prolongado de duración de tratamiento (27).

Los regímenes de tratamiento fueron los siguientes: DPA 0.3 mg. por día --durante 4 días seguidos. DPA 3.5 mg. por semana durante 8 semanas. NET-EN 1 mg. por día durante 4 días. NET-EN 7 mg. por semana durante 3 semanas (27).

De las observaciones obtenidas se tiene que el tejido endometrial se había incluído por el tratamiento prolongado de las altas dosis de DPA y NET-EN --respectivas en cada caso, también se localizó atrofia del endometrio. Se hace --una referencia en el sentido de que las atrofias en el endometrio y en ovario --ocasionadas por el uso prolongado de DPA no fueron tan extremas (27).

Luego de las 8 semanas de tratamiento con DMPA en dosis de 3.5 mg. por semana, se inactivó gradualmente el tejido endometrial, ya que se observó atrofia del endometrio (27).

El NET-EN en dosis elevadas, reduce la glándula endometrial en número y tamaño, pero el uso de éste, no ejerce supresión prolongada en la actividad endometrial (27).

Otra de las observaciones que se menciona es la que se refiere al uso de DMPA por tiempo prolongado, en donde la FSH y la LH denotan inhibición, pero algo hace suponer que no existió inhibición como tal de FSH, ya que hay presencia de folículos maduros en varias fases de degeneración (27).

Dada la continua estimulación de progestágenos, el uso de DMPA atrofia el endometrio. Debido a la ausencia de suficiente producción de estrógenos después de usar DMPA, durante un año, el endometrio en la mujer se atrofia (27).

El uso de formulaciones de esteroides combinados estrógeno-progestágeno tal vez afecten al endometrio en una situación similar a la que se ve cuando se usan anticonceptivos orales (15).

La supresión del endometrio en su función, no es tan obvia cuando se usa NET-EN o algún otro anticonceptivo inyectable en dosis baja que contenga únicamente progestágenos (57).

3.9. CAMBIOS EN LA LACTACION PRODUCIDOS POR ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES.

Al parecer el DMPA no ocasiona un cambio adverso en la composición de la leche materna. La concentración de proteínas y grasa en la leche de usuarias de DMPA, es igual o más alta que en la de no usuarias. La concentración de lactosa no es afectada (44,76,97,94).

Se recomienda no usar los métodos hormonales anticonceptivos antes de las 6 semanas al posparto, es muy probable que las mujeres tal vez no conciben durante este periodo. La administración de DMPA en el posparto o bien aumenta la cantidad de leche materna o no tiene efecto notable. Por otra parte, cualquier riesgo potencial para el bebé debido a la transferencia temprana de estos teroides en la leche materna, podría ser mayor en esta etapa (33,76).

En un estudio realizado en México con relación al uso de DMPA, se menciona que no se apreció disminución o aumento en la cantidad de leche materna. Tampoco existió rechazo de la misma por parte del lactante (95).

Los anticonceptivos orales combinados que contienen estrógeno-progestágeno, tal vez disminuyen el volumen de leche materna (76); tampoco se recomiendan durante la lactación no antes de 6 meses al posparto (44).

Se ha observado que el uso de anticonceptivo inyectable que contiene en su formulación: DMPA 150 mg. + EN-E, 10 mg. presenta un efecto supresor en la producción de la leche materna, similar al que se observa con el uso de anticonceptivos orales combinados (44).

Los anticonceptivos inyectables DMPA 150 mg. y NET-EN 200 mg. no tienen efecto adverso en la producción de leche materna, ni en la duración de la lactancia, por lo que resultan adecuados para ser usados por mujeres que están amamantando y que no pueden o no desean usar métodos anticonceptivos no hormonales (53,76).

Se sabe que al usar DMPA o NET-EN, se promueve la lactación. Entonces la

dosís considerable que pasa en la leche materna, emerge una interrogante con respecto a la seguridad del alimento materno para el bebé. En el infante los niveles de NPA son bajos e solamente hay huellas de éste, por lo que se presume que no existe algún efecto serio o adverso (44).

Los estudios de seguimiento a corto plazo de niños alimentados con leche materna, en donde la madre estaba usando anticonceptivos de progestágenos, han sido alentadores, pues se sabe que sólo pequeñas cantidades del fármaco que pasan a la leche materna son consumidas por el niño no existiendo efectos adversos en el aumento de peso corporal y desarrollo del infante. Por el momento se desconoce si los niños sufrían efectos adversos a largo plazo, por lo que esto se sigue estudiando (76,80,84,89).

La cantidad de hormona transmitida al niño por medio de la leche materna, es pequeña (menos de 0.5 % de la dosis materna), es mayor después de una inyección anticonceptiva aunque posteriormente disminuye en forma rápida. Probablemente sólo una parte de la hormona sea absorbida por el sistema digestivo del bebé (76,106,107).

No se pudo detectar NET-EN en el plasma de recién nacidos amamantados entre 2 y 5 días después de haber aplicado el anticonceptivo inyectable en la madre, aunque los niveles de NET-EN en el plasma de la mamá se encontraron en su concentración máxima en ese momento (76,108).

Se recomienda aplicar la inyección de DMPA a las 6 semanas después del parto, pues en ese periodo la capacidad de metabolizar y eliminar el fármaco está mejor desarrollada en el bebé (76).

