143

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO DE LA HIPERCOAGULABILIDAD PRODUCIDA POR ANOVULATORIOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

ALMA SILVIA GONZALEZ DIAZ

- 1975 -

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CLAS. Tesis
ADQ. 1975
FECHA
PROC. M t T 139

JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

FERNANDO VELEZ O.
PRESIDENTE

RAMON GUEVARA ESTRADA
V O C A L

VICTORIA E. VALLES S.
SECRETARIO

GUILLERMO REYDON P.
PRIMER SUPLENTE

LUIS CANEDO DORANTES
SEGUNDO SUPLENTE

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

LABORATORIO DE ANALISIS CLINICOS

SUSTENTANTE: ALMA SILVIA GONZALEZ DIAZ

ASESOR DEL TEMA: FERNANDO VELEZ OROZCO

SUPERVISOR TECNICO: ALFONSO VELEZ OROZCO

A mi Madre:

Con infinito agradecimiento

por haber hecho posible es-

te momento.

A mi Esposo.

A mis Hijos.

A mis Hermanos.

A mis Maestros.

C A P I T U L O I

I N T R O D U C C I O N

Prácticamente desde la aparición en el mercado de sustancias anticonceptivas, a través de un mecanismo de inhibición de la ovulación, se reportaron diversos trastornos de la coagulación con la presencia de fenómenos de tipo tromboembólico. Como el proceso de la coagulación es un fenómeno muy complejo y estudiado con técnicas diversas en los distintos paises, aparecieron en la literatura numerosos trabajos explicando la producción de dichas alteraciones.

Como a la fecha los anovulatorios constituyen uno de los fármacos que se emplean con mayor frecuencia, nos pareció importante contribuir al esclarecimiento de estos problemas, aprovechando las facilidades dadas por el Servicio de Hematología del Hospital Español de México y el Laboratorio de Hematología del Hospital de la Mujer, para estudiar el efecto de dichas sustancias en la coagulación.

Según publicaciones muy recientes, parece ser - que los hematólogos más prestigiados están de acuerdo en que el mecanismo fundamental en la producción de tromboémbolos, - en pacientes que toman estrógenos, es la bajo de protección - debida a la disminución de la antitrombina III, lo que es precisamente la conclusión a la que hemos llegado a través de - nuestro estudio.

La confirmación de lo anterior ha sido altamente satisfactoria y esperamos que el conocimiento y difusión de estos resultados contribuya al beneficio del paciente, según son nuestros deseos.

Agradezco sinceramente al Dr. Alfonso Vélez -- Orozco, quién ha venido desarrollando estos estudios desde hace varios años, la dirección de esta tesis.

C A P I T U L O II

G E N E R A L I D A D E S

HEMOSTASIA.- Se define la hemostasia, como la serie de mecanismos que pone en juego el organismo para cohibir la hemorragia. Es el resultado de un conjunto de fenómenos - químicos, mecánicos y fisicoquímicos, en el que participan factores tisulares, vasculares, celulares y humorales que se suceden en órden cronológico definido. Comprende 5 fases:

1.- Fase Vascular
2.- Fase Plaquetaria
3.- Fase Plasmática
4.- Fase ó retracción del coágulo
5.- Fase ó disolución del coagulo, mecanismo en el que las fibrinolisinas desempeñan una importante función.

FASE VASCULAR.- Al ocurrir una lesión del endotelio vascular, los vasos presentan de inmediato una contrac - ción refleja poco intensa y de poca duración (contracción axónica).

Ahora bien, si el vaso lesionado es de poco calibre, se puede decir que la contracción basta para contener la

hemorragia; así en estas condiciones, el mecanismo de la hemostasia se limita a la vasoconstricción característica de esta fase.

Para la formación de un coágulo de fibrina (característico de la coagulación), es necesaria la coincidencia de cierto número de factores como piel, tejido celular subcutaneo, plaquetas sanguíneas y endotelio vascular, que activan la tromboplastina, de ello se deduce la denominación de esta fase como vascular, ya que las subsecuentes reacciones son esencialmente plasmáticas.

La fase vascular se puede explicar por 3 tipos de fenómenos:

1.- FENOMENOS MECANICOS.- Los cuáles contribuyen a producir un estasis, sin el cuál no sería posible que se efectuara ni la reacción celular ni la enzimática. El retraso del mecanismo circulatorio se debe a los siguientes factores:

a) Debido a una vasoconstricción refleja consecutiva e inmediata al traumatismo celular, la intensidad y duración de esta vasoconstricción va de acuerdo a la naturaleza y calibre del vaso lesionado. Esta acción refleja se opone a que la sangre salga al exterior y en consecuencia arrastre sustancias liberadas como producto de la destrucción celular.

b) Debido a una vasoconstricción secundaria, de carácter hormonal; ésta suple a la vasoconstricción refleja. Se produce al entrar en juego la adrenalina y la noradrenalina, ambas por las plaquetas que se han fijado al endotelio del vaso lesionado.

c) Debido, por último, a un trombo plaquetario que se produce en pocos minutos. Estos factores caracterizados por propiedades adhesivas y agregables, se encuentran aumentados por la acción de ciertos factores químicos en conglomerados plásticos. Para que estos fenómenos mecánicos puedan llevarse a cabo, se precisa de dos condiciones esenciales: alteración anatómica y fisiológica del endotelio vascular y plaquetas en número suficiente y que conserven integridad en sus propiedades.

II.- FENOMENOS BIOQUIMICOS.- Es bien sabido que ciertos extractos tisulares agregados a sangre fresca van a acelerar notablemente su coagulación. Se debe dicha propiedad a la presencia de un complejo lipoprotéico aislado de diferentes tejidos: cerebro, pulmón y placenta que se libera en grandes cantidades cuando hay daño celular intrínseco en dichos tejidos.

Debido a que se forma fuera del tejido sanguíneo circulante y por su acción específica se le ha denominado

como factor tromboplástico extrínseco ó exógeno. Sin embargo, la tromboplastina exógena en estas condiciones no es capaz de transformar la protrombina en trombina. Para que pueda accionar sobre la protrombina es necesaria la intervención de tres factores plasmáticos, acelerina ó factor V, Convertina ó factor VII y el factor X ó Stuart-Prower; se requiere asimismo de calcio ionizado (factor IV) para que se pueda verificar la reacción.

Este mecanismo nos hace pensar que se trata de una reacción enzimática en la que el elemento lipídico y el factor X actúan como sustrato.

En condiciones normales, el plasma que contiene el complejo lipoproteíco tisular (tromboplastina) liberado por la acción traumática permite una rápida activación en una protrombina que es capaz de convertir cierta fracción pequeña de protrombina en trombina.

Esta enzima no se encuentra en cantidades suficientes como para polimerizar el fibrinógeno; sin embargo, favorece la agregación plaquetaria y su metamorfosis viscosa, necesarias en la formación del clavo hemostático.

La trombina formada en este mecanismo, actúa como catalizador de las reacciones enzimáticas del sistema intrínseco.

III.- FENOMENOS FISICOQUIMICOS.- En condiciones normales el endotelio vascular posee un efecto de contacto que desempeña una función doble; esto es, dicha propiedad de "no mojabilidad" permite mantener la sangre con su fluidez normal, debido a un retraso en la coagulación.

Las funciones del factor de superficie son la activación directa e indirecta de algunos factores plasmáticos, así como la contribución a la localización y aumento de la agregación plaquetaria y en consecuencia, la facilitación de su metamorfosis viscosa.

FASE PLAQUETARIA.- Las plaquetas constituyen los elementos de menor dimensión en la sangre, se les considera como el factor celular de la hemostasia y son indispensables por su gran diversidad de acción.

Los trombocitos tienen su origen en la médula ósea por la mitosis citoplásmica de células gigantescas (megacariocitos) cuyo tamaño oscila entre 60 y 80 micras y que derivan a su vez de los megacarioblastos. El promedio de vida de las plaquetas en la circulación sanguínea es de 7 a 10 días, las cifras normales varían de 100 000 a 450 000 /mm^3 .

Su destrucción es debida a la acción de los macrófagos del tejido retículohistiocitario. En especial a nivel de bazo y pulmón y erráticamente cada vez que intervienen

en el mecanismo hemostático.

En condiciones normales, la actividad trombopoyética (ACTH, corticoides, factores nerviosos, humorales y viscerales) aunada a la acción frenadora del bazo permiten mantenerlas en número constante en la circulación periférica.

El diámetro de las plaquetas oscila entre 2 y 3 micras, se determinan en ellas tres estructuras:

a) Membrana doble y permeable
b) Hialómero que contiene vacuolas y enzimas - con actividad específica.
c) Granulómero constituído por gránulos alfa y beta.

Poseen adsorbidos en la cara externa factores plasmáticos de la coagulación, lo que se conoce como "Atmósfera - Plasmática Plaquetaria" de Roskam.

Las proteínas y fosfolípidos dotados de actividad específica en la coagulación, así como el adenosín-trifosfato y el glucógeno que constituyen una importante reserva de energía, son los elementos que mejor se han identificado en la composición química de las plaquetas. Estas presentan además, propiedades que las caracterizan y cuyo desempeño en la hemostasia es de vital importancia. Dichas propiedades son las siguientes:

ABSORCION Y ADSORCION.- Debido a que las plaquetas son incapaces de sintetizar cierto grupo de sustancias solubles, poseen la propiedad de incorporarlas a su citoplasma mediante la captación plasmática. Otras proteínas en cambio no penetran en la célula y quedan adsorbidas en la membrana, constituyendo la "Atmosfera periférica plaquetaria".

Entre las sustancias que se encuentran absorbidas tenemos:

5-hidroxitriptamina (serotonina)
Adrenalina y nor-adrenalina
Fibrinógeno (I)
Protrombina (II)
Acelerina (V)
GAH (VIII)
PTC (IX)
Factor Stuart Prower (X)
Antiplasmina

ADHESIVIDAD.- La adhesividad es una propiedad netamente plaquetaria capaz de realizarse en endotelios sanos asegurando el cierre normal de los capilares.

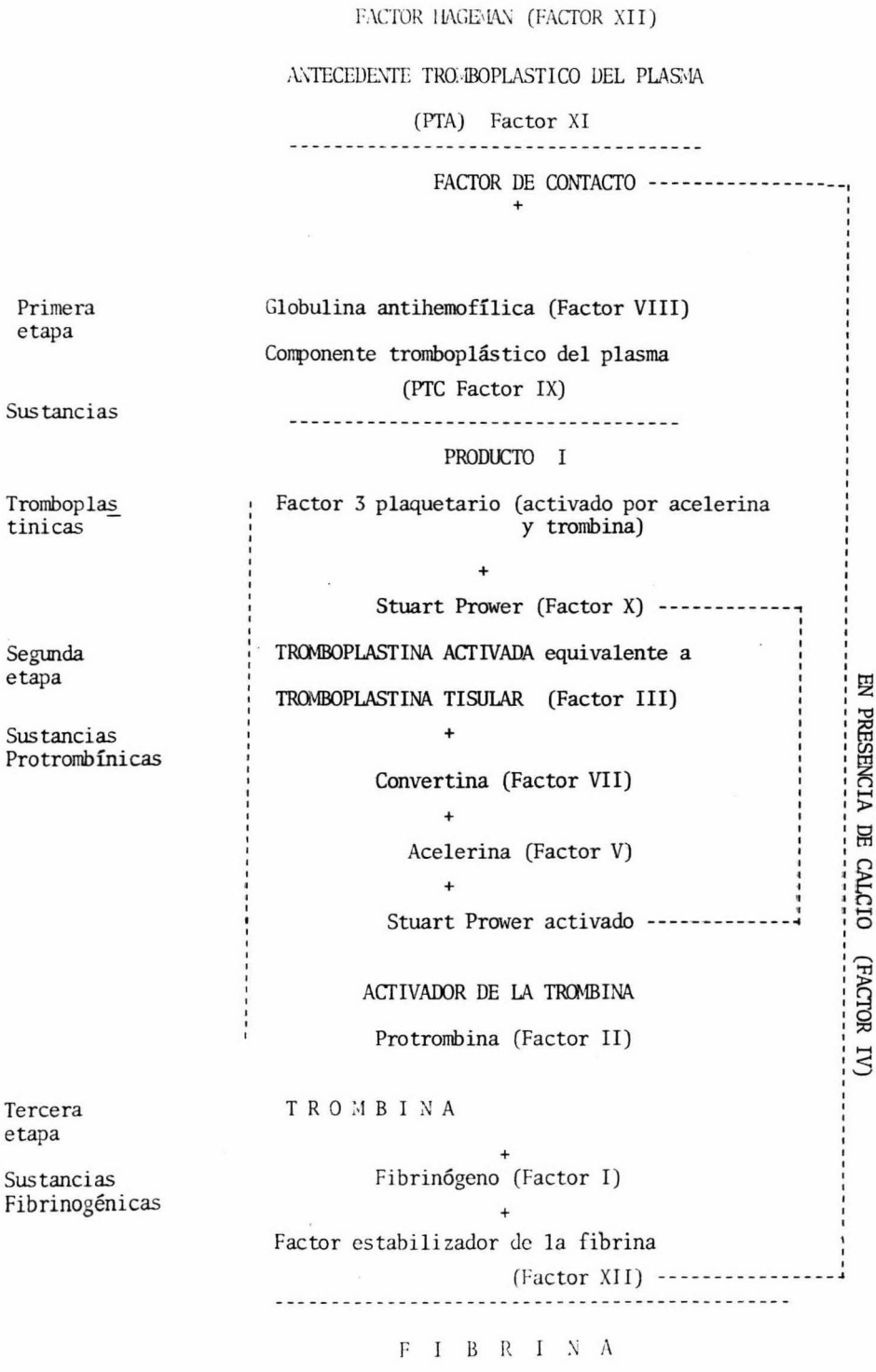
"In Vitro" se ha observado que las plaquetas viables poseen la propiedad de adherirse al vidrio, aumentando conciderablemente su superficie inicial independientemente que sean mojables ó hidrófugas. Ahora bien, "in vivo", dicha -

propiedad se pone de manifiesto frente a un endotelio que presenta modificaciones histológicas; por otra parte sabemos que esta propiedad se ve aumentada por la presencia de cationes - divalentes como calcio, magnesio y por el adenosin-trifosfato, contrariamente dicha capacidad de extensión disminuye bajo la acción de ciertas sustancias antipalúdicas como la quinina.

AGLUTINABILIDAD .- Considerando que la adhevividad plaquetaria puede estar referida como una propiedad normal destinada a mantener la integridad vascular, la aglutinabilidad traducida como una capacidad de conglomeración de los elementos firmes al adherirse entre sí, solamente deberían manifestarse bajo ciertos estados anormales como alteración vascular, manifestaciones del medio ambiente o bien, un trastorno en el - metabolismo de la propia célula.

Los elementos que experimentalmente favorecen la agregación plaquetaria son el calcio y el magnesio ionizados, el adenosin-trifosfato, la adrenalina, la nor-adrenalina, la - serotonina, calágeno y el factor XII además el fibrinógeno, factor que es indispensable, para la realización del fenómeno.

METAMORFOSIS VISCOSA.- Una vez que las plaquetas se han aglutinado en una masa compuesta, sufren transformaciones considerables; estas sobrevienen cuando el trombo blanco se ha fijado sólidamente a los labios de la herida vascular, per-


FACTOR HAGEMAN (FACTOR XII)
ANTECEDENTE TROMBOPLASTICO DEL PLASMA
(PTA) Factor XI
FACTOR DE CONTACTO
+
Primera etapa
Globulina antihemofílica (Factor VIII)
Componente tromboplástico del plasma
(PTC Factor IX)
Sustancias
PRODUCTO I
Tromboplastinicas
Factor 3 plaquetario (activado por acelerina y trombina)
+
Stuart Prower (Factor X)
Segunda etapa
TROMBOPLASTINA ACTIVADA equivalente a
TROMBOPLASTINA TISULAR (Factor III)
Sustancias Protrombínicas
+
Convertina (Factor VII)
+
Acelerina (Factor V)
+
Stuart Prower activado
ACTIVADOR DE LA TROMBINA
Protrombina (Factor II)
Tercera etapa
T R O M B I N A
+
Sustancias Fibrinogénicas
Fibrinógeno (Factor I)
+
Factor estabilizador de la fibrina
(Factor XII)
F I B R I N A
EN PRESENCIA DE CALCIO (FACTOR IV)

siste asegurando un relleno de gran eficacia, sin embargo provisional, debido a una acción mecánica. Se ha señalado que la metamorfosis viscosa es un fenómeno activo que se pondría en juego las reservas energéticas que poseen las plaquetas en forma de adenosin-trifosfato (ATP), el desarrollo de este fenómeno se haría en tres etapas:

_ La trombina por una acción proteolítica de superficie, haría la membrana permeable.

