

Crónica

ALGUNOS HECHOS EN TORNO A LOS ANTICONCEPTIVOS INYECTABLES: MEMORANDUM DE UNA REUNION DE LA OMS¹

La anticoncepción hormonal por inyección de dos preparaciones de esteroides de acción prolongada, el acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y el enantato de noretisterona (EN-NET), constituye un medio eficaz de regulación de la fecundidad y se utiliza cada vez más en los programas de planificación de la familia. Sin embargo, persisten aún los debates y muchos puntos de incertidumbre en cuanto a la inocuidad de estas preparaciones. El presente Memorandum pretende esclarecer la cuestión resumiendo los resultados de investigaciones recientes con animales y sujetos humanos, determina los sectores en que conviene continuar las investigaciones y presenta las conclusiones de la reunión relativas a la inocuidad de los anticonceptivos hormonales inyectables. Aunque los datos obtenidos en algunos estudios con animales han suscitado preocupación en cuanto a la posible carcinogenicidad del AMPD y del EN-NET, ciertos modelos animales que se emplearon parecen ser inadecuados para estudiar los efectos de estos esteroides sobre el ser humano. Los estudios con mujeres a las que se ha administrado un anticonceptivo inyectable no han revelado hasta ahora ningún efecto secundario grave. No obstante, como el AMPD y el EN-NET se usan desde hace sólo unos 15 años, se desconocen los efectos potenciales a más largo plazo. Es necesario estudiar más los efectos y consecuencias psicológicas del empleo prolongado de estos fármacos sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Además, se necesitan estudios bien controlados para examinar el riesgo de neoplasia entre las usuarias de estos compuestos y evaluar el desarrollo ulterior de niños expuestos al AMPD o al EN-NET in utero o por conducto de la leche materna. Con todo, a juzgar por los abundantes datos epidemiológicos, biológicos y clínicos disponibles, el AMPD y el EN-NET parecen ser métodos aceptables de regulación de la fecundidad.

Introducción

Desde sus comienzos en 1971, el Programa Especial de la OMS de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana se ha ocupado de evaluar la inocuidad y eficacia de los anticonceptivos hormonales inyectables. En respuesta a cuestiones suscitadas por gobiernos y por la

¹ El presente trabajo es el resultado de una reunión que se llevó a cabo en Ginebra, en octubre de 1981, convocada por la Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. *Bull WHO* 60(2):199-210, 1982.

comunidad científica, ha llevado a cabo numerosos ensayos clínicos, en particular estudios de observación de mujeres que habían recibido anticonceptivos inyectables, estudios de casos con testigos acerca de la neoplasia, e investigaciones de niños nacidos de mujeres que habían utilizado anticonceptivos inyectables; también se han evaluado datos procedentes de otros estudios clínicos, toxicológicos o efectuados en animales. Como los anticonceptivos inyectables son de acción prolongada y se han estudiado menos que los anticonceptivos orales, son necesarias más investigaciones para identificar posibles efectos adversos.

La anticoncepción hormonal por inyección de las dos preparaciones de esteroides de acción prolongada, acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y enantato de noretisterona (EN-NET), constituye un medio eficaz de regulación de la fecundidad que está adquiriendo importancia como método de planificación familiar. El AMPD y el EN-NET tienen varias ventajas que los hacen especialmente idóneos para algunas mujeres y aceptables en los programas de planificación de la familia. Una sola inyección tiene gran eficacia para evitar la concepción durante dos o más meses; la administración es sencilla, independiente del coito y asegura el contacto periódico con el personal médico o auxiliar. Además, los progestágenos, a diferencia de los estrógenos, no suprimen la lactación, lo cual es importante cuando se necesita evitar la concepción después de un parto y la salud del recién nacido exige que se lo amamente.

En una reunión especial que se celebró en 1978, el grupo de expertos sobre toxicología del Programa Especial de la OMS, juntamente con otros científicos y representantes de seis organismos nacionales de reglamentación farmacéutica, examinaron los resultados de experimentos en animales y en el ser humano con AMPD y EN-NET. En cuanto al AMPD, se llegó a la conclusión siguiente:

“La información disponible no indica que haya riesgo de efectos adversos asociados con el Depo-Provera (AMPD) que impida emplear este fármaco como anticonceptivo. Sin embargo, como lo ha demostrado la experiencia con los anticonceptivos orales mixtos, es posible que complicaciones relativamente infrecuentes no se detecten hasta que se haya utilizado el producto en gran escala durante períodos prolongados de tiempo. Es, pues, necesario seguir vigilando la inocuidad del Depo-Provera; el Programa Especial continuará dando gran prioridad a ese tipo de estudios”.²

Acerca del EN-NET manifestó :

“A la luz de los resultados obtenidos en monos, sabuesos y ratas, el grupo de expertos recomendó que continúen los ensayos clínicos en curso y en proyecto del enantato de noretisterona”.³

² Organización Mundial de la Salud. *Safety of the long-acting injectable contraceptive Depo-Provera*. Ginebra, 1978. (Documento inédito), pp. 1-7.

³ Organización Mundial de la Salud. *Safety of the long-acting injectable contraceptive norethisterone oenanthate (Norsiterat or Norigest); an assessment of recent findings from animal studies at 2 years*. Ginebra, 1979. (Documento inédito HRP/TF/1.79), pp. 1-2.

No obstante, desde entonces, se han ejercido considerables presiones sobre las autoridades nacionales de salud en todo el mundo para que prohibieran el uso de los anticonceptivos inyectables, en particular el del AMPD. Esto se ha debido en parte al hecho de que en Estados Unidos de América no se ha aprobado el uso del AMPD ni del EN-NET como anticonceptivos. El AMPD fue examinado en este país por la Administración de Alimentos y Medicamentos en 1978, sin que aprobara su uso como agente anticonceptivo, a pesar de la recomendación positiva que formuló el Comité Asesor en Obstetricia y Ginecología, grupo de especialistas que aconsejan a la Administración de Alimentos y Medicamentos sobre asuntos técnicos (1). En cambio, se convocó a un consejo público para que investigase los puntos siguientes:

- Si, en comparación con otros fármacos cuyo uso anticonceptivo está aprobado, las ventajas del AMPD en Estados Unidos de América superan sus riesgos en las condiciones propias de la venta sin restricciones al público en general.
- Si los datos de estudios con sabuesos y monos presentados por la Upjohn Company indican un riesgo potencial de cáncer de mama o de endometrio en los seres humanos imputable al AMPD.
- Si la información presentada por Upjohn procedente de estudios con mujeres demuestra que el riesgo de cáncer humano que sugieren los datos obtenidos con animales es inexistente.
- Si la aprobación de la venta sin restricciones del AMPD para evitar la concepción hará probable que aumente su uso como anticonceptivo en condiciones distintas a las prescritas en las instrucciones de uso o que aumente su empleo con indicaciones diferentes para las cuales no se han determinado la inocuidad y eficacia del producto (por ejemplo, con fines higiénicos en retrasados mentales).
- Si, en el caso de que el AMPD falle como anticonceptivo, su empleo incrementa el riesgo de efectos teratogénicos en mayor medida que otros anticonceptivos de acción general.
- Si, considerando los efectos secundarios adversos o el efecto farmacológico del AMPD, es probable la necesidad de prescribir terapia con estrógenos, además de AMPD, en un número significativo de pacientes.
- Si cabe aplicar formas de etiquetado y controles de distribución que permitirían la comercialización limitada del AMPD en condiciones de inocuidad y eficacia. (Tal vez haya pacientes en Estados Unidos para quienes las ventajas del AMPD como anticonceptivo sean mayores que sus riesgos potenciales. Esta población, si existe, puede ser muy pequeña e insuficiente para que se justifique la comercialización del AMPD para uso anticonceptivo.)