La exposición del niño a las hormonas es mucho menor en el caso del uso de NET-EN que con el DMPA. Se sabe que una semana después de aplicado el anticonceptivo inyectable DMPA, el insuero diario de hormona, oscila entre 0.5 y 2.4 microgramos de NPA en el niño, en 800 ml. de leche materna (76,107).

Desafortunadamente los anticonceptivos orales aún en dosis bajas reducen la producción de leche materna e incrementan la necesidad primaria de alimento suplementario, el cual eleva el riesgo de diarrea para el infante (44).

Al 7o. día del posparto y durante la etapa de lactación, sesenta madres recibieron su primera dosis del anticonceptivo inyectable, ya sea 200 mg. de NET-EN o bien 150 mg. de DMPA. Los resultados demuestran que en muchos casos, no existió ningún cambio en el nivel inmunoelectrolítico de la leche y suero materno (44,70).

Durante un estudio sobre el uso de DMPA, se descubrió que el uso de este inyectable, no afecta la salud o crecimiento y desarrollo del infante. Además se observó que las proteínas naturales de anticuerpos del alimento materno en el posparto, se redujeron, por la introducción primaria de alimento materno (51).

Al usar alimentos entalados en la dieta del bebé, se observó que al momento en que el infante succiona, se reduce la frecuencia de estimulación del pecho y la teta maternas. La ansiedad y fatiga se resabían de manera rápida al ser interrumpida la succión ya que la lactancia inhibe la evolución (51).

Aparentemente, la administración de progestinas en dosis bajas, mantiene la lactación y refuerza el efecto anticonceptivo que provoca la acción lactante (51).

Los anticonceptivos esteroides tienen muy poco o ningún efecto adverso sobre la composición de la leche materna y ninguna deficiencia sobre el uso de DMPA y NET-EN puede hacerse, hasta que los datos sobre sus efectos adversos en la lactación sean disponibles (39,44).

3.10. GANANCIA DE PESO CORPORAL.

Uno de los efectos adversos que más llama la atención, es el de que si la ganancia de peso corporal obedece al uso de anticonceptivos inyectables.

Algunas investigaciones sobre el tema han descubierta que el aumento de peso corporal, ya sea que se use NET-EN o DMPA, se debe a que el apetito se incrementa sin intencón de fluidos (76,105).

Se sugiere que el DMPA, estimula el centro de control del apetito del hipotálamo del cerebro, de tal suerte que las mujeres comen más de lo arin (76,105).

Aproximadamente un cuarto de las usuarias de anticonceptivos inyectables pueden perder peso corporal. En algunas ocasiones el porcentaje de pérdida es más comprendido entre el 20 % y 40 % (76,91,95). Otros reportes señalan que la mayoría de las usuarias aumentan de peso corporal (33,76,86,83,86,89).

Pena-Delgado y colaboradores informan que en varios estudios de los anticonceptivos inyectables, se considera que durante el primer año de uso, ya sea DMPA (trimestral) o NET-EN (bimestral), el incremento de peso corporal en las usuarias varía en promedio desde menos 1 kg. hasta 5 kg. (76). Tal vez este aumento sea independiente del número de dosis anticonceptivas utilizadas (85).

En un estudio realizado en mujeres australianas usuarias de DMPA. Frasco y colaboradores reportan que la ganancia de peso corporal promedio fue de 0.5 kg a 2.0 kg. al final del primer año de uso, siendo de 4 kg. después de 2 años. Sin embargo, no hay ganancia de peso corporal más allá de estos niveles promedio. Además observaron que este incremento se manifestó en menor grado en mujeres obesas (91).

Se informa que cuando se usa DMPA, el aumento de peso corporal es lento y continuo, llegando a nivelarse después del primer año de haber utilizado el fármaco (76).

De la investigación realizada en 200 mujeres usuarias de DMPA y NET-EN en

Assuit, Egipto se reportó aumento de peso corporal en tres cuartas partes de la población estudiada (32).

Investigaciones del uso de DMPA y NET-EN en mujeres mexicanas reportaron diferencias de peso corporal inicial y final, después de dos años de observación del uso de estos anticonceptivos inyectables (60).

Peso corporal después de dos años de observación (promedio \pm desviación estándar).

	DMPA cada 90 días	NET-EN cada 84 días	NET-EN cada 60 días
Peso inicial (kg)	54.4 \pm 8.9 (n=165)	54.3 \pm 10.1 (n=76)	53.0 \pm 8.8 (n=85)
Peso final (kg)	57.6 \pm 9.7 (n=48)	58.5 \pm 12.0 (n=22)	56.0 \pm 11.0 (n=24)

En la investigación de dos nuevos anticonceptivos inyectables HRP 112 y HRP 102, se observó que de 2,328 mujeres participantes, sólo 17 presentaron ganancia de peso corporal de 0.54 kg., al término de un año de uso; diez habían recibido HRP 112 y siete recibieron HRP 102 (15).

3.11. DOLOR DE CABEZA.

Una queja muy común entre las usuarias de DMPA es el dolor de cabeza, de 5 % a 15 % lo padecen (97).

Entre las usuarias de DMPA y NET-EN el dolor de cabeza es reportado en varios estudios relacionados con el uso de estos anticonceptivos inyectables - (32, 36, 76, 80, 83).

