

*Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.*

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 575

**PROGRESOS EN LOS METODOS  
DE REGULACION  
DE LA FECUNDIDAD**

**Informe de un Grupo Científico  
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1975

ISBN 92 4 320575 7

© Organización Mundial de la Salud 1975

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que se presentan los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países, territorios, ciudades o áreas citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

# INDICE

	Página
1. Introducción . . . . .	5
2. Asociaciones de esteroides contraceptivos orales con menos de 50 µg de etinil-estrógeno . . . . .	6
2.1 Fundamentos para su empleo . . . . .	6
2.2 Actividad . . . . .	7
2.3 Eficacia de los ensayos clínicos . . . . .	8
2.4 Evaluación de la eficacia de los anticonceptivos . . . . .	8
2.5 Efectos secundarios . . . . .	11
3. Efecto de las asociaciones de contraceptivos orales de estrógenos y progestógenos sobre el metabolismo de las vitaminas . . . . .	12
3.1 Vitamina A . . . . .	13
3.2 Vitamina B2 (riboflavina) . . . . .	14
3.3 Vitamina B6 (piridoxina) . . . . .	15
3.4 Vitamina C . . . . .	17
3.5 Acido fólico . . . . .	17
3.6 Vitamina B12 . . . . .	18
4. Estrogenos postcoitales . . . . .	18
4.1 Eficacia . . . . .	19
4.2 Posología . . . . .	19
4.3 Efectos secundarios . . . . .	20
4.4 Inocuidad . . . . .	21
4.5 Administración parenteral . . . . .	21
5. Contraceptivos orales de progestógenos en dosis bajas . . . . .	22
5.1 Fundamentos para su empleo . . . . .	22
5.2 Eficacia . . . . .	22
5.3 Mecanismo de acción . . . . .	23
5.4 Efectos clínicos secundarios . . . . .	23
5.5 Efectos metabólicos . . . . .	24
5.6 Incidencia del embarazo tubárico durante el empleo . . . . .	25
6. Reparación de la fecundidad después de interrumpir el empleo de esteroides contraceptivos . . . . .	25
6.1 Contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos . . . . .	25
6.2 Contraceptivos orales de progestógenos solos . . . . .	30
6.3 Contraceptivos inyectables . . . . .	30
7. Las prostaglandinas en la regulación de la fecundidad . . . . .	32
7.1 Su empleo como contraceptivo . . . . .	32
7.2 Su empleo para interrumpir la gestación . . . . .	33
7.3 Comparación entre el suero salino hipertónico y la prostaglandina en cuanto a sus efectos para la interrupción del embarazo . . . . .	37
8. Recomendaciones . . . . .	39
Anexo 1. Informes de Grupos Científicos de la OMS sobre distintos aspectos de la regulación de la fecundidad publicados en la Serie de Informes Técnicos de la OMS. . . . .	43
Anexo 2. Bibliografía selecta . . . . .	44

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE PROGRESOS  
EN LOS METODOS DE REGULACION DE LA FECUNDIDAD**

*Ginebra, 9-13 de diciembre de 1974*

*Miembros :*

- Dr. E. Diczfalusy, Director del Servicio de Investigaciones sobre Endocrinología de la Reproducción, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Presidente*)
- Dr. J. Giner, Centro de Investigaciones sobre Fecundidad y Esterilidad, Servicio de Seguridad Social, Departamento de Enseñanza e investigaciones, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México D.F., México (*Vicepresidente*)
- Dr. J. W. Goldzieher, Director, Ciencias Clínicas y Biología de la Reproducción, Instituto de Investigaciones Demográficas, Southwest Foundation for Research and Education, San Antonio, TX, Estados Unidos de América
- Dr. A. A. Haspels, Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Académico, Universidad de Utrecht, Países Bajos
- Dr. T. Y. Pshenichnikova, Jefe de Investigaciones Superiores, Instituto Nacional de Investigaciones Científicas sobre Obstetricia y Ginecología, Moscú, URSS
- Dr. S. Tejuja, Director General Adjunto, Consejo Indio de Investigaciones Médicas, Nueva Delhi, India
- Dr. V. Wynn, Profesor, Laboratorio Alexander Simpson para Investigaciones sobre el Metabolismo, Hospital Clínico St Mary's, Universidad de Londres, Inglaterra

*Representantes de otras organizaciones :*

*Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia :*

Profesor R. Vokaer, Director General Adjunto ; Jefe, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Brugmann, Bruselas, Bélgica

*Federación Internacional de Planificación de la Familia :*

Dr. J. F. Porter, Secretario de Investigaciones Biomédicas, Londres, Inglaterra

*Secretaría :*

- Dr. R. M. Bernard, Servicio de Reproducción Humana, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. M. Bygdeman, Profesor Adjunto, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Asesor temporero*)
- Dr. M. P. Vessey, Profesor de Medicina Social y de la Comunidad, Universidad de Oxford, Inglaterra (*Asesor temporero*)

# PROGRESOS EN LOS METODOS DE REGULACION DE LA FECUNDIDAD

## Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Progresos en los Métodos de Regulación de la Fecundidad se reunió en Ginebra del 9 al 13 de diciembre de 1974. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. W. H. Chang, Subdirector General.

### 1. INTRODUCCION

Los métodos de regulación de la fecundidad han constituido durante los últimos 15-20 años uno de los principales campos de investigación: se han creado muchos nuevos medicamentos, dispositivos y técnicas, y prosiguen las investigaciones con el fin de mejorarlos y de obtener otros más; decenas de millones de personas utilizan métodos de regulación de la fecundidad; son muchas sus repercusiones en la salud, tanto inmediatas como a largo plazo; y existe en todo el mundo una gran preocupación e interés por dichos métodos, lo mismo en los países más desarrollados que en los menos avanzados.

La Organización Mundial de la Salud, a petición de sus Estados Miembros, ha convocado, por consiguiente, gran número de reuniones de expertos durante los últimos 10 años, con el fin de determinar la situación en lo que a los conocimientos relacionados con los métodos de regulación de la fecundidad se refiere, y también para formular recomendaciones relativas a la investigación en ese terreno. Varias de las reuniones se han consagrado al estudio a fondo de uno solo de los procedimientos, por ejemplo la píldora hormonal, o los dispositivos intrauterinos (DIU). Otras, han centrado su atención en determinados aspectos de un método, por ejemplo, los efectos de los esteroides anticonceptivos en el metabolismo intermediario.

La presente reunión se dedicó al estudio de problemas específicos que no habían sido ampliamente estudiados hasta ahora, como son las asociaciones de contraceptivos orales con un bajo contenido de estrógenos y los efectos de los anticonceptivos hormonales en el metabolismo de las vitaminas; o en los que se han logrado importantes progresos en los dos años transcurridos desde la última reunión celebrada sobre esta materia, como por ejemplo, los contraceptivos con un bajo contenido de progestógenos, los

estrógenos y prostaglandinas empleados después del coito para regular la fecundidad y la reaparición de la fecundidad después de haber dejado de utilizar los anticonceptivos hormonales.

En el Anexo 1 figuran las listas de las publicaciones de la OMS resultantes de anteriores reuniones. En el Anexo 2 se dan además otras referencias de importancia.

## **2. ASOCIACIONES DE ESTEROIDES CONTRACEPTIVOS ORALES CON MENOS DE 50 µg DE ETINILESTROGENO**

### **2.1 Fundamentos para su empleo**

Emplear dosis de medicamentos lo más reducidas que sea posible y durante el mínimo de tiempo necesario para obtener los efectos deseados, es un acertado principio general de todo tratamiento. Es, pues, lógico, que constantemente se haya procurado reducir la dosis de contraceptivos orales al mínimo compatible con una eficacia clínica adecuada. Las primitivas preparaciones "mixtas" contenían cantidades de estrógenos y de progestógenos que por sí solas bastaban para producir el efecto contraceptivo deseado. Posteriormente, se demostró, mediante los agentes secuenciales, la eficacia anticonceptiva de los etinilestrógenos. No obstante, la experiencia práctica adquirida con el mestranol empleado por sí solo, ha puesto de manifiesto que si se rebaja la dosis diaria a menos de 75 µg, o si se reduce la biodisponibilidad mediante un cambio en el proceso de fabricación, se registra un aumento en la tasa de embarazos.

Independientemente de estas consideraciones, la inquietud surgida en 1970 por el número de casos de tromboembolias y de alteraciones del metabolismo relacionados con los anticonceptivos orales, llevó a varios países a recomendar que, de manera general, el contenido de etinilestrógeno no fuese superior a 50 µg por día. Ante esta situación, era natural que se siguiera investigando la manera de reducir las dosis, sobre todo teniendo en cuenta que los agentes asociados con 50 µg de estrógeno de administración diaria son sumamente eficaces y permiten regular debidamente el ciclo.

Los estrógenos etínicos y los diversos progestógenos surten efectos complicados en el sistema hipotalámico-hipofisario-ovárico, así como también sobre otros mecanismos fisiológicos que desempeñan una función en la fecundidad, si bien todavía no se ha investigado de manera sistemática la interrelación existente entre ellos (es decir, la sinergia y el antagonismo). Sobre este particular el Grupo se dio por enterado de que en la República Popular de China gran número de mujeres emplean, al parecer con resultados satisfactorios, dos asociaciones de anticonceptivos orales de bajo contenido

de estrógenos. Una de las preparaciones contiene 35 µg de etinilestradiol y 625 µg de noretisterona, y la otra, igual cantidad de etinilestradiol asociado con 1000 µg de acetato de megestrol. Dadas las posibilidades de aplicar semejante sistema de regulación de la fecundidad en varios países en desarrollo, el Grupo consideró que tendría gran importancia evaluar en profundidad la información de que se dispone al respecto. Desgraciadamente, exceptuando un número reducido de datos presentado en un simposio de la OMS celebrado en 1973,<sup>a</sup> el Grupo no había tenido acceso a la información pertinente. También en otros países prosiguen los experimentos clínicos con preparaciones mixtas que contienen una dosis inferior a 50 µg de etinilestrógeno y dosis menores de progestógenos.

## 2.2 Actividad

### 2.2.1 *Etinilestrógenos*

Por lo general, las investigaciones sobre animales indican que el etinilestradiol es un estrógeno más activo que el mestranol, y que la relación de actividad depende de la especie del animal y del tipo de bioensayo que se efectúe. Las comparaciones humanas se han visto complicadas por los problemas que plantea la biodisponibilidad, el escaso número de sujetos, y la precisión en el punto en que actúa. Investigaciones recientes practicadas con estos dos estrógenos preparados en forma análoga en lo que a la biodisponibilidad se refiere, pusieron de manifiesto una actividad igual en posologías superiores a 50 µg por día; se registró asimismo una mayor actividad del etinilestradiol entre los preparados de dosis inferiores, según los estudios histológicos del endometrio, y la determinación de las concentraciones de progesterona y gonadotropina en el plasma.

### 2.2.2 *Progestógenos*

Los compuestos progestacionales ejercen un número considerable de actividades biológicas, como por ejemplo los efectos antiovulatorios, uterotrópicos, antiestrogénicos, androgénicos, antiandrogénicos, y otros, que pueden demostrarse mediante ensayos sobre animales. Ahora bien, el espectro de actividad manifestado por los distintos progestógenos difiere sustancialmente de un compuesto a otro. Así, pues, la expresión « actividad progestacional » tiene relativamente poco sentido a menos que se defina claramente, por lo que es difícil hacer comparaciones útiles. Además, estas diversas actividades biológicas registradas en animales pueden no

---

<sup>a</sup> BRIGGS, M. H. y DICZFALUSY, E., ed. *Pharmacological models in contraceptive development, Simposio de la OMS, Ginebra, 1973*, Estocolmo, Instituto Karolinska, 1974, pág. 166.

tener su expresión correspondiente en el hombre. Las extrapolaciones a partir de experimentos sobre animales pueden, por consiguiente, no ser válidas.

### 2.2.3 Sinergia de los estrógenos y los progestógenos

Las dosis de etinilestrógeno de 20 a 40 µg diarios no inhiben de manera constante la ovulación. Además, es poco probable que las dosis bajas de progestógenos administradas 3 semanas sí y una no tengan una gran eficacia anticonceptiva, si bien esto no ha sido aún objeto de investigaciones específicas. Sin embargo, las preparaciones mixtas de pequeñas dosis de etinilestrógenos y progestógenos son sumamente eficaces para inhibir la ovulación y como anticonceptivos.

### 2.3 Eficacia de los ensayos clínicos

En el Cuadro 1 se exponen los datos obtenidos en ensayos clínicos efectuados en diversos centros en 1000 sujetos por lo menos. Estos datos deben ser interpretados en el contexto del siguiente examen (sección 2.4).

### 2.4 Evaluación de la eficacia de los anticonceptivos

#### 2.4.1 Biodisponibilidad

En una anterior publicación de la OMS <sup>a</sup> se ha examinado extensamente la cuestión general de la biodisponibilidad de los medicamentos.

CUADRO 1. EFICACIA DE LOS ENSAYOS CLINICOS \*

	Dosis en µg/por día				
	etinilestradiol + acetato de noretisterona			etinilestradiol + (±)-norgestrel <sup>a</sup>	
	30 + 1500 <sup>b</sup>	20 + 1000 <sup>b</sup>	30 + 600 <sup>b</sup>	30 + 500 <sup>c</sup>	30 + 300 <sup>d</sup>
Nº de sujetos	1 192	1 393	1 872	1 085	1 287
Nº de ciclos	14 536	15 265	20 341	7 323	11 085
Índice de embarazos/CAM <sup>e</sup> límite de confianza estadística de ± 95%	0,58 ± 0,43	0,86 ± 0,51	1,36 ± 0,55	0,16	0,12

\* Los índices de eficacia comprenden tanto los embarazos debidos a fallo del método empleado como a fallos del propio sujeto.

<sup>a</sup> Antes denominado *dl*-norgestrel.

<sup>b</sup> Datos facilitados por el Dr. S. Preston, Parke, Davis & Company, Ann Arbor, MI, Estados Unidos de América (1974).

<sup>c</sup> BYE, P. G. T. y ELSTEIN, M. *Brit. med. J.*, 1: 389 (1973).