Ciertos grupos de consumidores y de mujeres han ejercido presiones en los países occidentales. En particular, en el verano de 1980, apareció un artículo titulado *Depo-Provera: A critical analysis*, en *Women and Health* (2), revista publicada en EUA por National Women's Health Network. Este artículo, con muchas inexactitudes, tuvo difusión mundial; la alarma que provocó hizo que varios gobiernos prohibiesen o examinasen la conveniencia de prohibir la distribución del AMPD por los programas nacionales de planificación de la familia, y tornó a muchas mujeres reacias a utilizar este fármaco como medio anticonceptivo.

También se ha manifestado especial preocupación en cuanto a la posibilidad de abuso por parte de las personas u organismos que suministran anticonceptivos inyectables, en particular la administración de éstos sin el consentimiento o el conocimiento de la mujer. Aunque esta cuestión no se examinó en forma detallada en la reunión, se reconoció la necesidad de que se ocupen de ella las organizaciones internacionales y los países que utilizan estos fármacos.

Así pues, aunque en la actualidad existen muchos informes sobre la inocuidad y eficacia de los anticonceptivos inyectables (3), aún persisten una confusión e incertidumbres notables. El presente Memorándum pretende esclarecer estas cuestiones exponiendo los resultados de investigaciones que se realizaron recientemente en animales y en el ser humano, y resumiendo el estado actual de los conocimientos en materia de anticonceptivos hormonales inyectables.

Preparaciones inyectables disponibles para la anticoncepción

Los únicos anticonceptivos inyectables disponibles en la actualidad son el acetato de medroxiprogesterona de depósito y el enantato de noretisterona. En octubre de 1981, el AMPD había sido aprobado como anticonceptivo en 84 países, y el EN-NET en 40. Ambos son progestágenos, pero pertenecen a grupos diferentes de esteroides: el acetato de medroxiprogesterona es un esteroide C_{21} , mientras que el enantato de noretisterona es un esteroide C_{18} .

El acetato de medroxiprogesterona se utiliza desde el decenio de 1950 en una variedad de situaciones que incluyen casos de endometriosis, peligro de aborto, pubertad precoz, acromegalia, carcinoma endometrial, cáncer de riñón y de mama, y parto prematuro; se han administrado dosis de hasta varios gramos sin que se manifestaran efectos adversos. Al comienzo del decenio de 1960, se advirtió que en mujeres a las que se administraba AMPD por parto prematuro se demoraba considerablemente después del parto el retorno de la fecundidad, y en 1963 se iniciaron ensayos clínicos de este producto como agente anticonceptivo. Se calcula que desde entonces unos 10 millones de mujeres han utilizado el AMPD como agente anticonceptivo, y que en la actualidad lo están usando aproximadamente 1,5 millones. Administrado en una suspensión microcristalina acuosa por inyección intramuscular, el AMPD ejerce su acción anticonceptiva sobre todo mediante la supresión de la ovulación. Sin embargo, tal vez contribuyan también a reducir la fecundidad sus efectos sobre el endometrio, las trompas de Falopio y la producción de moco cervical. El AMPD se suele administrar como agente anticonceptivo en dosis de 150 mg cada 90 días (tres meses).

El enantato de noretisterona se usa como anticonceptivo desde 1966, aunque en menor grado que el AMPD. Administrado en forma de preparación aceitosa en dosis de 200 mg por inyección intramuscular, el EN-NET inhibe la ovulación. Como en el caso del AMPD, tal vez contribuyan también a su acción anticonceptiva los efectos sobre el moco cervical, la función tubárica y el endometrio. En ensayos clínicos se ha observado que la máxima eficacia del EN-NET para evitar el embarazo se produce cuando se administra cada 60 días los seis primeros meses y a continuación cada 60-84 días.

Estudios con animales

Se han realizado estudios toxicológicos de estos dos compuestos de conformidad con las normas fijadas por autoridades de reglamentación farmacéutica como la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA y según la práctica usual vigente. El grupo de expertos sobre toxicología, que se reúne dos veces al año para examinar y discutir los resultados obtenidos en investigaciones con animales sobre diferentes agentes de regulación de la fecundidad, ha analizado los datos procedentes de estos estudios.

AMPD

Estudios con roedores. Los primeros estudios toxicológicos con animales se efectuaron en varios centenares de ratones y ratas. Se administró a estos animales una dosis de AMPD de 100 a 200 veces mayor que la humana y se los comparó con animales que no habían recibido el fármaco. Las tasas de mortalidad y la incidencia de neoplasias fueron similares en los tres grupos y no se pudo atribuir ninguna muerte al compuesto.

Estudios con sabuesos. En 1979 concluyó un estudio de siete años de duración sobre los efectos del AMPD en hembras de sabueso. Se comparó un grupo testigo de 16 hembras que no recibían el compuesto, con un grupo de cuatro que recibían el equivalente a la dosis anticonceptiva humana y con un grupo de 16 a las que se administraba una dosis 25 veces superior a la humana. Todos los animales que habían recibido esta última dosis murieron de piometrio (acumulación de pus en el útero) en un plazo de tres años y medio. El piometrio aparece en hembras de sabueso a las que se administre cualquier progestágeno, pero no en animales ovariectomizados que reciben AMPD, lo cual sugiere que el estrógeno influye en su aparición. No se ha observado piometrio en mujeres que utilizan AMPD.

Excepto dos del grupo testigo, todas las perras que vivieron más de los primeros años desarrollaron nódulos en las glándulas mamarias. Los nódulos observados en los animales testigo tendían a aparecer y desaparecer, mientras que los de las perras tratadas, especialmente en el grupo que recibía la dosis mayor, aparecían antes, crecían más y persistían durante toda la vida del animal. En dos de las 16 perras tratadas con la dosis elevada, se produjeron adenocarcinomas de glándula mamaria que dieron numerosas metástasis. En las otras perras, incluidas dos del grupo testigo, al menos algunos nódulos eran malignos. Sin embargo, las mamas de las hembras de sabueso sanas contienen un reservorio de neoplasias microscópicas que pueden aumentar de tamaño y, a veces, hacerse malignas, en especial en respuesta a una sobreestimulación prolongada con progestágenos (67). En cambio, no se ha observado ese reservorio en mujeres sanas y los estudios epidemiológicos que se han practicado hasta ahora no han revelado aumento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que reciben AMPD (50).

La acromegalia, proceso anormal de crecimiento resultante de concentraciones elevadas de somatotrofina, ha sido un descubrimiento clínico importante en las perras tratadas. En cambio, la administración de AMPD a monos y a sujetos humanos no ha acrecentado las concentraciones de hormona del crecimiento (38).

En 1978, el grupo de expertos sobre toxicología llegó a la conclusión de que el sabueso es un modelo inadecuado para observar los posibles efectos adversos de una utilización prolongada de progestágenos en la mujer. Esta conclusión se basó en la susceptibilidad del sabueso a los tumores mamarios y a la aparición de acromegalia. Además, en el sabueso, los receptores de la progesterona estimulados en el miometrio del útero por los progestágenos difieren por su especificidad de los hallados en mujeres (4).