_ El calcio ionizado puede, por tanto, penetrar en el interior del elemento y activar la ATP asa.

_ Degradado el ATP, se liberaría la energía necesaria para el factor contráctil (Trombostenina) situado en la periferia de la célula que al contraerse provoca una expulsión de las sustancias solubles y de una parte del fibrinógeno fuera de la membrana.

El papel que desempeñan las plaquetas sanguíneas en la hemostasia supera a sus otras funciones, como en la función antigénica. Quick tiene una expresión al respecto de la que se duduce su importancia: "Estos elementos representan el común denominador de todos los mecanismos de la función hemostática"; las plaquetas intervienen en la fase vascular, plasmática y trombodinámica del proceso, esto se debe a sus propiedades elementales (Metamorfosis viscosa, adhesividad, aglutinabilidad) o bien a sus propios factores o a los prestados del

medio. Los factores propiamente plaquetarios, son sustancias de naturaleza química, las cuáles se caracterizan por ser individualmente activas. Se les ha designado por medio de números arábigos para diferenciarlos de los factores plasmáticos de coagulación.

---Factor Plaquetario I (Owren) se le conoce como el acelerador de la trombinoformación.

---Factor Plaquetario II, proteína termoestable, localizada en el hialómero, su comportamiento se traduce en la aceleración de la fibrinoformación y activa en consecuencia la polimerización de los monómeros de fibrina.

---Factor Plaquetario III, Tromboplastina plaquetaria, de naturaleza lipídica (Cefalina) los gránulos densos - del cronómero actúan como sustrato (Fonio, Maupin).

---Factor Plaquetario IV, se le conoce como factor anti-heparina, prótido termoestable y se opone directa ó - indirectamente a las acciones de la heparina. La importancia de este factor desde el punto de vista práctico radica en que confiere a las plaquetas un papel suplementario indirecto en - la determinación de la hipercoagulabilidad.

---Factor Plaquetario V, trombostenina, de naturaleza proteínica contráctil similar a la actomiosina muscular; su contracción inducida por el Adenosin Trifosfato y provocada por indicios de trombina, dá lugar a la metamorfosis viscosa -

y la retracción del coágulo.

FASE PLASMATICA, COAGULACION.- Es la activación de los procoagulantes para generar trombina, culminando en un - efecto visible, la transformación de fibrinógeno en fibrina (formación de un coágulo).

Como es sabido, la formación del coágulo progresa por autocatálisis si esta reacción continuara indefinidamente en un tiempo posterior, toda la sangre del organismo se coagularía, por eso existe el mecanismo de limitación que consiste en un grupo de sustancias que tiene la función de controlar a los activadores de la coagulación, ejerciendo sobre ellos - una acción antagónica.

Puede afirmarse que por cada procoagulante existe un anticoagulante fisiológico de manera que hay anticoagulantes de acción antitromboplástica que van a actuar inhibiendo - factores de la primera fase de la coagulación y hay anticoagulantes de tipo antifibrínico que inhiben la tercera fase de la coagulación sanguínea.

El mecanismo de la coagulación que se lleva a - cabo in vitro es el siguiente:

Al ponerse en contacto la sangre con una superficie electronegativa distinta del endotelio vascular, como es el vidrio, el factor Hageman (XII) se activa, este a su vez actúa sobre el antecedente tromboplástico del plasma (PTA) ó factor XI y sobre el componente tromboplástico del plasma (PTC ó factor IX) estos a su vez van a activar la globulina antihemofílica (GAH ó factor VIII) y el conjunto activará la tromboplastina (Factor III) liberada de las plaquetas. Este mecanismo se lleva a cabo en 6 ó 7 minutos aproximadamente.

Una vez que la tromboplastina ha sido activada actuará sobre la protrombina (Factor II) en presencia del calcio ionizado (Factor IV) para transformarla en trombina, para este proceso se requiere de 12 a 14 segundos.

La trombina así formada actúa sobre el fibrinógeno (Factor I) al que polimeriza, transformándolo en fibrina (6 a 8 seg.). La fibrina constituye ya el coágulo.

Es sabido que para que exista la conversión de protrombina en trombina en un lapso de tiempo corto, se requiere la presencia de un factor acelerador llamado proacelerina (Factor V) y que para que esa conversión de protrombina en trombina sea correcta, es necesaria también la presencia de Convertina (Factor VII) ó factor de conversión. Se ha encontrado igualmente que tanto para la activación de la tromboplastina como para la activación de la protrombina, es necesaria la existencia del factor Stuart Prower (Factor X) factor plasmático -

que actúa como estabilizador de la trama fibrinosa.

En resúmen, a la fecha, la Comisión Internacional que estudia la nomenclatura de los factores de la coagulación acepta la existencia de 13 de ellos, dicha comisión los denomina mediante números romanos, y que detallados en forma breve, son los siguientes:

I.- FIBRINOGENO.- Proteina soluble que se elabora en el hígado y circula en el plasma.

II.- PROTROMBINA.- Glucoproteína plasmática. Su metabolismo en el hígado requiere de vitamina K.

III.- TROMBOPLASTINA.- Fosfolípidos y lipoproteinas que provienen de plaquetas, pulmón, cerebro y otros tejidos.

IV.- CALCIO.- Ión presente en el plasma.

V.- PROACELERINA.- Factor lábil, glubulina aceleradora (ACG) probablemente formada en el hígado y en el sistema reticuloendotelial.

VI.- ACELERINA.- Deriva de la transformación del factor V; este es un fenómeno autocatalítico de la coagulación. (A la fecha ya no se acepta su existencia).

VII.- PROCONVERTINA: Factor estable, acelerador sérico de la conversión de la protrombina (Spca) autoprotrombina I. Probablemente formada en el hígado.

VIII.- GLOBULINA ANTIHEMOFILICA.- (GAH) Factor antihemofílico, tromboplastinógeno, co-factor plaquetario I, - factor tromboplástico A del plasma, factor antihemofílico A. Fracción globulínica del plasma, probablemente formada en el sistema reticuloendotelial.

IX.- COMPONENTE TROMBOPLASTICO DEL PLASMA.- (PTC) Factor christmas, cofactor plaquetario 2, autoprotrombina II, factor tromboplástico B del plasma, factor antihemofílico B.

X.- STUART-PROWER.- Es probablemente una globulina del plasma.

XI.- ANTECEDENTE TROMBOPLASTICO DEL PLASMA.- (PTA) Factor antihemofílico C.

XII.- FACTOR HAGEMAN O DE CONTACTO: Factor E de la tromboplastina del plasma (PTE-E).

XIII.- FACTOR ESTABILIZADOR DE LA FIBRINA (FSF): - Fibrinasa factor de Laki-Lorand.

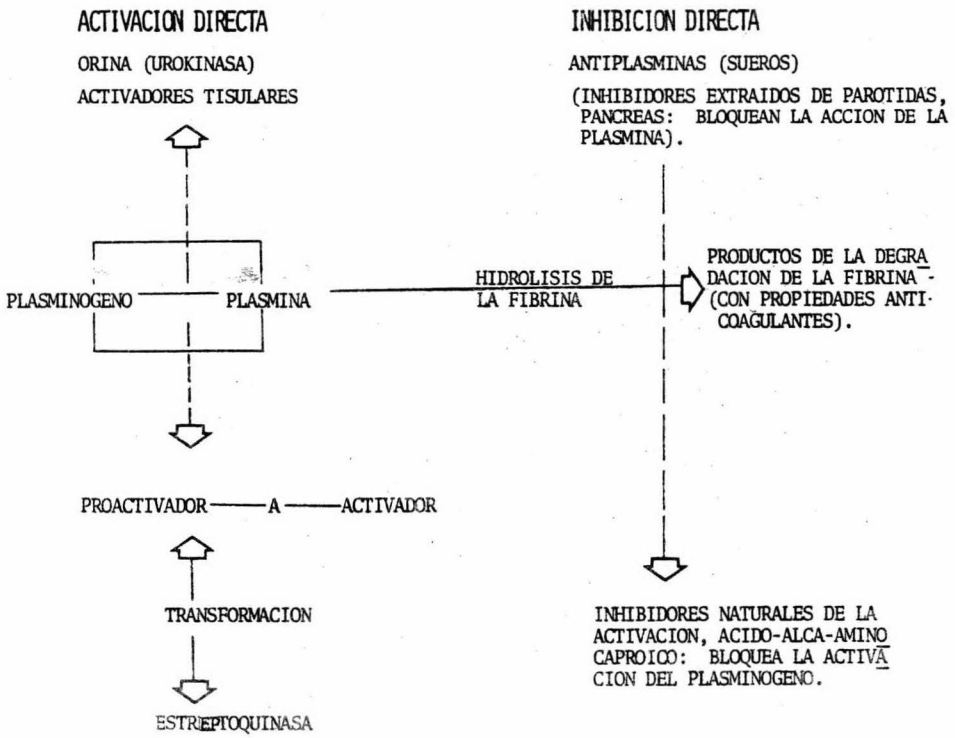
Diferentes investigadores han tratado de explicar el mecanismo de la coagulación, uno de ellos, Morawitz (1904) propu

puso una teoría que fué ampliamente aceptada, la cuál dice lo - siguiente: la tromboplastina plaquetaria activa la protrombina y en presencia de calcio ionizado, la transforma en trombina y - esta a su vez actúa sobre el fibrinógeno polimerizándolo para - transformarlo en fibrina (coágulo).

FACTORES PRESENTES EN:

	1a. Fase	2a. Fase	3a. Fase
PLASMA NORMAL	G.A.H. P.T.C. Stuart-Prower P.T.A. HAGEMAN Tromboplastina	PROTROMBINA Factor Lábil Factor Estable STUART-PROWER	Fibrinógeno F S F
PLASMA NORMAL ADSORBIDO (DESPROTROMBINIZADO)	G.A.H. P.T.A.	Factor Lábil	Fibrinógeno
SUERO NORMAL	Stuart-Prower	Factor Estable	
ENVEJECIDO	P.T.C.	Stuart-Prower	
SUERO FRESCO NORMAL	P.T.C. P.T.A. Stuart-Prower	Factor Lábil Factor Estable Stuart-Prower	

CUADRO DE LOS FACTORES EXISTENTES EN DISTINTOS TIPOS DE PLASMAS Y SUEROS.


ACTIVACION DIRECTA
ORINA (UROKINASA)
ACTIVADORES TISULARES
INHIBICION DIRECTA
ANTIPLASMINAS (SUEROS)
(INHIBIDORES EXTRAIDOS DE PAROTIDAS, PANCREAS: BLOQUEAN LA ACCION DE LA PLASMINA).
PLASMINOGENO
PLASMINA
HIDROLISIS DE LA FIBRINA
PRODUCTOS DE LA DEGRADACION DE LA FIBRINA (CON PROPIEDADES ANTICOAGULANTES).
PROACTIVADOR
A
ACTIVADOR
TRANSFORMACION
ESTREPTOQUINASA
INHIBIDORES NATURALES DE LA ACTIVACION, ACIDO-ALCA-AMINO CAPROICO: BLOQUEA LA ACTIVACION DEL PLASMINOGENO.
ACTIVACION INDIRECTA
INHIBICION INDIRECTA

ANTICOAGULANTES FISIOLOGICOS.- La sangre contiene varios anticoagulantes, que bloquean el proceso de coagulación, en ciertas etapas, e impiden la coagulación intravascular de la sangre, ó detienen el proceso evitando una reacción en cadena,- encontrándose en un estado de equilibrio con los procoagulantes. Cuando este equilibrio se altera, se presentan los diversos tipos de coagulupatías.

El aumento patológico en la actividad de los inhibidores endógenos de la coagulación presenta un cuadro con desórdenes hemorrágicos marcados, porque en ocasiones no son neutralizados por los procoagulantes naturales. Es probable que la disminución de los inhibidores de la coagulación endógena - pueda originar trombos y embolias.

Los anticoagulantes fisiológicos más importantes son:

1.- INHIBIDORES DE LA FIBRINOGENESIS.- Son los inhibidores de la trombina ó antitrombinas según la clasificación propuesta por Seegers Johnson y Fell (1954) se numeran - del I al IV; más tarde Loelliger y Hers (1957) y Niewiarowski (1959) añaden las antitrombinas V y VI.

ANTITROMBINA I El coágulo de fibrina que adsorbe trombina
ANTITROMBINA II Inhibidor de la trombina, probablemente el co-factor heparínico actúa inmediatamente.
ANTITROMBINA III Antitrombina sérica actúa progresivamente.
ANTITROMBINA IV En discusión.
ANTITROMBINA V Patológica (Globulina patalógica que interfiere con la polimerización de fibrina).

ANTITROMBINA VI Patológica (Productos de degradación, fibrinopéptidos de fibrinógeno ó fibrina, interfiriendo con la polimerización de la fibrina).

Debido a que en el presente trabajo, las antitrombinas II y III juegan un papel importante en la interpretación de los resultados obtenidos, estimo conveniente hacer una descripción más amplia y detallada al respecto.

ANTITROMBINA II.- Se le llama también co-factor ó complemento de la heparina. Si se pone en contacto heparina con fibrinógeno y trombina purificados no se puede llevar a cabo una función antitrombínica, se requiere para ellos la presencia de un factor encontrado en la fracción albúmina (Quick 1938, Brinkhous, Smith Warner y Seegers 1939). En 1951 se demostró que el co-factor es una lipoproteína que acompaña a las alfa globulinas (Shellman, Sylven y Julen). A 56°C se destruye el co-factor en 5 Min.; si se le combina con heparina se destruye a 65°C. Esta antitrombina se diferencia de la antitrombina III en pequeños detalles, hay diferencias de precipitación con $(NH_4)_2\ SO_4$, en la destrucción por calor, en la separación electroforética, en un consumo por exceso de trombina. En resúmen, para que la heparina ejerza su acción de antitrombina se requiere que esté asociada con su co-factor, esta acción puede estar reforzada por la antitrombina III.

ANTITROMBINA III.- Se llama también antitrombina natural, progresiva ó sérica ó albúmina X.

La desaparición de la trombina se atribuye a una - antitrombina que la neutraliza, de dicha neutralización resulta un complejo, la metatrombina. Este complejo es disociado por ácidos y álcalis (Schmidt 1892). La antitrombina neutralizante se conoce como Antitrombina III, se destruye por éter y cloroformo a PH inferior de 6 y superior a 9.5, no es adsorbible con $BaSO_4$., se considera una alfa globulina.

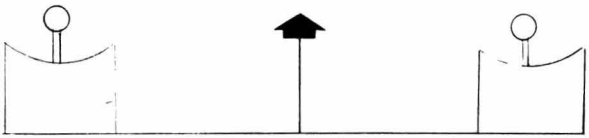
HEPARINA.- Es un polisacárido compuesto de sulfonilaminoglucosa (ácido sulfúrico y N glucosamina) y ésteres - sulfúricos del ácido glucurónico. Se ha encontrado en cantidades elevadas en las células cebadas que son extraordinariamente abundantes en el tejido que rodea los capilares del pulmón, y en menor grado los del hígado. Se ha estimado que la concentración de heparina en la sangre es de o.o1 mg/1oo ml. - de sangre.

El efecto anticoagulante de la heparina es debido a diferentes mecanismos.