En ensayos realizados con los nuevos anticonceptivos inyectables (HRP 102 y HRP 112), también se reportaron dolores de cabeza entre las usuarias (9,15).

3.12. DOLOR DE ESPALDA.

En Pakistán fue realizada una investigación del uso de NET-EN 200 mg, durante un año, en la que participaron 2,147 mujeres de esa nación, la edad de las participantes fue de 15 a 40 años. Tres cuartos partes de este grupo no habían usado anticonceptivos alguna vez. Se observó que 53 (2 %) de las mujeres se quejaron de dolor de espalda (69).

Los dolores o distensiones abdominales son más comunes entre usuarias de DMPA, pero no son causa de descontinuación de uso, comparado con usuarias de NET-EN, en donde las tasas de interrupción son mayores (76).

3.13. INFLAMACION PELVICA

El riesgo relativo de enfermedades de inflamación pélvica y el uso de los anticonceptivos inyectables, tiene un valor de 0,5, lo que indica que no existe asociación (65).

La disminución del riesgo de enfermedades de inflamación pélvica en usuarias de anticonceptivos inyectables, tiene una magnitud similar a la observada en mujeres que utilizan: anticonceptivos orales, métodos de barrera y esterilización (65).

El uso de progestínicos inyectables puede proteger a las mujeres de una posible enfermedad inflamatoria pélvica aguda, debido al incremento en la viscosidad del moco cervical (65).

Estudios realizados en más de 300 mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica y en más de 600 testigos compatibles, demuestran que las posibilidades de las usuarias de 37% para desarrollar la enfermedad de inflamación pélvica (causa importante de infertilidad), es 50 % menor que la de las no usuarias (17).

Los dispositivos intrauterinos, tal vez sean causantes de una contribución substancial en la morbilidad de enfermedades de inflamación pélvica (48, 70, 92).

3.14. NAUSEAS Y VOMITO.

Muy pocos informes de náuseas y vómito se relacionan con el uso de anti-conceptivos inyectables, sin embargo, estos malestares a pesar de ser frecuentes, no son en ninguna forma problemas de importancia clínica que pudiera ocasionar en las usuarias una causa de abandono (40).

4.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.

Muy pocos estudios se han realizado con los anticonceptivos inyectables y sus posibles interacciones con otros medicamentos, es por lo que la información presentada en este aspecto se refiere a los anticonceptivos orales.

En un estudio con anticonceptivos orales y el salicrato de sodio (anticonvulsivo), se observó una inhibición en el efecto ovulatorio del anticonceptivo, debido tal vez a la inducción enzimática producida por el salicrato (49).

En otro estudio de 713 reportes, se contemplan interacciones de anticonceptivos orales con una gran número de fármacos como: antibióticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antirretrovirales, hormonales tiroideos, diuréticos, vitamina C y antiulcerantes. A diferencia de lo que la literatura clínica sugiere (una vez que se están usando anticonceptivos y en determinado momento se tiene la necesidad de ingerir otro fármaco diferente, entonces se producirán embarazos), se encontró lo contrario, ya que los resultados fueron los siguientes: en 21 % de los casos estudiados se presentaron embarazos, en el 41 % trastornos menstruales y en el 38 % no se tuvo ningún problema (22).

Del análisis de esta información se llegó a lo siguientes: los embarazos producidos por las diferentes interacciones dependen del tipo de fármaco y la frecuencia en su administración, mientras que los desórdenes menstruales fueron reportados en casi todos los tipos de fármacos, pero no en todos (22).

Las posibilidades de interacción de las drogas requiere consideración cuando se contempla el uso de anticonceptivos esteroides, especialmente en alto riesgo en mujeres que recibieron fármacos por desórdenes clínicos (92).

La base de este problema es la biotransformación acelerada de los esteroides anticonceptivos por inducción de enzimas en el hígado, y los resultados en la conversión de un esteroide a una actividad biológica menor de sus metabolitos (92).

Las secuencias de eventos involucran reacciones de hidroxilación con los inductores del fármaco en las proteínas enzimáticas en el microsoma (92).

Los fármacos que aceleran la biotransformación o afectan el metabolismo de esteroides son:

Fármacos que causan inducción enzimática en el hígado que interfiere con la biotransformación de esteroides que afectan a la interrupción del sangrado menstrual y como consecuencia se presentan en forma inesperada los -- embarazos (92).

Por ejemplo: Analgésicos, antibióticos, agentes citotóxicos, antineoplásicos, anticonvulsantes y tranquilizantes (92).

Fármacos que causan cambios en el metabolismo de estrógenos por la recirculación enterohepática de esteroides (92).

Por ejemplo: Antibióticos (92).

La importancia clínica de las interacciones del fármaco con el anticonceptivo, es la posible reducción de la eficacia anticonceptiva. Considerando que existe correlación entre el fármaco que se consume, la interrupción del ciclo menstrual y el embarazo (92).

5.- CONCLUSIONES.