Estudios con monos. A finales de 1978 se terminó un estudio de 10 años de duración con 52 hembras de mono rhesus. En este estudio se comparaba un grupo testigo de monos que no recibió el compuesto con tres grupos a los que se administró, respectivamente, el equivalente a la dosis humana, una dosis 10 veces mayor y una dosis 50 veces mayor. Durante los primeros 18 meses del estudio, murieron dos animales del grupo testigo y cinco del grupo expuesto a la dosis más elevada. Estos animales fueron reemplazados por otros. Casi la mitad de los animales de cada grupo murieron en el curso del estudio; algunas de las muertes se debieron a un brote de tuberculosis, pero muchos animales tal vez murieron de viejos, ya que las monas fueron capturadas en estado salvaje y no se pudo determinar su edad.

La autopsia de las monas que murieron en forma espontánea o que fueron sacrificadas durante el estudio reveló nódulos mamarios, ninguno de los cuales era maligno. Estos nódulos se registraron en animales pertenecientes al grupo testigo y al grupo tratado con la dosis baja, pero no en los pertenecientes a los grupos de dosis intermedia o elevada.

Se descubrieron carcinomas endometriales en dos de las monas del grupo tratado con la dosis alta que habían reemplazado a monas muertas. Los carcinomas endometriales observados en mujeres que no reciben tratamiento hormonal, aparecen en general en un endometrio hiperplásico, mientras que los carcinomas de las dos monas se encontraron en un endometrio atrófico. Los tumores en las monas se desarrollaron a partir de un tipo de células que no se encontró en las mujeres. Además, el AMPD se emplea en dosis relativamente altas y con éxito considerable para tratar algunas formas de carcinoma endometrial en la mujer.

EN-NET

Estudios con roedores. En el marco de ensayos toxicológicos de rutina, se administró EN-NET a varios centenares de ratones y ratas; se ha indagado en ellos mediante autopsia la presencia de efectos atribuibles a este compuesto. Aunque no se ha observado diferencia alguna en las tasas de mortalidad entre los animales testigo y los tratados, la incidencia de tumores ha experimentado un aumento asociado al fármaco similar al que se registró en estudios en que se administraron a roedores otros progestágenos. A diferencia del AMPD, el EN-NET presenta actividad estrogénica en los roedores y se han observado en ratas tumores de mama y alteraciones oculares atribuibles a este producto. Se ha considerado que ni los efectos progestagénicos observados ni las alteraciones debidas a la actividad estrogénica tienen importancia toxicológica.

Estudios con sabuesos. En 1975 se inició un estudio de siete años de duración con cuatro grupos de 24 hembras de sabueso: un grupo testigo al que no se ad-

ministró el compuesto, un grupo que recibió el equivalente a la dosis humana, un grupo que recibió una dosis 10 veces mayor y un grupo que recibió una dosis 50 veces mayor.

Al cabo de seis años y medio, habían muerto más perras en los grupos de dosis mediana y alta que en los grupos testigo o de dosis baja. Sin embargo, las únicas muertes atribuibles a efectos del fármaco se debieron a complicaciones de diabetes mellitus inducida por el progestágeno en animales pertenecientes a los grupos de dosis intermedia y elevada. En consecuencia, la Administración de Alimentos y Medicamentos pidió que se administrase tratamiento insulínico a algunos animales. No se observó diabetes mellitus en las perras que recibieron el equivalente a la dosis humana. Aunque no se ha comprobado que el EN-NET cause diabetes mellitus en las mujeres, la aparición de la enfermedad en algunos de los animales que recibieron la dosis más alta de EN-NET muestra la necesidad de seguir estudiando los efectos del compuesto sobre el metabolismo de los carbohidratos.

Entre las 20 perras que murieron espontáneamente y otras 31 que se sacrificaron a intervalos determinados, todas las demás observaciones que se efectuaron por autopsia eran típicas de lo que sucede después de administrar cualquier progestágeno.

Conviene reiterar que el sabueso es considerado por el grupo de expertos en toxicología un modelo inadecuado para el estudio toxicológico de los progestágenos.

Estudios con monos. En 1975 comenzó también un estudio de 10 años de duración con hembras de mono rhesus sexualmente maduras. Además de un grupo testigo de 24 monas a las que no se administró el fármaco, había otros tres grupos, cada uno de 24 animales, que recibieron una dosis baja, intermedia o alta en cantidades equivalentes a las que se utilizaron en el estudio con sabuesos.

Durante los cinco primeros años del estudio murieron más monas del grupo testigo que en cualquiera de los grupos tratados. Las tasas de mortalidad fueron similares en todos los grupos tratados, y ninguna de las muertes era atribuible a la acción del fármaco. Como las monas habían sido capturadas en estado salvaje y no se podía determinar su edad, muchas de las muertes se debieron tal vez a una enfermedad preexistente o a la vejez. Además de los animales muertos espontáneamente, otros 31 se sacrificaron a intervalos determinados. A excepción de un carcinoma endometrial advertido en una mona, las demás observaciones eran compatibles con las previstas después de administrar cualquier progestágeno. El tumor se descubrió en una mona perteneciente al grupo de dosis elevada, con metástasis pulmonares. No se asemejaba histológicamente a los carcinomas endometriales observados en dos de las monas que recibieron dosis elevadas de AMPD. No se han registrado carcinomas endometriales en mujeres que utilizan EN-NET; de hecho, para tratar el carcinoma endometrial se administran progestágenos en dosis considerablemente mayores que las que se utilizan como medio anticonceptivo. Sin embargo, es importante vigilar en forma atenta la aparición de neoplasias en monos y otros animales sometidos a posologías próximas a la dosis humana, y mantener la vigilancia para detectar eventuales neoplasias en mujeres que reciban EN-NET o cualquier otro progestágeno.

Conclusiones de los estudios con animales

El grupo de expertos en toxicología no ha encontrado motivo alguno para modificar su opinión de que el AMPD es inocuo para el ser humano. En lo que respecta al EN-NET, el grupo de expertos reiteró también su afirmación anterior y recomendó que prosigan los estudios en curso o previstos sobre el enantato de noretisterona hasta que éste pueda introducirse en los programas de planificación de la familia.

Estudios en el ser humano

En muchos países se han realizado numerosos ensayos clínicos del AMPD y del EN-NET, en particular estudios comparativos organizados por la OMS en diversos centros. Se han estudiado de manera repetida la eficacia y los efectos secundarios a corto plazo de ambos compuestos. Sin embargo, se empieza solamente a disponer de datos sobre las secuelas a largo plazo entre las mujeres que utilizan el AMPD y sólo ahora se están iniciando estudios acerca de los posibles efectos a largo plazo del EN-NET.

Farmacología

Aunque ambas preparaciones de esteroides inhiben en forma similar el mecanismo de producción de gonadotropina por la glándula hipofisaria, con la consiguiente inhibición de la ovulación (5), presentan ciertas diferencias farmacológicas. El EN-NET viene preparado en una solución aceitosa y, después de su inyección, diferentes factores afectan su absorción y biodisponibilidad (6), en particular la necesidad de que se hidrolice al esteroide biológicamente activo noretisterona (NET). En cambio, el AMPD está preparado en forma de suspensión microcristalina, en la que se conoce el tamaño de las partículas, y el acetato de medroxiprogesterona (AMP) que pasa a la circulación es por sí mismo biológicamente activo.