<sup>d</sup> Datos facilitados por el Dr. T. Woutersz, Laboratorios Wyeth, Filadelfia, PA, Estados Unidos de América (1974).

<sup>e</sup> Cien años-mujer.

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 536, 1974.

Influye en la eficacia de los anticonceptivos la actividad inherente de los medicamentos, la cantidad utilizada, y también la biodisponibilidad del producto prescrito. La importancia de la biodisponibilidad aumenta en la medida en que disminuye la cantidad de los fármacos. Además las diferencias en los métodos de fabricación y en la inspección de la calidad pueden desempeñar un papel decisivo.

#### 2.4.2 *Tasas de embarazo*

En un artículo de Hines y Goldzieher se ha examinado la cuestión de la fiabilidad estadística de las tasas de embarazo registradas en ensayos clínicos de anticonceptivos. En el Cuadro 2, tomado del mencionado artículo, se exponen algunas de las consideraciones relacionadas con esta cuestión. Se observa, por ejemplo, que cuando se producen dos embarazos en 5000 ciclos de experiencia, existe un 95 % de probabilidades de que la « verdadera » tasa de embarazos por cien años-mujer (CAM), oscile entre 0,06 y 1,73. De igual modo, si se han producido dos embarazos en 100 ciclos, es también posible que la experiencia ulterior demuestre que el agente es suficientemente eficaz, ya que el límite inferior del nivel de confianza estadística de 95 % sigue siendo 2,9/CAM. Cuando en varios ensayos se confirman más de dos embarazos en 100 ciclos, ello indica de modo evidente que esa elevada tasa de embarazos es inaceptable.

El Cuadro 2 no es más que una guía aproximada, ya que no se tienen en cuenta el número de sujetos estudiados ni la duración del empleo ; para poder evaluar satisfactoriamente el grado de eficacia, es imprescindible aplicar los métodos de análisis de las tablas actuariales.

La eficacia observada se compone de dos elementos : la eficacia del medicamento en sí y la fiabilidad de la usuaria, siendo este último elemento el factor decisivo en muchos casos. La presencia de estos dos elementos complica la evaluación práctica de la eficacia del medicamento, sobre todo si se comparan dos agentes, sumamente eficaces ambos. Tomemos como ejemplo el ensayo de un medicamento con un índice de eficacia práctica de 1,20/CAM, el cual se compone de un índice de fallo del medicamento de 0,80/CAM y de un índice de fallo de la paciente de 0,40/CAM (es decir, un ensayo en el que la tercera parte de la tasa total de embarazos se debe a la falta de fiabilidad de la paciente). En estas condiciones, para poder demostrar que un compuesto tiene una eficacia dos veces superior a otro anterior, sería preciso efectuar con cada uno de los compuestos ensayos al azar que abarcaran 58 000 ciclos. Si se comprobara que una superior proporción de embarazos obedece a fallos de la usuaria, sería preciso basarse en un mayor número de ciclos para que los resultados de los ensayos fueran válidos. De estas observaciones se desprende claramente que no se

CUADRO 2. ZONAS DE CONFIANZA ESTADÍSTICA DEL 95% CORRESPONDIENTES A 0,1 Y 2 EMBARAZOS OBSERVADOS EN UNA SERIE \*

Número de embarazos	Número de ciclos	Zona de confianza estadística del 95% (por 100 años-mujer)	
		Límite superior	Límite inferior
0	100	44	0,00
1	100	67	0,30
2	100	86	2,9
0	500	8,9	0,00
1	500	13,4	0,06
2	500	17,3	0,58
0	1 000	4,4	0,00
1	1 000	6,7	0,03
2	1 000	8,6	0,29
0	5 000	0,89	0,00
1	5 000	1,34	α
2	5 000	1,73	0,06
0	10 000	0,44	0,00
1	10 000	0,67	—
2	10 000	0,86	0,03
0	25 000	0,18	0,00
1	25 000	0,27	—
2	25 000	0,35	—
0	100 000	0,04	0,00
1	100 000	0,07	—
2	100 000	0,09	—

\* Reproducido de HINES, D. C. y GOLDZIEHER, J. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 105 : 450 (1969).  
 α Sumamente pequeño pero superior a cero.

puede pretender lograr una gran eficacia basándose en un reducido número de observaciones.

#### 2.4.3 Evaluación de la fiabilidad de la usuaria

En la mayor parte de las investigaciones efectuadas no se ha concedido la suficiente atención a la evaluación de la fiabilidad de la paciente. Tanto el momento en que se olvida la ingestión del comprimido, como el número total de descuidos son importantes. Las preguntas de rigor o la verificación del número de comprimidos restantes, son insuficientes; es preciso establecer métodos más precisos y seguros que no requieran análisis de sangre o de orina.

#### 2.4.4 Testigos y ensayos aleatorios

Sabido es que la eficacia práctica de los métodos anticonceptivos varía ampliamente según el tipo de población de que se trate. Por consiguiente, las tasas de embarazo obtenidas en diferentes estudios no pueden ser

debidamente comparadas. Se precisa, pues, un grupo de la misma población a efectos comparativos. En la medida de lo posible, el grupo de comparación deberá formar parte de un plan de ensayo aleatorio. Es muy conveniente efectuar estudios en diversos centros, ya que éstos dan idea de las diversidades que cabe encontrar en diferentes grupos de población.

A la luz de todas estas consideraciones, los datos que figuran en el Cuadro 1 indican que todas las preparaciones enumeradas poseen un grado prudencial de eficacia. Ahora bien, no son admisibles las comparaciones entre las preparaciones ni tampoco entre otras series de datos.

## 2.5 Efectos secundarios

Un Grupo Científico de la OMS examinó anteriormente los métodos de evaluación de los efectos secundarios.<sup>a</sup>

### 2.5.1 Efectos clínicos

Por varias razones, resulta difícil interpretar los datos publicados sobre los efectos clínicos de las asociaciones de contraceptivos orales administrados en dosis bajas. El principal problema lo constituye la falta casi invariable de un grupo simultáneo de observación, por no decir de distribución al azar, o de un procedimiento de doble anonimato. Suelen ser también motivo de confusión, a los fines de comparación, el carácter variable de las poblaciones usuarias y su distinto grado de fiabilidad, las diferencias en los métodos empleados anteriormente, las distintas definiciones de lo que constituye un efecto secundario, y las diferencias de duración de la observación y de los índices de interrupción en el empleo. Se ha notificado un solo caso de pequeña comparación de doble anonimato de 30 µg de etinilestradiol + 150 µg de (+)-norgestrel,<sup>b</sup> con 50 µg de etinilestradiol + 250 µg de (+)-norgestrel. La regulación del ciclo menstrual parece ser algo mejor cuando se administran preparaciones en dosis más altas.

### 2.5.2 Efectos metabólicos

No se dispone hasta ahora de datos de importancia sobre la cuestión. Es de esperar que los cambios observados cuando se administran dosis más altas disminuirán al reducir la posología, y los datos inéditos que el Grupo analizó respecto a una preparación parecen confirmar que así sucede. No obstante, será preciso verificarlo con nuevos estudios de ésta y otras preparaciones.

---

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 473, 1971.

<sup>b</sup> Antes denominado *d*-norgestrel.

### 2.5.3 *Efectos secundarios excepcionales*

Para poder evaluar fenómenos excepcionales, como la tromboembolia, por métodos epidemiológicos, es preciso la utilización clínica del anti-conceptivo durante un periodo prolongado. Como quiera que aún no se han dado estas condiciones, no hay lugar a ninguna observación al respecto.

## **3. EFECTO DE LAS ASOCIACIONES DE CONTRACEPTIVOS ORALES DE ESTROGENOS Y PROGESTOGENOS SOBRE EL METABOLISMO DE LAS VITAMINAS**

Los contraceptivos orales, de tan generalizado uso actual, surten efectos metabólicos de largo alcance en muchos tejidos y órganos; entre esos efectos figura el producido en las concentraciones y acaso en la actividad de diversas vitaminas. Es oportuno pasar revista a la copiosa literatura referente a la acción recíproca entre los contraceptivos orales y las vitaminas, pero hay que subrayar que no todas las vitaminas se han estudiado con igual detenimiento, ni siempre está claro a cuál de los componentes de los contraceptivos orales estudiados son atribuibles los cambios que se observan. La mayoría de los estudios se referían a diversas píldoras de estrógenos-progestógenos, pero los datos no bastan para poder establecer una comparación entre ellas. No se dispone de información sobre los efectos de los contraceptivos orales con bajo contenido de estrógeno (20-40 µg de estradiol) ni acerca de los que contienen únicamente progestógenos. Por lo tanto, esta sección se ocupa de los efectos que surten las asociaciones de contraceptivos orales comúnmente utilizadas consideradas como grupo y sin referencia a su composición real.

Preciso es subrayar desde un principio que las alteraciones de la concentración o de la repartición de vitaminas en el plasma o en las células no siempre indican una deficiencia importante de la función coenzimática, con el consiguiente trastorno metabólico de importancia clínica para la paciente. También hay que advertir que es bastante fácil aportar pruebas bioquímicas que entrañen por deducción un cambio en el estado vitamínico, pero resulta difícil demostrar los efectos clínicos de esos cambios; hasta los expertos en nutrición discrepan en sus interpretaciones de los resultados bioquímicos. Hay que insistir en este punto ya que se está creando un clima de opinión partidario de agregar indiscriminadamente vitaminas a los contraceptivos orales para contrarrestar los cambios bioquímicos que se han revelado en las usuarias. Tan general sistema, aunque atrayente a primera vista, no tiene en cuenta que la importancia clínica de los cambios observados se desconoce todavía, y que esos cambios pueden constituir adaptaciones indispensables a la acción general de los contraceptivos orales sobre los

procesos metabólicos en conjunto, más que anomalías bioquímicas concretas que requieran tratamiento. Además, casi siempre, para que los suplementos vitamínicos corrijan eficazmente las anomalías observadas, tendrían que administrarse en dosis muy superiores a la ingestión diaria normalmente recomendada. La administración no controlada de suplementos multivitamínicos a las usuarias de contraceptivos orales dificultará más al examen racional del efecto que esos compuestos producen en la salud de la mujer. Además, el administrar vitaminas en cantidades superiores a las normales puede tener sus riesgos.

Hasta hoy, se han estudiado 6 vitaminas : la vitamina A, la B2 (riboflavina), la B6 (piridoxina), la C, el ácido fólico y la vitamina B12. Los datos sobre la vitamina B1, la vitamina D, la niacina, el ácido pantoténico y el inositol son aún demasiado escasos para justificar observación alguna en el presente informe.

### 3.1 Vitamina A

Las concentraciones medias de vitamina A (retinol) están elevadas en la sangre de las usuarias de contraceptivos orales, oscilando el aumento entre el 30 y el 80 % respecto de los testigos. Las concentraciones de  $\beta$ -caroteno no varían, o son ligeramente inferiores en las usuarias. El aumento de las concentraciones séricas de vitamina A obedece al aumento de la proteína que fija el retinol, lo cual es un efecto hormonal debido probablemente al estrógeno de los contraceptivos orales. No está claro si hay aumento de la forma alcohólica libre, que es la forma activa de la vitamina A. Teóricamente, es posible que el aumento sérico de la vitamina A vaya unido al traslado de esa vitamina desde los tejidos a la sangre, lo cual podría surtir efectos nocivos en las mujeres que padecen deficiencia de esa vitamina, pero hasta ahora no hay verdaderas pruebas clínicas de semejante efecto en las mujeres malnutridas. Este punto habrá de examinarse mucho más detenidamente que hasta ahora. Se ha señalado que la elevación de las concentraciones de vitamina A, que tardan de 2 a 3 meses en volver a la normalidad después de interrumpirse el empleo de contraceptivos orales, podría representar un riesgo teratógeno en mujeres que conciban poco después de haber dejado de tomar la píldora. Esta especulación se basa en la conocida y gran sensibilidad del embrión de rata a elevaciones pequeñísimas del nivel de vitamina A *in vitro*. No hay pruebas de que este mecanismo produzca malformaciones fetales humanas, pero sí es evidente la necesidad de investigar este aspecto con más detenimiento. Ya se ha mencionado el hecho de que el aumento de concentración de la vitamina A en las usuarias de contraceptivos orales obedece al aumento de la fracción proteínica. A este respecto, la situación *in vivo* difiere de los experimentos *in vitro* en

que los embriones de rata quedaron expuestos a pequeños aumentos de vitamina A libre circulante. No obstante, subsiste la posibilidad teórica de que la vitamina combinada con proteína pudiera producir también efectos teratógenos, y por lo menos este aspecto de la interacción de la vitamina A con los contraceptivos sería de fácil comprobación en experimentos sobre animales.

### 3.2 Vitamina B2 (riboflavina)

La riboflavina es un componente esencial de los nucleótidos de flavina (mononucleótido de flavina (MNF) y dinucleótido de flavina-adenina (DFA)), coenzimas que, juntamente con las flavoproteínas, intervienen en el transporte de los protones. El DFA es la coenzima de la glutatión-reductasa de la flavoproteína, que cataliza la reducción del glutatión oxidado. El mantenimiento de concentraciones suficientes de glutatión reducido es importante para la integridad del eritrocito. Aparte de la medición de las concentraciones de riboflavina en el plasma, en los hematíes y en la orina, cabe comprobar funcionalmente la deficiencia de riboflavina mediante la medición, en los hematíes, de la actividad de la glutatión-reductasa eritrocítica (GRE) y su estímulo *in vitro* mediante la adición del DFA al medio de incubación (efecto DFA). Los estudios efectuados demuestran que en las usuarias de contraceptivos orales, comparadas con los grupos testigos, las concentraciones de riboflavina en el plasma y en los hematíes son inferiores, la actividad de la GRE en los hematíes es menor, y el porcentaje de estímulo de la actividad enzimática con la adición de DFA es mayor. Esta comprobación sugiere que hay escasez de riboflavina en las mujeres que toman contraceptivos orales, pero esta evaluación bioquímica no está apoyada hasta ahora por prueba alguna de un estado clínico de deficiencia vitamínica inducido por los esteroides. Una anomalía metabólica heredada, muy extendida — la deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6FD) —, que predomina especialmente en las zonas tropicales y mediterráneas, puede requerir estudio especial en relación con el uso de contraceptivos orales. En esa anomalía, la actividad de la GRE en los eritrocitos se eleva considerablemente, y se cree que esta hiperactividad de la enzima puede compensar en parte el trastorno metabólico de los hematíes deficitarios de G6FD. Si los contraceptivos orales ocasionaran una menor saturación de DFA en la enzima de los eritrocitos en mujeres con deficiencia de G6FD, ello podría representar un posible riesgo y aumentar la gravedad clínica de la enfermedad. Habrá que realizar estudios definitivos de ese posible efecto, al tiempo que se hacen investigaciones más minuciosas de la influencia que los contraceptivos orales ejercen en el metabolismo de la riboflavina en las mujeres malnutridas.