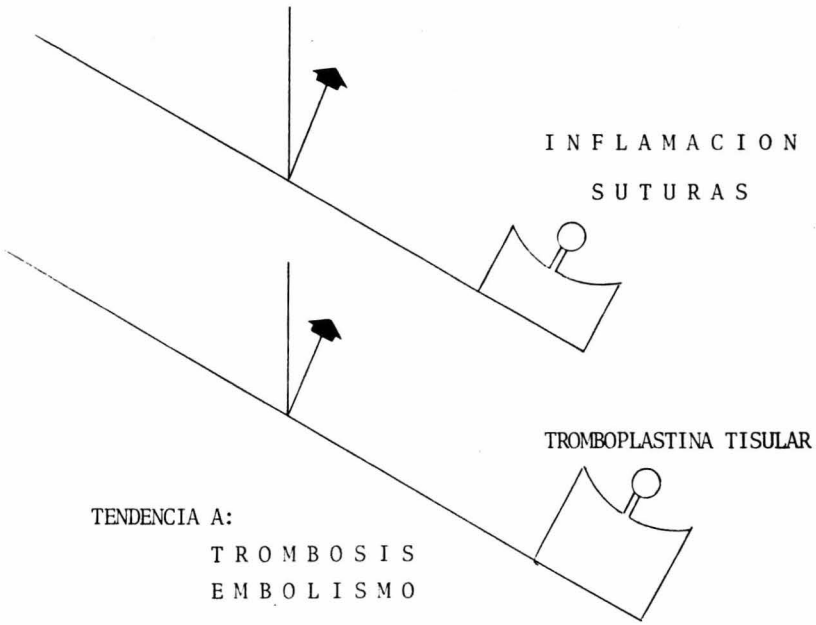
1.- Acción antitromboplástica
2.- Acción antitrombínica, neutralizando la trombina.
3.- Produce liberación de anticoagulantes por los lípidos, ya que disuelve algunas de las lipoproteínas plasmáticas, como la esfingosina, - lípido que normalmente se encuentra en las -

INFLUENCIAS EXTRINSECAS

(VON KAULLA)



N O R M A L



ESQUEMA QUE MUESTRA COMO ALGUNOS FACTORES EXTRINSECOS AL PRESENTARSE PRODUCEN UN DESEQUILIBRIO DE LA COAGULACION CON HIPERCOAGULABILIDAD Y TENDENCIA A LA PRESENTACION DE FENOMENOS TROMBOEMBOLICOS.

lipoproteínas, inhibe la transformación de protrombina en trombina ó sea acción anti-protrombina.

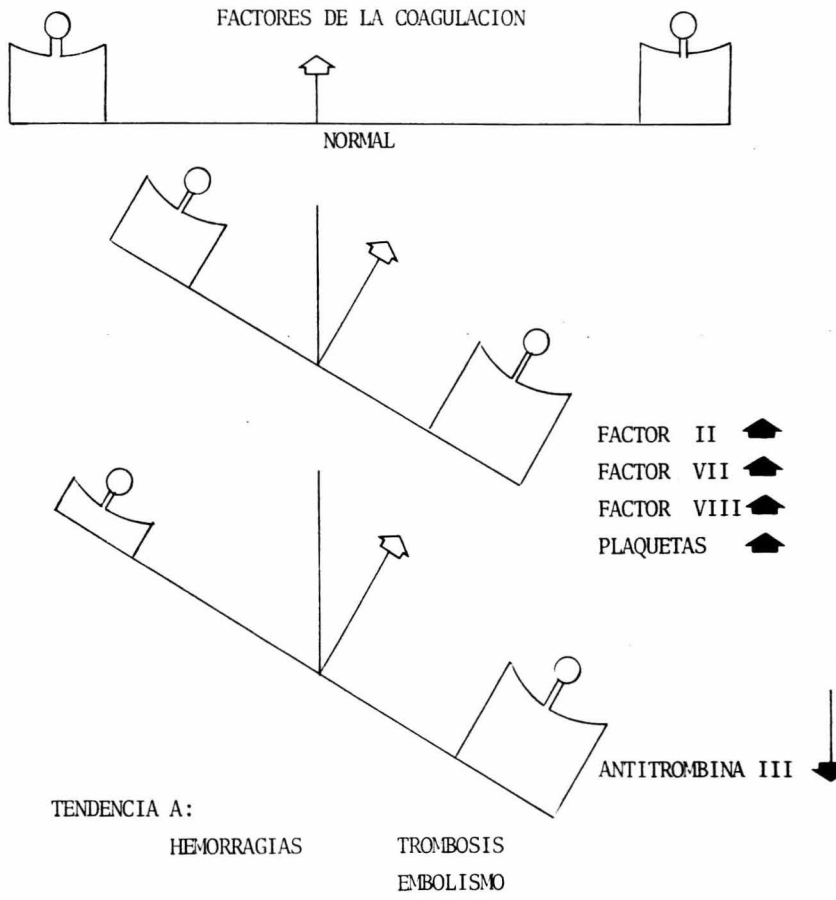
FASE DE LA RETRACCION DEL COAGULO.- El coágulo - una vez formado y limitado, se retrae mediante la acción de la proteína retráctil de las plaquetas. Sin embargo, el coágulo no solamente está formado de proteínas coaguladas, sino que lo encontramos integrado de otros elementos como hematíes, plaquetas y leucocitos, que condicionan con la calidad de la fibrina su evolución morfodinámica.

La retracción se puede explicar como la constitución de los haces de fibrina que dan una estructura definitiva al coágulo, cuyo resultado es una asociación progresiva - de formaciones elementales que aumentan el hecho de que las plaquetas están en tensión. Cuando las fuerzas fisicoquímicas que actúan sobre la sinérisis (propiedad general de los - geles traducida en la integración de sus constituyentes) superan las fuerzas de adhesividad de los elementos figurados, - se produce una rotura con retracción de los fascículos fibrinosos.

La retracción es un fenómeno esencialmente plaquetario vinculado a sus funciones vitales. En ausencia de plaquetas vivas morfológicamente intactas, las fuerzas de reorganización interna de las fibras de fibrina permanecen débiles y el coágulo queda flácido, sin valor hemostático. De manera inversa la trombocitosis se traduce en hiperretractilidad.

SISTEMA DE LA COAGULACION

INHIBIDORES DE LA COAGULACION



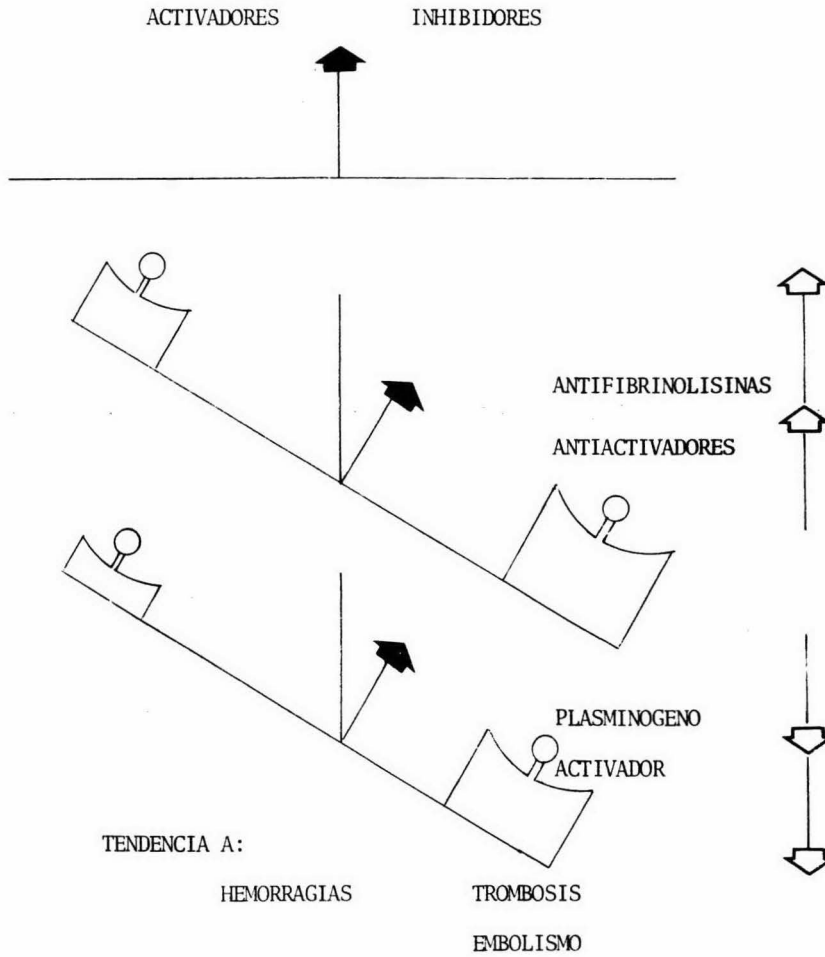
ESQUEMA MOSTRANDO COMO EL AUMENTO DE LOS PROCIAGULANTES O LA DISMINUCION DE LA ANTITROMBINA III PRODUCEN HIPERCOAGULACION.

PRINCIPALES PROPIEDADES DE LAS ANTITROMBINAS

Antitrombinas naturales	Mod. de acc.	Destruc. trombinas	Presencia suero	Sensibilidad éter	Adsorc. por $BaSO_4$ $Ca3$ $BaCO_3$	$Al(OH)_3$	Movilidad electrof.	Precipitación por $(NH_4)_2$ SO_4	Etanol	Estabilidad 1-4	Termo Est. Labil (10 min)	
I Fibrinolisina	Inmediata	-	-	-	-	-	-	30%	I	+		56°
II Lipoproteína			+	+	-	+	Globulinas	50-70%	IV	+	56°	60°
III Lipoproteínas	Progresiva	+	+	+	-	+	Globulinas	50-70%	IV	+	56°	60°
IV	Inmediata	+	+	-	-	-					60°	70°
V Euglobulinas		-	+	-	-	-	Globulinas				56°	100°
VI Fibrinopéptido		-	-	-	-			50%				60°

(I) 30 Min.

SISTEMA FIBRINOLITICO



INFLUENCIA DEL AUMENTO DE LOS INHIBIDORES DE LA FIBRINOLISIS O LA DISMINUCION DEL PLASMINOGENO O DE SU ACTIVADOR EN LA PRODUCCION DE HIPERCOAGULABILIDAD.

De esta menera, la coagulación no queda limitada solamente a una fibrinoformación, la evolución dinámica del coágulo desempeña un papel de primer plano en su fisiopatología.

FASE DE LA CONSERVACION DEL COAGULO, SISTEMA FIBRINOLITICO.- Una vez cumplida su función hemostática, el coágulo debe desaparecer, razón por la cuál el organismo pone en juego el mecanismo de fibrinolisis. Esta puede definirse como la ruptura enzimática de la fibrina en fragmentos que son más cortos e incapaces de formar una malla de fibrina. El mecanismo por el cuál se producía la lisis de fibrina fué muy discutido y se pensaba que era debido a enzimas trípticas. La acción de este sistema es de conocimiento relativamente reciente, en 1915 se observó que una elevación de la actividad fibrinolítica es capaz de producir hemorragias y de manera inversa la disminución de dicha actividad, puede engendrar un estado de coagulación intravascular.

El plasminógeno es el precursor de una proteína de acción enzimática que se encuentra en la sangre, linfa y otros fluídos plasmáticos; existe además la urokinasa que es el activador excretado en la orina. Recientemente se ha puesto mayor atención sobre este compuesto como activador y se ha visto que puede reemplazar las estreptoquinasa bacteriana, particularmente en su uso terapéutico.

El activador tisular es preparado por excreción de los tejidos humanos ó de animales.

Cuando se pone en contacto el plasminógeno con el activador, se activa el primero, cuyo resultado es la manifestación de una enzima proteolítica denominada plasmina. Esta en contacto con la fibrina produce la hidrólisis de esta en - fragmentos pequeños (polipéptidos) los cuáles adquieren propiedades de antitrombina con actividad anticoagulante.

El coágulo formado debe tener plasminógeno en su interior para que actúe cuando es activado, porque la plasmina no penetra en el coágulo si ya está formado, además la - plasmina es inactivada por la antiplasmina circulante. Al administrarse un activador este es parcialmente neutralizado por el antiactivador y el resto penetra en el coágulo actuando sobre el plaminógeno transformándolo en plasmina, igualmente el coágulo no deja penetrar la antiplasmina. De esto se desconoce la razón.

HIPERCOAGULABILIDAD.- Según Von Kaulla se puede definir la hipercoagulabilidad como la actividad aumentada de uno ó varios factores de la coagulación ó de la disminución de la actividad de los inhibidores naturales de la - misma, incluyendo el sistema fibrinolítico, lo que crea condiciones favorables para la coagulación intravascular.

CLASIFICACION DE LOS ESTADOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

1.- HIPERCOAGULABILIDAD PERMANENTE.- Esta condición se presente en ciertas neoplasias, en la tromboflevitis migrans, en la trombofilia persistente y probablemente en algunas alteraciones hepáticas.

2.- HIPERCOAGULABILIDAD TRANSITORIA.- En este estado las pruebas de laboratorio no siempre revelan hipercoagulabilidad y se alteran con etapas de coagulación normal. Un ejemplo es la hipercoagulabilidad transitoria que ocurre después de la situación de estres, después de intervenciones quirúrgicas del tratamiento de ciertas drogas y en ciertos pacientes cardiacos. El estado de la función hepática puede tener alguna relación con estados transitorios de hipercoagulabilidad.

3.- HIPERCOAGULABILIDAD RELATIVA.- Se consideran los casos de aumento rápido de la coagulabilidad, de niveles muy bajos hasta niveles normales ó cerca de lo normal. Estos cambios están asociados con la coagulación intravascular. Un ejemplo lo tenemos en la interrupción súbita de la terapia con anticoagulantes, pues esta interrupción, si el tratamiento se ha seguido por largo tiempo, puede producir una hipercoagulabilidad de tipo transitorio.

4.- HIPERCOAGULABILIDAD ENMASCARADA.- Este tipo es el de mayor importancia en la clínica y puede ser definida como la

condición en la cuál la actividad de uno ó varios factores de la coagulación se encuentran disminuídos, pero la coagulación considerada en conjunto está aumentada.

Este caso se presenta frecuentemente en los tratamientos con dicumarínicos y se vuelve altamente peligroso al suspender el tratamiento en forma brusca.

5.- HIPERCOAGULABILIDAD REGIONAL.- Esta alteración sobreviene cuando la sangre es hipercoagulable en una parte del cuerpo, mientras en otras regiones no lo es, como ejemplo tenemos los casos de trombofilia, trombocitosis y en la coagulación intravascular de las macroglobulinas patológicas. Los métodos a demostrar la hipercoagulabilidad dificilmente se pueden aplicar al análisis en este tipo de hipercoagulabilidad.

CAPITULO III

ANTECEDENTES HISTORICOS

1.- Los métodos anticonceptivos usados por la humanidad han sido muy variados y su empleo se remonta a los orígenes de la historia. A través de los siglos el hombre debió evaluar continuamente hierbas y artificios mecánicos como una posible medida de control, aunque resultaron inefectivos. El papiro de Ebers (1550 A.C.) fué quizá el primer escrito que menciona un tapón medicado constituído a base de hilas y humedecido con un extracto de acacia y miel, el cuál se insertaba en la vagina a manera de supositorio. La extraordinaria naturaleza de la preparación es que se base en un proceso de fermentación con desdoblamiento de ácido láctico, uno de los agentes espermáticos activos usados en las jales anticonceptivas.

La investigación inicial de compuestos hormonales aplicada al control de la fertilidad, se concentró en los progestágenos, ya que se pensaba que con los estrógenos se presentaba escape de la inhibición pituitaria. Con respecto a la progesterona, Beard postuló a principios de 1897 que el cuerpo lúteo del ovario, el cuál secreta progesterona, es el responsable de inhibir la ovulación durante la preñez, concepto que fué apoyado por diversos estudios en los 20 años siguientes. A

partir del aislamiento de la progesterona en 1934, Makepeace et At (1937) reportaron que la administración de estos esteroides inhiben la ovulación en conejas, Astwood y Fevold observaron un efecto similar en ratas, mediante la administración de progesterona.

El concepto de inhibición de la ovulación en mujeres mediante el uso de hormonas gonadales fué sugerido por primera vez por Sturgis y Albright en 1940, estos autores observaron que los estrógenos administrados en forma cíclica corregían los síntomas de la dismenorrea funcional, la cuál se pensaba sólo ocurría en ciclos ovulatorios. Lyon en 1934 confirmó estos hallazgos utilizando un estrógeno activo por vía oral, el etinil-estradiol a la dosis diaria de 0.05 mg. No fué sino hasta 20 años más tarde, cuando este fenómeno biológico fué utilizado como medio para controlar la fertilidad.