Los anticonceptivos inyectables de acuerdo a los estudios reportados:

- 1.- Aún no se ha comprobado si causan o no algún tipo de cáncer en mujeres.
- 2.- Probablemente pueden producir malformaciones en el feto.
- 3.- Aparentemente a nivel cardiovascular causan menos efectos adversos en comparación con los anticonceptivos orales.
- 4.- Todavía está en debate si producen alteraciones en el metabolismo de lípidos. Sin embargo, alteran el metabolismo de carbohidratos.
- 5.- Posiblemente la función adrenal no se altera.
- 6.- Probablemente no causan infertilidad total.
- 7.- Causan cambios en el patrón de sangrado menstrual.
- 8.- Ocasionalmente cambian en la actividad y función endometrial.
- 9.- Pueden provocar cambios en la lactación y aún se desconoce si existen -- cambios en la composición de la leche materna.
- 10.- Modifican el peso corporal de las usuarias.
- 11.- Pueden producir dolor de cabeza en un número reducido de mujeres que los utilizan.
- 12.- En raras ocasiones producen dolor de espalda.
- 13.- La inflamación pélvica tal vez se deba al uso de éstos.
- 14.- Provocan náuseas y vómito, aunque no se consideran de importancia clínica para su uso.

6.- GLOSARIO.

ACETATO MEDROXIPROGESTERONA: Progestágeno.

ACETOFENIDO DE DIHIDROXIPROGESTERONA: Progestágeno.

AÑOS-MUJER: Término estadístico para relacionar la frecuencia con que se presentan los eventos, se obtiene: número de mujeres por el número de meses o años de observación.

COLESTEROL: Sustancia lipídica del tipo de los esteroides.

ENANTATO DE ESTRADIOL: Estrogénico.

ENANTATO DE NORETINDRONA: Progestágeno.

ESTEROIDES: Compuesto semejante al colesterol de estructura química con el radical ciclopentano-fenotreno.

ESTRADIOL: Estrogénico natural.

ETINIL ESTRADIOL: Estrogénico sintético.

ESTUDIO CONTROL: Aquel que sirve para calcular el riesgo relativo midiendo la prevalencia de la exposición entre casos con una enfermedad determinada y entre controles eventos de esa enfermedad. Los grupos control deben ser representativos de la población de donde se toman los casos, deben ser considerados factores -- tales como las diferencias de edad, el número de partos y la clase social con el propósito de evitar conclusiones erróneas con relación a la asociación entre la exposición al fármaco y la enfermedad.

INDICE DE QUIETELET: Calculado como kg/m^2 .

LIPOPROTEINAS: Sustancia formada de lípidos y proteínas que se encuentran en el plasma.

MESTRANOL: Estrogénico sintético.

MORBILIDAD: Proporción de personas que se enferman en un sitio y tiempo.

NORETINDRONA: Progestágeno.

PROGESTAGENO: Hormona sintética con acción semejante a la progesterona.

PROGESTERONA: Hormona natural producida por el cuerpo lúteo.

RIESGO RELATIVO: Método estadístico que se emplea para medir la intensidad de la asociación entre exposición y enfermedad. Se basa en la relación entre la incidencia de la enfermedad en el grupo de personas expuestas y la incidencia en las no expuestas. Cuando se conoce la incidencia de la enfermedad, puede obtenerse un valor aproximado del riesgo relativo dividiendo la cifra correspondiente a la prevalencia de la exposición en los sujetos enfermos entre la prevalencia de exposición en el grupo de los que no enfermaron. Un riesgo relativo con un valor de uno, indica que no existe asociación, mientras que un riesgo relativo significativamente superior a uno, señala una asociación positiva entre la exposición y la enfermedad en estudio.

TASA: La idea de tasa es la de una relación por cociente, la que representa la frecuencia de los eventos acaecidos en una población en un determinado período. La tasa indica la frecuencia con que está ocurriendo un evento, cuán común es.

TRIGLICERIDOS: Combinación del glicerol con los radicales ácidos de tres ácidos grasos.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- WALLACE, E.M. Effect Depot Medroxyprogesterone Acetate and Testosterone Enanthate Serum Lipoproteins in Man. *Contraception*. 41 (1): 63-9, 1990.
- 2.- Boletín Médico de IPPF (International Planned Parenthood Federation). *Anticoncepción Inyectable*. 24 (1): 2, 1990.
- 3.- THOMAS, DAVID B. Los anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer: comparación de resultados de países en desarrollo y desarrollados. *Outlook*. 7 (3): 2-7, 1990.
- 4.- WIEBEYER, J. C.M., SAGATA, C.L., RONCALES-MATEO, J.M., LAVARELLO, A.C.M. Multicentres clinical study of the metabolic effect of the monthly injectable contraceptive containing dehydrociprogesterone acetate/phenide 150 mg + estradiol enanthate 10 mg. *Contraception*. 42 (1): 13-28, 1990.
- 5.- HERRERO, R., BRITON, A.L., REOVES, C.W., GAITAN, E. Factores de riesgo de carcinoma invasor de cuello uterino en América Latina. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 109 (1): 6-26, 1990.
- 6.- Reacciones Adversas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 109 (1): 67-8, 1990.
- 7.- AMATHASUBRAMANIAN, S., BICHILL, L.A., COYAZI, K.J., LAHARI, B.C., RHMATI, R. A multicentre Phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations NET-OEN (50 mg) + E₂ Valerate (5 mg) given every month and NETOEN (200 mg) given every 2 months as intramuscular injection as a part of 12-month study. *Contraception*. 42 (2): 179-90, 1990.
- 8.- BU-FREDERICK, C.W., AIYEN, J. Suppression sperm function by depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in steroid male contraception. *Fertility and Sterility*. 51 (4): 691-98, 1989.
- 9.- GRUBB, G.S., WELCH, D.J., COLE, L., RIVERA, R. A comparative evaluation of the safety and contraceptive effectiveness of 69 mg. and 100 mg. of 90-day norethindrone (NET) injectable microspheres: a multicenter study. *Fertility and Sterility*. 51 (4): 803-10, 1989.