### 3.3 Vitamina B6 (piridoxina)

Se ha realizado una gran labor experimental sobre el efecto que los contraceptivos orales producen en la función del triptófano y de la vitamina B6. Se ha demostrado que los glucocorticoides, los estrógenos y el embarazo modifican el metabolismo del triptófano al inducir la formación en el hígado de la enzima 2,3-dioxigenasa del triptófano, limitadora de la concentración de ese aminoácido. Esto surte el efecto de desviar al triptófano de su principal vía catabólica, que es la vía del ribonucleótido del ácido nicotínico. Es probable que los estrógenos y el embarazo surtan este efecto intensificando la actividad de los glucocorticoides en el hígado. A causa del aumento del metabolismo del triptófano por la vía de la niacina, aumentan varios metabolitos urinarios del triptófano, en particular después de una carga oral de triptófano. Por ejemplo, se observa aumento de la excreción urinaria de la quinurenina, de la 3-hidroxiquinurenina (HQ), del ácido xanturénico y, en menor grado, del ácido 3-hidroxiantranílico (HA). Varias de las reacciones enzimáticas que entraña la transformación metabólica del triptófano en sus productos de excreción requieren fosfato de piridoxina (FP) como coenzima. El FP es la forma coenzimática de la vitamina B6, y constituye una proporción importante de los compuestos de vitamina B6 presentes en la sangre humana. Por ello, las necesidades de esa coenzima aumentan al alterarse el metabolismo del triptófano. Hay otro aumento en las necesidades de vitamina B6, debido al hecho de que los conjugados del estrógeno compiten en busca de puntos de enlace del FP en la apoenzima. La administración de estrógenos aumenta además la actividad de otras enzimas vinculadas al FP, ocasionando una redistribución de éste entre sus apoenzimas; ello indica una mayor necesidad de FP. El tipo de excreción urinaria de metabolitos del triptófano en las mujeres que utilizan contraceptivos orales es análogo al que se observa en los casos de deficiencia nutricional de vitamina B6. A veces puede disminuir la concentración de FP en el plasma de esas mujeres. Además la carencia de vitamina B6 en los tejidos queda confirmada al demostrarse que disminuyen la actividad y la saturación, con coenzima *in vitro*, de las aminotransferasas eritrocíticas dependientes del FP: la alanino-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa.

Se ha demostrado que alrededor del 80 % de las mujeres que emplean contraceptivos orales tienen alterado el metabolismo del triptófano, lo cual indica una relativa deficiencia de vitamina B6; alrededor del 20 % de esas mujeres carecen por completo de esa vitamina, como lo demuestran la baja excreción urinaria de ácido 4-piridóxico — que es el principal producto excretorio de la vitamina B6 —, el aumento de la relación urinaria HQ/HA, y la menor actividad de las enzimas eritrocíticas dependientes del FP: la

alanino-aminotransferasa y la aspartato-aminotransferasa. Estas alteraciones del metabolismo del triptófano desaparecen si se administran de 20 a 30 mg de vitamina B6 diariamente, lo cual representa 15 ó 20 veces la ingestión dietética normal de vitamina B6.

A pesar de que bioquímicamente es evidente la deficiencia de vitamina B6 provocada por los contraceptivos orales, los únicos síntomas que vienen relacionándose con esa deficiencia son los trastornos de la piel y las anomalías neuropsiquiátricas.

Se ha descrito la dermatosis perioral provocada por el uso de contraceptivos orales y por la deficiencia bioquímica de vitamina B6. Se cree que el mecanismo puede entrañar la inhibición de la actividad enzimática del piridoxal.

Hay controversia en torno a si los efectos farmacológicos de los contraceptivos orales pueden producir síntomas neuropsíquicos. Aunque en la mayoría de las mujeres esos síntomas pueden ser pasajeros y poco intensos, una pequeña proporción de las que emplean contraceptivos orales padecen graves estados depresivos que parecen estar directamente relacionados con el uso de esos esteroides gonadales. Existen motivos teóricos para suponer que esa alteración pueda obedecer a un trastorno del metabolismo cerebral de la amina primaria como fenómeno consecutivo a la disminución de vitamina B6 provocada por los contraceptivos orales. Son complejos los cambios bioquímicos y su relación con los problemas de la afectividad y el estado de ánimo.<sup>a</sup>

Se efectuó un ensayo medicamentoso cruzado de doble anonimato y controlado por placebo en un grupo de mujeres cuya depresión se atribuía al empleo de contraceptivos orales. La mitad de las mujeres dieron pruebas bioquímicas de carencia absoluta de vitamina B6; el resto no dio esa prueba. En el grupo deficiente en vitamina B6, la administración de esta vitamina produjo una mejoría importante de los síntomas depresivos. La vitamina B6 no surtió efecto importante en el grupo no deficitario.

Es evidente que se necesita seguir investigando, sobre todo para averiguar si las mujeres malnutridas muestran efectos más intensos que los de aquéllas sometidas a régimen alimentario adecuado. A este respecto, recuérdese que se deberá estudiar tanto la ingestión de vitamina B6 como la disponibilidad de triptófano (en forma de proteína). Se considera prematura la sugerencia de que se añada sin discriminación vitamina B6 a los contraceptivos orales para salvar la supuesta deficiencia de esa vitamina. En primer lugar, hay que proseguir las investigaciones para demostrar sin lugar a dudas que los cambios bioquímicos ya descritos indican realmente una verdadera falta de vitamina B6 y no obedecen a ninguna adaptación del metabolismo como

---

<sup>a</sup> Véase OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 473, 1971.

fenómeno secundario de la administración de estrógenos. Tampoco se estima prudente añadir vitamina B6, porque la adición de esta coenzima por sí sola en una situación metabólica en que existe una síntesis conocida de varias enzimas ligadas a la vitamina B6 y que intervienen en el metabolismo de los aminoácidos podría dar lugar a, por lo menos teóricamente, una mayor pérdida de aminoácidos, con efectos imprevisibles, sobre todo en las poblaciones cuya ingestión de proteínas es baja.

### **3.4 Vitamina C**

Varios estudios bioquímicos demuestran que las mujeres que emplean contraceptivos orales tienen, respecto de los grupos testigos, menores promedios de concentración de vitamina C en el plasma, los leucocitos y las plaquetas. El promedio de reducción de la concentración oscila entre el 30 y el 40 %, pero nada indica que las concentraciones alcanzadas sean equivalentes a las que se observan en sujetos clínicamente escorbúticos. Se desconoce la explicación de esos menores índices de vitamina C, y tampoco está claro que tengan importancia clínica. Los estudios realizados indican que se necesitarían unos 500 mg de vitamina C diariamente (lo que equivale a unas 10 veces la ingestión normal) para normalizar el nivel de vitamina C en la sangre y los tejidos de las usuarias de contraceptivos orales. Es indispensable proseguir las investigaciones para averiguar el mecanismo de esos cambios y su importancia patológica, si la tuviere.

### **3.5 Acido fólico**

Aunque algunas investigaciones dan cuenta de la disminución de las concentraciones medias de folato en el suero y en los hematíes, estas observaciones no son seguras. Un investigador observó excreción urinaria anormal de ácido formiminoglutámico en algunas usuarias de contraceptivos orales, pero ese informe no ha sido confirmado aún. Hay un pequeño número de informes clínicos sobre casos de anemia megaloblástica atribuidos al uso de contraceptivos orales, pero sigue sin tenerse la certeza de que el estado de las usuarias fuese normal antes de empezar a tomar esas sustancias; lo más probable es que tuviesen deficiencia subclínica de ácido fólico debida a síndromes de malabsorción inadvertidos, y que los contraceptivos orales revelasen ese estado de cosas. Se ignora cómo actúa el mecanismo que rebaja la concentración de folato en las usuarias de contraceptivos orales. Las indicaciones anteriores de que los esteroides gonadales podrían entorpecer la absorción de folato no se han confirmado con estudios ulteriores. Es interesante la conclusión a que se ha llegado de que el suero de algunas embarazadas y de las usuarias de contraceptivos orales contiene una proteína

que fija el folato ; este fijador del folato es inducido probablemente por los contraceptivos.

Es mucho lo que queda por investigar sobre la relación entre el empleo de contraceptivos orales y el metabolismo de los folatos, sobre todo en las mujeres cuyo estado nutricional es deficiente o que tienen una mayor necesidad de ácido fólico : las que han tenido embarazos muy seguidos o padecen hemólisis crónica, malabsorción, deficiencia de hierro, o infestación alimentaria con lombrices u otros parásitos. También hay que recordar los trastornos siguientes : esprúe tropical, esteatorrea idiopática, enfermedad celiaca, síndrome del asa ciega y enfermedad de Crohn. Otro factor que merece considerarse es que las mujeres que reciben medicamentos anti-convulsivos tienen una mayor necesidad de ácido fólico, y la combinación de esos fármacos con los contraceptivos orales puede por lo tanto acarrear dificultades.

### 3.6 Vitamina B12

Son escasas las indicaciones de bajas concentraciones séricas de vitamina B12 en mujeres que utilizan contraceptivos orales, pero el índice de hematíes es normal y no hay interferencia en la absorción de vitamina B12. Una investigación ha notificado valores sumamente bajos en el plasma de algunas mujeres del grupo en estudio, con índices equivalentes a los observados en la anemia perniciosa de Addison. Sin embargo, no hay noticia de anomalías hematológicas atribuibles a deficiencia de vitamina B12. De los estudios notificados hasta ahora parece deducirse que las bajas concentraciones séricas de vitamina B12 con niveles normales en hematíes y en los tejidos representan una anormalidad bioquímica sin explicación suficiente hasta ahora. Evidentemente, igual que en el caso del ácido fólico, habrá que realizar investigaciones hematológicas más detenidas en las mujeres que usan contraceptivos orales.

## 4. ESTROGENOS POSTCOITALES

Los actuales métodos de regulación de la fecundidad podrían enriquecerse de manera útil con un agente contraceptivo postcoital. Como ocurre con otros procedimientos, es indispensable satisfacer los requisitos de seguridad, fiabilidad y disponibilidad, si se quiere utilizar ampliamente el método. Un anterior Grupo Científico de la OMS <sup>a</sup> examinó sucintamente el empleo de dosis altas de estrógenos como medida de intercepción no

---

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 527, 1973.

repetitivo cuando existe riesgo de embarazo. En el informe se destacaba la relativa escasez de los datos disponibles, las dificultades que ofrecía su interpretación, y la incertidumbre sobre su mecanismo de acción.

#### **4.1 Eficacia**

Hasta ahora se han publicado en total datos sobre unas 4000 mujeres <sup>a</sup> a quienes se administraron estrógenos esteroideos y no esteroideos después de relaciones sexuales en las que o no se había empleado método contraceptivo alguno o no había motivos para creer que el método utilizado fuese ineficaz. No es posible evaluar con precisión el número de mujeres que hubieran concebido de no haber recibido tratamiento. Por ejemplo, es posible que algunas de las mujeres estuviesen ya embarazadas al presentarse por primera vez a su médico y que otras hayan concebido después de ulteriores actos sexuales. Además, el momento del acto sexual respecto de la ovulación variaba, la fiabilidad de los historiales de exposición sexual era dudosa, y en ese grupo figuraban muchachas muy jóvenes y mujeres de mayor edad en quienes la fecundidad puede haber sido relativamente baja. Previa consideración de la escasísima literatura referente al riesgo de embarazo después de actos sexuales aislados, el Grupo llegó al resultado práctico de que entre las 4000 mujeres hubieran sido de esperar de 150 a 300 embarazos. Pero el número total de embarazos comunicado fue de 26, incluyendo a algunas pacientes a las que se les administraron dosis de estrógeno inferiores a las que hoy se creen suficientes. Aun teniendo en cuenta que la vigilancia ulterior de esas pacientes fue inferior al 100 %, hay buenos indicios de que la administración postcoital de estrógenos puede impedir eficazmente el embarazo.

#### **4.2 Posología**

Las posologías utilizadas han variado, pero las recomendadas comúnmente consisten en administrar por vía oral, en dosis única, 5 mg de etinilestradiol, o bien 50 mg de dietilestilbestrol (DES) durante 5 días seguidos, empezando a los 3 días del acto sexual, y preferiblemente a las 36 horas de haber efectuado éste. Se tienen algunas pruebas de que se produjeron embarazos con mayor frecuencia cuando se emplearon dosis menores de estrógeno, o cuando el intervalo entre el acto sexual y el tratamiento pasó de las 72 horas. Hay pruebas también de que el método es ineficaz si se ha producido implantación.

---

<sup>a</sup> La literatura especializada menciona 2000 casos más, pero no se estudian en el presente informe por estar incompleta la documentación correspondiente.

### 4.3 Efectos secundarios

En el Cuadro 3 se enumeran los efectos secundarios notificados en un estudio de 1942 mujeres, a las dos terceras partes de las cuales se les administró etinilestradiol, y al resto dietilestilbestrol. Los síntomas fueron análogos en ambos grupos. Alrededor de la mitad de las pacientes sólo tuvieron ligeros síntomas o ninguno. En la mitad de las pacientes sobrevinieron náuseas, y una quinta parte aproximadamente tuvieron además vómitos. En general, esos síntomas fueron leves y no persistieron más de 24 horas. A veces sobrevinieron trastornos gástricos más intensos, que en general respondieron a la medicación antiemética clásica. Cuando los vómitos se produjeron dentro de las dos horas siguientes a la administración del esteroide, hubo que repetir la dosis, precedida de un antiemético. Alrededor del 20 % de las mujeres del grupo sufrieron mastalgia, pero ello no fue motivo para suspender el tratamiento. En el 12 %, aproximadamente, de las pacientes, el ciclo menstrual se retrasó varios días y la previa advertencia de esta posibilidad sirvió para aliviar su inquietud. En 9 pacientes se observó amenorrea prolongada hasta 6 meses. Alrededor del 12 % de las mujeres tuvieron menorragia con su primer periodo menstrual. Sólo 2 de las mujeres tuvieron vómitos persistentes, que obligaron a administrar por inyección intramuscular las restantes dosis de estrógeno.