El advenimiento de los anticonceptivos orales durante la década de los 50 fué uno de los avances más notables en la ciencia moderna. En 1952 Pincus y Chang confirmaron los resultados de Makepeace y colaboradores, evaluando otros esteroides para estudiar la habilidad que presentaban con respecto a la inhibición de ciclos ovulatorios en conejas. Tres años más tarde, Pincus utilizó la progesterona por vía oral en grandes dosis, pero no logró obtener un control satisfactorio del ciclo menstrual y la inhibición de la ovulación se observó sólo en el 70% de las pacientes. Los estudios expe-

rimentales de Pincus y los trabajos clínicos conducidos por - Rock, sirviéron de estímulo para futuras investigaciones sobre la acción ejercida por compuestos esteroides. Asimismo, se - vió que la inyección intramuscular de progesterona inhibía la ovulación en mujeres, pero la administración por esta vía resultaba inadecuada, porque una elevada concentración de la dosis producía con frecuencia una irritación severa en el sitio de la aplicación. Rock, tal como demostró Pincus en 1956, - observó que una dosis oral diaria de 300 mg. de progesterona podía inhibir la ovulación en la mujer, pero no se logró un - control favorable, debido probablemente a la absorción variable del tracto gastrointestinal.

En 1954, Djerassi sintetizó un nuevo grupo de - compuestos hormonales-19-nor, entre los cuáles se encontraba la noretindrona; los estudios iniciales de Pincus y Rock en - 1958, con este compuesto y con el nore-tinodrel, muy semejantes en estructura química, marcaron el principio real de la - era de los anticonceptivos.

En el año de 1967, se describió por primera vez una relación causal mediante el uso de anticonceptivos orales y enfermedades tromboembólicas, sobre reportes recibidos por - el Comité Sobre Seguridad de Medicamentos en el Reino Unido, - Suecia y Dinamarca para investigar las posibles diferencias - en los riegos asociados con las diferentes preparaciones, encontrándose una correlación positiva entre la dosis de estróge y el riego de embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, - -

trombosis cerebral y trombosis coronaria.

A fines del mismo año, El Comité Sobre Seguridad de Medicamentes recibió 1024 reportes de trombosis y emboli- as ocurridos después de la administración de anticonceptivos - orales ó preparaciones similares, 88 de esos reportes referi- dos a un episodio fatal.

En septiembre de 1962 en la ciudad de Chicago, la Asociación Medico-Americana lleva a cabo un simposium sobre el fenómeno tromboembólico en mujeres bajo tratamiento con anticon ceptivos orales, no habiendo llegado a ninguna conclusión satis factoria.

En los Estados Unidos (1963) la F.D.A. recibió - 350 reportes de trombosis y embolismo en pacientes que tomaron Enovid; tal información no fué aprovechada como posible causa - de desórdenes tromboembólicos y sólo limitaron su atención a - los reportes de muerte.

Durante 1966 y principios de 1967 en el Colegio - Real de Médicos Generales y la Unidad de Investigación Estadís- tica del Consejo de Investigación Médica de la Gran Bretaña, se iniciaron en la investigación de pacientes con enfermedades - tromboembólicas. En abril del mismo año, los resultados de - dichos estudios aunados a los del Comité Sobre Seguridad de Me- dicamentos son tomados en cuenta por el Subcomité del Consejo -

Médico de Investigación (Medical Research Council), habiéndose publicado un reporte inicial en mayo de 1967. Aún cuando dos de las investigaciones fuéron incompletas en ese tiempo, se concluyó que los anticonceptivos orales podían ser responsables de algunos tipos de desórdenes tromboembólicos.

De los resultados preliminares de la investigación hecha por el Comité Sobre Seguridad de Medicamentos, se estimó que el riesgo de muerte por tromboembolismo entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales se elevó a un exceso de tres muertes por 100 000 años-mujer, sobre la mortalidad correspondiente a las no usuarias.

G E N E R A L I D A D E S

Al iniciar este Capítulo, se da una visión general a la química, biosíntesis y metabolismo de las hormonas del ciclo.

Los ovarios ocupan practicamente el punto medio de la función sexual de la mujer. Su función hay que considerarla dentro del márgen de un círculo funcional, al que pertenecen tres órganos:

1.- El diencéfalo, principalmente su parte basal, el hipotálmo (Tubercinereum), con el centro sexual.

2.- El lóbulo anterior de la hipófisis (adenophipófisis) y

3.- Los ovarios.

El diencéfalo y el lóbulo anterior de la hipófisis pueden clasificarse conjuntamente como "SISTEMA CENTRAL". El sistema central y los ovarios están ligados entre sí por múltiples regulaciones efectuadas por vía endócrina. Sus hormonas dirigen el proceso del ciclo. A estas hormonas pertenecen:

a).- Las gonadotropinas formadas en el lóbulo anterior de la hipófisis. Quimicamente son protehormonas: Hormonas solubles en agua con una estructura proteíca complicada. El único órgano meta de las gonadotropinas en la mujer son los ovarios.

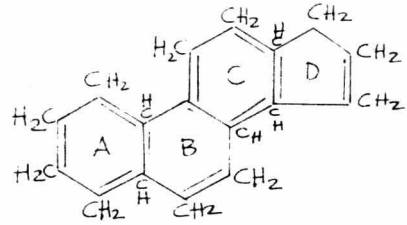
b).- Las hormonas ováricas, todas las hormonas formadas por los ovarios. Quimicamente son esteroides. Se distinguen tres hormonas ováricas:

1.- Estrógenos

2.- Gestágenos (progesterona) y

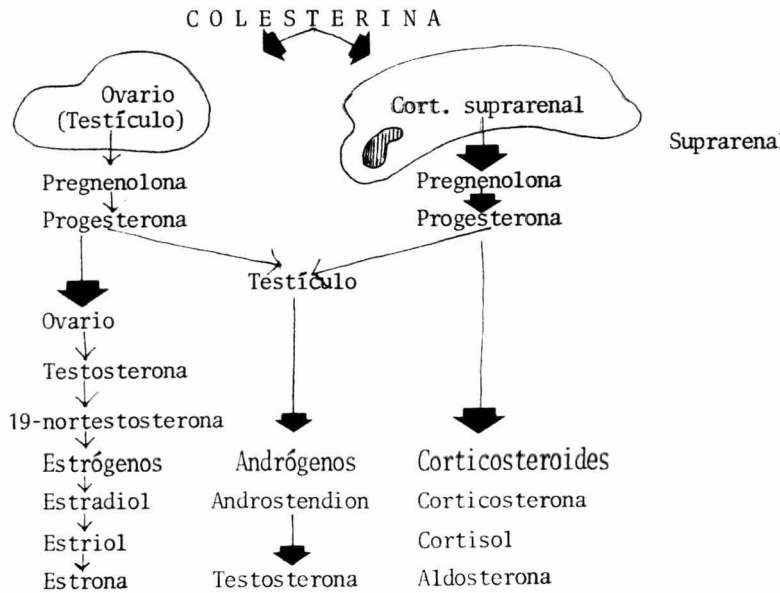
3.- Andrógenos, que son formados en pequeñas cantidades.

ESTRUCTURA QUIMICA.- La estructura fundamental, en la que pueden basarse todas las hormonas esteroides (las formadas en el organismo y los esteroides obtenidos sintéticamente con efecto de hormona sexual), es el sistema anular de ciclopentano-perhidro-fenantreno.



En total consiste la molécula de diecisiete átomos de carbono y de veintiocho átomos de hidrógeno. Cada uno de los átomos de carbono se designan como los números del 1 al 17, sucesivamente. En las distintas hormonas esteroides se encuentran sustituídos determinados átomos de hidrógeno mediante un grupo metílico (sustitución). Es digno de mención que las más mínimas alteraciones estructurales puedan ser la causa de las más grandes alteraciones en sus efectos biológicos.

BIOSINTESIS DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.- Todas las glándulas que producen esteroides pueden sintetizar sus hormonas del acetato, pasando por la colesterina y la pregnenolona.



La progesterona ocupa un papel central en la síntesis de todas las hormonas esteroides. Sin embargo, como producto final, desempeña sólo un papel en el cuerpo lúteo y en la placenta. De la progesterona se derivan los andrógenos y de estos los estrógenos. En la corteza suprarenal se forman de la progesterona todos los corticosteroides.

DIVISION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES NATURALES.- Su más simple división es la que tiene en cuenta el número de sus átomos de carbono en la estructura fundamental:

- 18 átomos de carbono (C_{18}) = Estrógenos.
- 19 átomos de carbono (C_{19}) = Testosterona y 17 cetosteroides.
- 21 átomos de carbono (C_{21}) = Gestágenos y corticosteroides.

DESINTEGRACION DE LAS HORMONAS ESTEROIDES.- La desintegración de los esteroides tiene lugar mediante modificaciones químicas de la molécula, principalmente en el hígado, pero es posible que también en otros órganos (riñones, musculatura). Los productos metabólicos que se originan (metabolitos) de la progesterona, principalmente el pregnandiol, son biológicamente inactivos. Los metabolitos de los estrógenos, por el contrario, no se inactivan por completo, sino que sólo reducen su actividad.

Los esteroides son practicamente insolubles en -

agua. Por ello se mantienen íntegros en la orina y pueden ser eliminados por los riñones, teniendo que ser conducidos en combinaciones solubles en agua. Ello sucede mediante la esterificación de los esteroides ó de sus metabolitos con el ácido glucurónico ó el ácido sulfúrico, un proceso que se designa con el nombre de conjugación. La eliminación de los conjugados así originados tiene lugar predominantemente por los riñones, pero una parte es eliminada asimismo con la bilis y circulan como los ácidos biliares en una circulación enterohepática ó son eliminadas con las heces.

ESTROGENOS.- Los estrógenos deben su nombre al hecho de que en los roedores hembras castradas (ratón, rata) producen los signos del celo ("estro"), por ejemplo, la proliferación del epitelio vaginal.

En general, los estrógenos son sustancias que estimulan el desarrollo y el crecimiento de los genitales femeninos y de los caracteres sexuales femeninos y ejercen una determinada influencia sobre el endometrio. Se denominan, por tanto, "sustancias de desarrollo" ó de "crecimiento".

Los estrógenos naturales poseen una estructura esteroide con dieciocho átomos de carbono. Se caracterizan por el anillo aromático hexagonal, con tres enlaces dobles que en el C_3 lleva un grupo hidroxilo, el grupo metil que se encuentra en C_{10} en los demás esteroides, falta en los estrógenos, pues -

en C_{10}, a causa del doble enlace, se encuentra sólo valencia, correspondiente a C_9. El Grupo CH_3 queda por el contrario,- en el C_{13}.

Se diferencian tres hormonas naturales, estradiol, estrona y estriol. El estradiol es de los tres estrógenos naturales el biológicamente más activo. En los últimos años se han encontrado en la orina toda una serie de nuevos estrógenos, que se consideran como productos metabólicos. El estradiol y los estrógenos se originan:

1.- En los ovarios y muy probablemente en las - células de la teca interna de los folículos, así como en el - cuerpo amarillo, se sospecha también que en las células granulosas y precisamente por biosíntesis completa partiendo del -- acetato.

2.- En la placenta: Probablemente en la capa celular sincitial, que reviste las vellosidades placentarias. Síntesis parcial de la dehidropiandrosterona, obtenida de la corteza suprarenal materna y fetal.

3.- En la corteza suprarenal. Las mujeres - castradas eliminan asimismo, cantidades apreciables de estróge nos.

4.- En los testículos. En las células de Leydig y/o en las células de Sertoli (no bien aclarado).

5.- Por vía metabólica de la testosterona y de - otros andrógenos.

Del estriol se sabe que, aparte del embarazo, es exclusivamente un metabolito del estradiol y de la estrona. Durante el embarazo el estriol es formado, mediante pasos enzimáticos alternativos, del feto y de la placenta juntamente, de la dehidropiandrosterona (Diczfalusy).

GESTAGENOS.- Designación colectiva para aquellas - sustancias que tienen un efecto principal común, es decir, la -- transformación secretora del endometrio formado con estrógenos.

El gestágeno ("progestativo") ó ("Progestacional") formado en el organismo como hormona activa, es la progesterona. Sirve para la preparación y mantenimiento del embarazo. Este efecto lo poseen asimismo, algunos (pocos) de los gestágenos artificiales.

El gestágeno natural más importante es la progesterona, denominada antes también hormona del cuerpo lúteo. Posee una estructura esteroide con 21 átomos de carbono. La molécula se caracteriza porque en ella el C_{10} y el C_{13} se encuentran - sustituídos cada uno por un grupo CH_3 y el C_{17}, lleva los grupos

$CO\text{-}CH_3$. La progesterona es eliminada por la orina en forma de pregnandiol. El pregnandiol carece por completo de actividad biológica. Los gestágenos se forman en:

1.- En los ovarios: Principalmente en las células granulosas del folículo maduro y, sobre todo, en las células luteínicas granulosas del cuerpo lúteo.

2.- En la placenta: Es sabido, desde 1933, - que la placenta contiene sustancias gestagenamente activas. - Su formación tiene lugar posiblemente en la capa celular sincitial que recubre la vellosidad y, precisamente de la colesterina y de la pregnenolona, facilitadas por la parte materna. Ya en el segundo mes del embarazo se forman en la placenta -- cantidades relativamente grandes de gestágenos.

3.- En la corteza suprarenal. Puede admitirse que la corteza suprarenal forme pequeñas cantidades de progesterona, puesto que la progesterona es la sustancia de partida para la formación de la hormona corticosuprarenal.

a).- PROPIEDADES BIOLOGICAS.- Las dos propiedades más importantes de los progestágenos son:

(1).- Su habilidad para inhibir la secreción gonadotropica de la pituitaria, la cuál previene en turno la maduración folicular y la ovulación.

(2).- Su efecto progestacional sobre el endometrio. En efecto, dependiendo de la estructura individual del -

compuesto, los progestágenos pueden también presentar alguna actividad estrogénica, androgénica ó anabólica.

PROPIEDADES ENDOCRINAS DE LOS PROGESTAGENOS USADOS EN ANTICONCEPTIVOS ORALES

	Progestacional	Estrogénica	Androgénica	Anabólica	Pituitárica, Inhibición
Noretinodrel	+	+	°	°	+
Noretindrona	+	°	+	+	+
Acet. Noretin.	+	°	+	+	+
Linestrenol	+	+	+	+	+
Diacet. Etino-diol	+	+	+	+	+
Dimetisterona	+	°	°	°	+
Ac. Medroxiprog.	+	°			+
Ac. Megestrol	+	°	°		+
Ac. clormadinona	+	°			+

+ Activo

° Inactivo

ACTIVIDAD ESTROGENICA.- La actividad estrogénica puede ser determinada por la prueba de la cornificación vaginal - en ratas castradas. Esta prueba es específica para la evalua - ción de dicha actividad. Los estrógenos también producen un - marcado incremento del peso uterino, pero la progesterona, tes- tosterona y esteroides con propiedades endocrinas similares pue-

den producir un ligero incremento del mismo. El noretinodrel es el primer esteroide reportado que posee actividad tanto estrogénica como progestacional en la misma molécula.

Es importante señalar, que tales datos experimentales sobre la estrogenicidad determinados mediante la prueba de cornificación vaginal, concuerda bien con los hallazgos clínicos. ASÍ, el noretinodrel produce un efecto estrogénico sobre la secreción sebácea, acné y la mancha vaginal en la mujer; la noretindrona está exenta de actividad estrogénica en tal situación.

ACTIVIDAD ANDROGENICA.- La androgenicidad puede ser determinada experimentalmente midiendo el incremento en el peso de las vesículas seminales y próstata ventral de ratas castradas. La testosterona produce un incremento significativo en el peso de ambos órganos, la respuesta llega a ser proporcional a la dosis. La progesterona no incrementa significativamente el peso de otros órganos aún después de altas dosis; los estrógenos, sin embargo, provocan un ligero incremento en el peso de la vesícula seminal mientras que el peso de la próstata ventral no es afectado. Por tanto, una sustancia que sea androgénica debe (1) incrementar el peso de la vesícula seminal más allá de la respuesta obtenida por un stándard de estrógeno y (2) incrementar el peso de la próstata ventral más allá del control en el nivel de castración.

ACTIVIDAD MIOTROPICA.- El incremento en el peso del músculo elevador del ano en la rata castrada sirve como indicador de la actividad anabólica. Andrógenos del tipo del propionato de testosterona, incrementan a bajas dosis el peso de dicho músculo. La progesterona no produce una respuesta positiva, y los estrógenos disminuyen frecuentemente el peso de este músculo. El noretinodrel, acetato de megestrol y diacetato de etinodiol no lo incrementan, mientras que otros compuestos dados de acuerdo a la dosis-edad, producen una respuesta positiva.

b).- MECANISMO DE ACCION.- El mecanismo de acción de los anticonceptivos orales para prevenir la ovulación por inhibición de la síntesis ó liberación de la gonadotropina de la pituitaria puede resumirse como sigue:

1.- Un cuerpo lúteo activo no está presente, como lo demuestra la falta del incremento en la excreción del pregnanediol durante la última mitad del ciclo.