- 10.- THOMAS, D.B., MOLINA, R., RODRIGUEZ-CHEVAS, H., REOTTON, G. Monthly injectable steroid contraceptives and cervical carcinoma. *American Journal of Epidemiology*. 130 (2): 237-47, 1989.
- 11.- SLATTERY, M., ABOU, M.7., FRECH, K.7., ROBINSON, N.L., Sexual activity, contraception, genital infections and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. *American Journal of Epidemiology*. 130 (2): 248-58, 1989.
- 12.- Boletín Médico de IPPF (International Planned Parenthood Federation). Uso anticonceptivo y preferencias de procreación. 23 (3): 2, 1988.
- 13.- The WHO Collaborative study of Neoplasia and Contraceptives. Epithelial Ovarian Cancer and Combined Oral Contraceptives. *International Journal of Epidemiology*. 18 (3): 538-45, 1989.
- 14.- HORN, P.L., DOUGLAS, T.W. Risk of contralateral breast cancer: associations with factors related to initial breast cancer. *American Journal of Epidemiology*. 126 (2): 309-23, 1988.
- 15.- World Health Organization. Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction. A multicentre Phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection: I. Contraceptive efficacy and side effects. 37 (1): 1-20, 1988.
- 16.- WILSON, E. Injectable Contraception. *The Practitioner*. 232: 32-6, 1988.
- 17.- La anticoncepción hormonal: nuevos métodos de acción prolongada. *Population Reports K* (3), 1988.
- 18.- Comunicación de Reacciones Adversas. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 104 (4): 384-5, 1988.
- 19.- GARCIA-FLORES, J., ZIMENC-THOMAS, S., SALDON-ANDONIE, J., DIAZ-SANCHEZ, V. Assessment of a new low-dose once-a-month injectable contraceptive. *Contraception*. 37 (5): 477-87, 1988.

- 20.- ANATHYKALL, K., PETERCO, U., TONAVAZURA, S., SURIJAYAN, V. Study of uterine cervical function and its reserve activity in long injectable contraceptive users. *Contraception*. 37 (5): 433-93, 1988.
- 21.- BHAKTIN, T., TUMHERJIA, N. Histological changes in the ovary and uterus of rat after injectable contraceptive therapy. *Contraception*. 37 (5): 529-37, 1988.
- 22.- SZOMA, P.R., EDGREN, A.R. Drug interactions with oral contraceptives: compilation and analysis of an adverse experience report database. *Fertility and Sterility*. 49 Suppl. (5): 31S-7S, 1988.
- 23.- SCHIAVON, A., BENAVIDES, S., OROPEZA, G. Serum estrogen and ovulation return in chronic users of a once-a-month injectable contraceptive. *Contraception*. 37 (6): 591-99, 1988.
- 24.- *Comunicación de Reacciones Adversas. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 105 (2): 173-4, 1985.
- 25.- BESLEY, E.A. and Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Special Programme of Research. Development Research Training in Human Reproduction. World Health Organization. Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception*. 38 (2): 181-206, 1988.
- 26.- BESLEY, E.A. and Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Special Programme of Research. Development and Research Training in Human Reproduction World Health Organization. The association between vaginal bleeding patterns and reasons for discontinuation of contraceptive use. *Contraception*. 38 (2): 207-25, 1988.
- 27.- BESLEY, E.A., PREGONDOR, S. Determinants of menstrual bleeding patterns among women using natural and hormonal methods of contraception. *Contraception*. 38 (2): 207-25, 1988.
- 28.- BESLEY, E.A., CARLSON, N., D'ARCAVIGUES, C. Determinants of menstrual bleeding patterns among women using natural and hormonal methods of contraception. *Contraception*. 38 (2): 243-57, 1988.

- 29.- GONZALEZ-OLGUIN, A., ROMERO-GUTIERREZ, G., PALACIÁN, J.A., DIAZ DE LEON-MEDINA, J. *Personality Profiles and Socioeconomic Factors. Contraception*. 38 (5): 557-9, 1988.
- 30.- MEAD, T.B. *Update: cardiovascular effects of oral contraception and hormonal replacement therapy. Am. J. Obstet. Gynaecol.* 158: 1646-52, 1988.
- 31.- ZHANG-HOFFMAN, C., HEIDT, F., NIHL, H. *Effect of two contraceptives containing 30 mg ethinylestradiol and 75 mg gestodone or 150 mg desogestrel upon various hormonal. Contraception.* 38 (6): 593-603, 1988.
- 32.- SALEH, H.T., SOLAH, R., FATHALLA, A.F. *Acceptability of injectable contraceptives in Assiut, Egypt. Contraception.* 38 (6): 697-710, 1988.
- 33.- DICFALUSY, E. *Riesgo, beneficios y controversias en el uso de anticonceptivos de acción prolongada. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 1-14, 1987.
- 34.- BARDIN, W.C., JANNE, A.O. *Mecanismo de acción progestacional y androgénica de progestinas sintéticas. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 17-35, 1987.
- 35.- PEREZ-PALACIOS, G., LARREA, F., PEREZ, A.E., CHAVEZ, B.A. *Significado biológico del metabolismo de progestinas sintéticas. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 39-53, 1987.
- 36.- GARZA-FLORES, J., HALL, E.P. *Anticonceptivos inyectables mensuales. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 57-71, 1987.
- 37.- HALL, P.E., GARZA-FLORES, J. *Anticonceptivos inyectables de acción prolongada sobre el patrón de sangrado endometrial. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 75-91, 1987.
- 38.- FRASER, I.S. *Efectos de los anticonceptivos de acción prolongada sobre el patrón de sangrado endometrial. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 95-107, 1987.
- 39.- CROXATTO, H.B. *Anticoncepción hormonal de acción prolongada durante la lactancia. Avances recientes en regulación de la fertilidad.* 1: 109-13, 1987.