Las diferencias de formulación se reflejan en las concentraciones del esteroide mensurables en la sangre. Después de la inyección de EN-NET, la concentración sanguínea de NET aumenta de manera rápida y alcanza su máximo en el plazo de cinco días. Con el AMPD ese máximo se suele alcanzar en unos 10 días y su valor es inferior. Después de alcanzar su valor máximo, la concentración sanguínea de NET disminuye rápidamente y suele descender a niveles no detectables en unos 70 días después de la inyección, si bien este período puede variar entre 50 y 120 días (7). La concentración de AMP decrece en forma más lenta, de manera que es detectable durante todo el intervalo de tres meses que media entre una y otra inyección, y a veces lo es 200 días o más después de una sola inyección (8-10). El índice de metabolismo de los dos esteroides varía mucho según las mujeres.

La marcada diferencia en las tendencias de las concentraciones sanguíneas de NET y AMP tiene un efecto importante sobre la inhibición de la ovulación. La persistencia del AMP en la sangre más allá del intervalo de 90 días entre las inyecciones asegura la inhibición de la ovulación y explica la gran eficacia del

compuesto. Parece, sin embargo, que esa inhibición puede lograrse con dosis de AMPD inferiores a 150 mg (10) y la OMS está llevando a cabo un estudio sobre la eficacia de una dosis de 100 mg. La desaparición más rápida de la NET de la circulación sanguínea hace que con ella sea más breve el período en que está inhibida la ovulación. Aproximadamente el 25% de las mujeres inyectadas con EN-NET ovula en los 60 días siguientes a la inyección, y a los 90 días habrá ovulado alrededor del 60% (11, 12).

Eficacia

Se ha observado que tanto para el AMPD como para el EN-NET las tasas de perseverancia varían acusadamente en los diferentes grupos de población (entre el 15% y casi el 90% al cabo de un año) (13). Las tasas de embarazo (fracasos del método) han sido siempre bajas con el AMPD: menos de un embarazo por 100 años-mujer de uso. Para el EN-NET se han registrado tasas de embarazo que han variado según el intervalo entre las inyecciones. En un ensayo clínico que practicó la OMS, una dosis de 200 mg cada 12 semanas dio lugar a una tasa de embarazo que se consideró inaceptablemente alta (3,6 por 100 años-mujer), por lo que se interrumpió dicho ensayo (13). En un ensayo clínico más reciente, dirigido por la OMS, se aplicó en varios centros una posología de 200 mg cada ocho semanas para las cuatro primeras inyecciones, y cada 12 semanas a continuación. La tasa acumulativa de embarazos no llegó a 1 por 100 años-mujer a los 12 meses, y fue de 1,6 a los 18 meses. La administración más frecuente de EN-NET en el mismo ensayo, cada ocho semanas durante todo el período de tratamiento, dio lugar a una tasa de embarazo inferior: menos de 1 por 100 años-mujer a los 18 meses (14). La OMS apoya ahora la realización de investigaciones en cinco países (Bangladesh, Filipinas, India, Pakistán y Túnez) para que se sigan evaluando estas preparaciones en las condiciones habituales de los dispensarios de planificación de la familia.

El motivo más frecuente para abandonar el uso del AMPD y del EN-NET, así como el efecto secundario que se aduce con mayor frecuencia, es la perturbación del ciclo menstrual normal que se observa en la mayoría de las mujeres que utilizan cualquiera de estos dos fármacos. Al igual que varía la disposición individual de tolerar los trastornos de sangrado, los índices de abandono por anomalías menstruales han variado según las poblaciones. En un ensayo clínico dirigido por la OMS en diversos centros, aproximadamente el 15% de las mujeres que utilizaban AMPD dejaron de usarlo en el curso del primer año a causa de irregularidades menstruales, y otro 12% lo abandonó por causa de amenorrea. En las mujeres que utilizan EN-NET, el índice de abandono por irregularidades menstruales fue similar (13,5%), pero menor por amenorrea (7-8%) (14). En general, el índice de abandonos disminuye cuando se ha informado a las usuarias acerca de los trastornos menstruales previstos.

Trastornos menstruales

La mayoría de las mujeres que usan AMPD o EN-NET experimentan alguna perturbación de su ciclo menstrual normal, entendiéndose por ciclo normal

un ciclo de 26-35 días en el que el sangrado o la aparición de manchas sanguíneas dura de dos a ocho días. Menos de la tercera parte de las mujeres a las que se administra AMPD tienen un ciclo menstrual normal durante el primer año de aplicación del método. Las reglas normales son algo más frecuentes entre las mujeres que utilizan EN-NET: aproximadamente la mitad de las usuarias notifican por lo menos un ciclo normal durante el primer año (14, 15). Aunque ni el sangrado irregular (a menos que sea abundante o prolongado) ni la amenorrea surten efectos adversos conocidos, el sangrado o la aparición de manchas sanguíneas extemporáneos pueden ser molestos y provocar inquietud en la mujer, mientras que el sangrado abundante o prolongado puede causar depleción de las reservas de hierro.

Entre las usuarias de AMPD o EN-NET son infrecuentes las manifestaciones hemorrágicas graves; menos de 1 por cada 1 000 usuarias requieren dilatación y raspado uterino como tratamiento (16, 17). Aún no se ha encontrado un método satisfactorio para tratar la hemorragia prolongada o abundante provocada por anticonceptivos inyectables. Aunque ocasionalmente se ha aplicado una terapia con estrógenos para detener el flujo sanguíneo excesivo y para regularizar el ciclo menstrual (18) (R. Gray, comunicación personal, 1981), ningún estudio ha examinado a fondo la utilidad del estrógeno para tratar problemas hemorrágicos asociados con el uso anticonceptivo de sólo progestágenos.

Se conocen mal los mecanismos básicos de los trastornos hemorrágicos, en especial los relativos a la anticoncepción con esteroides (19). Ni la concentración sanguínea del progestágeno ni la morfología del endometrio parecen estar relacionados con el ciclo menstrual. Es necesario estudiar en forma más detenida los mecanismos de la menstruación, a nivel celular y molecular, con el fin de elaborar métodos eficaces para prevenir y tratar los trastornos menstruales y la amenorrea.

Efectos sobre el metabolismo

Se ha observado la asociación de los anticonceptivos hormonales orales con diversos efectos sobre el metabolismo, manifestados por alteraciones en los factores fibrinolíticos y de coagulación, la función de las plaquetas, el metabolismo de carbohidratos y lípidos y las funciones hepática, renal y tiroidea. En general, se ha considerado que estos efectos son consecuencia del componente estrogénico. Esta opinión ha sido corroborada por observaciones con AMPD en las cuales se ha registrado poco o ningún cambio en esas funciones (20-24), excepto en lo referente al metabolismo de carbohidratos y lípidos. Pocos datos se han publicado sobre los efectos metabólicos del EN-NET, pero no parece afectar la mayoría de las funciones bioquímicas (25, 26).

Recientemente se ha manifestado preocupación por el efecto de los progestágenos sobre el metabolismo y transporte de los lípidos (27, 28). Todos los progestágenos sintéticos que se utilizan en la actualidad reducen la cantidad circulante de colesterol con lipoproteína de alta densidad (LAD), lo que constituye uno de los pocos cambios metabólicos que se pueden asociar con un aumento de la incidencia y gravedad de enfermedades cardiovasculares, en particular de la cardiopatía isquémica (29). Tanto los datos publicados como los inéditos (30)

(M. H. Briggs y K. Fotherby, comunicaciones personales, 1981) indican que el AMPD y el EN-NET hacen que decrezca el colesterol con LAD. Sin embargo, el AMPD (en las dosis más elevadas que se aplican en la terapia sustitutiva posmenopáusicas) influye bastante menos en el colesterol con LAD que los otros dos progestágenos sintéticos, el levonorgestrel y el acetato de noretisterona (31, 32).