2.- El cuerpo lúteo está ausente en el ovario en mujeres y animales tratados con anticonceptivos orales.

3.- Los estrógenos urinarios no se incrementan durante el ciclo en que la mujer se encuentra sometida al control, demostrando que la función folicular del ovario está inhibida.

4.- Los incisos anteriores demuestran que la función ovárica y la ovulación están suprimidas. Por consiguiente, los anticonceptivos orales deben prevenir la secreción gonadotrópica de la pituitaria por estimulación de la función ovárica ó bien, deben actuar para inhibir ó liberar la hormona de la porción anterior de la glándula.

5.- Los progestágenos y el estrógeno no bloquean el efecto de la inyección de gonadotropina sobre el ovario en mujeres y animales sometidos a control experimental, mostrando así que la respuesta del ovario no se encuentra inhibida.

6.- Los datos experimentales en animales demuestran que los progestágenos y los estrógenos inhiben la síntesis ó liberan la gonadotropina de la pituitaria, particularmente la hormona luteinizante. Como era de esperarse, hay una disminución en la excreción urinaria de gonadotropinas especialmente LH en mujeres que reciben hormonoterapia.

Aunque el efecto de los anticonceptivos orales sobre la función gonadotrópica de la pituitaria es la causa inmediata que previene la ovulación, se sabe que la función de ésta glándula está controlada por grandes centros nerviosos vía hipotálamo. Sin embargo, precindiendo del último mecanismo central por el cuál los estrógenos, progesterona, y anticonceptivos orales afectan la función hipotálamo-pituitaria, se sabe que el camino final es a través de esta última.

c).- CLASIFICACION DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES.- Actualmente se conocen tres métodos de terapia anticonceptiva con hormonas esteroides administradas por vía oral:

Terapia simultánea, terapia secuencial y terapia contínua con progestágenos a bajas dosis.

TERAPIA SIMULTANEA.- Este método de tratamiento consiste en la administración conjunta de un estrógeno y un progestágeno durante las fases proliferativas y secretoras del ciclo menstrual. Se administra diariamente un comprimido generalmente del 5o. al 24avo. días del ciclo.

La eficacia clínica de este tipo de terapia anticonceptiva es practicamente del 100%, ya que la frecuencia de embarazos de acuerdo con diversos investigadores varía del 0 al 1.1 por 100 años-mujer de uso.

EFICACIA DE LOS DIVERSOS METODOS ANTICONCEPTIVOS

COMPUESTOS	FRECUENCIA DE EMBARAZOS POR 100 AÑOS - MUJER
Sin uso de anticonceptivos	115
Duchas vaginales	31
Ritmo	24
Jaleas vaginales	20
Coito interrupto	18
Condón	14
Diafragma	12

Dispositivos intrauterinos:	
1er. año de uso	2.6 a 11.9
2o. año de uso	0.8 a 5.5
Mestranol + Clormadinona (T. secuencial 11 + 10)	4
Mestranol + Clormadinona (T. secuencial 15 + 5)	1.3 a 5
Clormadinona 0.05 mg. (T. continua)	2.2
Noretinodrel + Mestranol	1.1.
Noretindrona + Mestranol	0.1

TERAPIA SECUENCIAL.- La actividad anticonceptiva se logra mediante la administración de un estrógeno del 5o. al 24avo. días del ciclo mensual y un progestágeno durante los -- últimos 5 a 10 días de tratamiento estrogénico. La frecuencia de embarazos por este método fluctúa de 1.3 a 5 por 100 años-mujer de uso de acuerdo con los diferentes investigadores.

TERAPIA CONTINUA CON PROGESTAGENOS A BAJAS DOSIS.- Este método de tratamiento consiste en la administración ininterrumpida de un compuesto progestacional a dosis suficientes para inhibir la ovulación.

Martínez Manantou y colaboradores han demostrado que el acetato de clormadinona a la dosis de 500 mcg es eficás para controlar la fertilidad. Estos resultados han sido confirmados recientemente por Connel.

Al presente se han estudiado más de 1,500 mujeres durante un total aproximado de 15 000 ciclos, con una eficacia anticonceptiva de 2.2 embarazos por 100 años-mujer - de uso.

d).- EFECTOS COLATERALES.- La frecuencia de efectos hormonales indeseables y las modificaciones en la fisiología normal varía de acuerdo con el método de tratamiento y el compuesto utilizado.

FUNCION HIPOFISIARIA.- Los resultados de las - investigaciones del efecto de los anticonceptivos orales en - los que se emplea una combinación de estrógenos y progestágenos administrados al humano, han sido contradictorios.

Brown y Loraine no observaron modificaciones en las gonadotropinas urinarias totales en mujeres en tratamiento durante varios meses con noretinodrel y noretindrona, en - cambio Buchols, Stevens y otros autores han informado una disminución en la excreción de dichas hormonas trópicas.

Recientemente Steven y Vorys han observado una - inhibición de la descarga de hormona luteinizante que normalmente se observa hacia la mitad del ciclo en mujeres en tratamiento con acetato de clormadinona, mientras que las elevaciones de hormona folículo estimulante características de la etapa inicial y final del ciclo menstrual, no sufriéron modificaciones.

La terapia contínua con acetato de clormadinona a dosis bajas no altera la función de la hipófisis en una -- gran proporción de los casos, como se ha demostrado por la - presencia de cuerpos lúteos activos en mujeres que han recibi do este tratamiento durante 12 ó más ciclos.

FUNCION TIROIDEA.- Se ha observado un aumento en los valores de yodo proteíco en mujeres en tratamiento anticonceptivo con mezclas hormonales; este aumento no es progresivo y regresa a valores normales tan pronto como el trata miento se interrumpe. Esta elevación en las cifras de yodo proteíco se atribuyen a un aumento en el complejo globulina - tiroxina, producido por el estrógeno. De acuerdo con - - Hollander los estrógenos también son responsables de la disminución concomitante en la captación de triyodo-tironina por los eritrocitos. De acuerdo con lo anterior no es de esperarse la aparición de estas modificaciones funcionales, cuando se utiliza unicamente el progestágeno a dosis bajas, como en el caso de la terapia contínua con clormadinona.

No se ha demostrado el desarrollo de hipo ó hiper tirodismo clínico durante el uso de anticonceptivos hormonales.

FUNCION SUPRARENAL.- Los estrógenos y las combi naciones de estrógeno y progestágenos producen un aumento en - la cifra de trascortín plasmático y esto, en consecuencia, incrementa la concentración total del cortisol. Este efecto -

no es progresivo y posiblemente una vez que el equilibrio se establece, la cantidad de corticoide libre no se altera. La progesterona y los progestágenos libres de contaminación estrogénica tienen un efecto mínimo sobre la transformación de cortisol ó trascortín.

A pesar de que hay alguna evidencia de un ligero aumento de la función de eje hipófisis-suprarenal, no se ha demostrado hiperfunción suprarenal en condiciones normales ni en condiciones de emergencia, en pacientes en tratamiento con compuestos anticonceptivos.

FUNCION OVARICA.- Las combinaciones hormonales producen alteraciones morfológicas del ovario, las cuáles se presentan rápidamente, aún después de un sólo ciclo de tratamiento, y consisten en disminución del tamaño y regularidad de la superficie, semejante al que se observa durante la menopausia. Estos cambios son regresivos al interrumpir el tratamiento. La eliminación urinaria de los metabolitos de los esteroides ováricos sigue un curso similar, aún cuando en algunos casos el regreso a lo normal puede retardarse algunos meses.

No se ha observado disminución del número de folículos, ni modificaciones en el porciento de folículos atrésicos, en mujeres tratadas durante 58 ó más ciclos, en comparación con aquellas tratadas durante periodos más cortos.

ENDOMETRIO.- El endometrio sufre modificaciones variables, de acuerdo con los compuestos y el método utilizado. Con la terapia simultánea el desarrollo glandular es más lento a partir del 9o. día del ciclo, para detenerse totalmente hacia el día 15. Aproximadamente hacia el día - 25, las glándulas son irregulares y pequeñas. El epitelio glandular es cuboidal con núcleos vesiculares y bajo contenido cromático. No se observa secreción intraluminal. Hay edema variable del estroma y cambios pseudodeciduales.

Después de varios ciclos de tratamiento, el endometrio se vuelve delgado e hipoplástico regresando a su condición normal de uno a tres meses después de ininterrumpida la medicación, aún en caso en que esta se prolongó durante más de 5 años.

Con la terapia secuencial las biopsias tomadas durante la etapa de administración del estrógeno, muestran - un endometrio proliferativo con escasa actividad mitósica. - Los cambios progestacionales se presentan aproximadamente 24 horas después de iniciada la administración del progestágeno y hacia el 24avo. día del ciclo la imágen histológica es comparable a la de un día 17avo. de un endometrio normal; en algunos casos se observan cambios secretores más avanzados y - aún una reacción predecidual temprana.

La terapia contínua con acetato de clormadinona

a dosis bajas produce una transformación secretora con desarrollo glandular variable y edema moderado del estroma.

CICLO MENSTRUAL.- La longitud del ciclo menstrual es más regular durante el tratamiento anticonceptivo con estrógeno y progestágenos que en mujeres sin tratamiento siendo la duración media de los ciclos de 26 a 27 días.

La duración y cantidad del flujo menstrual disminuyen especialmente con la terapia simultánea.

Durante la terapia secuencial, los ciclos menstruales se regularizan generalmente desde el primer ciclo de tratamiento y su uso contínuo disminuye la frecuencia de ciclos cortos y ciclos largos. En 94.9% de los ciclos tienen una duración de 24 a 33 días. La duración promedio del sangrado menstrual es de 4.8 días con un intervalo de 2 días en el 84% de los ciclos en mujeres cuyos sangrados menstruales previos al tratamiento eran escasos ó normales.

En aquellas mujeres con sangrados mensuales abundantes previos al inicio del tratamiento, se observa una disminución acentuada durante los ciclos subsecuentes.

En la terapia contínua con clormadinona a la dosis de 0.5 mg se observa que los ciclos son menos regulares --

(Giner Velázquez y Col), con una duración de 25 a 35 días en el 65% de los casos. La duración y la cantidad del ciclo - menstrual no sufren modificaciones de importancia.

El sangrado transhormonal es más frecuente durante los primeros ciclos y disminuye en forma acentuada posteriormente. Parece estar relacionado con el peso promedio de las pacientes y con su estado nutricional.

GLANDULAS MAMARIAS.- Algunos autores han mencionado aumento, y otros disminución en el tamaño de los senos en aproximadamente el 10% de los casos. Esta variación depende de los compuestos utilizados y es de dificil evaluación.

La molestia y el dolor en las glándulas mamarias durante el uso de anticonceptivos hormonales varía entre el - 10 y 27% durante el primer ciclo de tratamiento de acuerdo con el compuesto utilizado, siendo su frecuencia menor cuando se - utiliza el progestágeno.

Wilson ha presentado pruebas sugerentes de un - efecto profiláctico de los estrógenos y progestágenos contra el carcinoma mamario en la mujer, sin embargo, estos datos experimentales están sujetos a comprobación.

FUNCION HEPATICA.- El empleo de un medicamento está condicionado a su acción fundamental y en numerosas oca-

siones a la aparición de efectos secundarios muchas veces indeseables. Los estrógenos y los progestágenos no están libres de dichos efectos; su acción sobre el sistema endócrino es ampliamente conocida, y los efectos secundarios que originan no han sido completamente individualizados, principalmente cuando su administración es a largo plazo.

Es bien conocido que el hígado es el órgano primario en el cuál se lleva a cabo, mediante procesos de reducción, hidroxilación, oxidación y conjugación, la biotransformación ó inactivación de las hormonas esteroides. Existen evidencias de que estas hormonas poseen capacidad de alterar ciertos aspectos de la función hepática, las que se han visto reforzadas al conocerse mejor la disfunción hepática del tercer trimestre del embarazo.

Las diferentes comunicaciones sobre la toxicidad - derivada de la administración de estrógenos y progestágenos, - tanto aislados como en forma combinada, no han sido concluyentes; por el contrario, han favorecido una situación confusa debido al antagonismo que existe entre los diferentes grupos de investigadores que han trabajado en este campo.

En 1962 Pérez Mora y Shelds comunicaron un caso de ictericia y anormalidad en las pruebas de funcionamiento hepático (P.F.H.) en una paciente tratada con acetato de noretindrona. Eislao et Al., así como Palva y Mustalá, en pacientes postmenopáusicas bajo tratamiento a corto plazo con mestra

nol, linestrenol, etinil estradiol y acetato de noretindrona, observaron elevación en los niveles de las transaminasas en el suero, así como de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina y retención de la bromosulfaleína. En 1971, Durazo y Col confirmaron estos resultados en pacientes premenopáusicas al apreciar el mismo tipo de alteraciones.

Tyler comunica en un número mayor de pacientes, retención anormal de la bromosulfaleína en un porcentaje estadisticamente de significación. En un estudio efectuado por Borglin en un reducido número de casos tratados con linestrol sólo ó en combinación con mestranol, se apreció una elevación moderada de la transaminasa glutámico-pirúvica (T.G.P.), únicamente en los tratados con ambos compuestos. Larason y Cohn, en un número mayor de pacientes, notaron una retención de la bromosulfaleína en el 42% de los casos y en menor escala elevación de la T.G.P. y T.G.O. y fosfatasa alcalina (F.A.). En 1970, Sepúlveda comunica un caso de ictericia imputable a la ingestión de esteroides anovulatorios.

Numerosas son las combinaciones de casos aislados, en donde se ha asociado la aparición de ictericia y anormalidad en las P.F.H., con la administración de progestágenos tales como el linestrenol, megestrol, acetato de noretindrona y noretindrona, sólos ó en combinación con estrógenos sintéticos como el etinil estradiol y el mestranol.

Al investigar la función hepática se debe tener en mente, que la glándula tiene una gran capacidad de reserva y que algunas de sus funciones no se alteran simultaneamente, habiendo pruebas que pueden detectar una alteración incipiente, como es la síntesis de la albúmina, así como otras que se alteran hasta bien avanzado el daño hepatocelular, como sucede con la formación de la urea. A pesar de que se dispone de un amplio número de pruebas, que son lo suficientemente sensibles para indicarnos en la mayoría de los casos el tipo de función hepática alterada, la biopsia hepática ocupa un lugar prominente en el estudio de las hepatopatías; sin embargo, las limitaciones implicadas en su uso impiden su empleo rutinario.

Entre los esteroides sintéticos, la metiltestosterona y sus derivados, así como los progestágenos derivados de los 19 nor esteroides, han recibido la atención de numerosos investigadores con respecto a su toxicidad hepática.

Es frecuente la observación de aumento de la retención de la bromosulfaleína, durante el embarazo que cursa clínicamente normal, y recientemente estudios en el perro y en la rata (Harkavy, et Al.) han atribuído esta anomalía a una disminución en el transporte máximo (Tm) de la bromosulfaleína, por analogía con el término creado por Smith para expresar el concepto de que el Tm del paraaminohipurato depen

de de la masa excretora tubular renal. Asimismo ha sido demostrado que dicho transporte máximo es dependiente de las modificaciones en el flujo biliar, lo que explicaría que el concepto de Tm aplicado a la función excretora hepática, depende de un transporte activo, y de la velocidad del flujo biliar. Un tercer factor que produce reducción en el flujo biliar, es el cambio en la permeabilidad del arbol biliar. Es posible que los niveles de esteroides en un grupo de pacientes estudiadas por Durazo et Al. determinen un bloqueo en los mecanismos de captación y excreción de la bromosulfaleína ya que la normalización de la prueba se presenta concomitantemente con la supresión del tratamiento. De Lorimier, Gordan, Lowe y Carbone, estudiando los efectos de varios esteroides sobre la función hepática, unicamente encontraron anormalidades en la excreción de la bromosulfaleína, lo que relacionan con ciertas características en la estructura química de los compuestos ensayados.

Las propiedades para retener la bromosulfaleína de algunos 19 nor esteroides, parece depender de cuando menos dos alteraciones en su núcleo básico:

a).- Es mayor la retención cuando la posición 3 está ocupada con un grupo cetónico, y es menor cuando está presente un grupo hidroxilo, y

b).- La modificación ó ausencia de la cadena 17 alfa-alquilo corrige el grado de retención de la bromosulfaleína, disminuyéndola.

