

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**DETERMINACION DE ANTITROMBINA III  
PLASMATICA EN MUJERES QUE USAN  
ANTICONCEPTIVOS ORALES**

**JORGE MARIO SUCHINI MEJIA**

## INDICE

	Página
INTRODUCCION .....	1
DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA .....	3
REVISION BIBLIOGRAFICA .....	5
MATERIAL Y METODOS .....	13
RESULTADOS .....	17
ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS .....	25
CONCLUSIONES .....	27
RECOMENDACIONES .....	29
RESUMEN .....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	33
APENDICE .....	39

## INTRODUCCION

A lo largo de los siglos se ha tratado constantemente de encontrar un método eficaz para el control de natalidad. Dentro de los métodos actualmente conocidos los anticonceptivos orales constituye, entre ellos, de los más difundidos y aceptados a nivel mundial. Tanto así que a la fecha existen más de 57 millones de personas que lo consumen. Dado que es un método eficaz de fácil obtención en nuestro medio, cada día es mayor el número de mujeres que adoptan el uso de las tabletas como método anticonceptivo.

El uso de anticonceptivos orales, producen una serie de efectos colaterales. Uno de los más serios, que poco frecuente, es el tromboembolismo. Este riesgo está atribuido a la disminución de actividad y concentración de antitrombina III circulante, efecto atribuido al componente estrogénico de la tableta.

En el presente estudio se evaluó la predisposición a fenómenos tromboembólicos, através de la medición de la concentración plasmática de antitrombina III circulante en un grupo de 50 mujeres usuarias de anticonceptivos orales, comparados contra un mismo número de no usuarias.

Se obtuvo un valor promedio de antitrombina III plasmática, menor en las usuarias que en las no usuarias. Esto sugiere una mayor predisposición de las usuarias a presentar fenómenos tromboembólicos.

## DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El problema del tromboembolismo, como una de las consecuencias del uso de anticonceptivos orales, ha sido ampliamente estudiado. (1,3,4,5,7,8,13,15,22,23)

Se ha atribuido que el componente estrogénico de la tableta es el responsable de los efectos trombogénicos. Hasta la fecha no se ha concluido sobre el mecanismo por el cual dicho componente estrogénico, causa una disminución de la antitrombina III plasmática circulante, principalmente, favoreciendo la presencia aumentada de trombina y por consiguiente el desequilibrio de los factores de coagulación, y activación del mecanismo de coagulación resultado de esto es la formación de trombos. (2,3,4,8,9,12,13,16,19,20,21)

Dicho fenómeno se esperaría con una disminución muy marcada de antitrombina III circulante, sin embargo, con grados menos severos de deficiente se esperaría que reflejaran un estado de predisposición a sufrir trombosis. (2,16,19,20,21).

En pacientes que ha recibido estrógeno, no como anticonceptivos también se encontraron alteraciones en el sistema de coagulación, y una mayor frecuencia de condiciones tromboticas, por ejemplo: pacientes ooforectomizadas, otras para suprimir la lactancia materna, etc.(1,4,7,8).

A parte de la relación directa que pudiera existir entre el uso de anticonceptivos orales y disminución de antitrombina III plasmática, otras condiciones pueden producir el mismo efecto, por ejemplo: pacientes con enfermedad hepática, diabética, etc. Esto debe ser considerado cuando se piensa hacer uso de los anticonceptivos orales, por la posibilidad de sumatoria de efectos sobre el mecanismo de coagulación (disminución de antitrombina III circulante). También deben de tomarse en cuenta, pa

## REVISION BIBLIOGRAFICA

ra cuando se quiera evaluar el efecto propiamente de los anticonceptivos orales sobre la antitrombina III, evitando incluir en el grupo de estudio a personas con tales padecimientos (2,9,16,20).

El uso de los anticonceptivos se conoce desde la antigüedad el primer texto médico de que se tiene noticia se encontró en Kahu, el El Faiyun, Egipto en 1869 (10).

### Anticonceptivo oral

Haberlandt en 1931, establece los términos de ovario y placenta, y que las hormonas de la placenta y del ovario ofrecen una idea para controlar la fertilidad (8,9), con esto Haberlandt marcha el inicio de la búsqueda de un nuevo método de anticonceptivo.

En 1937, A.W. Makepeace y colegas demostraron que la progesterona inhibía la ovulación (8).

En 1955, Pincus y colaboradores, demostraron que la progesterona inhibe la ovulación en mujeres, cuando se administra en dosis alta (8). Un año más tarde, Pincus efectúa un estudio en Puerto Rico, usando únicamente progesterona como anticonceptivo oral (8,9), a partir de este estudio, comienza la era del uso de los anticonceptivos orales, y las dosis de los componentes de la tableta se fueron reduciendo paulatinamente por sus efectos colaterales (4,8,9).

### Mecanismo de acción

Dichos anticonceptivos orales actúan central y periféricamente, alterando la función reproductiva normal. (6,14)

La incidencia de ovulación en mujeres que toman anticonceptivos orales es menor del 2%, (6,14).

## Acción central

Durante el ciclo ovulatorio espontáneo, bajo influencia de la hormona estimulante del folículo (FSH), (6,14). El estrógeno intrafolicular estimula la continua proliferación de las células granulosas, creando un microentorno folicular que soporta el desarrollo normal del ovulo y asegurando igual número de células granulosas a proveer suficiente secreción progesterónica, para el mantenimiento del embarazo (6,14).