Los progestágenos sintéticos afectan también el metabolismo de los carbohidratos. Algunos investigadores han demostrado que el AMPD eleva las concentraciones sanguíneas en ayunas de glucosa e insulina e intensifica la respuesta de estas dos sustancias a una carga de glucosa, en comparación con la situación anterior al tratamiento (33, 34). En varios otros estudios, en cambio, no se han observado estas modificaciones (35-37). También hay pocos indicios de que el EN-NET modifique en forma sustancial el metabolismo de los carbohidratos (25, 38) (K. Fotherby, comunicación personal, 1981). Aunque se ha observado supresión adrenal cuando se ha administrado AMPD en dosis elevadas para el tratamiento del cáncer (39) o de la pubertad precoz (40), no se han registrado casos de insuficiencia suprarrenal durante su empleo como anticonceptivo. Un estudio en el que se compararon los dos esteroides en dosis anticonceptivas no reveló cambio alguno en el ritmo diario del cortisol plasmático o en su respuesta a la corticotrofina sintética con cualquiera de las dos preparaciones (41). Recientemente se han confirmado estas observaciones para el AMPD; aunque se registró cierta supresión del cortisol circulante, no se han modificado el ritmo diario ni la capacidad funcional de las glándulas suprarrenales (42, 43).

La mayoría de los investigadores han hallado que los efectos del AMPD o del EN-NET sobre la función hepática son nulos o muy pequeños (22, 35, 44-45), pero los resultados de los diversos estudios son divergentes. En uno de ellos, el AMPD no produjo cambio significativo alguno en la aspartato aminotransferasa, la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica, la bilirrubina o la retención de la bromosulfaleína (45), mientras que en otro estudio se registró algún aumento de las aminotransferasas (46), y en otro no se observó ningún cambio en las aminotransferasas pero sí una mayor retención de la bromosulfaleína (24). Parece, más bien, que los dos anticonceptivos inyectables no tienen efectos adversos sobre la función hepática. En realidad, se ha visto que la cirrosis biliar primaria y la hepatitis activa crónica respondían a la terapia con AMPD (47). Además, en sujetos con infestación activa de parásitos en el hígado, como la duela hepática (*Opisthorchis viverrini*), el AMPD no produce efecto perjudicial alguno sobre la función hepática (48).

Neoplasia

Como ya se ha indicado, los resultados de estudios con animales han suscitado inquietud acerca de los posibles efectos carcinogénicos del AMPD. Sin embargo, las investigaciones con sabuesos adolecían de dos defectos importantes: esta especie no es un modelo animal apropiado y se emplearon dosis masivas, hasta 200 veces superiores a la dosis humana. Esto ha llevado a pensar que lo que se observó en dichos animales no es aplicable a las mujeres. Aunque los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan AMPD no han demostrado hasta ahora que aumente el riesgo de cualquier tipo de cáncer, un grupo científico de la OMS

que se reunió en 1977 para examinar el riesgo de neoplasia y la anticoncepción por esteroides llegó a la conclusión de que "no se dispone de datos suficientes, obtenidos en estudios efectuados en mujeres, para determinar si el empleo de progestágenos como contraceptivos, en forma de píldora o de inyectable de progestágeno solo, tiene algún efecto en el riesgo de neoplasia" (49).

Al menos cinco estudios en sujetos humanos han examinado la relación entre el AMPD y el cáncer de mama (50). En los dos estudios que comprendían un grupo testigo de mujeres que no recibían este compuesto, no se observó que aumentase el cáncer de mama entre las mujeres que utilizaban AMPD.

Los estudios que se practicaron para examinar el riesgo de neoplasia cervical entre las usuarias de AMPD han adolecido de diversos problemas metodológicos; con todo, ninguno de ellos ha puesto de manifiesto un riesgo mayor de carcinoma invasor del cuello uterino (49). En muchos países, incluido Estados Unidos de América, el carcinoma endometrial es una de las pocas indicaciones para las que está aprobado el uso del AMPD. Sin embargo, a causa de ciertas observaciones hechas en monos, se realizó un estudio en Chiang Mai, Tailandia, en el cual se interrogó a mujeres hospitalizadas por carcinoma endometrial acerca de si habían utilizado previamente AMPD. Aunque 16 de las 27 mujeres venían de zonas donde estaba muy difundido el uso del AMPD, ninguna de ellas dijo haber utilizado este producto (51). Dos series de biopsias del endometrio en mujeres que habían utilizado AMPD durante un mínimo de tres años no revelaron tumor maligno alguno (52, 53).

No obstante, ante la falta de ensayos bien controlados y el largo período de latencia de algunos cánceres, es importante seguir vigilando el posible desarrollo de neoplasias entre las mujeres que han usado AMPD o EN-NET, en especial si los utilizaron hace ya muchos años. En consecuencia, la OMS realiza en la actualidad un estudio multinacional de casos con testigos para examinar las relaciones entre los esteroides anticonceptivos y el riesgo de ciertas neoplasias, como los carcinomas de mama, cuello uterino, endometrio, ovario y sistema hepatobiliar.

Recuperación de la fecundidad

La permanencia de AMPD en la circulación (después de interrumpir su administración) continúa inhibiendo la ovulación durante varios meses. Un vasto estudio que se realizó en Tailandia mostró que las mujeres que dejaban de usar AMPD quedaban embarazadas 5,5 meses (valor de la mediana) después de interrumpir el tratamiento. El retraso era algo menor en las usuarias de dispositivos intrauterinos o de anticonceptivos orales (4,5 y 3,5 meses, respectivamente). Sin embargo, a los dos años, más del 90% de las anteriores usuarias de AMPD habían quedado embarazadas y no se advirtió diferencia significativa alguna en comparación con las usuarias de dispositivos intrauterinos o de anticonceptivos orales, lo cual sugiere que el AMPD no causa infecundidad permanente (54, 55). Hasta ahora, sólo en un estudio se ha examinado la reaparición de la fecundidad después de interrumpir el empleo de EN-NET (56). Aunque los resultados de este estudio son difíciles de interpretar, de las 55 mujeres que se controlaron durante seis meses después de interrumpir el uso del EN-NET y que no aplicaron ningún otro método anticonceptivo, 14 quedaron embarazadas.

Efectos sobre la descendencia

Exposición in utero. No se han estudiado de manera sistemática la salud y el desarrollo de un número importante de niños expuestos *in utero* al AMPD o al EN-NET, como consecuencia de una falla del anticonceptivo o de la aplicación de éste por inadvertencia en una mujer cuyo embarazo no había sido diagnosticado. Ya que esta forma de exposición a los anticonceptivos es poco frecuente y son raras las consecuencias potencialmente peligrosas, como anomalías congénitas, es difícil obtener una muestra de niños lo bastante grande para una investigación adecuada. La mayoría de los datos acerca de los efectos de los progestágenos sobre el desarrollo fetal y la salud infantil proviene de estudios sobre fallas de la anticoncepción oral o sobre la utilización de progestágenos en pruebas hormonales del embarazo o para tratar el riesgo de aborto y el parto prematuro. Estos estudios presentan problemas metodológicos importantes y sólo pueden suministrar, a lo sumo, indicaciones indirectas sobre la exposición *in utero* a anticonceptivos inyectables de acción prolongada. Se han registrado tres casos de hipertrofia del clítoris entre hijas de mujeres que habían utilizado AMP durante el primer trimestre (57).