CUADRO 3. EFECTOS SECUNDARIOS DE DOSIS ALTAS DE ESTROGENOS ADMINISTRADAS DESPUES DE UN COITO NO PROTEGIDO \*

Efectos secundarios	Mujeres que tomaron etinilestradiol <sup>a</sup>		Mujeres que tomaron dietilestilbestrol <sup>b</sup>	
	N°	%	N°	%
Náuseas	750	52,8	277	52,8
Vómitos	324	22,8	108	20,6
Dolores difusos de las mamas	304	21,4	74	14,1
Menorragia	183	12,9	42	8,0
Dolor de cabeza	22	1,5	15	2,8
Mareos	8	0,5	3	0,5
Dolor abdominal	21	1,4	13	2,4
Amenorrea (≤ 6 meses)	7	0,4	2	0,3
Otros	109	7,6	34	6,4
Ninguno	449	31,6	181	34,5
Número total de mujeres :	1 418		524	

\* Datos tomados de HASPELS, A. A. y ANDRIESE, R. *Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol.*, 3 : 113 (1973).

<sup>a</sup> Dosis : 5 mg diarios durante 5 días.

<sup>b</sup> Dosis : 50 mg diarios durante 5 días.

#### 4.4 Inocuidad

Los riesgos inmediatos de este método parecen ser insignificantes, pero los atribuidos a los estrógenos utilizados en otras dosis y otras aplicaciones han de tenerse en cuenta al evaluar la inocuidad.<sup>a</sup> Una mujer con antecedentes de trombosis o con predisposición a problemas vasculares, o insuficiencia cardíaca (especialmente la hipertensión pulmonar), hipertensión general, enfermedad del hígado, diabetes o edema, puede correr un mayor riesgo con ese método, pero no hay datos que permitan determinarlo.

La preocupación más grave se refiere a la posible carcinogenicidad, recién demostrada por Herbst y colaboradores<sup>b</sup> y confirmada por otros investigadores, que han probado que el dietilestilbestrol administrado a mujeres en el primer trimestre de gran riesgo del embarazo produce una mayor incidencia de adenosis vaginal y de adenocarcinoma de la vagina y del cuello uterino en la descendencia femenina. Otros estudios indican la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones congénitas en la prole de las madres que por diversas razones hayan recibido hormonas sexuales sintéticas durante el primer trimestre del embarazo. En vista de estas conclusiones, hay que informar y asesorar plenamente a las mujeres para que acepten la interrupción del embarazo si fracasa la terapéutica postcoital con estrógenos.

Por último, debe considerarse que la administración de estrógenos en dosis altas es un método utilizable una sola vez o, en todo caso, de repetición poco frecuente. A las mujeres expuestas se les darán los consejos oportunos y se les ayudará a evitar la futura necesidad de una intervención urgente para impedir el embarazo.

#### 4.5 Administración parenteral

El Grupo recibió informes de estudios en los que se había administrado estrógeno por inyección intramuscular. Se trataba de una sola inyección en la que se combinaban 12,5 mg de benzoato de estradiol con 10 mg de fenilpropionato de estradiol. El número de pacientes tratadas era demasiado reducido para poder evaluar debidamente la eficacia. La ventaja principal del método es que disminuye considerablemente la incidencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos en las pacientes tratadas hasta ahora por este procedimiento.

---

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 473, 1971 ; N° 527, 1973.

<sup>b</sup> HERBST, A. L. y cols. *New Engl. J. Med.*, **284** : 878 (1971).

## 5. CONTRACEPTIVOS ORALES DE PROGESTOGENOS EN DOSIS BAJAS

### 5.1 Fundamentos para su empleo

Se emplea el procedimiento de administrar continuamente pequeñas dosis de progestógenos para tratar de evitar los efectos secundarios de las preparaciones mixtas; efectos que se atribuyen al estrógeno.

Se tienen algunas pruebas de que los progestógenos en dosis bajas, por sí solos, no perturban la lactación. Esto ofrece especial interés para las poblaciones donde es práctica normal la lactancia natural prolongada.

Los progestógenos estudiados hasta ahora están relacionados con la 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (acetato de clormadinona, acetato de megestrol y clomegestona); con la 19-nortestosterona (noretisterona, acetato de noretisterona, linestrenol, acetato de quingestanol y diacetato de etinodiol); o también con los derivados de la gonana, como por ejemplo, el norgestrel.

Aunque el acetato de clormadinona no se ofrece en el comercio como contraceptivo oral de progestógeno exclusivamente, el Grupo opinó que la amplia experiencia adquirida con ese medicamento deberá figurar en la evaluación global de las preparaciones a base exclusivamente de progestógeno.

### 5.2 Eficacia

La ingestión continua de pequeñas dosis de progestógeno solo tiene una eficacia clínica inferior a la de otros contraceptivos orales, ya sean de tipo secuencial o asociado. Además, el nivel de la dosis tiene importancia crítica.

En estudios que han recogido un número suficientemente amplio de ciclos, se han notificado tasas de embarazos que oscilan entre 2,2 y 4,0 por 100 años-mujer, con 0,5 mg de acetato de clormadinona. En la mayoría de los estudios en que se registró un pequeño número de ciclos, las tasas siguen oscilando entre 2,0 y 4,0 por 100 años mujer, pero algunos de ellos revelan tasas de hasta 12,0 por 100 años mujer.

Aunque son muchos los estudios publicados sobre progestógenos distintos del acetato de clormadinona, se realizaron con grupos relativamente pequeños de pacientes. No obstante, hay muchos datos inéditos en los archivos de las empresas farmacéuticas. El Grupo tuvo acceso a parte de esa información, y al examinarla se observó que las tasas de embarazo oscilaban entre 0,8 y 2,5 por 100 años-mujer. Sin embargo, la información acumulada por los fabricantes suele ser de múltiples procedencias, y con frecuencia la documentación es incompleta. Por ello es posible que esas cifras subestimen las tasas auténticas.

Son muchos los posibles motivos de las variaciones que se observan en las tasas de embarazo ; entre ellos figuran el tipo de población estudiado y el cuidado con que se proyecte y se ejecute el estudio (véase la sección 2.4). Una explicación de la gran proporción de fallos registrados con el acetato de clormadinona en algunos estudios realizados en el Reino Unido pudiera ser la de que las mujeres de gran peso corporal necesitan dosis mayores.

Otros factores que pueden influir en las tasas de embarazos son el descuido en tomar los comprimidos, y la hora en que éstos se tomen. Igual que ocurre con cualquier otro ensayo de contraceptivos orales, la notificación de fallos de las pacientes deberá figurar en toda información que se ofrezca respecto de contraceptivos orales con progestógenos en dosis bajas.

En el presente informe, se han reconocido ya perfectamente y se han examinado las dificultades que presenta la evaluación de la eficacia en los estudios que no comprenden un número suficiente de observaciones, ni comparaciones estadísticamente válidas con otro agente regulador de la fecundidad. Igualmente se ha resaltado la conveniencia de efectuar ensayos en varios establecimientos.

### **5.3 Mecanismo de acción**

Los datos sobre los efectos hipotalámico-hipofisarios, así como los posibles efectos directos en el ovario, no son concluyentes ; en la mayoría de las biopsias endometriales se observan cambios histológicos, pero su importancia respecto de la implantación es incierta. Se han sugerido otros mecanismos, por ejemplo, la inhibición de la migración del esperma, pero se requieren más investigaciones para confirmarlos o rechazarlos.

### **5.4 Efectos clínicos secundarios**

#### *5.4.1 Regulación del ciclo*

La evaluación de la regularidad del ciclo proporciona datos de escaso valor si no se relacionan con la proporción de interrupciones del tratamiento por causa de las hemorragias inaceptables. En los estudios publicados y reseñados, las interrupciones por ese motivo representaban la mayor parte de las atribuidas a razones médicas.

Al no existir definiciones generalmente aceptadas del ciclo normal, de los intervalos de hemorragia, y del sangrado intermenstrual, resulta difícil comparar los resultados entre las distintas sustancias, y las conclusiones son problemáticas. Sin embargo, es indudable que el sangrado irregular y las « manchas sanguíneas » son las complicaciones más frecuentes de los regímenes con progestógenos en dosis bajas.

Aunque son varios los estudios que señalan cifras de mujeres que interrumpieron el tratamiento por hemorragias inaceptables, son pocos los que dan detalles y cifras de las pacientes que, habiendo notado alguna alteración en su ciclo, no la creyeron de intensidad suficiente para justificar la interrupción. Asimismo, la falta de una definición normalizada dificulta la evaluación de la situación. Sin embargo, la frecuencia del sangrado irregular en los primeros ciclos que siguen al comienzo de la medicación es muy superior a la de los ciclos posteriores. No se entiende del todo el mecanismo a que obedece el sangrado irregular.

#### 5.4.2 *Otros efectos secundarios*

Aunque en los estudios no comparados se indica que los efectos secundarios inherentes a los contraceptivos orales de progestógenos solos se producen con menos frecuencia que cuando se trata de preparaciones orales mixtas, los dos estudios comparativos anotados en la bibliografía señalan diferencias en lo que respecta a las náuseas y vómitos solamente. Adviértase, no obstante, que el número de pacientes en ambos estudios era pequeño: de 70 a 100 mujeres por grupo.

### 5.5 Efectos metabólicos

#### 5.5.1 *Metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos*

Cotejando las pruebas, se observa que los progestógenos en dosis bajas influyen muy poco en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Sin embargo, hay dos informes reveladores de que el diacetato de etinodiol y el norgestrel pueden influir algo en la tolerancia de los carbohidratos. Hasta ahora no se han facilitado datos que revelen que las preparaciones de administración oral relacionadas con la 17-hidroxiprogesterona surtan un efecto análogo.

#### 5.5.2 *Función hepática*

Se han estudiado los efectos que diversos compuestos producen en las pruebas corrientes de función hepática. Con las bajas dosis mencionadas no se han observado resultados anómalos.

Los estudios al microscopio electrónico de biopsias de hígado después de administrar acetato de clormadinona revelan ciertas modificaciones en algunas de las organelas celulares. Se han señalado cambios parecidos en mujeres que utilizaron contraceptivos orales mixtos de estrógenos-progestógenos, así como en embarazadas. De momento, no es posible facilitar una interpretación de estos resultados.

### 5.5.3 *Coagulación de la sangre*

La escasa información disponible parece indicar que el acetato de clormadinona y la noretisterona, administrados durante 6 meses, no alteran los factores de coagulación ni la función de las plaquetas.

### 5.5.4 *Lactación*

Escasea la información sobre el efecto de las preparaciones progestacionales en dosis bajas en la producción y la composición de la leche. Aunque no se tienen informes que señalen una disminución de la cantidad de leche, los resultados disponibles son un tanto contradictorios en lo que se refiere a la composición de la misma. En vista de la importancia que tiene la lactación en muchas poblaciones, es aconsejable proseguir los estudios. También habrá que determinar la cantidad de los distintos progestógenos y de sus metabolitos biológicamente activos en la leche materna.

## 5.6 **Incidencia del embarazo tubárico durante el empleo**

Las pruebas existentes indican que la proporción de embarazos tubáricos respecto de los intrauterinos es superior a lo normal en las mujeres que quedan embarazadas mientras se tratan con progestógenos en dosis bajas.

## **6. REAPARICION DE LA FECUNDIDAD DESPUES DE INTERRUMPIR EL EMPLEO DE ESTEROIDES CONTRACEPTIVOS**

### 6.1 **Contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos**

#### 6.1.1 *Reaparición de la ovulación*

Existen pocos estudios detallados de amplitud suficiente que determinen mediante valoraciones de hormonas, biopsias endometriales o registro de la temperatura basal, cuando se reanuda la ovulación después de interrumpir el empleo de los contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos. Los estudios realizados indican que alrededor del 70 % de las mujeres vuelve a ovular en el primer ciclo posterior al tratamiento y hasta el 95 %, aproximadamente, dentro de los tres ciclos siguientes a la interrupción de la medicación. Conviene recordar, sobre este particular, que un intervalo aparentemente normal puede ser anovulatorio.

#### 6.1.2 *Reaparición de la menstruación*

Los estudios de vigilancia ulterior de las mujeres que interrumpen la contracepción oral indican que el primer ciclo después del tratamiento se

prolonga muchas veces 6 semanas o más, pero que la incidencia de la « amenorrea post-píldora » es baja. Así, en todos los estudios con muestras más amplias, la incidencia de la amenorrea de más de 6 meses de duración, después de interrumpir el tratamiento, es de alrededor del 1 %.

A pesar de las tranquilizadoras conclusiones de dichos estudios, existe actualmente una extensa y complicada literatura sobre la amenorrea post-píldora en la que se describe la experiencia clínica de muchos ginecólogos en diversas partes del mundo. El detenido examen de los distintos informes pone de manifiesto algunas características del síndrome, que quizás resulten sorprendentes :

a) No parece que exista relación evidente entre la duración del tratamiento con contraceptivos orales y el riesgo de amenorrea después de su interrupción.

b) Al parecer, no se advierte relación entre la probabilidad de amenorrea y el tipo de preparación (asociados o secuenciales).

c) Algunas mujeres con amenorrea post-píldora no han sufrido este trastorno durante anteriores pausas transitorias en el tratamiento con contraceptivos orales.