- 40.- RIVERA-DAMM, R., ALVARADO, G., ALDABA, S., FLORES, C. Esteroides micró encapsulados como una alternativa en anticoncepción de acción prolongada. *Avances recientes en regulación de la fertilidad*. 1: 149-67, 1987.
- 41.- ISMAIL, A.A.A., EL-FARAS, A., ROCCA, M., EL-SIBAI, F.A. Pituitary response to LHRH in long-term users of injectable contraceptives. *Contraception*. 35 (5): 487-95, 1987.
- 42.- GARZA-FLORES, J., RODRIGUEZ, V., PEREZ-PALACIOS, G. A multicentres Pharmacokinetic, Pharmacodynamic study of once-a-month injectable contraceptives. I. Different doses of HRP 112 and of Depo-Provera. *Contraception*. 36 (4): 441-57, 1987.
- 43.- SORJO-ARANDA, I., CARRANCO-LOPEZ, A., CORTES-GALLEGOS, V. Presence of ethinyl-estradiol (EE-2) in blood and endometrium after interrupting steroidal contraception for three months. *Contraception*. 36 (5): 535-39, 1987.
- 44.- KOESTBANG, S. The effects of contraceptives methods on the quality and quantity of breast milk. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 25 Suppl.: 175-27, 1987.
- 45.- GASPARD, U. J. Metabolic effects of oral contraceptives. *in J. Obstet. Gynecol.* 157 (4) Part 2: 1029-38, 1987.
- 46.- GOLDZIEHER, J.B. Hormonal contraception: Benefits versus risk. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157 (4) Part 2: 1023-26, 1987.
- 47.- YOUNIS, N.M., HANZA, A. Factors affecting acceptability of long-acting contraceptive injections in a rural Egyptian community. *J. Biosoc. Sci.* 19: 305-11, 1987.
- 48.- DICZFALUSY, E. New development in oral and injectable and implantable contraceptives, vaginal rings and intrauterine devices a review. *Contraception*. 33 (1): 7-21, 1986.
- 49.- CRAWFORD, P., CHADWICK, D., CLELAND, P. The lack of effect of sodium valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Contraception*. 33 (1): 23-9, 1986.
- 50.- *Anticonceptivos Inyectables: estado actual. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 100 (1): 99-103, 1986.

- 51.- ZACHARIAS, S., AGUILERA, E., ASSENZO, J.R., ZANARTU, J. Effects of hormonal and nonhormonal contraceptives on lactation and incidence of pregnancy. *Contraception*. 33 (3): 203-11, 1986.
- 52.- LIEB, D.F.N., CHARLES, S.A., RATNAM, S.S. A comparative study of the metabolic effects of injectable and oral contraceptive. *Contraception*. 33 (4): 385-93, 1986.
- 53.- ARCHER, E., NAIR, S. Injectable contraceptive in developing countries. *The Lancet*, 1440-41, 1986.
- 54.- RECIO, R., GARZA-FLORES, J., SCHAVION, R., REYES, A. Pharmacodynamic assesment of dihydroxyprogesterone acetophenide plus estradiol enanthate as a monthly injectable contraceptive. *Contraception*. 33 (6): 579-89, 1986.
- 55.- BANERJEE, S.K. Return of Fertility following discontinuation of injectable contraceptive-norethisterone enanthate (NET-EN) 200 mg dose. *Contraception*. 34 (6): 573-81, 1986.
- 56.- World Health Organization (WHO) Depot-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) and Cancer. Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization*. 64 (3): 375-92, 1986.
- 57.- FRASER, I.S. Menstrual changes associated with progesterone-only contraception. *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.* 134. Suppl. 27-7, 1986
- 58.- WHITHEAD, M.I. Prevention of endometrial abnormalities. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 134. Suppl: 57-91, 1986
- 59.- LIEB, D.F.N., YOUNG, Y.B. Long-Term effects of depo-provera on carbohydrate and lipid metabolism. *Contraception*. 31 (1): 51-63, 1985.
- 60.- GARZA-FLORES, J., RODRIGUEZ, V., CRAVIOTO, M.C., DIAZ-SANCHEZ, V. Eficacia de Anticonceptivos Inyectables en Mujeres Mexicanas. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 98 (2): 181-6, 1985.
- 61.- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive Cervical Cancer and Combined Oral Contraceptives. *British Medical Journal*. 290: 961-65, 1985.