Se han examinado en forma detenida numerosos estudios y los resultados no parecen concordantes (57, 59). No obstante, es evidente que cualquier riesgo teratogénico asociado con la exposición *in utero* a los progestágenos es pequeño y, según las investigaciones más fiables, parece que es nulo o que sólo se duplica aproximadamente el riesgo de ciertas anomalías, en particular cardiovasculares, asociado con diversas exposiciones a anticonceptivos o a factores no anticonceptivos. Así pues, como son raros los embarazos cuando se están utilizando anticonceptivos inyectables de acción prolongada, son infrecuentes los trastornos y pequeño cualquier riesgo teratogénico eventual, no es probable que se plantee un problema importante de salud pública. Además, si se observan las precauciones debidas y se inicia el tratamiento anticonceptivo durante los primeros cinco días del ciclo menstrual o antes de que reaparezca la fecundidad después del parto, la exposición por inadvertencia de mujeres embarazadas y los fracasos del método serán muy raros.

Exposición por conducto de la leche materna. El AMPD no parece influir negativamente en la cantidad o el valor nutritivo de la leche materna. En realidad, algunos estudios han sugerido incluso que la cantidad de ésta aumenta con el AMPD (58), y un estudio bien controlado que está llevando a cabo la OMS ha indicado que no disminuye el volumen de leche materna.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) está presente en la leche materna en la misma concentración aproximadamente que en el suero de la madre (60, 68). Un estudio reciente (68) ha mostrado que la concentración de EN-NET en la leche materna es del orden de 3 $\mu\text{g/litro}$ una semana después de la inyección, mientras que a las ocho semanas suele ser indetectable. En lo que respecta al AMPD, la concentración de AMP al cabo de una semana es cerca de 7,7 $\mu\text{g/litro}$, desciende a 0,8 $\mu\text{g/litro}$ a las ocho semanas y es todavía mensurable a las 12 semanas. Cabe, pues, calcular que la exposición total del lactante es aproximadamente el 0,2% de la dosis materna de AMPD en el intervalo de tres meses entre las inyecciones y de 0,05% de la dosis materna de EN-NET en el intervalo de dos meses. En cuanto al AMPD, esto concuerda con los cálculos

anteriores de menos de 0,5% en el período de tres meses de exposición (58, 61). Según estudios en curso de realización, el AMP, la NET y el levonorgestrel son absorbidos a través del intestino de monos lactantes (J. Hearn y E. D. B. Johansson, comunicaciones personales, 1982). Estos tres esteroides son muy diferentes en sus características de ligazón a los receptores de la progesterona y las proteínas fijadoras circulantes, pero es improbable que las pequeñas cantidades absorbidas representen un riesgo potencial para el niño (69). Conviene señalar que la cantidad de esteroides que absorbe así el lactante es mucho menor que la cantidad de estrógeno a la que están expuestos los niños alimentados al hiberón con leche de vaca (R. Short, comunicación personal, 1982). En un estudio con sujetos humanos (62), se procedió a medir la NET en muestras de plasma tomadas de dos a cinco días después de la inyección de EN-NET en cuatro niños amamantados. No se pudo detectar la presencia de NET aplicando un sistema de valoración cuyo límite de detección era de 0,05 $\mu\text{g/litro}$.

Como no hay información acerca de los posibles efectos de los progestágenos sobre la maduración de las funciones hipotalámica y hepática en el recién nacido, se ha recomendado evitar la exposición de los lactantes a estos esteroides durante las seis primeras semanas después del parto. Los efectos del AMPD sobre los niños lactantes sólo se han estudiado hasta los 13 años de edad, período durante el cual el crecimiento y el desarrollo parecen seguir un curso normal (63, 64) (Upjohn Company, datos inéditos, 1981). Un estudio con animales ha sugerido un posible efecto sobre el desarrollo reproductivo (65), pero aún no se dispone de datos adecuados sobre niños expuestos al AMPD por conducto de la leche materna y vigilados durante la pubertad. Una reseña reciente de los datos disponibles ha sugerido la improbabilidad de que la pequeña cantidad de esteroide que ingiere el lactante por conducto de la leche materna produzca efectos adversos sobre el desarrollo del niño (69).

Conclusiones

Los anticonceptivos inyectables, tanto el AMPD como el EN-NET, ofrecen varias ventajas como método anticonceptivo, y en diversos ensayos clínicos se ha demostrado su eficacia para prevenir el embarazo y su aceptabilidad para muchas mujeres. Aunque datos que se obtuvieron con animales han suscitado preocupación acerca de la inocuidad y los efectos secundarios a largo plazo del AMPD y del EN-NET, ciertos modelos animales y las dosis que se administraron no parecen ser apropiados para estudiar los efectos de estos esteroides en el ser humano. Extensos estudios clínicos y epidemiológicos de mujeres que usan estos anticonceptivos no han revelado hasta ahora efectos secundarios que pongan en peligro la vida.

El efecto secundario más frecuente es la perturbación del ciclo menstrual normal, que se observa en la mayoría de las mujeres que utilizan anticonceptivos inyectables, y es el principal motivo para dejar de utilizarlos. Las mujeres se quejan con frecuencia de hemorragia irregular, manchas sanguíneas y amenorrea, pero el sangrado abundante o prolongado es poco común.

Los estudios realizados hasta ahora no han puesto de manifiesto ningún efecto grave a corto o a largo plazo del AMPD o del EN-NET. No obstante, hay

que advertir que ambas preparaciones se están usando desde hace relativamente poco tiempo y todavía no se conocen los posibles efectos a largo plazo (en un período de más de 15 años).

En lo que respecta al metabolismo, se deben seguir investigando los efectos y consecuencias fisiológicas del uso prolongado del AMPD y del EN-NET sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Además, es preciso estudiar en forma más detenida el riesgo a largo plazo de neoplasia entre las mujeres que utilizan AMPD o EN-NET. Por último, se desconocen los efectos sobre el desarrollo posterior de los lactantes expuestos al AMPD o al EN-NET *in utero* o por conducto de la leche materna.

En resumen, el AMPD y el EN-NET parecen ser métodos aceptables de regulación de la fecundidad. Los datos clínicos correspondientes a más de 15 años de uso como agentes anticonceptivos muestran que los efectos adversos no son más numerosos, y tal vez lo sean menos, que los que se observan con otros métodos anticonceptivos hormonales. Las ventajas peculiares del AMPD y del EN-NET como anticonceptivos muy eficaces, de efectos duraderos y reversibles, hacen de ellos opciones importantes para las mujeres que deseen utilizar un método de regulación de la fecundidad.

Anexo I

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LA ADMINISTRACION DE AMPD O DE EN-NET COMO ANTICONCEPTIVO

Se debe informar a cada mujer, de preferencia con su compañero, acerca de los diversos métodos anticonceptivos disponibles, y se le deben explicar claramente los riesgos y ventajas de cada uno, dejándole a ella la elección final del método. Tanto el AMPD como el EN-NET son métodos anticonceptivos eficaces y, si opta por uno de ellos, se le deben explicar los efectos secundarios más frecuentes, a saber:

- sangrado irregular y aparición de manchas sanguíneas, a veces durante tiempo prolongado;
- amenorrea;
- retraso de unos ocho meses entre la última inyección de AMPD y el embarazo.