Si bien algunas mujeres con amenorrea post-píldora tienen historias clínicas menstruales nada extraordinarias, muchas dan cuenta de irregularidades de la menstruación que datan de antes del tratamiento. También es dudosa la asociación entre la amenorrea post-píldora y la galactorrea, a la que algunos autores atribuyen especial importancia. La amenorrea secundaria se observa, por cierto, en una pequeña proporción de mujeres sanas de la población general que no han sido tratadas con contraceptivos orales. Es sumamente difícil evaluar las observaciones no controladas en las mujeres que abandonan el empleo de estas preparaciones.

Hace poco se efectuó en Suecia una investigación muy interesante.<sup>a</sup> En un detenido estudio de 75 pacientes consecutivas que habían sufrido por lo menos 6 meses de amenorrea después de interrumpir el empleo de un contraceptivo oral, se comprobó una historia de irregularidad menstrual previa en el 56 %, una « morbilidad psiquiátrica acumulada » (enfermedad mental de benigna a grave) en el 65 %, recientes « problemas vitales que producen tensión emocional » en el 36 %, y observación reciente de una dieta en el 45 %. Después de tener en cuenta todos estos factores de posible importancia etiológica, quedaban sólo 6 mujeres cuya única historia clínica importante consistía en el empleo de contraceptivos orales. Se llegó a la conclusión en este estudio de que « probablemente se ha sobrestimado la

---

<sup>a</sup> FRIES, H. *On functional amenorrhoea. Acta Universitatis Upsaliensis, Abstracts*, 207, (1974).

función etiológica que antes se atribuyera a los agentes contraceptivos orales: pueden haber causado o contribuido a la amenorrea prolongada en algunas mujeres, pero en otras varias sólo se trata de una coincidencia».

El mismo grupo realizó también un estudio epidemiológico de una muestra aleatoria de 2000 mujeres de 18 a 45 años de edad que habitaban en el condado de Upsala.<sup>a</sup> Utilizando un cuestionario postal que obtuvo un 93 % de respuestas, preguntaron a cada participante si durante los 12 meses anteriores había sufrido amenorrea secundaria de más de 3 meses de duración. Se comprobó que la incidencia de este trastorno fue del 3,3 %. Se advirtieron correlaciones entre la aparición de amenorrea secundaria y la edad, el estado, la residencia, el hábito de fumar, la edad de la menarquía, la historia de embarazos anteriores, y la contracepción oral. Estos datos indican la complejidad de las características epidemiológicas de la amenorrea secundaria.

### 6.1.3 *Reaparición de la fecundidad*

Son muy interesantes los datos sobre la reaparición de la ovulación y la menstruación después de interrumpir la administración de los contraceptivos orales, pero lo más importante es determinar si el empleo anterior de estas preparaciones afecta a la capacidad de la mujer para concebir y dar a luz un hijo. Para poder evaluar de forma válida la fecundidad después de la contracepción, es indispensable hacer uso de las tablas actuariales. En este sentido hay mucha menos información sobre la fecundidad después de interrumpida la administración de contraceptivos orales que respecto a la relacionada con los dispositivos intrauterinos. Ciertamente son muchos los investigadores que han señalado el porcentaje de mujeres que concibieron entre las que interrumpieron el tratamiento, o la distribución de embarazos por el número de meses necesarios para concebir, e incluso las tasas de concepción por 100 años-mujer de empleo; pero ninguna de esas mediciones es satisfactoria. La primera desestima la duración de la vigilancia ulterior. La segunda, no tiene en cuenta a la mujer que no concibió. La tercera, no considera que la tasa de concepción disminuye con el tiempo.

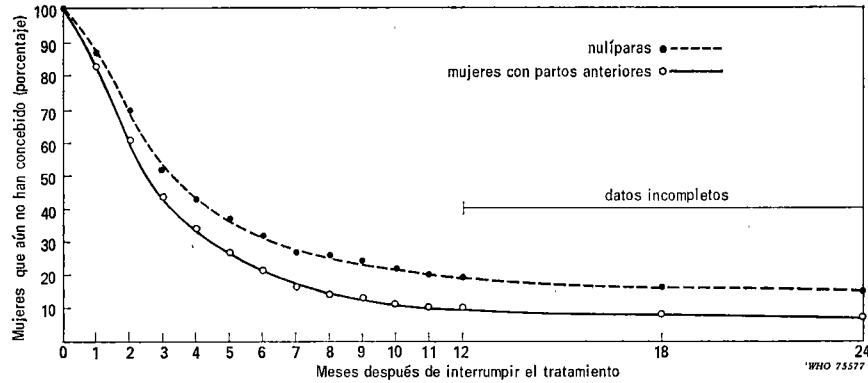
Un pequeño estudio reciente, basado en el método de análisis de las tablas actuariales, indicó, primero, que las mujeres que han empleado asociaciones de contraceptivos orales tardan algo más en recuperar la fecundidad que las que utilizaron preparaciones secuenciales; y, segundo, que la reaparición de la fecundidad fue más lenta después de emplear contraceptivos orales durante largo tiempo que cuando la administración se efectuó por un periodo breve.

---

<sup>a</sup> PETERSON, F. y cols. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 117 : 80 (1973).

En el transcurso de un estudio prospectivo efectuado por el Royal College of General Practitioners (Real Colegio de Médicos) se obtuvo importante información sobre la reaparición de la fecundidad después de interrumpir el empleo de contraceptivos orales. Según esta investigación, 2291 mujeres interrumpieron la contracepción oral porque deseaban quedar embarazadas. En la Fig. 1 se indica la proporción de estas mujeres que no

FIGURA 1. CONCEPCIONES EN 2291 MUJERES QUE INTERRUMPIERON EL EMPLEO DE CONTRACEPTIVOS ORALES PARA QUEDAR EMBARAZADAS: EFECTO DE LA PARIDAD \*

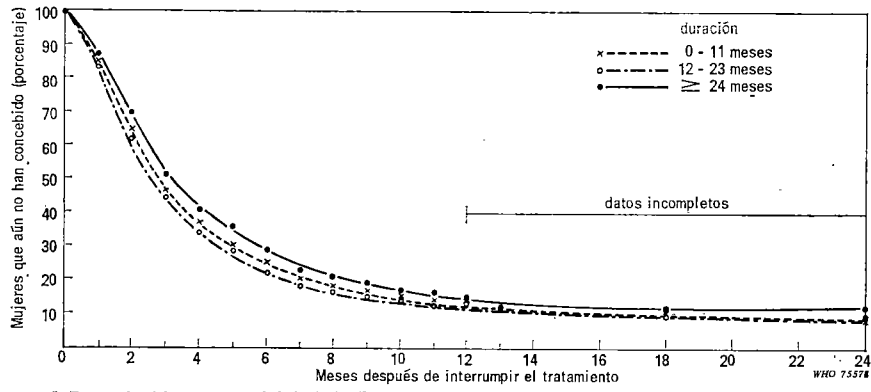


\* Reproducido por amabilidad de Pitman Medical Publishing Company Limited de ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. *Oral contraceptives and health*. Londres, Pitman (1974).

habían podido concebir después de distintos intervalos de tiempo desde la interrupción del empleo de contraceptivos orales, en relación con la paridad ; y la Fig. 2 muestra los mismos datos en relación con la duración del empleo anterior de contraceptivos orales. Por supuesto, al carecer de observaciones en un grupo testigo, resulta difícil evaluar estos datos, pero sin duda indican la escasa probabilidad de que el empleo de contraceptivos orales reduzca la fecundidad ulterior.

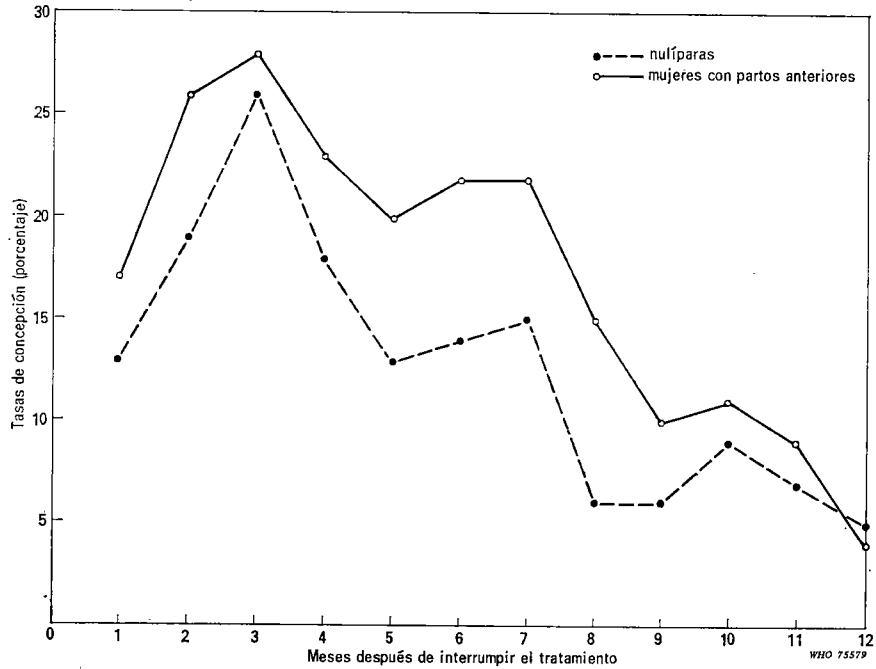
Los datos recogidos en el estudio del Real Colegio de Médicos se analizaron también calculando las tasas mensuales de concepción ; los resultados se indican en la Fig. 3. Normalmente, en una población de mujeres que tratan de concebir, las más fecundas se van eliminando del grupo selectivamente ; y se observa un descenso constante en las tasas de concepción trazadas a intervalos mensuales, por la creciente proporción de mujeres subfecundas en el resto de no embarazadas. La Fig. 3 muestra claramente el retraso en la concepción después de interrumpir la contracepción oral. No está claro por qué la distribución es de forma trimodal, aunque los máximos segundo y tercero podrían ser casuales.

**FIGURA 2. CONCEPCIONES EN 2165 MUJERES QUE INTERRUMPIERON EL EMPLEO DE CONTRACEPTIVOS ORALES PARA QUEDAR EMBARAZADAS: EFECTO DE LA DURACION DEL TRATAMIENTO CONTRACEPTIVO ORAL PREVIO \***



\* Reproducido por amabilidad de Pitman Medical Publishing Company Limited de ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. *Oral contraceptives and health*. Londres, Pitman (1974).

**FIGURA 3. TASAS MENSUALES DE CONCEPCION EN 2291 MUJERES QUE INTERRUMPIERON EL EMPLEO DE CONTRACEPTIVOS ORALES PARA QUEDAR EMBARAZADAS: EFECTO DE LA PARIDAD \***



\* Reproducido por amabilidad de Pitman Medical Publishing Company Limited de ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. *Oral contraceptives and health*. Londres, Pitman (1974).

El Grupo examinó también la información inédita obtenida en otro amplio estudio prospectivo que se está realizando en el Reino Unido ; estos datos también indican que se produce un retraso en la concepción después de interrumpir la contracepción oral.

#### 6.1.4 Conclusiones

A pesar de la extensa bibliografía sobre el particular, no se ha demostrado decididamente que el empleo de contraceptivos orales pueda ser causa de una amenorrea secundaria *prolongada* después de interrumpir su administración. Sin embargo, lo probable es que raras veces produzcan este efecto adverso, sobre todo en mujeres con irregularidades menstruales previas al tratamiento. Afortunadamente, la mitad o más de las pacientes con amenorrea post-píldora ovularán si se tratan con clomifeno o, si fuese necesario, con gonadotrofinas.

En cambio, sí parecen existir claras pruebas de que el empleo de contraceptivos orales viene a producir alguna disminución transitoria de la fecundidad después de la interrupción. Hasta el momento, no se ha dilucidado si las preparaciones son causa alguna vez de una esterilidad permanente.

No se ha llegado a aclarar del todo por qué disminuye la fecundidad de las mujeres que interrumpen la contracepción oral. Sin duda, el retraso en reanudar la ovulación tiene cierta influencia, pero también puede intervenir un factor uterino.

## 6.2 Contraceptivos orales de progestógenos solos

No se han señalado estudios suficientes sobre la reaparición de la fecundidad después de interrumpir la administración de contraceptivos orales de progestógenos solos.

## 6.3 Contraceptivos inyectables

### 6.3.1 Acetato de medroxiprogesterona (AMP)

La AMP se suele administrar en inyectables cada 3 meses. La concentración sanguínea se mantiene durante un número variable de meses después de la última inyección, porque sigue liberándose el esteroide. En cambio, los contraceptivos orales desaparecen del organismo mucho más rápidamente. La disminución de la fecundidad después de interrumpir el tratamiento puede comprender, por lo tanto, dos componentes : uno principal, debido al alto « impulso » inicial y a la persistencia de la actividad del medicamento, y uno secundario, semejante al periodo de esterilidad que

sigue a la interrupción de los contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos.

*a) Reparación de la ovulación y la menstruación*

Según varios estudios realizados en grupos pequeños de mujeres que interrumpieron el régimen de 150 mg cada 3 meses, aproximadamente de la mitad a las dos terceras partes reanudaron la menstruación a los 6 meses de la última inyección de AMP y por lo menos las tres cuartas partes menstruaron al año. Cuando se investigó también la ovulación, se comprobó que casi todas las mujeres habían ovulado por lo menos una vez a los 12-18 meses.

*b) Reparación de la fecundidad*

Sólo dos pequeños estudios han investigado la reaparición de la fecundidad por el método de las tablas actuariales después de cesar la administración de la AMP. Uno observó a 135 mujeres y el otro a 188. Ambos indicaron que alrededor del 80 % de las mujeres habían quedado embarazadas a los 15 meses de la última inyección. En el más amplio de dichos estudios, 18 meses después de la última inyección, la tasa acumulativa de embarazos resultó análoga a la tasa correspondiente observada en estudios relativos a la fecundidad después de extraer el dispositivo intrauterino.

*c) Conclusiones*

En general, son escasos los estudios sobre reaparición de la ovulación, la menstruación y la fecundidad después de interrumpir las inyecciones de AMP. El número de observaciones suele ser pequeño, muchas pacientes se pierden sin vigilancia posterior, y la metodología no es adecuada. Sin embargo, parece evidente que la ovulación, la menstruación y la fecundidad reaparecen tras un plazo variable después de interrumpir la medicación. No se sabe si las inyecciones de AMP tienen o no algún efecto permanente sobre la fecundidad de algunas mujeres.