La tendencia hacia un aumento en la T.G.P. del suero, obedece principalmente a alteraciones en la permeabilidad de la membrana del hepatocito. Este tipo de daño no se ha valorado adecuadamente; los estudios con microscopio electrónico han encontrado dilatación de los canalículos biliares y desaparición de las microvellosidades celulares en pacientes que recibieron esteroides 19-nor, en ausencias de manifestaciones clínicas de disfunción hepática. Dichas alteraciones microscópicas pueden favorecer en un momento dado la liberación de T.G.P. por alteración de la membrana celular de la pared del capilar. Es posible que estas microlesiones sean precursoras de la ictericia observada en algunos casos que recibían 19-nor esteroides.

Las alteraciones en la concentración plasmática de las proteínas, manifestada por una disminución de las albúminas, nos indica un abatimiento en su síntesis. Ya ha sido señalado anteriormente que la función hepática inicialmente alterada ante una agregación, es la síntesis de albúmina. Las proteínas plasmáticas que se encuentran afectadas durante el embarazo ó durante terapia esteroide (estrógenos), son las producidas exclusivamente por el hígado y los cambios en su concentración puede reflejar una alteración en su síntesis, en su liberación ó bien en su transformación metabólica.

Dichas proteínas incluyen albúmina, ceruloplasmina, transferrina, fibrinógeno, haptoglobina y lipoproteínas. También ha sido atribuída la depresión selectiva en la con-

centración de las seroalbúminas a la hemodilución que acompaña el embarazo, que actuaría como causa primaria para disminuir también la concentración de las proteínas totales.

Resulta particularmente significativo que las pruebas de R.B., concentración sérica de T.G.P. y de proteínas y sus fracciones, representan tres parámetros distintos en la valoración de actividad funcional hepática:

1).- Integridad hepatocelular

2).- Evaluación del estado metabólico y

3).- Evaluación de la función excretora.

Respecto a la acción de estos anovulatorios sobre la coagulación, los reportes son numerosísimos y completamente contradictorios. Como resúmen de interés histórico y para hacer notar las discrepancias existentes anotamos una lista de autores y de los factores que los anovulatorios modifican:

PRIMERA FASE

AUMENTO: FACTOR VIII

Egelberg et al. 1963

Nillson et al. 1967

FACTORES VIII Y IX

Rutherford et al. 1964

Pitts N.E. 1966

NO VARIACION:

Thomson et at	1965	VIII
Nillson et al	1967	IX
Hildem M. et al	1967	VIII y IX

PLAQUETAS:

AUMENTO DEL NUMERO

Margullis et al	1965
Miller et al	1965

ADHESIVIDAD AUMENTADA:

Carpani E.A.	1965
Bolton C.H. et al	1968 (ADP)

ADHESIVIDAD NORMAL:

Pepper et al	1963
Robinson	1967
Nillson et al	1967
Ham J.M. et al	1969

SEGUNDA FASE

AUMENTO: DEL VII

Egeberg et al	1963
Brehn	1964
Thomson et al	1965
Pitts N.E.	1966
Beller F.K.	1967
Poller et al	1969

AUMENTO DEL II Y VII:

Donayre et al	1965
Miller et al	1965
Nillson et al	1967

AUMENTO DEL II, V Y VII:

Rutherford et al	1964

NO AUMENTO DEL VII:

Powell et al	1965

AUMENTO DEL FACTOR X:

Pitts N.E.	1966
Poller et al	1967, 1968 y 1969 (Después de 6 meses)

TERCERA FASE

FIBRINOGENO (I)

AUMENTO:

Phillips et al	1961
Pilgeram	1964
Brakman et al	1964
Amudsen et al	1964 y 1967
Donayre et al	1965
Miller et al	1965
Pitts N.E.	1966
Nillson et al	1967
Beller F.K. et al	1967

NO VARIACION:

Egeberg et al	1963
Sobero et al	1963

Margullis et al	1965
Powell et al	1965
Hilden M. et al	1967

ACTIVIDAD FIBRINOLITICA

AUMENTADA:

Brehn	1964
Donayre et al	1964
Brakman et al	1970

SIN VARIACION:

Sobero et al	1963
Powell et al	1965
Brakman et al	1967

DISMINUIDA

Villadolid L.S. et al	1965
Miller et al	1965
Pitts N.E.	1966
Hilden M: et al	1967

PLASMINOGENO:

AUMENTADO:

Phillips et al	1961
Brehn	1964
Pilgeram	1964
Amundsen	1964
Beller F.K. et al	1967
Hilden M. et al	1967
Nillson et al	1967

Brakman et al	1970

SIN VARIACION:

Mammen et al	1963
Brakman P.	1964

DISMINUIDO:

Brakman et al	1967
Nillson et al	1967

Como comentario a estos trabajos, creemos que las - discrepancias se deben a las siguientes causas:

a).- Animal de experimentación. Jarzima. 1966 y 1967.

b).- "Inclinación" ó "Prejuicio" (bias)

c).- Diferencias de métodos. (Reactivos).

d).- Diferentes vías de administración.

e).- Diferencias de dosis y tiempo de administración. Poller 1968. No efecto de dosis. 1969 sólo después de 18 meses. Beller F.K. efecto de dosis-tiempo.

f).- Diferentes compuestos empleados. Bolton - 1968, no variación de plaquetas con acetato de clormadinona. - Poller 1969, no aumento de factores con clormadinona. Brakman 1970, no variación de fibrinolisis ni plasminógeno con clormadinona.

g).- Diferencias de edad.

h).- Diferencias de raza.

i).- Diferencias de alimentación.

j).- Tabaquismo.

2.- Los factores más frecuentes aumentados son - VII, I y VIII.

3.- La mayoría de los autores acepta que los cambios son pequeños.

4.- Ninguno de los autores revisados estudia adecuadamente la hipercoagulabilidad ni los sistemas de protección. No demuestran la existencia de "hipercoagulabilidad global".

5.- El el 3er. trimestre del embarazo, el aumento de procoagulantes es mucho mayor y el tromboembolismo es menos frecuente.

MECANISMOS PROBABLES DE LAS ALTERACIONES DE LA COAGULACION

Bolton C.H. et al, 1968. Alteración del funcionamiento hepático con transformación de la lecitina de las proteínas de baja densidad en lisolecitina que aumenta la sensibilidad de las - plaquetas al ADP.

Eislao et al, 1968. En la terapia secuencial encuentra aumento de la retención del bromo y en un caso aumento de transminasas.

Clinch J. et al, 1969. Los estrógenos son inactivados - en el hígado. La terapia asociada reduce la eliminación del bromo por disfunción hepática.

Ham J.M. et al, 1969. Aumento de los lípidos plasmáticos (Triglicéridos), por la reducción de la actividad lipoproteína lipasa. Todos los factores alterados se producen ó eliminan por -

el hígado.

ALTERACIONES PROBABLES VASCULARES EN LA TROMBOFLEBITIS

Grant C.G. at al, 1969. Los estrógenos aumentan - la incidencia de cambios venosos, venas dolorosas, varicosidades, edema, etc., dependiendo de la dosis-tiempo.

Goodrich et al, 1964. Los estrógenos disminuyen - el tono venoso y la velocidad del fluído lineal de la sangre en la pierna.

Chobanian A.V. 1967. Los estrógenos aumentan el - metabolismo de la pared arterial en el hombre y los animales.

NOTA.- Como puede verse, existe un completo desacuerdo entre los distintos autores, encontrándose por ejemplo que Brakman en 1966 reporta que no hay variación del plasminógeno, en 1967 dice que está disminuído y en 1970 lo reporta - aumentado. Debido a todo lo anterior, es que hemos decidido hacer este capítulo para precisar cuál es el mecanismo real - de la mayor predisposición de trombosis en pacientes que ingieren anticonceptivos.

C A P I T U L O IV

M A T E R I A L Y M E T O D O S

El material humano que se estudió en el presente trabajo está constituído por pacientes tratadas con terapia anovulatoria por dos causas fundamentales: control anticonceptivo y desarreglos hormonales del ciclo. Se emplearon enfermos tomados al azar del Servicio de Hematología del Hospital Español de México, el Laboratorio de Hematología del Hospital de la Mujer y pacientes particulares.

En el estudio de estas pacientes se hicieron las siguientes pruebas:

1.- Para la coagulación global:

I Tromboelastografía
II Generación de Trombina

2.- Para estudiar las fases:

III Protrombina

3.- Para el sistema de protección:

V Antitrombina II
VI Antitrombina III
IV Fibrinolisinas

TROMBOELASTOGRAFO Y TROMBOELASTOGRAFIA

HISTORIA.- El tromboelastógrafo fué ideado en el año de 1947 por el profesor Hellmut Hartert, y dado a conocer en ese mismo año. En 1948, fueron presentadas en la conferencia internacional de Trombosis y Embolias, una numerosa gama de investigaciones referidas al diagnóstico de trombosis por este método.

En 1953 y 1955, Von Kaulla y Winer aplican el tromboelastógrafo como método de estudio de la fibrinolisis. M.E. Leroux, fué el primero que llevó a cabo importantes estudios é investigaciones sobre los fenómenos de sinéresis y retracción.

DESCRIPCION.- El tromboelastógrafo es un aparato eléctrico con un dispositivo que mueve un rollo de papel fotográfico a razón de 2 mm. por minuto. Tiene tres cubetas de acero al vanadio, no humectible, que se mantienen a temperatura constante por medio de un termostato. Estas cubetas poseen un movimiento rotatorio sobre un eje vertical con desplazamiento de 4° 45 minutos y el tiempo que toma este desplazamiento es de 9 segundos incluyendo un segundo de pausa en cada extremo.

En las cubetas se pone la muestra de sangre ó plasma que se va a estudiar, en la cavidad de estas, desciende un émbolo que queda separado de la pared y del fondo por una distancia de 1 mm.

El pistón está en relación con un tallo metálico - suspendido por un alambre de torción que tiene un espejo en el cuál se hace incidir un rayo luminoso proveniente de una fuente lumínica y que pasa después por un prisma polarizador que lo bifurca. Un rayo irá al papel fotográfico en movimiento y el otro se podrá leer en la escala visible graduada en mms.

Cuando ocurre la coagulación en las cubetas aisladas del aire a temperatura de 37° C constante. Las redecillas de fibrina unen cubeta y émbolo que está en movimiento alternativo de oscilación, este movimiento es transmitido al tallo que desvía el rayo luminoso que incide en el espejo - que trazará primero una linea horizontal y luego se bifurca en dos líneas. El tiempo en que se corre un tromboelastograma es de 60 a 90 minutos con trazo de 120 a 180 mm.

TECNICA.- Todo el material de vidrio deberá estar perfectamente siliconado, las cubetas son de acero al vanadio y no requieren de esta operación.

Para la extracción sanguínea, la ligadura deberá - situarse lo más lejos posible del sitio de punción. Se descartan los primeros ml., se desliga y sin retirar la aguja - de la vena se cambia por otra jeringa siliconada, en esta forma se eliminan las trazas de tromboplastina tisular que puedan contaminar la sangre y por consiguiente acelerar la coagulación.

Con la segunda jeringa se toman 4.5 ml. y se reciben en un tubo conteniendo 0.5 ml. de citrato de sodio al -- 3.8% como anticoagulante.

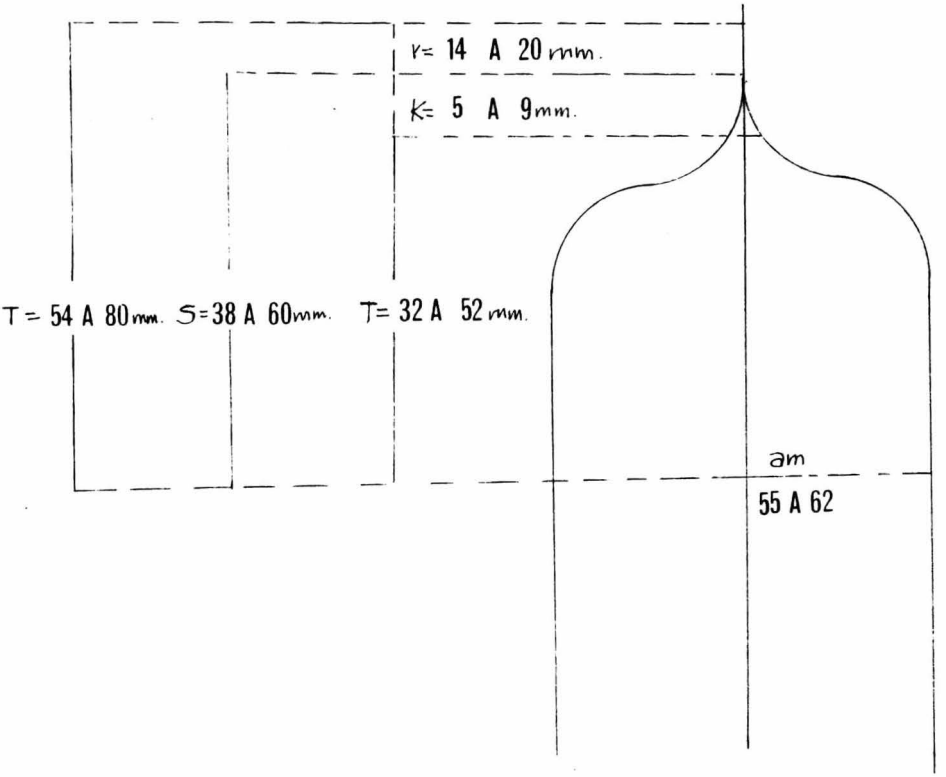
Se tapa y se agita por inversión suave.

La muestra se coloca en baño maría durante 5; una - vez que ha tomado la temperatura del baño (37° C) se procede a la recalcificación. Para esto se coloca 0.4 cc de cloruro de calcio 0.025 M en un tubo y se le agregan 0.6 cc de sangre total, se dispara el cronómetro, se mezcla suavemente y se toman con pipeta 0.36 ml. depositándolos en la cubeta del aparato, se bajo el émbolo y se sella con petrolato líquido. Toda esta operación deberá realizarse en 1 minuto desde que el cronómetro fué disparado. Para llevar a cabo la determinación - es necesario calentar el aparato durante media hora, tiempo en el que se alcanza la temperatura de 37°C.

La sangre en las cubetas permanece fluída, y por tanto la señal luminosa permanece inmóvil, a medida que la sangre se va coagulando, los movimientos de la cubeta son transmitidos al cilindro y estosserán registrados en el papel fotográfico, viéndose en las escalas el desalojamiento de la señal luminosa, lo que nos irá informando sobre la evaluación del proceso.

Para un estudio de la coagulación por éste método, es

conveniente realizarlo en una hora y media lo que corresponde a una longitud del registro de 180 mm del papel fotosensible, pudiéndose variar este tiempo desde unos cuantos minutos hasta varias horas. La línea que aparece sobre la escala milimétrica nos enterará de la evaluación del proceso de coagulación mientras que el sistema gráfico nos dará el registro del tromboelastograma. Por último se procede al revelado del papel y a la medición de las constantes.



TROMBOELASTOGRAMA NORMAL

Presenta el aspecto de un diapasón con una línea recta que se bifurca simétricamente. El tromboelastograma se divide en tres zonas:

1.- Zona precoagulación: Comprende el segmento rectilíneo.

2.- Zona coagulación: Sigue a la anterior y abarca hasta la separación máxima de las dos ramas.

3.- Zona de retracción que continúa a la anterior.

CONSTANTES TROMBOELASTOGRAFICAS

Constante "r": Se caracteriza por la ausencia de estructura fibrosa y corresponde al segmento rectilíneo, desde su comienzo hasta donde las dos ramas alcanzan 1 mm de separación y normalmente mide de 14 a 20 mm. aproximadamente.

"r" corresponde a la fase de formación de tromboplastina y a la fase inicial de la conversión de la protrombina en trombina; ó sea que esta constante "r" comprende todos los factores que intervienen en la primera y segunda fase de la coagulación y cualquiera alteración nos indicará anormalidades en estos factores:

1.- Factor Hageman (XII)

2.- P.T.A. (XI)

3.- P.T.C. (IX)

4.- Factor antihemofílico (VIII)

5.- Factor plaquetario (III)
6.- Calcio (IV)
7.- Protrombina (II)
8.- Proacelerina (V)
9.- Convertina (VII)
10.- Factor Stuart-Prower (X)

El acortamiento de "r" nos dará hipercoagulabilidad y el alargamiento hipocoagulabilidad.