Otros efectos secundarios menos frecuentes son los dolores de cabeza y el aumento de peso.

Las mujeres para quienes el AMPD o el EN-NET estén contraindicados deben aplicar otros métodos anticonceptivos. Las mujeres para las que el uso de AMPD o EN-NET presenta algún problema especial deben consultar a personal médico capacitado.

Las contraindicaciones para la utilización de estos compuestos son las siguientes:

- cáncer de mama o nódulo mamario no diagnosticado;
- todos los cánceres genitales (excepto el cáncer de endometrio);

- hemorragia uterina anormal no diagnosticada;
- sospecha de embarazo.

Los problemas especiales que requieren asistencia médica o el consejo de personal médico o paramédico capacitado son:

- función hepática anormal o antecedentes recientes de enfermedad hepática;
- antecedentes o manifestaciones de enfermedad cardiovascular;
- diabetes mellitus o antecedentes de diabetes gestacional;
- más de 40 años de edad;
- hiperlipidemia congénita.

Como no se ha estudiado la reaparición de la fecundidad después de utilizar AMPD o EN-NET, tal vez convendría aconsejar a las mujeres nulíparas que deseen tener hijos con posterioridad que apliquen otros métodos.

Se debe administrar a la mujer la primera inyección en los cinco primeros días de la menstruación. Así es más seguro que no esté embarazada cuando recibe el fármaco y resulta más eficaz el anticonceptivo durante el primer mes. Las inyecciones siguientes de AMPD (150 mg) se administrarán a intervalos de tres meses. El EN-NET se administrará en dosis de 200 mg cada ocho semanas durante los seis primeros meses y después a intervalos de 8 a 12 semanas. Se ha observado una tasa de embarazos ligeramente menor cuando los intervalos son de ocho semanas, pero en cambio el índice de abandonos es algo mayor a causa de anomalías menstruales.

Las mujeres que no tengan la intención de amamantar a su hijo pueden recibir el AMPD o el EN-NET inmediatamente después del parto, mientras que las mujeres que piensen dar el pecho no deben utilizar ninguno de estos compuestos hasta seis semanas como mínimo después del parto.

En el momento de cada inyección, se debe preguntar a la mujer si ha tenido problemas médicos desde la inyección precedente. En las mujeres con hemorragia abundante o prolongada, se debe examinar si tienen anemia u otras causas patológicas de hemorragia y prescribirlas la terapia apropiada. Si una mujer padece amenorrea prolongada, en especial durante el primer año de uso, se debe determinar si está embarazada.

Se recomienda un examen anual de la pelvis y de los pechos. Si se manifiesta cualquiera de las contraindicaciones mencionadas, no se deben administrar más inyecciones de AMPD o de EN-NET, sino que conviene buscar un método anticonceptivo no hormonal.

La OMS ha publicado normas más detalladas relativas a la utilización de AMPD y EN-NET, en particular el tratamiento recomendado para los efectos secundarios (66).

REFERENCIAS

1. Estados Unidos de América. Food and Drug Administration. *Federal Register* 43:28555-28556, 1978.
2. Minkin, S. Depo-Provera: A critical analysis. *Women and Health* 5:49-69, 1980.
3. Fraser, I. S. y Weisberg, E. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot-medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust* 1(1) suppl: 1-19, 1981.
4. Briggs, M. H. Progestogens and mammary tumours in the beagle bitch. *Res Vet Sci* 28:199-202, 1980.

5. Pérez-Palacios, G. *et al.* On the mechanism of action of progestins. *Acta Endocrinol* 97:320-328, 1981.
6. Fotherby, K. Factors affecting the duration of action of the injectable contraceptive norethisterone enantate. *Contracept Deliv Syst* 2:249-257, 1981.
7. Sang, G. W. *et al.* Pharmacokinetics of norethisterone enantate in humans. *Contraception* 24:15-27, 1981.
8. Kirton, K. T. y Cornette, J. C. Return of ovulatory cyclicity following an intramuscular injection of medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 10:39-45, 1974.
9. Ortiz, A. *et al.* Serum MPA concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-Provera. *J Clin Endocrinol Metab* 44:32-38, 1977.
10. Fotherby, K. *et al.* A pharmacokinetic study of different doses of Depo-Provera. *Contraception* 22:527-536, 1980.
11. Fotherby, K. *et al.* A preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone enantate. *Fertil Steril* 34:131-139, 1980.
12. Benagiano, G. *et al.* Return of ovarian function and endometrial morphology in women treated with norethisterone enantate: A pilot study. *Fertil Steril* 34:456-460, 1980.
13. Organización Mundial de la Salud. Programa Ampliado de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone enantate and medroxyprogesterone acetate. 1. Use-effectiveness. *Contraception* 15:513-533, 1977.
14. Organización Mundial de la Salud. Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Multinational comparative clinical trial of long-acting injectable contraceptives: Norethisterone enantate and depot-medroxyprogesterone acetate. A preliminary report. *Contraception* 25:1-11, 1982.
15. Organización Mundial de la Salud. Programa Especial de Investigaciones, Desarrollo y Formación de Investigadores sobre Reproducción Humana. Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone enantate and medroxyprogesterone acetate. 2. Bleeding patterns and side effects. *Contraception* 17:395-407, 1978.
16. Parveen, L. *et al.* Injectable contraception (medroxyprogesterone acetate) in rural Bangladesh. *Lancet* 2:946-948, 1977.
17. Koetsawang, S. Present management of abnormal bleeding associated with steroid contraceptives. In: Diczfalusy, E. *et al.* ed. *Endometrial Bleeding and Steroidal Contraception*. Bath, Pitman, 1980. pp. 50-64.
18. Mohberg, N. R. y Greenspan, A. *Depo-Provera and Exogenous Estrogen at the Grady Memorial Family Planning Clinic*. Kalamazoo, Upjohn Company, 1980. (Informe técnico.) pp. 1-17.
19. Fraser, I. S. y Diczfalusy, E. A perspective of steroidal contraception and abnormal bleeding: What are the prospects for improvement? In: Diczfalusy, E. *et al.* ed. *Endometrial Bleeding and Steroidal Contraception*. Bath, Pitman, 1980. pp. 384-409.
20. Astedt, B. *et al.* Fibrinolytic activity of veins during use of depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Fertil Steril* 23:489-492, 1971.
21. Whigham, K. A. *et al.* The effect of an injectable progestogen contraceptive on blood coagulation and fibrinolysis. *Br Obstet Gynaecol* 86:806-809, 1979.
22. García, C. R. y Wallach, E. E. Liver function studies and progestogen contraception. *Fertil Steril* 19:172-185, 1968.
23. Turkington, V. W. *et al.* Effect of a long-acting steroid contraceptive (medroxyprogesterone acetate). *Clin Chem* 17:667, 1971.
24. Saleh, F. M. y Abd-El-Hay, M. M. Liver function tests after the use of long-acting progestational contraceptives. *Contraception* 16:409-416, 1977.
25. Howard, G. *et al.* The effects of intramuscular norethisterone enantate used as a contraceptive on IV glucose tolerance and blood coagulation factors. *Br J Obstet Gynaecol* 84:618-621, 1977.
26. El Mahgoub, S. y Karim, M. The long-term use of norethisterone oenanthate as a contraceptive. *Contraception* 5:21-29, 1972.