**6.3.2 Heptanoato de noretisterona<sup>a</sup>**

Apenas se tienen datos sobre el resultado de administrar 200 mg de heptanoato de noretisterona cada 12 semanas. En una serie, casi todas las mujeres que suspendieron el tratamiento volvieron a tener ciclos menstruales normales de 2 a 4 meses después de la última inyección. Estos y otros resultados preliminares indican que este contraceptivo tiene un efecto más breve que el AMP.

---

<sup>a</sup> Antes denominado enantato de noretisterona.

## 7. LAS PROSTAGLANDINAS EN LA REGULACION DE LA FECUNDIDAD

En una publicación anterior de la OMS <sup>a</sup> se resumieron varios aspectos del empleo de las prostaglandinas en la regulación de la fecundidad, hasta 1972. Por lo tanto, este informe tratará principalmente de los adelantos logrados en esta esfera desde la citada fecha.

### 7.1 Su empleo como contraceptivo

Generalmente no se dispone de informes sobre el uso de las prostaglandinas como contraceptivos. Sin embargo, será conveniente resumir algunos de los datos existentes que acaso puedan dar una pauta para futuras investigaciones.

#### 7.1.1 Efecto sobre la ovulación

Todos los datos sobre la participación de las prostaglandinas en la ovulación se han obtenido en animales. Probablemente, las prostaglandinas no intervienen en el control del desarrollo folicular precoz, pero sí parecen actuar directamente en la ruptura del folículo. En algunas especies se ha demostrado que se puede bloquear la ovulación administrando compuestos que inhiben la biosíntesis de las prostaglandinas. También se han empleado las prostaglandinas para determinar el momento de la ovulación en animales, pero todavía no se sabe si en la mujer intervienen en esos procesos.

#### 7.1.2 Regulación de la función del cuerpo lúteo

Hay pruebas suficientes de que en muchas especies la  $PGF_{2\alpha}$  viene a regular la duración del cuerpo lúteo, aunque se desconoce su mecanismo de acción. No hay datos concluyentes de que las prostaglandinas ejerzan en la mujer ningún control fisiológico ni acción farmacológica alguna sobre la esteroidogénesis luteínica durante la fase secretora del ciclo menstrual. La mayor parte de los investigadores no han observado cambios en la concentración plasmática de progesterona después de administrar la  $PGF_{2\alpha}$ , aunque otros han señalado una disminución transitoria.

Recientemente, se han señalado receptores específicos para la  $PGF_{2\alpha}$  en los cuerpos lúteos ovino y bovino, y también en el cuerpo lúteo humano. La existencia de receptores para la prostaglandina posibilita el estudio *in vitro* de sus distintas sustancias afines, lo que puede conducir al descubrimiento de un compuesto metabólicamente más estable, con gran afinidad para los receptores.

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 527, 1973.

## 7.2 Para interrumpir la gestación

Desde 1969 vienen empleándose las prostaglandinas primarias para interrumpir la gestación. Se han ensayado varias vías de administración, entre ellas la perfusión intravenosa, la administración vaginal, la inyección intramuscular, y la instilación extra o intraamniótica. En la mayoría de las sustancias sintéticas afines de la prostaglandina se ha introducido un grupo metílico en el C15. Los 15-metil-derivados de las prostaglandinas primarias  $E_2$  y  $F_{2\alpha}$  o de su éster metílico no son sustratos de las primeras etapas de la inactivación por la enzima 15-deshidrogenasa específica de las prostaglandinas. Sin embargo, a pesar de haberse modificado la configuración de la molécula natural, los nuevos compuestos conservan la propiedad de estimular el músculo liso tanto *in vitro* como *in vivo*. Otro grupo de sustancias afines, 16,16-dimetil- $PGE_2$  y  $-PGF_{2\alpha}$  acaba de despertar gran interés porque tienen efecto oral.

### 7.2.1 Primer trimestre del embarazo

Las prostaglandinas no pueden competir con la vacuoaspiración en la provocación del aborto hasta la duodécima semana de la gestación. Sin embargo, pueden ser útiles en dos situaciones clínicas, v.g., en la interrupción precoz del embarazo hasta la segunda semana después de la primera falta menstrual y durante la 10<sup>a</sup>, 11<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semanas del embarazo. A continuación se examinan estas situaciones en las secciones a) y b), respectivamente.

#### a) Regulación de la fecundidad poco después de la concepción

Hace tiempo que se viene necesitando un agente farmacológico para interrumpir la gestación poco después de la concepción (hasta la segunda semana después de la primera falta menstrual). El medicamento ideal debe ser fácil de administrar, muy eficaz, y exento de efectos secundarios perturbadores. Todavía no se ha producido ninguno con esas cualidades, pero las prostaglandinas pueden servir de prometedora posibilidad.

En una determinada proporción de casos ha quedado demostrada la eficacia de la administración, intravenosa o vaginal, de la  $PGE_2$  o de la  $PGF_{2\alpha}$ , pero el tratamiento fue acompañado de una serie de efectos colaterales con una frecuencia inadmisibles.

Utilizando otra vía de administración, un grupo instiló 5 mg de  $PGF_{2\alpha}$  o 1 mg de  $PG_2$  en la cavidad uterina de 100 pacientes sedadas cuyo último periodo menstrual se había retrasado aproximadamente de 10 a 13 días. En 97 de las 100 se logró con éxito un aborto completo, determinado por una prueba urinaria de embarazo negativa después de 10 días y por la reanudación de la menstruación, que se produjo, por término medio, 32 días después del tratamiento.

En otro estudio de 16 pacientes se obtuvo un 100 % de éxitos por instilación intrauterina de 1 mg de PGE<sub>2</sub> o de 4 mg de PGF<sub>2α</sub>. Entre los efectos secundarios del tratamiento figuran vómitos (6 mujeres) y calambres uterinos (12 mujeres). El sangrado uterino se inició de 2 a 5 horas después y duró de 4 a 14 días en 15 de las mujeres. En la paciente restante continuó la hemorragia y se practicó un raspado.

Es de esperar que alguna de las nuevas sustancias afines de la prostaglandina estimule más específicamente el útero que el tracto gastrointestinal, y por tanto que los resultados sean mejores; por ejemplo, podría aumentar la eficacia de la administración vaginal, más práctica que la instilación uterina si se utiliza en gran escala. Todo estudio de dichas sustancias afines ha de incluir, sin embargo, una intensa vigilancia ulterior, y deberá interumpirse todo embarazo que se produzca después del tratamiento hasta tanto se esclarezcan los posibles efectos teratogénicos de aquéllas.

#### *b) Dilatación cervical preoperatoria*

La evacuación instrumental primaria del útero entre la 10ª y la 12ª semana de la gestación va acompañada de un aumento de complicaciones y hasta puede ser peligrosa si el útero es grande. Además, se ha indicado que la dilatación cervical pudiera aumentar la probabilidad de término prematuro de los embarazos posteriores.

Como antes se ha dicho, se puede obtener una dilatación cervical parcial o completa antes de la operación por instilaciones extraamnióticas repetidas de PGF<sub>2α</sub><sup>a</sup> y también con una sola instilación extraamniótica o con repetidas inyecciones intramusculares de la sustancia afin 15-metil-PGF<sub>2α</sub>.

Según se informa, el tratamiento con supositorios vaginales de 50 mg de PGF<sub>2α</sub> ha tenido escaso éxito, pero la prostaglandina administrada por vía vaginal se absorbe hacia la circulación general, con el consiguiente aumento de los efectos secundarios gastrointestinales.

#### *7.2.2 Segundo trimestre del embarazo*

En varios países se utiliza habitualmente la administración extra e intraamniótica de PGF<sub>2α</sub> y de PGE<sub>2</sub> para provocar el aborto en el segundo trimestre del embarazo.

##### *a) Administración extraamniótica*

La evaluación de la aplicación extraamniótica de las prostaglandinas primarias no ha variado de manera importante desde el último informe.<sup>a</sup>

Los principales inconvenientes del método han sido la necesidad de realizar instilaciones repetidas y la incomodidad de introducir una sonda

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 527, 1973.

con el consiguiente riesgo de infección intrauterina. Para evitar estos problemas se ha estudiado la posibilidad de utilizar una sola inyección, con dos regímenes diferentes. En uno de ellos se instala una dosis de 10 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  en el espacio extraamniótico. En otro se emplean 0,75–1,0 mg de 15-metil- $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

Aunque estos sistemas prometen halagüeños resultados se requiere mayor experiencia para poder evaluarlos.

*b) Administración intraamniótica*

De todos los sistemas ensayados hasta ahora para provocar el aborto en el segundo trimestre del embarazo, probablemente la administración intraamniótica de prostaglandina es el que ha dado mejores resultados. Se ha comprobado que para provocar ese aborto hay que repetir una o más veces las dosis del orden de los 5–15 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y también que no es suficiente una sola inyección intraamniótica de 25 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

De acuerdo con estas observaciones, se administra una inyección inicial de 25 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , que se repite a las 24 horas si el aborto no es inminente. Así se ha logrado una elevada tasa de éxitos, generalmente del orden del 95 %. El intervalo medio entre la provocación y el aborto es de 28–30 horas aproximadamente (Cuadro 4).

CUADRO 4. ADMINISTRACION INTRAAMNIOTICA REPETIDA DE 25 mg DE PROSTAGLANDINA  $\text{F}_{2\alpha}$  PARA PROVOCAR EL ABORTO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE

Número de casos	Intervalo entre inyecciones (horas)	Número de abortos	Intervalo entre la provocación y el aborto
34 <sup>a</sup>	24	33	28,0
101 <sup>b</sup>	24	101 <sup>f</sup>	33,2
20 <sup>c</sup>	24	20	27,5
21 <sup>d</sup>	24	18	26,6
20 <sup>e</sup>	24	16	26,5
20 <sup>c</sup>	6	20	21,3
18 <sup>a</sup>	6	18	18,3

<sup>a</sup> BYGDAMAN, M. y cols. *Advances in the Biosciences*, 9: 525 (1973).

<sup>b</sup> NYBERG, R. *Advances in the Biosciences*, 9: 533 (1973).

<sup>c</sup> GILLET, P. G. y cols. *Advances in the Biosciences*, 9: 545 (1973).

<sup>d</sup> SEPÄLÄ, M. y cols. *Prostaglandins*, 2: 311 (1972).

<sup>e</sup> BALLARD, C. A. y QUILLIGAN, E. J. *Advances in the Biosciences*, 9: 551 (1973).

<sup>f</sup> Incluidas las pacientes que abortaron más de 48 horas después. La primera dosis osciló entre 25 y 35 mg.

Si la segunda dosis de 25 mg se inyecta después de un intervalo de seis horas, se obtiene la misma tasa de éxitos, y el intervalo entre la provocación y el aborto se reduce a unas 20 horas (Cuadro 4).

Es probable que, por lo menos en algunos casos, si se esperan 24 horas para practicar la segunda inyección, la concentración de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  baje demasiado para provocar contracciones uterinas eficaces. Así se explicaría que el intervalo de provocación del aborto sea más corto cuando se inyectan las dos dosis de 25 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  con 6 horas de intervalo entre una y otra.

Ultimamente se ha tratado de practicar una sola inyección, aumentando la dosis a 40 ó 50 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Los resultados obtenidos con una inyección de 40 mg son algo contradictorios. Según algunos autores se precisa un tratamiento adicional para lograr una tasa elevada de éxitos (más del 90 %) con un periodo de observación de 48 horas, en tanto que otros investigadores lograron resultados más satisfactorios con este programa de tratamiento (Cuadro 5).

CUADRO 5. ADMINISTRACION INTRAAMNIOTICA DE UNA DOSIS UNICA DE PROSTAGLANDINA  $\text{F}_{2\alpha}$  O DE SUS AFINES 15-METILICOS PARA PROVOCAR EL ABORTO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Número de casos	Sustancia	Dosis (mg)	Número de abortos	Intervalo entre la provocación y el aborto (horas)
82 <sup>b</sup>	$\text{F}_{2\alpha}$	40	82 <sup>a</sup>	24,9
33 <sup>c</sup>	$\text{F}_{2\alpha}$	40	25	18,5
30 <sup>d</sup>	$\text{F}_{2\alpha}$	40	29	25
20 <sup>e</sup>	$\text{F}_{2\alpha}$	40	20	16,2
40 <sup>f</sup>	$\text{F}_{2\alpha}$	50	38	19,1
50 <sup>c</sup>	15-me $\text{F}_{2\alpha}$	2,5	49	18,8
	15-me $\text{E}_2$			
20 <sup>g</sup>	éster metílico	0,1	18	16,5

<sup>a</sup> Aproximadamente el 30 % de estas pacientes necesitaron tratamiento adicional para terminar el proceso del aborto.

<sup>b</sup> ANDERSON, G. G. y cols. *Advances in the Biosciences*, 9: 539 (1973).

<sup>c</sup> WIQVIST, N. y cols. *Contraception*, 8: 113 (1973).

<sup>d</sup> CORLETT, R. C. y BALLARD, C. A. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 118: 353 (1974).

<sup>e</sup> LAUERSEN, N. H. y WILSON, K. H. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 118: 210 (1974).

<sup>f</sup> BRENNER, W. E. y cols. *Prostaglandins*, 4: 485 (1973).

<sup>g</sup> AMY, J. J. y cols. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, 80: 101 (1973).

Actualmente se investigan los 15-metil-derivados de las  $\text{PGE}_2$  y  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y sus ésteres metílicos. Una dosis intraamniótica de 2,5 mg de 15 (S) 15-metil- $\text{PGF}_{2\alpha}$  surte el mismo efecto que las instilaciones repetidas de la sustancia madre para provocar un aborto en el segundo trimestre del embarazo (Cuadro 5). Este procedimiento parece ser más eficaz que una inyección intraamniótica de 40 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ , pero aún no se ha determinado que sea mejor que una sola dosis de 50 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .

Es más reducida la experiencia adquirida con la administración intraamniótica de  $\text{PGE}_2$  que con la de  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Las dosis de 10-20 mg de  $\text{PGE}_2$

resultaron satisfactorias. No se han efectuado estudios aleatorios que comparen la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  con la  $\text{PGE}_2$ .

c) *Administración intramuscular y vaginal*

Se informa que han tenido éxito los estudios realizados con éster metílico del 15(S) 15-metil- $\text{PGE}_2$  y con 15(S) 15-metil- $\text{PGF}_{2\alpha}$  en administración intramuscular, vaginal o ambas. Parece que estas sustancias análogas producen efectos colaterales con menor frecuencia que las sustancias madres. Sin embargo, sigue siendo necesario efectuar nuevos estudios sobre las citadas sustancias afines.

**7.3 Comparación entre el suero salino hipertónico y la prostaglandina en cuanto a sus efectos para la interrupción del embarazo**

La inyección intraamniótica de suero salino hipertónico es el método utilizado habitualmente para interrumpir un embarazo en el segundo trimestre. Recientemente se ha realizado una investigación aleatoria en distintos centros para comparar los resultados de una inyección de 200 ml de suero salino al 20 % con los de dos inyecciones intraamnióticas de 25 mg de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  practicadas con 6 horas de intervalo. En las secciones siguientes, se examinan éste y otros estudios.

7.3.1 *Eficacia*

De las 1513 pacientes que participaron en el estudio, 717 se trataron con  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y 796 con suero salino. Cuarenta y ocho horas después de la primera inyección habían abortado el 85,4 % de las mujeres tratadas con prostaglandina y el 80,5 % de las tratadas con suero salino hipertónico ( $P < 0,05$ ). El intervalo medio transcurrido entre la provocación y el aborto fue bastante más breve en el grupo tratado con prostaglandina que en el tratado con suero salino: 19,7 frente a 30,4 horas ( $P < 0,001$ ). La tasa acumulativa de abortos demostró también que el proceso del aborto era mucho más rápido cuando se administraba prostaglandina. Se acentuaba más la diferencia a las 24 horas, que es cuando había abortado aproximadamente el 65 % de las pacientes tratadas con prostaglandina en comparación con un 20 % de las tratadas con suero salino. La frecuencia del aborto completo fue la misma en ambos grupos (alrededor del 60 %).

7.3.2 *Complicaciones*

Si el abortivo entra en la circulación general, el rápido metabolismo de las prostaglandinas les confiere una decidida ventaja sobre el suero salino hipertónico.

#### a) *Vómitos y diarrea*

La cifra media de episodios de vómito por paciente fue de 1,5 cuando se administró prostaglandina y de 0,4 empleando suero salino hipertónico. En cuanto a la diarrea, las cifras consiguientes fueron 0,4 y 0,0 respectivamente. Ambas diferencias son muy significativas ( $P < 0,001$ ).

#### b) *Ruptura cervical*

Parece evidente que la ruptura cervical es más frecuente después de la administración intraamniótica de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  que de suero salino hipertónico. Según un informe, la frecuencia de este efecto secundario fue de 1 % para la  $\text{PGF}_{2\alpha}$  y de 0,1 % para el suero salino hipertónico. También se ha señalado la incidencia aproximada del 1 % utilizando  $\text{PGE}_2$ . Las pacientes que sufrieron ruptura cervical eran en su mayoría jóvenes primíparas a las que se administró simultáneamente una perfusión de oxitocina para reducir el intervalo entre la provocación y el aborto. Es posible que la sinergia entre prostaglandina y oxitocina haya sobrestimulado el útero.

#### c) *Ataques epilépticos*

En un estudio,<sup>a</sup> 5 de 320 pacientes que abortaron con la administración intraamniótica de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  sufrieron « convulsiones epileptiformes » después de la inyección de este compuesto. En el estudio aleatorio no se observó esta complicación después de administrar  $\text{PGF}_{2\alpha}$ . Otras varias publicaciones también confirman la conclusión de que si bien la administración de prostaglandina puede producir convulsiones como efecto secundario, éstas se observan muy rara vez.

#### d) *Necrosis del miometrio*

Se ha demostrado que cuando por inadvertencia se inyecta suero salino hipertónico en el miometrio se produce una considerable necrosis del músculo. En análogas circunstancias, la prostaglandina no produce necrosis.

### 7.3.3 *Mecanismo de acción del suero salino hipertónico*

Estudios recientes sobre el mecanismo de acción del suero salino hipertónico indican que el estímulo de la contractilidad del útero puede obedecer, en parte, a una liberación endógena de prostaglandina. Además, la administración de inhibidores de la biosíntesis de la prostaglandina (indometacina y ácido acetilsalicílico) tuvo como consecuencia que se prolongase considerablemente el tiempo necesario para abortar después de la instilación salina.

<sup>a</sup> LYNEHAM, R. C. y cols. *Lancet*, 2 : 1003 (1973).

## 8. RECOMENDACIONES

Además de hacer suyas las recomendaciones y las investigaciones necesarias determinadas en los recientes informes<sup>a</sup> sobre los métodos de regulación de la fecundidad que se examinan, el Grupo hizo las siguientes recomendaciones.

### 8.1 Generalidades

1. Es necesario normalizar las definiciones de los fenómenos del ciclo menstrual, entre ellos los « ciclos normales », « intervalos hemorrágicos », « hemorragia intermenstrual », « manchas sanguíneas », « periodo latente » y « amenorrea post-píldora ».

2. Se precisan ulteriores estudios sobre mujeres lactantes que emplean todo tipo de contracepción hormonal, para investigar los casos notificados de aparición de esteroides y sus metabolitos en la leche, y determinar si esas pequeñas cantidades tienen un efecto demostrable sobre los lactantes.

3. Deben investigarse a fondo los efectos de los contraceptivos hormonales sobre el resultado del embarazo.

4. Deben efectuarse estudios comparativos debidamente proyectados sobre las tasas de perseverancia con diferentes métodos de regulación de la fecundidad en diversas partes del mundo.

5. Hace falta un examen crítico de la situación actual de los contraceptivos de liberación sostenida.

6. Hay que establecer técnicas de vigilancia secuencial utilizando el método de las tablas actuariales para determinar la eficacia y los efectos secundarios de los contraceptivos. Si fuera posible, tales métodos deberán tener en cuenta la fiabilidad de la paciente.

7. Para evaluar las tasas de embarazos y de efectos secundarios, es necesario efectuar en diversos centros estudios debidamente proyectados en los que intervengan grupos contemporáneos de comparación, preferiblemente con distribución aleatoria. Debe disponerse lo necesario para asegurar un grado elevado de vigilancia ulterior.

8. El Grupo tomó nota de que la fiabilidad de la paciente es un factor importante que se ha de tener en cuenta al evaluar la eficacia de los contraceptivos orales. Por tanto, serán de utilidad los métodos de vigilancia de la medicación. Deberá estudiarse la posibilidad de establecer métodos no intrusivos de vigilancia de la medicación.

---

<sup>a</sup> OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 473, 1971 ; N° 527, 1973.

## **8.2 Asociaciones de contraceptivos orales con menos de 50 µg de etinilestrógeno**

1. Es menester estudiar los efectos metabólicos, los efectos adversos raros (como la tromboembolia, la hipertensión y la amenorrea postoperatoria), así como los efectos sobre la lactación de esas preparaciones.

2. Es necesario efectuar ulteriores estudios para evaluar la actividad antifecundante relativa de los estrógenos en general y de varios progestógenos, en relación con sus efectos metabólicos.

## **8.3 Efectos de los contraceptivos orales de estrógenos-progestógenos sobre el metabolismo de las vitaminas**

1. Dada su importancia, es preciso estimular los estudios de los efectos de los contraceptivos orales sobre el metabolismo de las vitaminas.

2. Se carece de datos relativos a las vitaminas B1 y D o son incompletos, por lo que deben emprenderse las investigaciones oportunas al efecto.

3. No se ha prestado suficiente atención hasta ahora a los efectos de los distintos esteroides, las relaciones dosis-respuesta y la influencia de las asociaciones de esteroides sobre el metabolismo de las vitaminas.

4. La consideración más importante es la pertinencia clínica de los efectos de los contraceptivos orales sobre las vitaminas. Los estudios futuros deberán insistir sobre este aspecto, al que hasta ahora no se ha prestado la suficiente atención.

5. En relación con la recomendación precedente, hay que advertir que las vitaminas, que son coenzimas, tienen influencia sobre el metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas. Este campo de investigación requiere mayor atención.

6. Habrá que ocuparse de manera inmediata de los efectos de los contraceptivos orales sobre las vitaminas relacionadas con el sistema hematológico. Es apremiante la necesidad de estudios adecuados.

7. Deberán efectuarse estudios oficiales acerca de la influencia de las vitaminas sobre el metabolismo de la riboflavina en sujetos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

8. Habrá de ser objeto de un detenido estudio el posible efecto teratogénico de las concentraciones elevadas de vitamina A provocadas por los contraceptivos orales.

#### **8.4 Estrógenos postcoitales**

1. Se atribuye la máxima importancia al establecimiento de varios métodos de regulación de la fecundidad después del coito.

2. Son necesarios estudios aleatorios controlados del empleo de los estrógenos después del coito, especialmente en lo que respecta a la dosis, la eficacia, la inocuidad y la reducción de los efectos secundarios.

3. Es importante la evaluación del método de administración de estrógenos después del coito. En particular, deberán registrarse detenidamente los resultados de todo embarazo. Si fuere posible, se someterá a la prole a una vigilancia especial ante el peligro de adenocarcinoma de la vagina y el cuello uterino.

4. Habrá que evaluar los efectos metabólicos inmediatos de los estrógenos administrados después del coito en vista de los múltiples efectos que se sabe están relacionados con el empleo de los contraceptivos orales que contienen estrógenos.

5. Debe evaluarse el efecto de los estrógenos administrados después del coito sobre los procesos fisiológicos, incluido el sistema cardiovascular, a causa de la posibilidad teórica de que se produzcan efectos adversos en mujeres con enfermedades anteriores, que requieren una intervención de urgencia para evitar el embarazo.

#### **8.5 Contraceptivos orales de progestógenos en dosis bajas**

1. Debe fomentarse el ensayo de los progestógenos administrados en dosis bajas, que pueden tener un espectro de acción que comprenda una baja actividad inhibitoria hipotalámica, y que permitirían una mejor regulación del ciclo.

2. Es menester estudiar los efectos de esas preparaciones sobre las funciones hipotalámica, hipofisaria y ovárica.

3. Hacen falta nuevos estudios más completos para determinar los fenómenos del endometrio que permiten la implantación, y cómo son modificados esos fenómenos por los diversos tipos de progestógenos.

4. Hay que seguir estudiando los fenómenos del endometrio relacionados con la hemorragia irregular.

5. Son necesarios estudios suplementarios acerca de los efectos de esas preparaciones sobre el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos.

6. Debe estudiarse la administración de esos compuestos en diferentes momentos durante la lactación para determinar los efectos sobre la duración de la anovulación, la amenorrea posparto y la regularidad del ciclo subsiguiente.

#### **8.6 Reparación de la fecundidad después de interrumpir el empleo de los esteroides contraceptivos**

1. Deben efectuarse estudios detenidamente proyectados sobre la reparación de la menstruación, la ovulación y la fecundidad después de interrumpir el empleo de preparaciones de acción prolongada.

#### **8.7 Prostaglandinas**

1. Será preciso emprender estudios para determinar la función de las prostaglandinas en la regulación del ciclo menstrual en la mujer.

2. Es menester efectuar ulteriores estudios sobre el uso de las prostaglandinas y sustancias análogas para la interrupción del embarazo inicial.

3. Conviene efectuar estudios aleatorios en los que se compare el empleo de las prostaglandinas y sus análogos con otros métodos de empleo general para la interrupción de la gestación.

4. Se requieren investigaciones ulteriores de los efectos secundarios raros relacionados con el empleo de las prostaglandinas y sustancias afines, como por ejemplo la ruptura cervical y las convulsiones.

5. Es importante que se comuniquen y evalúen las complicaciones que acarrea el empleo ordinario, y con fines de investigación, de las prostaglandinas y sustancias análogas.

6. Es necesario obtener nuevas sustancias afines de las prostaglandinas que tengan actividades uterinas y luteolíticas específicas.

7. Debe ser objeto de nuevos estudios el mecanismo de acción de esos compuestos en el estímulo de la contractilidad uterina.

## **Anexo 1**

### **INFORMES DE GRUPOS CIENTIFICOS DE LA OMS SOBRE DISTINTOS ASPECTOS DE LA REGULACION DE LA FECUNDIDAD PUBLICADOS EN LA SERIE DE INFORMES TECNICOS DE LA OMS**

- Nº 360 (1967) Biología de la regulación de la natalidad por la continencia periódica
- Nº 386 (1968) Esteroides hormonales y contracepción
- Nº 397 (1968) Dispositivos intrauterinos : aspectos fisiológicos y clínicos
- Nº 424 (1969) Estudios recientes sobre la regulación de la fecundidad
- Nº 461 (1970) Aborto espontáneo y provocado
- Nº 473 (1971) Métodos de regulación de la fecundidad : progresos recientes de las investigaciones y los estudios clínicos
- Nº 527 (1973) Progresos en los métodos de regulación de la fecundidad
-

BIBLIOGRAFIA SELECTA \*

**1. Asociaciones de esteroides contraceptivos orales compuestos con menos de 50 µg de etinilestrógeno (Sección 2)**

- BRIGGS, M. H. y DICZFALUSY, E., ed. *Pharmacological models in contraceptive development, WHO Symposium, Geneva, 1973*. Estocolmo, Karolinska Institutet, 1974, pág. 166
- BYE, P. G. T. y ELSTEIN, M. Clinical assessment of a low-oestrogen combined oral contraceptive. *Brit. Med. J.*, **2**: 389-392 (1973)
- DIONNE, P. y VICKERSON, F. A double blind comparison of two oral contraceptives containing 50 mcg and 30 mcg ethynyl estradiol. *Curr. ther. Res.*, **16**: 281-288 (1974)
- HINES, D. C. y GOLDZIEHER, J. W. Clinical investigation. A guide to its evaluation. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **105**: 450-487 (1969)
- OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 473, 1971 (*Métodos de regulación de la fecundidad: progresos recientes de las investigaciones y los estudios clínicos*)
- OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 536, 1974 (*Biodisponibilidad de los medicamentos: principios y problemas*)

**2. Efectos de las asociaciones de contraceptivos orales de estrógenos y progestógenos sobre el metabolismo de las vitaminas (Sección 3)**

*Vitamina A*

- BRIGGS, M. Y COLS. Steroid contraceptives and plasma carotenoids. *Contraception*, **6**: 277-280 (1972)
- GAL, I. Y COLS. Effects of oral contraceptives on human plasma vitamin A levels. *Brit. med. J.*, **2**: 436-438 (1971)
- MORRIS, G. M. Y THOMSON, A. D. Vitamin A and rat embryos. *Lancet*, **2**: 899-900 (1974)
- WILD, J. Y COLS. Vitamin A, pregnancy, and oral contraceptives. *Brit. med. J.*, **1**, 57-59 (1974)

*Vitamina B2 (Riboflavina)*

- SANPITAK, N. Y CHAYUTIMONKUL, L. Oral contraceptives and riboflavine nutrition. *Lancet*, **1**: 836-837 (1974)

*Vitamina B6*

- ADAMS, P. W. Y COLS. Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) upon depression associated with oral contraception. *Lancet*, **1**: 897-904 (1973)
- ADAMS, P. W. Y COLS. Vitamin B6, depression and oral contraception. *Lancet*, **2**: 516-517 (1974)

---

\* Para comodidad del lector, las referencias aparecen agrupadas bajo los epígrafes correspondientes a ciertas secciones del informe.