"r" comprende todos los factores que intervienen en la primera y segunda fase de la coagulación y cualquiera alteración nos indicará anormalidades en estos factores:

1.- Factor Hageman (XII)
2.- P.T.A. (XI)
3.- P.T.C. (IX)
4.- Factor antihemofílico (VIII)
5.- Factor plaquetario (III)
6.- Calcio (IV)
7.- Protrombina (II)
8.- Proacelerina (V)
9.- Convertina (VII)
10.- Factor Stuart-Prower (X)

El acortamiento de "r + K" nos dará hipercoagulabilidad y el alargamiento hipercoagulabilidad.

Constante "k": Se inicia donde las dos ramas tienen un mm de separación, hasta donde alcanza 20 mm., siendo su valor normal entre 5 y 9 mm.

Representa el estado dinámico inicial del coágulo y para una realización correcta requiere la presencia de plaquetas intactas.

Para Hearter la constante "k" representa la velocidad con que se efectúa la coagulación una vez iniciada, marcando la fase visible de ésta.

El valor "k" es difícil de apreciar exactamente, por lo que es conveniente tomar en lugar de "k", la medida del ángulo que se forma entre la línea "r" y la línea recta que partiendo del punto donde termina "r", sea tangente a cualquiera de las ramas del trazo tromboelastográfico.

El aumento de "Am" significa aumento en la cantidad de plaquetas y de fibrinógeno.

Constante "a" ó "am". Es la amplitud máxima que hay entre las dos ramas y nos indica la elasticidad máxima del coágulo, por lo tanto nos dará una idea de la calidad física de éste, así como la alteración de los factores que intervienen en la formación de él, como son las plaquetas, fibrinógeno y el factor XIII. El valor de "a" ó "am" es de 55 a 62 mm.

A esta constante "am" se le ha buscado un múltiplo que es Emx y se obtiene por medio de la siguiente fórmula:

$$Emx = \frac{100\ a}{100-a}$$

r + k nos mide la tolerancia a la heparina in vitro. Estas constantes son las más comunes, aunque existen otras que aunque no se emplean con la misma frecuencia, sirven para un estudio más detallado de un tromboelastograma. Estas son:

Constante S

Constante de sinéresis, está en relación con la cantidad de fibrinógeno existente. Se mide desde donde termina r hasta donde la curva alcanza su amplitud máxima. Abarca la fase de coagulación del fibrinógeno.

$$S = T - r$$

Constante T

O constante total de la coagulación, se mide desde el comienzo de la curva hasta la amplitud máxima.

$$T = r + k + t$$

Constante t

O constante específica de coagulación. Se mide desde la constante k hasta la constante am.

$$t = s - k$$

INDICE DE POTENCIAL TROMBODINAMICO (I P T)

El índice de potencial trombodinámico lo define Von Kaulla para expresar la dinámica de la coagulación, igual al radio Emx/k de los dos valores variados empiricamente en sentido contrario a todas las modificaciones de sinéresis. Este índice es excepcionalmente reproducible en la misma sangre, varía entre 6 y 10 en sujetos normales, en una hipercoagulabilidad estructural cerca de 15 y un valor de 5 en hipercoagulabilidad dinámica.

Raby (1970) ha demostrado experimentalmente que la dinámica de la coagulación y el IPT reflejan estar influenciados por las deficiencias cualitativas y cuantitativas de las plaquetas, fibrinógeno y factor XIII, los cuáles producen una reducción del IPT (y lo contrario con un incremento en sus niveles); y por el hematocrito globular, el cuál favorece la hipercoagulabilidad.

El IPT está dado por la relación:

$$\frac{\text{Amplitud máxima (am)}}{k}$$

TABLA DE CONSTANTES TROMBOELASTOGRAFICAS NORMALES

r = 10 - 15 mm.

k = 4 - 6 mm.

r + k = 15 - 22 mm.

am = 50 - 65 mm.

IPT = 6 - 10

a_1 - a_2 = 25 - 35 mm.

Emx = 100a/100-a = 85.7 - 167

t = 32 - 52 mm.

T = 54-80 mm.

S = 38 - 60 mm.

a/S = 0.91 - 1.52

ic = Tg. x 160 = 78-128

IC = am/ r + k = 2 - 3

II.- GENERACION DE TROMBINA

1.- La sangre se extrae por la técnica de doble - jeringa ; con la primera se punciona la vena extrayendo unos - centímetros de sangre, se desliga y se retira ésta conservando la aguja en la vena, introduciendo la segunda jeringa siliconada (cargada previamente con 2 cc. de citrato de sodio al - 3.8%). Llenar con sangre hasta 10 cc. y retirar aguja y jeringa, mezclando suavemente por inversión. Hecho esto, se - pasa a un tubo de centrífuga siliconado y se centrifuga 5 min. a 3,000 rpm exactamente.

2.- Poner a 37°C en B.M., un tubo que contenga $CaCl_2$ 0.5 M. así como 7 tubos de hemólisis con 0.1 ml. de fibrinógeno cada uno.

En un tubo de 13 x 100 poner 1 ml. del plasma sobrenadante y llevarlo a 37°C exactamente por 1 minuto; agregar - con una pipeta 0.2 ml. de $CaCl_2$ y disparar el cronómetro.

3.- A los cuatro minutos tomar (con una pipeta de 0.2 ml.) 0.1 ml. de la mezcla y soplarlo sobre el primer tubo que contiene fibrinógeno, disparando al mismo tiempo otro - cronómetro con el cuál se toma el tiempo de coagulación del - fibrinógeno, se saca el tubo del B.M. inclinándolo suavemente cada 5 segundos.

4.- Se repite la operación a los 8, 12, 16, 20 24 y 28 minutos.

5.- Se traza una curva en papel milimétrico anotando en el eje de las ordenadas el tiempo de coagulación del fibrinógeno (en segundos) y en las abscisas el tiempo de incubación en minutos.

VALORES NORMALES:

En casos normales, el tiempo mínimo de coagulación del fibrinógeno (máximo de formación de trombina) se obtiene entre los 16 y 20 minutos.

La desviación de la curva hacia la derecha y hacia arriba significan hipercoagulabilidad, la desviación hacia la izquierda con el pico en el tubo de los 8 minutos significa hipercoagulabilidad por generación rápida de trombina. El pico hacia abajo de los 20 seg. indica hipercoagulabilidad por generación de una mayor cantidad de trombina.

III.- ACTIVIDAD PROTROMBINICA

Esta prueba mide la cantidad de complejo protrombínico existente en el plasma cuando se hace reaccionar dicho complejo con una cantidad conocida de tromboplastina y cloruro de calcio.

MATERIAL

a).- Jeringas de 5 ml.

b).- Tubos de centrífuga de 2.5 ml.

c).- Agujas hipodérmicas del No. 20

d).- Centrífuga

e).- Pipetas Pasteur

f).- Pipetas de 0.2 ml.

g).- Baño maría

h).- Cronómetro

REACTIVOS

a).- Patrón de plasma normal

b).- Cloruro de calcio 0.02 M.

c).- Oxalato de sodio

d).- Tromboplastina.

METODO:

Por punción venosa se toman 2.5 ml. de sangre, se vierten en un tubo de centrífuga que contiene 0.25 ml. de oxalato de sodio, se invierte para evitar la coagulación. Se centrifuga durante 5 minutos a 2,500 rpm y separar el plasma.

En un tubo de ensaye pipetear 0.1 ml. de plasma oxalatado, añadir 0.1 ml. de suspensión de tromboplastina e incubar a 37°C durante 1 min. Agregar 0.1 ml. de cloruro de calcio previamente calentado (el tubo que lo contiene se pone en el baño -

desde el inicio de la prueba). En el momento preciso de añadir el cloruro de calcio se marca el tiempo con el cronómetro. Se deja en el baño maría hasta que hayan transcurrido los primeros 10 segundos, se saca y se inclina (con sumo cuidado) repetidas veces; el punto final nos lo determina la aparición del coágulo de fibrina. Con el standard se siguen los mismos pasos, sustituyendo el plasma problema por el plasma normal.

El tiempo resultante de protrombina puede convertirse en porciento de protrombina activa por medio de una tabla en la que se relacionan el tiempo en segundos y el porciento de protrombina activa a que corresponde. Esta prueba mide los siguientes factores:

Protrombina (II)

Acelerina (V)

Convertina (VII)

Stuart Prower (X)

NORMALES:

100% de actividad protrombínica corresponde a 13 seg.

IV.- FIBRINOLISINAS

En esta prueba se mide el grado de actividad de la plasmina sobre la fibrina, disolviendo coágulos y dando productos de degradación.

MATERIAL:

a).- Jeringas siliconadas de 10 ml.

b).- Tubos de centrífuga siliconados de 15 ml.

c).- Pipetas de 1 ml.

d).- Pipetas de 0.2 ml.

e).- Tubos de 10 x 75 mm.

f).- Matraces Erlenmeyer de 50 cc.

g).- Agitador magnético

h).- Centrífuga

i).- Papel parafilm

j).- Baño maría

REACTIVOS

a).- Trombina tópica

b).- Buffer salino (barbital sódico y acetato de PH 7.42)

c).- Gas carbónico (CO_2)

d).- Citrato de sodio 3.8%

e).- Agua destilada

METODO (K.V. KAULLA).

Se extrae la sangre por punción según el método de - las dos jeringas; en la primera los ml. obtenidos se guardan para otra de las pruebas. De la segunda jeringa que contiene 2 ml de citrato de sodio al 3.8% se llena con sangre hasta 10 ml. Se agita la sangre dentro de la jeringa y se vierte en un tubo de -

centrífuga, se tapa con papel parafilm y se centrifuga para - separar el plasma a 3,000 r.p.m. durante 5:

Se dispone un matraz Erlenmeyer con 15 ml. de agua destilada y se añade 1 ml. de plasma citratado, se coloca en el agitador magnético y se hace pasar en la superficie una - corriente de CO_2 durante 4 minutos para precipitar las globulinas.

Se vierte el líquido obtenido en un tubo de centrífuga de 15 ml., se centrifuga por 2 minutos a 2,500 r.p.m., - se tira el líquido sobrenadante y se secan las paredes del tubo teniendo cuidado de no tocar el precipitado; se añade a este 1 ml. de buffer salino agitándolo hasta perfecta disolución.

De la solución resultante se colocan en un tubo de 10 x 75 mm. 0.3 ml. a los cuáles se les añade 0.01 ml. de trombina tópica, tapar con papel parafilm, agitar y dejar en baño maría a 37°C, en este momento se toma el tiempo. La prueba - se da por terminada en el momento en que se presenta la lisis del coágulo.

NORMALES

Lisis entre 2 y 4 horas.

V.- ANTITROMBINA II

El tiempo de trombina del plasma mide la rapidez en la cuál el fibrinógeno contenido en él, se convierte en fibrina mediante una cantidad estandarizada de trombina.

MATERIAL

a).- Jeringas de 10 ml. siliconadas

b).- Tubos de centrífuga siliconados de 15 ml.

c).- Baño maría

d).- Tubos de vidrio de 10 x 75 mm.

e).- Pipetas graduadas de 1 ml.

f).- Pipetas serológicas graduadas de 0.1 ml.

g).- Micropipetas

h).- Cronómetro

i).- Papel parafilm

j).- Tubos de polietileno de 12 ml.

REACTIVOS

a).- Citrato de sodio al 3.8%

b).- Buffer salino, PH 7.4.

c).- Trombina (Parke Davis) disuelta en 5 ml. de una mezcla al 50% de glicerina en agua y conservada a -15 a -20°C.

METODO

Colocar 0.2 ml. de plasma citratado (el mismo que se emplea en las pruebas de generación de trombina y las fibrinoli

sinas) en una serie de 6 tubos. En un tubo de polietileno - colocar 0.8 ml. de buffer salino (frío) y agregar 0.05 ml. de trombina, mezclar inmediatamente para preservar la actividad de la solución trombínica. Con una pipeta de 0.1 ml. se pasa 0.1 ml. al primer tubo que contiene plasma citratado, se dispara el cronómetro y se determina la aparición de la primera señal de un coágulo, esto es practicamente instantaneo. Repetir la prueba con el segundo tubo (duplicado). Al tercer tubo se le añade 0.05 ml. de la mezcla de trombina en buffer, disparar el cronómetro y medir el tiempo de coagulación; homologar la prueba con el cuarto tubo a la misma dilución. Por último, al quinto tubo se le agregan 0.025 ml. de la solución de trombina y hacer lo mismo con el tubo sexto, medir el tiempo de coagulación con el cronómetro.

NORMALES

Dilución de Trombina	A	B	C
Tubo	1 y (2)	3 y (4)	5 y (6)
Plasma	0.2 ml.	0.2 ml.	0.2 ml.
Sol. de Trombina-Buffer	0.1 ml.	0.05 ml.	0.025 ml.
Unidades Trombina/ml. plasma	5.85	2.92	1.46
Tiempo normal - Trombina (seg)	7.9	9.12	14.16

VI.- ANTITROMBINA III

Esta determinación se base, en el tiempo que toma la formación de un coágulo de fibrinógeno al añadirle el suero que

contiene cierta cantidad de trombina residual.

MATERIAL:

a).- Jeringas siliconadas de 5 ml.

b).- Tubos de 13 x 100 mm.

c).- Papel parafilm

d).- Tubos de 10 x 75 mm.

e).- Centrífuga

f).- Pipetas Pasteur

g).- Pipetas de o.1 ml.

h).- Pipetas de 0.2 ml.

i).- Dos cronómetros.

REACTIVOS

a).- Trombina tópica (Parke Davis) conteniendo 1000 U. que son reconstituídas con 5 ml. de glicerol al 50%.

b).- Amortiguador salino. Se mezcla una parte de buffer de barbital-acetato de sodio PH 7.4 y 4 partes de solución salina y se conservan 6 partes a la temperatura de 40°C.

c).- Fibrinógeno bovino al 1% . Fibrinógeno bovino liofilizado que es reconstituído sin agitarse con una solución buffer PH 7.42 a la temperatura ambiente hasta obtener la solución al 1%; se agrega 1 mg. de $BaSO_4$ por ml. y se agita durante 5´ y se mantiene congelado, al momento de usarse se deshiela a 37°C.

METODO

Con jeringa siliconada, se extraen 5 ml. de sangre que se vierten en un tubo de 13 x 100 mm., se tapan con papel parafilm y se dejan a temperatura ambiente 3 horas hasta que la sangre se ha coagulado completamente; se desprende el coágulo de la pared (con un aplicador de madera) y se centrifuga a 1,500 r.p.m. durante 5:

Se transfieren 0.6 ml. del sobrenadante a un tubo de 13 x 100 mm. y se ponen a 37°C. Inmediatamente se soplan 0.15 ml. de solución de trombina mezclandose en un tubo de Lusteroid con 0.15 ml. de buffer salino y se mantiene a temperatura ambiente. De esta mezcla, se soplan en el suero 0.15 ml. sumergiendo la pipeta y marcando simultáneamente el reloj.

Previamente, se preparan dos tubos de 10 x 75 mm. = conteniendo 0.1 ml. de fibrinógeno y se ponen en el baño. Exactamente 3' después de que se le añadió la solución de trombina al suero, se toman 0.2 ml. de la mezcla, limpiando la pipeta y se sopla en la solución de fibrinógeno marcando un segundo cronómetro; se mide el tiempo de coagulación del fibrinógeno.

Se repite la misma operación a los 6 minutos, el tubo se mueve lenta y regularmente de modo que la mezcla de suero y fibrinógeno sea homogénea.

El punto final de la coagulación completa del contenido del tubo, en la mayoría de los casos dicho contenido se adhiere a las paredes del tubo y no se mueve más. El coágulo tiene una apariencia de gelatina transparente.

El tubo tomado a los 6 minutos dá una separación más clara entre lo normal y lo patológico.

VALORES NORMALES

Los límites normales oscilan entre 23 y 59 segundos.

C A P I T U L O V

R E S U M E N R E S U L T A D O S Y C O N C L U S I O N E S

R E S U M E N: Se hace un estudio de la hemostasia en sus diversas fases, es decir, los mecanismos vasculares con sus fenómenos mecánicos, bioquímicos y fisicoquímicos. La fase plaquetaria - como un estudio de las plaquetas en sus funciones de absorción y adsorción, su adhesividad y su aglutinabilidad, las fases en las que actúan en el proceso de la coagulación, su transformación viscosa, mencionándose los diversos factores plaquetarios.