27. Editorial. Oral contraceptives: Mechanisms in thromboembolism. *Lancet* 1:1118-1119, 1980.
28. Stadel, B. V. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305:612-618, 672-677, 1981.
29. Miller, N. E. *et al.* Relation of angiographically defined coronary artery disease to plasma lipoprotein subfractions and apolipoproteins. *Br Med J* 282:1741-1744, 1981.
30. Kremer, J. *et al.* Serum high density lipoprotein cholesterol levels in women using a contraceptive injection of depot-medroxyprogesterone acetate. *Contraception* 22:359-367, 1980.
31. Sileverstople, G. *et al.* Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effects of three different progestogens. *Acta Obstet Gynecol Scand [Suppl]* 88:89-95, 1979.
32. Hirvoran, E. *et al.* Effects of different progestogens on lipoproteins during post-menopausal replacement therapy. *N Engl J Med* 304:560-563, 1981.
33. Spellacy, W. N. *et al.* The effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism: Measurement of glucose, insulin and growth hormone after twelve months' use. *Fertil Steril* 23:239-244, 1972.
34. Vermuelen, A. y Thiery, M. Hormonal contraceptives and carbohydrate tolerance. II. Influence of medroxyprogesterone acetate and chronic oral contraceptives. *Diabetologia* 10:253-259, 1976.
35. Amatayakul, K. Oral contraceptives and nutrition. The effects of Depo-Provera on carbohydrate lipids and vitamin metabolism. *J Steroid Biochem* 11:475-481, 1979.
36. Tankeyoon, M. *et al.* A study of glucose tolerance, serum transaminase and lipids in women using depot-medroxyprogesterone acetate and a combination-type oral contraceptive. *Contraception* 14:119-214, 1976.
37. Beck, P. *et al.* Effect of contraceptive steroids on arginine-stimulated glucagon and insulin secretion in women. III. Medroxyprogesterone acetate. *Metabolism* 26:1193-1198, 1977.
38. Dhall, K. *et al.* Short-term effects of norethisterone enantate and medroxyprogesterone acetate on glucose, insulin growth hormone and lipids. *Fertil Steril* 28:156-158, 1977.
39. Hellman, L. *et al.* The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 42:912-917, 1976.
40. Sadeghi-Nejad, A. *et al.* The effect of medroxyprogesterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. *J Pediatr* 78:616-624, 1971.
41. Horowski, R. *et al.* Influence of depot-progestogens on anterior pituitary and adrenocortical hormones. *Acta Endocrinol* 87[Suppl]215:98, 1978.
42. Aedo, A. R. *et al.* Studies on ovarian and adrenal steroids at different phases of the menstrual cycle. III. Steroid and lutropin levels before and after the administration of a single contraceptive dose of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA). *Contraception* 24:117-135, 1981.
43. Aedo, A. R. *et al.* Studies on ovarian and adrenal steroids at different phases of the menstrual cycle. IV. The effect of dexamethasone suppression and subsequent ACTH stimulation at different phases of the menstrual cycle and following the administration of 150 mg of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA). *Contraception* 24:543-558, 1981.
44. Bergstein, N. A. M. y Muste-Zevenaar, H. Liver functien derzock bij vrouwen met medroxyprogesteron acetaat 150 mg (Depot-Provera). *Geneeskund Gids* (nueva serie) 8:289-291, 1970.
45. Amatayakul, K. *et al.* Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, protein, glucose tolerance and liver function in Thai women. *Contraception* 21:283-297, 1980.
46. Adlercreutz, H. y Tenhunen, R. Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver. *Am J Med* 49:630-648, 1970.
47. Sotaniemi, E. A. *et al.* Effects of medroxyprogesterone on the liver function and drug metabolism of patients with primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *J Med* 9:117-128, 1978.
48. Grossman, R. A. *et al.* Effects of the injectable contraceptive depot-medroxyprogesterone acetate in Thai women with liver fluke infestation: Final results. *Bull WHO* 57:829-837, 1979.
49. Organización Mundial de la Salud. *Contracepción por esteroides y riesgo de neoplasia*. Ginebra, 1978. (Serie de Informes Técnicos 619.)
50. Greenspan, A. R. *et al.* The association of depot-medroxyprogesterone acetate and breast cancer. *Contraception* 21:563-569, 1980.

51. McDaniel, E. B. Endometrial carcinoma survey in Thailand. *IPPF Med Bull* 13:3, 1979.
52. Pena-Delgado, J. *et al.* Uso prolongado del acetato de medroxiprogesterona en la anticoncepción. *Semana Med Mex* 98:331-350, 1981.
53. Cervantes, A. *et al.* *Effect of Medroxyprogesterone Acetate on Human Endometrium After Five or More Years of Use as a Contraceptive*. Kalamazoo, Upjohn Company, 1981. (Informe técnico.) pp. 1-23.
54. Pardthaisong, T. *et al.* Return of fertility after discontinuation of depot-medroxyprogesterone acetate and intra-uterine devices in Northern Thailand. *Lancet* 1:509-511, 1980.
55. Pardthaisong, T. y Gray, R. H. The return of fertility following discontinuation of oral contraceptives in Thailand. *Fertil Steril* 35:532-534, 1981.
56. Kesserü-Koos, E. *et al.* Fertility control with norethisterone enantate, a long-acting parenteral progestogen. *Acta Europaea Fertil* 4:203-221, 1973.
57. Schardein, L. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: A clinical review. *Teratology* 22:251-270, 1980.
58. Organización Mundial de la Salud. *Efectos de las hormonas sexuales femeninas en el desarrollo fetal y la salud infantil*. Ginebra, 1981. (Serie de Informes Técnicos 657.)
59. Gray, R. H. Progestins in therapy: Risks of teratogenesis. In: *Proceedings of an International Symposium on Progestins in Therapy, University of Chieti, Italy*. (En prensa.)
60. Saxena, B. N. *et al.* Levels of contraceptive steroids in breast milk and plasma of lactating women. *Contraception* 16:605-613, 1977.
61. *Commentary on Depo-Provera*. Kalamazoo, Upjohn Company, 1980. pp. 1-55. (Presentado ante la Subcomisión de Política Económica Internacional y Comercio de la Cámara de Representantes de Estados Unidos de América.)
62. Melis, G. B. *et al.* Norethisterone enantate as an injectable contraceptive in puerperal and non-puerperal women. *Contraception* 23:77-88, 1981.
63. Karim, M. *et al.* Injected progestogen and lactation. *Br Med J* 1:200-203, 1971.
64. Huber, D. A. *et al.* Oral and injectable contraceptives: Effects on breast milk and child growth in Bangladesh. In: *Zatuchni, G. et al. eds. Research Frontiers in Fertility Regulation*. Hagerstown, Harper and Rowe, 1980. pp. 127-135.
65. Satayashit, N. *et al.* The effect of medroxyprogesterone acetate, administered to the lactating rat, on the subsequent growth, maturation, and reproductive function of the litter. *J Reprod Fertil* 46:411-412, 1976.
66. Organización Panamericana de la Salud. *Anticonceptivos hormonales inyectables: Aspectos técnicos y de inocuidad*. Washington, D.C., 1982. (Publicación Científica 429.)
67. Cameron, A. M. y Faulkin, L. J. Hyperplastic and inflammatory nodules in the canine mammary gland. *J Natl Cancer Inst* 47:1277-1287, 1971.
68. Koetsawang, S. *et al.* Transfer of contraceptive steroids in milk of women using long-acting gestagens. *Contraception* (En prensa.)
69. Schwallie, P. C. The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on the fetus and nursing infant. *Contraception* 23:375-386, 1981.