ROSE, D. P. Aspects of tryptophan metabolism in health and disease : a review. *J. clin. Path.*, **25** : 17-25 (1972)

ROSE, D. P. Y COLS. Experimental vitamin B6 deficiency and the effect of oestrogen-containing oral contraceptives on tryptophan metabolism and vitamin B6 requirements. *Clin. Sci.*, **42** : 465-477 (1972)

#### *Vitamina C*

BRIGGS, M. Y BRIGGS, M. Oral contraceptives and vitamin nutrition. *Lancet*, **1** : 1234-1235 (1974)

CLEMETSON, C. A. B. Caeroplasmin and green plasma. *Lancet*, **2** : 1037 (1968)

RIVERS, J. M. Y DEVINE, M. M. Plasma ascorbic acid concentrations and oral contraceptives. *Amer. J. clin. Nutr.*, **25** : 684-689 (1972)

SAROJA, N. Y COLS. Effect of estrogens on ascorbic acid in the plasma and blood vessels of guinea pigs. *Contraception*, **3** : 269-277 (1971)

#### *Acido fólico*

CHANARIN, I. V. Recent advances in megaloblastic anaemia. *En* : Walker, G., ed. Ninth Symposium on Advanced Medicine, Londres, Pitman, 1973, pág. 272

DA COSTA, M. Y ROTHENBERG, S. P. Appearance of a folate binder in leukocytes and serum of women who are pregnant or taking oral contraceptives. *J. Lab. clin. Med.*, **83** : 207-214 (1974)

SHOJANIA, A. M. Y COLS. Oral contraceptives and folate metabolism. *Lancet*, **1** : 886 (1969)

SHOJANIA, A. M. Y COLS. The effect of oral contraceptives on folate metabolism. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **111** : 782-791 (1971)

STEPHENS, M. E. M. Y COLS. Oral contraceptives and folate metabolism. *Clin. Sci.*, **42** : 405-414 (1972)

#### *Vitamina B12*

BRIGGS, M. Y BRIGGS, M. Endocrine effects on serum-vitamin-B12. *Lancet*, **2** : 1037 (1972)

SHOJANIA, A. M. Effects of oral contraceptives on vitamin-B12 metabolism. *Lancet*, **2** : 932 (1971)

WERTALIK, L. F. Y COLS. Decreased serum B12 levels with oral contraceptive use. *J. Amer. med. Ass.*, **221** : 1371-1374 (1972)

### **3. Estrógenos postcoitales (Sección 4)**

BAČIČ, M. Y COLS. Failure of large doses of ethinyl estradiol to interfere with early embryonic development in the human species. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **107** : 531-534 (1970)

HASPELS, A. A. Post-coital oestrogens in large doses. *Int. Planned Parenth. Fed. med. Bull.*, **6** : 2 (1972)

HASPELS, A. A. Y ANDRIESSE, R. The effect of large doses of estrogens post coitum in 2000 women. *Europ. J. Obstet. & Gynec. reprod. Biol.*, **3** : 113-117 (1973)

HERBST, A. L. Y COLS. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls. Analysis of 170 Registry cases. *Amer. J. Obstet. & Gynec.*, **119** : 713-724 (1974)

KUCHERA, K. K. Post-coital contraception with diethylstilbestrol — updated. *Contraception*, **10** : 47–54 (1974)

MORRIS, J. M. Y VAN WAGENEN, G. Interception : the use of postovulatory estrogens to prevent implantation. *Amer. J. Obstet. & Gynec.*, **115** : 101–106 (1973)

#### 4. Contraceptivos orales de progestógenos en dosis bajas (Sección 5)

ABDEL-KADER, M. M. A. Y COLS. Clinical, biochemical, and experimental studies on lactation. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **105** : 1168–1175 (1969)

ADAMS, P. W. Y WYNN, V. The effects of a progestogen, megestrol acetate, on carbohydrate and lipid metabolism. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, **79**, 744–752 (1972)

BONNAR, J. Progestogen-only contraception and tubal pregnancies. *Brit. med. J.*, **1** : 287 (1974)

BROGDEN, R. N. Y COLS. Progestogen-only oral contraceptives : a preliminary report of the action and clinical use of norgestrel and norethisterone. *Drugs*, **6** : 169–181 (1973)

BUTLER, C. Pregnancy and chlormadinone acetate. *Brit. med. J.*, **4** : 686 (1969)

CONNELL, E. B. Low dosage approach to oral contraception. *En* : Hoffman, R. y Kleinman, R., ed. *Advanced concepts in contraception*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1968, págs. 52–55

DICZFALUSY, E. Y COLS. Pituitary and ovarian function in women on continuous low dose progestogens ; effects of chlormadinone acetate and norethisterone. *Acta Endoc. (Kbh.)*, **62** : 679–693 (1969)

GOLDMAN, J. A. Y ECKERLING, B. Effect of a progestogen oral contraceptive compound on carbohydrate metabolism. *Israel J. med. Sci.*, **8** : 1724–1727 (1972)

GOLDZIEHER, J. W. Y RICE-WRAY, E. *Oral contraception*, Springfield, IL., Thomas, 1966

GOLDZIEHER, J. W. Y COLS. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. *Fertil. and Steril.*, **22** : 609–623 (1971)

HAWKINS, D. F. Progestogen-only contraception and tubal pregnancies. *Brit. med. J.*, **1** : 387 (1974)

HOWARD, G. Y COLS. Low-dose continuous chlormadinone acetate as an oral contraceptive. *Lancet*, **2** : 24–26 (1969)

JAFFE, R. B. Y MIDGLEY, R. A., JR. *En* : Moyer, D. L., ed. *Progress in conception control*. Filadelfia, Lippincott, 1968, pág. 16

KAMAL, I. Y COLS. Clinical, biochemical, and experimental studies on lactation. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **105** : 314–334 (1969)

KARIM, M. R. Y COLS. Injected progestogen and lactation. *Brit. med. J.*, **1** : 200–203 (1971)

LARSSON-COHN, U. Y COLS. Glucose tolerance and insulin response during daily continuous low-dose contraceptive treatment. *Acta endocr. (Kbh.)*, **62** : 242–250 (1969)

LARSSON-COHN, U. Y COLS. Effects of continuous daily administration of 0,5 mg of chlormadinone acetate on the plasma levels of progesterone and on the urinary excretion of luteinizing hormone and total oestrogens. *Acta endocr. (Kbh.)*, **63** : 705–716 (1970)

MARTINEZ-MANAUTOU, J. Low level progestogens. *En* : Diczfalusy, E. y Borell, U., ed. *Nobel symposium 15. Control of human fertility*. Estocolmo, Almqvist y Wiksell, 1971, págs. 53–69.

- MARTINEZ-MANAUTOU, J. Y COLS. The ultrastructure of liver cells in women under steroid therapy: II. Contraceptive therapy. *Acta endocr. (Kbh.)*, **65** : 207-221 (1970)
- MEARS, E. Y COLS. Preliminary evaluation of four oral contraceptives containing only progestogens. *Brit. med. J.*, **2** : 730-734 (1969)
- POLLER, L. Y COLS. Effects of progestogen oral contraception with norethisterone on blood clotting and platelets. *Brit. med. J.*, **4** : 391-393 (1972)
- SMITH, M. Y COLS. Progestogen-only oral contraception and ectopic gestation. *Brit. med. J.*, **4** : 104-105 (1974)
- SPELLACY, W. N. Y COLS. Norgestrel and carbohydrate lipid metabolism: glucose, insulin and triglyceride changes during six months time of use. *Contraception*, **9** : 615-625 (1974)
- VESSEY, M. P. Y COLS. Randomised double-blind trial of four oral progestogen-only contraceptives. *Lancet*, **1** : 915-927 (1972)

## 5. Reparación de la fecundidad después de interrumpir el empleo de esteroides contraceptivos (Sección 6)

- EL MAHGOUB, S. Y KARIM, M. The long-term use of injectable norethisterone enanthate as a contraceptive. *Contraception*, **5** : 21-29 (1972)
- FRIES, H. On functional amenorrhoea. Etiological & epidemiological aspects, with special reference to oral contraceptive treatment and anorexia nervosa. *Acta Universitatis Upsaliensis, Abstracts*, **207** (1974)
- GOLDITCH, I. M. Postcontraceptive amenorrhoea. *Obstet. and Gynec.*, **39** : 903-908 (1972)
- GOLDZIEHER, J. W. An assessment of the hazards and metabolic alterations attributed to oral contraceptives. *Contraception*, **1** : 409-445 (1970)
- LARSSON-COHN, V. The length of the first three menstrual cycles after combined oral contraceptive treatment. *Acta obstet. gynec. scand.*, **48** : 416-422 (1969)
- MCDANIEL, E. B. Y TIENG, P. Return of menstruation and fertility in Thai women after contraceptive injections. *J. biosoc. Sci.*, **3** : 209-222 (1971)
- MCDANIEL, E. B. Y TIENG, P. Depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent: return of fertility after discontinuation of use. *Contraception*, **8** : 407-414 (1973)
- PEITERSSON, F. Y COLS. Epidemiology of secondary amenorrhoea. I. Incidence and prevalence rates. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **117** : 80-86 (1973)
- RICE-WRAY, E. Y COLS. Return of ovulation after discontinuance of oral contraceptives. *Fertil. and Steril.*, **18** : 212-218 (1967)
- ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. *Oral contraceptives and health*. Londres, Pitman, 1974
- SCHWALLIE, P. C. Y ASSENZO, J. R. Contraceptive use-efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. *Fertil. and Steril.*, **24** : 331-337 (1973)
- SCHWALLIE, P. C. Y ASSENZO, J. R. The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review. *Contraception*, **10** : 181-202 (1974)
- SCUTCHFIELD, F. D. Y COLS. Medroxyprogesterone acetate as an injectable female contraceptive. *Contraception*, **3** : 21-35 (1971)

- SHEARMAN, R. P. Y SMITH, I. D. Statistical analysis of relationship between oral contraceptives, secondary amenorrhoea and galactorrhoea. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth*, **79** : 654-656 (1972)
- STEELE, S. J. Y COLS. Amenorrhoea after discontinuing combined oestrogen-progestogen oral contraceptives. *Brit. med. J.*, **4** : 343-345 (1973)
- TYLER, E. T. Y COLS. Present status of injectable contraceptives : results of seven-years study. *Fertil. and Steril.*, **21** : 469-481 (1970)
- VENNING, G. R. Secondary amenorrhoea following oral contraception-causal or coincidental? *Proc. roy. Soc. Med.*, **66** : 569-570 (1973)
- ZAÑARTU, J. Y NAVARRO, C. Fertility inhibition by an injectable progestogen acting for 3 months. A clinical survey of 130 fertile women treated with norethisterone enanthate. *Obstet. and Gynec.*, **31** : 627-633 (1968)

## 6. Las prostaglandinas en la regulación de la fecundidad

- BALLARD, C. A. Y QUILLIGAN, E. J. Midtrimester abortion with intramuscular injection of 15-methyl-prostaglandin E<sub>2</sub>. *Contraception*, **9** : 523-529 (1974)
- BERGSTRÖM, S., ed. *Advances in the biosciences*. Vol. 9, *The International Conference on Prostaglandins, Vienna, September 1972*. Oxford, Pergamon Press, 1973.
- BEHRMAN, H. R. Y ANDERSON, G. C. Prostaglandins in reproduction. *Arch. intern. Med.*, **133** : 77-84 (1974)
- BRENNER, W. E. Y COLS. Coagulation changes during abortion induced by prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **117** : 1080-1087 (1973)
- BYGDAMAN, M. Y COLS. The influence of prostaglandin metabolites on the uterine response to PGF<sub>2α</sub>. A clinical and pharmacokinetic study. *Life Sci.*, **14** : 521-531 (1974)
- BYGDAMAN, M. Y COLS. Reassessment of systematic administration of prostaglandins for induction of midtrimester abortion. *Prostaglandins*, **8** : 157 (1974)
- CSAPO, A. I. Prostaglandin impact for menstrual induction. *Population Report Series G*, N° 4, págs. G 33-44 (1974)
- KARIM, S. M. M., ed. *The prostaglandins*. Oxford, Medical and Technical Publishing, 1972
- LOWENSOHN, R. Y BALLARD, C. A. Cervicovaginal fistula: An apparent increased incidence with prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, **119** : 1057-1061 (1974)
- POWELL, W. S. Y COLS. Prostaglandin F<sub>2α</sub> receptor in human corpora lutea. *Lancet*, **1** : 1120 (1974)
- WIQVIST, N. Y COLS. Intra-amniotic prostaglandin administration. A challenge to the currently used methods for induction of mid-trimester abortion. *Contraception*, **8** : 113-131 (1973)