Dentro de la fase plasmática se estudia la coagulación, con los diversos factores que en ella intervienen analizándose un esquema que explica su mecanismo.

Se estudian los anticoagulantes fisiológicos que actúan sobre distintos factores y las antitrombinas, viéndose a continuación la fase de retracción del coágulo y por último, dentro de este tema, la fase de conservación del coágulo ó sea la fibrinolisis.

A continuación se estudia la hipercoagulabilidad y sus distintos tipos así como los factores que la producen.

En seguida se estudian los medicamentos con acción anticonceptiva especialmente los anovulatorios refiriéndose a su historia, farmacología, composición química y diversas propiedades, así como su acción sobre el endometrio, el ciclo menstrual y sobre otras glándulas de la economía. Se resumen los efectos sobre la coagulación que les han sido atribuidos por distintos autores.

En el capítulo de material y métodos se estudia la tromboelastografía, la generación de trombina como pruebas globales y otras diversas como la actividad protrombínica, las fibrinolisinas y las antitrombinas II y III.

R E S U L T A D O S: De las 25 pruebas de generación de trombina practicadas encontramos hipercoagulabilidad en 9. En ninguna de ellas se observó la curva típica de aceleración en la generación (pico en el tubo 8´) sino que todas estas curvas traducen hipercoagulabilidad por un exceso de trombina producida.

En el tromboelastograma encontramos acortamiento de r en 5 casos, con acortamiento de K en 2 casos y acortamiento de r + k en 1 caso.

En lo que respecta al tiempo de protrombina se encontraron cifras mayores del 100% (menos de 12 segundos) en 5 casos.

La antitrombina II no se vió alterada. La antitrombi

na III se encontró acortada en 13 casos.

Del análisis de los resultados se desprende el hecho de que 10 pacientes presentan hipercoagulabilidad en una sola prueba, 6 con dos pruebas, 3 con tres pruebas y 1 con cuatro pruebas. - Pero hay que notar que siempre que hay hipercoagulabilidad en alguna de las pruebas; existe permanentemente un aumento de la antitrombina III, en ocasiones es la única prueba alterada y que por lo tanto es - la prueba que parece ser más sensible para poner de manifiesto las - hipercoagulabilidades de las pacientes sujetas a la administración de estrógenos.

Respecto a las fibrinolisinas en lugar de encontrar - una franca prolongación del tiempo de lisis, encontramos en tres casos un acortamiento de la misma que creemos deba interpretarse como una reacción a la hipercoagulabilidad, como incremento del mecanismo protector en contra de trombosis.

Estos resultados están fundamentalmente de acuerdo con las ideas de Von Kaulla y Peterson (1970), quienes en sus estudios correspondientes llegan a la misma conclusión.

EN CONCLUSION:

1.- No todas las pacientes con medicación anovulatoria presentan hipercoagulabilidad.

2.- Los casos tratados exclusivamente con progestágenos no presentaron hipercoagulabilidad.

3.- La hipercoagulabilidad es apreciada ocasionalmente por las pruebas globales de coagulación (Generación de Trombina, tromboelastografía) - y por la prueba de la actividad protrombínica pero siempre que existe trae una disminución - en la actividad de la antitrombina III.

En caso de la hipercoagulabilidad por anovulatorios la mejor prueba para medirla es, por tanto, la investigación de la - antitrombina III.

Aclaramos, sin embargo, que la hipercoagulabilidad no - indica que necesariamente se presente tromboembolismo, pues para - que este se produzca parecen ser necesarios otros factores desencadenantes como investigaciones quirúrgicas, reposo prolongado en cama, etc. etc.

COAGULACION GLOBAL

		GENERACION DE TROMBINA							TROMBOELASTOGRAMA (mm)				PROTROMBINA	ANTITROMBINA III			ANTITROMBINA III	FIBRINOLISINAS
		4'	8'	12'	16'	20'	24'	28'	r	k	r+k	am	IPT	(seg)		(seg)		(seg)	(min)
1.-	MLG.L.	85"	30"	25"	50"	130"	130"	130"	11	6	17	54	9	14"	9"	12"	17"	17"	180'
2.-	A. M.	130	27	20	45	130	130	130	9	5	14	53	10.6	13	12	15	18	35	80
3.-	Y.G.A.	120	35	30	30	35	60	130	9	4	13	60	15.0	13	11	15	19	19	180
4.-	IT. M.	130	30	25	25	40	130	130	8	2.5	10.5	65	26.0	12	8	10	12	22	220
5.-	C. M.	110	25	20	20	85	130	130	9.5	4	13.5	62	15.5	13	6	8	10	23	280
6.-	L.IT.O.	130	30	20	20	35	130	130	10	4	14	60	15.0	13	9	12	15	15	150
7.-	A.A.R.	110	20	15	30	95	130	130	7	3	10	65	21.66	13	12	15	18	18	120
8.-	P.N.A.	130	130	60	55	60	130	130	8	5	13	52	10.40	12	9	11	18	35	300
9.-	M.M.R.	130	35	30	30	60	130	130	10	6.5	16.5	56	8.61	13	9	12	15	17	90
10.-	G.L.S.	90	35	25	20	25	40	130	10	5	15	58	11.60	13	11	15	23	15	100
11.-	S.L.	105	25	20	20	35	50	130	10	5	15	57	11.40	14	9	11	16	24	110
12.-	I.R.R.	130	25	20	25	65	130	130	12	4	16	68	17.00	13	20	25	30	50	180
13.-	E.P.R.	130	45	20	20	35	60	130	11	4	16	57	11.40	13	10	13	15	35	120
14.-	C.S.C.	95	20	20	45	130	130	130	10	4	14	61	15.25	13	9	11	18	25	95
15.-	B.M.	120	35	25	25	40	65	130	11	5	16	57	11.40	13	9	11	17	26	250
16.-	D.H.Y.	110	30	20	25	40	120	120	10	4	14	59	14.75	12	9	11	16	19	150
17.-	I.L.H.	130	25	15	15	90	130	130	7	4	11	54	13.50	13	12	14	20	18	180
18.-	L.L.C.	100	25	20	20	35	130	130	8	3.5	11.5	61	17.42	11	13	17	25	14	100
19.-	R.P.P.	50	20	20	25	45	130	130	8	3	11	60	20.00	13	9	11	16	20	180
20.-	G. E.	120	30	20	35	45	90	120	8	3	11	62	20.66	13	9	11	16	18	120
21.-	MC. A.K.	130	25	20	20	45	95	130	8	5	13	58	11.60	13	9	11	17	18	150
22.-	M.R.R.	130	35	20	20	25	40	95	10	6	16	57	9.5	12	9	11	17	23	150
23.-	L.O.S.	115	25	25	45	120	120	120	10	3	3	71	23.66	13	9	11	17	15	150
24.-	C.M.L.	140	20	15	25	45	80	120	8	3	11	59	19.66	14	9	11	15	18	120
25.-	MC.P.B.	120	30	20	20	45	120	120	8	4	12	55	13.75	13	9	11	16	21	120
	$\bar{N}$	115.6	32.48	22.8	28.4	61.4	105.2	126.6						12.88	10	12.6	17.4	22.4	155
	σ	3.91	4.29	1.62	2.25	7.04	6.84	1.58						0.137	0.52	1.308	0.808	1.708	11.85
	ϵ	0.78	0.84	0.32	0.45	1.4	1.20	0.316						0.027	0.104	0.261	0.166	0.341	2.37
	L.C.	123.42	41.06	26.04	32.9	55.48	117.28	129.76						13.15	11.04	15.21	19.01	25.81	178.7
		107.78	23.9	19.64	23.9	47.32	93.12	123.48						12.61	9.96	9.99	15.79	18.99	131.3

TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS

HIPERCOAGULABILIDAD MANIFESTADA: Con 4 pruebas; 1 caso; con 2 pruebas: 7 casos
Con 3 pruebas: 8 casos; con 1 prueba: 7 casos

GENERACION DE TROMBINA
CURVA PROMEDIO
TIEMPO DE COAGULACION (SEG.)
150
100
50
20
10
4
8
12
16
20
24
28
TIEMPO DE INCUBACION (MINS.)

B I B L I O G R A F I A

1.- ALLEN, W.M.: Physiology of the corpus Luteum. Interrelationships of oestrin and the corpus luteum as determined by their effects in the adult rabbit. Am. J. Physiol., 100: 650, 1932.

2.- AMUNDSON, B.A., and PILGERAM, L.O.: Thromb. Death. Haemorrh. X: 400, 1964.

3.- BELLER, F.K., and GLA, P.: The activation of - plasminogen by urokinase (in comparison with previus observations made with streptokinase). Thromb. Death. Haem., 5: 531, 1961.

4.- BELLER, F.K.: Blood coagulation and fibrinolytic enzyme studies during ciclic and continuos application of progestational agents. Am. J. Obst. & Gynec. 97 (4) 448-449 19 - Feb. 1967.

5.- BOLTON, C.H., HAMTON, J.R. and MITCHELL, J.R.A.: Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma-phospholipids. The Lancet, 1336-1341. 22 Jun. 1968.

6.- BRAKMAN, P., SOBRERO, A.J., and ASTRUP, T.: -- Effects of different systemic contreceptives on blood fibrinolysis. Amer J. Obstet. & Gynec. 106: 187-92. Jan. 15, 1970.

7.- BRAKMAN, P. et all.: Blood coagulation, fibrinolysis, and contraceptive hormones. J. Amer. Med. Ass. 199 - (2): 105-10, 9 Jun. 1967.

8.- BRAKMAN, P., and ASTRUP, T.: Lancet 2: 10, 1964

9.- BREHEN, H.: Internat. J. Fertil. 9: 145, 1964.

10.- BREHEN, H.: Internat. J. Fertil. 9: 45, 1964.

11.- Conference: Thromboembolic Phenomena in women. Proceedings, G.D. Searle and Company. Sept. 10, 1962.

12.- CHOBANIAN, A.V.: Effects of sex hormones on - the metabolism of the arterial intima. Proc. STH annual meeting. Amer. Soc. Clin. Invest. Inc., Atlantic City J. Clin. Invest. 46 (6): 1045, May 1, 1967.

13.- DRILL, V.A.: Oral contraceptives. Mc Graw-Hill Book Company N.Y. 1966.

14.- DURAZO, F., DE LA PEÑA, F., GODOROWSKY J. y RICE WRI, E.: Función hepática y esteroides anovulatorios. Gaceta - Médica de México, 101 (3). Marzo de 1971.

15.- EDGREN, R.A.: The uterine growth-stimulating -

activities of 17 ethynyl-17 hidroxy- 5 (10) estren-3-one - (norethynodrel) and 17 ethynyl-19-nortestoterone. Endocrinology, 62: 639, 1958.

16.- EGEBERG, O., and OWREN, P.A.: Brit. M.J. - 1:220, 1963.

17.- EGEBERG, O., and OWREN, P.A.: Brit. M.J. - 1:12, 1963.

18.- ELTON, R.L., KLINSTRA, P.D., COLTON, F.B. and DRILLI, V.A.: Comparison of the deciduogenic property of some 17 - ethinil 19-norsteroids in inmature rabbits, in press.

19.- ELTON, R.L., NUTTING, E.F. and SAUNDERS, F.J.: Effects of reduction of the 3-Ketone of 17 ethynyl-19-nortestosterone on its endocrine propierties. Acta Endocrinol. 41: 381, 1962.

20.- HUNTSBERGER, D.V. and LEAVERTON, P.E.: Statistical Inference in the Biomedical Sciences. Allyn and Bacon Inc. Boston 1970.

21.- INMAN, W.H.W., VESSEY, WESTERHOLM, B., and - ENGELEND, A.: La enfermedad tromboembólica y el contenido esteroide de los anticonceptivos orales. Brit. Am. J. 2, 203-209, 1970.

22.- INMAN, W.H., VEESEY, N.T.: Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. Brit. Med. 2, 193-199, - 1968.

23.- MAMMEN, E.F., AOKI, N., OLIVEIRA, A.C., BARNHART, M.I., and SEEGERS, W.H.: Internat. J. Fertil. 8: 653, 1963.

24.- MARGULIS, R.R., Progestational agents and blood coagulation. Amer. J. of Obstet. and Gynec. 93 (2): 162-165 15 - Sept. 1965.

25.- MC. GENTY, D.A., and DJERASSI, C.: Some chemical and biological properties of 19-nor-17 -ethynyl testosterone. Am. N.Y. Acad. Sci. 71: 500, 1958.

26.- NILSSON, INGA MARIE and KULLANDER, STIG.: Coagulation and fibrinolitic studies during pregnancy. Acta Obst. et - Gynec. Scandinav. 46, 273 1967.

27.- Padecimiento tromboembólico y anticonceptivos - orales. Jama. Vol. 206 (12) 2742 16 Dic. 1968 (sección de cartas al editor).

28.- PEPPER, H. and LINDSAY, S.: Internat. J. Fertil. 8: 467, 1963.

29.- PHILLIPS, L.L. et all.: Influence of ovarian function on the fibrinolytic enzyme system. II. Influence of exogenous steroids. Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (6) -- 1216-20, 1961.

30.- PILGERAM, L.O., AMUNDSON, B.M. and LOFGREN, P.E.: Thromb. Diath. Haemorrh. XI: 94. 1964.

31.- PITTS, N.E.: Thromboembolism and contraceptive therapy. Int. J. Fertil. 11 (I): 21-23, 1966.

32.- POWELL, L.C., WEST, M.M. and BOND, T.P.: - Am. J. Obst. & Gynec. 93: 167, 1965.

33.- PSCHYREMBEL, F.W.: Ginecología práctica. - Ed. Alhambra, S.A. Madrid 1969.

34.- QUICK, H.J.: Hemorrhagic diseases and Thrombosis. Ed. Lea and Febifer. Phill. 1966.

35.- RABIOWITZ, J.L., MYERSON, R.M.: Topic in medicinal chemystry. Interscience publisher N.Y. 1967.

36.- Risk of thromboembolic disease in women takin oral contraceptives. A preliminary comunication to the Medical Research Council by a Subcommittee. Brit. Med. J. 2, 355-359, 6 May. 1967.

37.- RUTHERFORD, R.N., HOUGIE, C.L., BANKS, A. L., and COBURN, W.A.: The effect of sex steroids on blood - coagulation factors. Paper presented at the twelfth annual clinical meeting, The American College of Obstetricians and - Gynecologits, May 1964 Bal. Harbour Florida.

38.- RUTHERFORD, R.D., HOUGIE, C., BANKS, A.L., and COBURN, W.A.: Obst. and Gynec. 24:886 1964.

39.- SAUNDERS, F.J.: Effects of several steroids on mating behavior ovulation and pregnancy in female rats. Endocrinology, 63: 566, 1958.

40.- SOBRERO, A.J., FENICHEL, R.L., and SINGHER, H.O.: J.A.M.A. 185: 136, 1963.

41.- Toccantins, L.M., Platelets and structure - and physical propierties of blood clots. Am. J. Physiol. 114, 709-15, 1963.

42.- VELEZ, A.C.O.: Pruebas de laboratorio para el estudio de la coagulación y la hemostasia. México-Médico 3 (15) 235, 15 Jul. 1968.

43.- VILLADILOD, L.S. et all., The effect of conjugated estrogens and estriol succinate on fibrinolysis; a cli

nical correlation in patients with uterine bleeding. Acta - Med. Phillipina 2 (2) 82-7 Oct.-Dec. 1965.

44.- VON KAULLA, K.N.: Quantitative methods for recording blood coagulation. Technical & Practical Aspects. - Progress in Hemathology III, 118-243, 1962.

45.- VON KAULLA, K.N. and VON KAULLA, E.: Esponta neus fluctuations of the coagulability of human blood in-vivo. - Thromb. Death. Haem. 5, 605, 1951.

46.- VON KAULLA, E., DROEGENMULLER, W., AOKI, N., and VON KAULLA, K.N. Antithrombin III depression and thrombin - generation acceleration in women taking oral contraceptives. J. of Obst. & Gynec. 109 (6) 868-73 March, 1971.

47.- VON KAULLA, K.N.: Correlación de la hipercoa gulabilidad demostrada en el laboratorio con la coagulación intravascular. Presentado en el VII Congreso Mexicano de Hematolo gía y transfusión de sangre; Hospital Juárez México. Noviembre 19, 1966.