- 62.- GOTTESMAN, J.E., CRAWFORD, D.E., GROSSMAN, B.H. Infractio-Nephrectomy for metastatic renal carcinoma. *Urology*. 24 (3): 248-50, 1985.
- 63.- GARZA-FLORES, J., CARDENAS, S., RODRIGUEZ, V. Return to ovulation following the use of long-acting injectable contraceptives: a comparative study. *Contraception*. 31 (4): 361-5, 1985.
- 64.- FRIEDL, K.E., STEPHEN, R., PAULSEN, A.C. Transient reduction in serum HDL-cholesterol following medroxyprogesterone acetate and testosterone cypionate administration to healthy men. *Contraception*. 31 (4): 409-20, 1985.
- 65.- GARAY, H.R. Reduced risk of pelvic inflammatory disease with injectable contraceptives. *The Lancet*. 1040, 1985.
- 66.- AEDO, A., LANDYREN, B., DICZFALUSY, E. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. *Contraception*. 31 (5): 553-69, 1985.
- 67.- DESLYPERE, J.P., THIERY, T., VERBEVLEN, A. Effect of long-term hormonal contraception on plasma lipids. *Contraception*. 31 (6): 633-42, 1985.
- 68.- BAWJEDA, R., BHATTACHARYA, S.K., CHOUHDURY, S.D. Phase II randomized clinical trial with norethisterone oenanthate 50 mg alone and in combination with 5 mg or 2.5 mg of either estradiol valerate or cypionate as a monthly injectable contraceptive. *Contraception*. 32 (4): 383-93, 1985.
- 69.- KAZI, A., HOLCK, S.E., DIEHLM, P. Phase IV study of the injection norgest in Pakistan. *Contraception*. 32 (4): 395-403, 1985.
- 70.- Disipan rumores negativos sobre la fecundidad despues del uso de anticonceptivos. La esterilidad permanente es improbable. *Population Reports*. 2 (4), 1985.
- 71.- PRAHALDA, S., CARROOD, E., HENDRICKS, A.G. Embryotoxicity and maternal serum concentrations of medroxyprogesterone acetate (MPA) in baboon (*Papio cyncepalus*). *Contraception*. 32 (5): 497-515, 1985.
- 72.- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive Cervical Cancer and Depot-Medroxyprogesterone Acetate. *Bulletin of the World Health Organization*. 63 (3): 905-11, 1985.

- 73.- WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraception. Breast Cancer and Depot-Medroxyprogesterone Acetate. *Bulletin of the World Health Organization*. 63 (3): 313-19, 1985.
- 74.- ARATHAKULU, K., SURIYANON, V. The effects of long-acting injectable contraceptives on carbohydrate metabolism. *Int. Gynecol. Obstet.* 23:367-8, 1985.
- 75.- AZNAR-RAJOS, R., LARA-RICALDE, R. Enfermedades cardiovasculares y anticoncepción oral. Estudios de casos y controles. *Gaceta Médica de México*. 120 (3): 177-26, 1984.
- 76.- Los progestinas de acción prolongada prospectivas sobre métodos procreadores. *Population Reports*. K (2): K3-K36, 1984.
- 77.- WALTHER-READE, C., ALMEIDA-DIAZ, M., SANCHEZ-SANCHEZ, L., AQUINO-SUZTAN, A. A clinic Study of Norethisterone Enanthate in Rural Mexico. *Studies in Family Planning*. 15 (3): 143-8, 1984.
- 78.- BASSOL, S., GARZA-FLORES, J., DRAVOTZ, C.M., DIAZ-SANCHEZ, V. Ovarian function following a single administration of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) at different doses. *Fertility and Sterility*. 42 (2): 216-22 1984.
- 79.- PARTHASANS, T. Return of fertility after use of the injectable contraceptive depo-provera: an update analysis. *J. Biosoc. Sci.* 16: 23-34, 1984.
- 80.- Clínica. Algunos hechos en torno a los anticonceptivos inyectables. *Resumen de una reunión de la O.M.S. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 94 (2): 176-90, 1983.
- 81.- VELASCO-MURIELLO, V., ORTIZ-LOPEZ, J., GARCIA-LOPEZ, E. Uso y efectividad del enantato de noretisterona para la planificación familiar en el área rural. *Ginecología y Obstetricia de México*. 51 (314): 163-7, 1983.
- 82.- LIANG, A.P., LEVENSON, A.G., LAYDE, R.M., POTTS, N. Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA*. 249 (21): 2909-912.
- 83.- ROSENFIELD, A., ROCKAT, R., SHELTON, J., HATCHER, R.A. The Food and Drug Administration and Medroxyprogesterone Acetate. *JAMA*. 249 (21): 2922-928, 1983.

- 84.- VELASCO-MIRILLO, V., CORREU-AZCONA, S. Anticoncepción inyectable con progestágenos de depósito. *Ginecología y Obstetricia de México*. 51 (315): 191-7, 1983.
- 85.- TAPPALADA, H.K. Multinational Comparative Clinical Trial of Long-Acting Injectable Contraceptives: Norethisterone Enanthate Given in Two Dosage Regimens and Depot-Medroxyprogesterone Acetate. Final Report. *Contraception*. 28 (1): 1-20, 1983.
- 86.- *The Merck Index. An Encyclopedia of Chemical Drug and Biologicals. Tenth Edition.* Merck & Co., Inc. Rahway, N.J. U.S.A. 561, 6538, 1983.
- 87.- HOWARD, B., BLAIR, M. Some metabolic effects of long-term use of the injectable contraceptive norethisterone enanthate. *The Lancet*. 423-4, 1982.
- 88.- R-AYALA, A., AZARAN, M. Acetato de Medroxiprogesterona Aspectos Biológicos y clínicos. *Ginecología y Obstetricia de México*. 50 (305): 253-7, 1982.
- 89.- World Health Organization (WHO). Facts about injectable contraceptives. Memorandum from WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization*. 64 (2): 199-210, 1982.
- 90.- GOODMAN-GILMAN, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Estrógenos y Progestágenos. Editorial Panamericana. S.A. México, D.F. 1386-1412, 1982.
- 91.- FRASER, A.S., WEISSER, E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot-medroxyprogesterone acetate. *The Medical Journal of Australia*. 1 (1): 1-19, 1981.
- 92.- NMOO, S.A. Contraception and the "High-Risk" woman. *The Medical Journal of Australia*. 1: 80-8, 1981.
- 93.- VELASCO-MIRILLO, V., CERVANTES-BUSTAMANTE, A., CORREU-AZCONA, S. Aceptación del acetato de medroxiprogesterona en las áreas rurales de México. *Ginecología y Obstetricia de México*. 49 (293): 153-61, 1981.
- 94.- World Health Organization (WHO). Efectos de las hormonas sexuales femeninas en el desarrollo fetal y la salud infantil. Informe de un Grupo Científico de La Organización Mundial de La Salud (O.M.S.). Serie de Informes Técnicos 657. Organización Mundial de La Salud, Ginebra. 1981.

- 95.- PEÑA-BELGADO, J., ALEJAN-HERRERA, M., REYES-BARZ, A. Uso prolongado del acetato de medroxiprogesterona en la anticoncepción. *Semana Médica de México*. 98: 337-50, 1981.
- 96.- LITERR, M. *Compendio de Farmacología. Farmacología del Sistema Genital Femenino. Hormonas Sexuales Femeninas*. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. 408-22, 1981.
- 97.- PRATAP, V., NITICHAI, U., PALLIN, T., KANKEERATI, U. A Clinic and Metabolic Study of Norethisterone Oenanthate in Thai Women. *Contraception*. 22 (4): 397-408, 1980.
- 98.- LONG, J.W. *The Essential Guide to Prescription Drugs. Medroxiprogesterone*. Harper & Row, Publishers. New York, New York. U.S.A. 389-91, 1980.
- 99.- *Información Farmacológica. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 89 (4): 342-52, 1980.
- 100.- DEMAREST, R.J. *Concepción, Nacimiento y Anticoncepción. Métodos Naturales y Artificiales*. Editorial Mc. Graw Hill México. 1990.
- 101.- *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Ediciones P.L.M., S.A. 36 a. Edición. México, D.F. 1990.
- 102.- *Guía Profesional de Medicamentos. Manual Moderno, 3a. Edición*. México, D.F.
- 103.- HARRY, E.A. *Reacciones Alérgicas a los Medicamentos*. Editorial El Manual Moderno, S.A. México, D.F. 1978.
- 104.- BOATMAN, R.V. *Farmacología*. Editorial Jims. Barcelona, España. 1970.
- 105.- NYHAWK, A., SHARKEY, B., THAWANGKUL, O. Study of the mechanism weight gain in medroxiprogesterone acetate users. *Contraception*. 21 (3): 283-97, 1980.
- 106.- SCHWALLIE, P.C. *The effect of depot-medroxiprogesterone acetate on the fetus nursing infant review*. *Contraception*. 23 (4): 375-86, 1981.

- 107.- KUESTWANG, S., NUKILLAN, P., FOTHERBY, K. Transfer of contraceptive steroids in milk when using long-acting gestagens. *Contraception*. 25 (4): 321-31, 1982.
- 108.- AELIS, G.B., STRIGINI, F., FROZZETTI, F. Norethisterone oenanthate as an injectable contraceptive in puerperal and nonpuerperal women. *Contraception*. 23 (1): 77-88, 1981.
- 109.- HOWARD, G., ELDER, M.G. The use of norethisterone oenanthate an injectable contraceptive in patients at risk of venous thrombosis. *Hormonal and vascular disease*. London. Pitman Medical. P-294,99, 1981.
- 110.- FOTHERBY, Y.K., TRYNER, L., HOWARD, G. Effect of injectable norethisterone oenanthate on blood lipid levels. *Contraception*. 25 (4): 435-46, 1982.
- 111.- STADEL, B.V. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 305 (12): 672-7, 1981.
- 112.- SCHARDEIN, J.L. Congenital abnormalities and hormone during pregnancy a clinical review. *Teratology*. 23 (3): 251-70, 1980.
- 113.- GRAY, R.H. Preceding of the Depo-Provera, Public Board of Inquiry. 3, 85-94, 1983.
- 114.- MCDANIEL, E.B. Preceding of Depo-Provera, Public Board of Inquiry. 3, 80-4, 1983.
- 115.- HEINONEN, OP. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *New England Journal of Medicine*. 296 (2): 67-70, 1977
- 116.- RAM, E.R. Control of fertility by three-month contraceptive injection of Depo-Provera. *Journal of the Christian Medical Association of India*. 51 (10): 228-36, 1976.