Durante la maduración folicular, la ascendente concentración plasmática de estradiol significa que el folículo está listo para la ovulación (6,14). Subsecuentemente la hormona luteinizante (LH) surge propiciando eventos intraovarios a bien de liberar un óvulo fértil (6,14). Durante la fase lútea, la secreción ovárica, en una combinación de estrógenos y progesterona, principia la supresión de las gonadotropinas hipofisarias (6,14). En ausencia de gonadotropina coriónica, el cuerpo lúteo no es mantenido, y sobreviene la luteolisis (6,14). Con una caída en las hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona), ocurre la menstruación y los niveles de FSH comienzan a elevarse, reiniciando así el crecimiento folicular. (6,14)

Está bien establecido que el uso de anticonceptivos orales por largo tiempo, no únicamente causa abolición del ciclo de FSH y LH, si no que suprime los niveles basales de FSH y LH. (6,14).

El sitio donde mayor acción ejercen los anticonceptivos orales es inhibiendo las gonadotropinas hipofisarias (6,14).

La acción de los esteroides sexuales en las células blanco dentro del sistema nervioso central, que es el mecanismo clásico, es mediada por translocación del contenido hormonal al receptor del citosol y del núcleo, se-

guida por la interacción con la cromatina (6).

Es conocido ahora que las múltiples interacciones de gran complejidad existen entre catecolaminas, catecolaminas y las endorfinas, en la regulación de neurosecreción de hormonas gonadotrópicas y otras hipofisiotrópicas neurohormonas (6). Los catecolestrógenos ocurren de los metabolitos del estradiol, que es hidroxilado en la posición 2 o 4 de la cadena A de los núcleos esteroideos; comparten una estructura común con las catecolaminas dopaminas y norepinefrina, y en estas bases interactúan con receptores de catecolaminas dentro del sistema nervioso central, más bien con receptores estrogénicos citoplasmáticos (6). Los diferentes metabolitos neurales del estradiol tienen acciones divergentes. Los receptores endógenos agonistas, las endorfinas, también aparecen como principales en la función hipofisaria anterior (6,14). Los estrógenos influyen los niveles de endorfinas dentro del sistema nervioso central, las endorfinas empiezan a alterar la actividad de las enzimas neurales (estradiol 2 hidroxilasa) y toman un papel importante en la síntesis de catecolestrógeno, dentro del sistema nervioso central (6). Este complejo proceso de interacción, aparece como reguladores de la neurosecreción hipotalámica de gonadotropinas dentro de la circulación portal pituitaria (6,14).

Es ahora aceptado que la inhibición de la secreción de gonadotropinas por la hipofisis, es el más importante modo de acción de los anticonceptivos orales (6,14).

## Efectos periféricos

### Ovario

Durante el uso de anticonceptivos orales por largo tiempo, los ovarios son marcadamente reducidos en tamaño e inactivados.

La hormona FSH es necesaria para el desarrollo de los folículos. El número de folículos varía considerablemente entre mujeres y es dependiente de la edad de las individuos. En la mayoría de mujeres que usan anticonceptivos orales, el número de folículos primarios están presentes en todo los estadios de desarrollo, pero el crecimiento folicular es alterado (6,14).

#### Cervix

El mucus cervical es ampliamente penetrado por el esperma durante la fase folicular, cuando las concentraciones séricas de estradiol son máximas. Durante la fase lutea y también durante el uso de anticonceptivos orales, el mucus se convierte espeso, celular e impenetrado para el esperma (6).

#### Oviductos

Los espermias se transportan a la ampolla distal, el sitio de fertilización, y su movilización en los cilios depende de los esteroides, porque en mujeres que usan anticonceptivos orales, se ha encontrado hipertrofia ciliar, lo que les dificulta el tránsito (6).

#### Endometrio

El endometrio se convierte receptivo al ataque y penetración del blastocito por un corto tiempo durante el ciclo menstrual y luego es hostil en otras fases (6,14)

Esta adquisición de receptividad a la invasión del trofoblasto es crucialmente dependiente de las propiedades hormonales de exposición a estrógenos y progesterona. En mujeres que usan anticonceptivos orales se ha visto que la implantación del huevo se hace ocasionalmente en localizaciones extrauterinas (6).

#### Complicaciones o efectos colaterales

Los efectos secundarios y pasajeros al uso de anticonceptivos orales son: náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, malestar en mamas y aumento del peso corporal que se atribuye al estrógeno (15). Luego tenemos los de mayor importancia como lo es el tromboembolismo, enfartos de miocardio, hipertensión, alteraciones hepáticas y riesgos teratogénicos y carcinógenos (1,3,15).

#### Tromboembolismo

Las enfermedades tromboembólicas son uno de los mayores efectos colaterales al uso de anticonceptivos orales (4,3,13,15). Las manifestaciones clínicas incluyen: trombosis de venas profundas, tromboflebitis, embolia pulmonar y trombos cerebrales (1,4,5,7,13,15). La incidencia de tromboembolismo es de 20 por diez mil mujeres (5). El primero en sospechar un efecto trombogénico por el uso de anticonceptivos orales fué Jordan en 1961 (3, 4).

La British Medical R. efectuó investigaciones retrospectivas de la frecuencia de tromboembolismo en relación al uso de contraceptivos orales, los resultados confirman una asociación entre los contraceptivos y tromboembolismo. Luego otros estudios llegaron a la misma conclusión. A raíz de estas investigaciones, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos efectuó una investigación de lo cual concluyó, que la frecuencia de este trastorno entre mujeres que toman anticonceptivos orales no era mayor que la frecuencia espontánea de la perturbación en las mujeres de edad fértil (4,15). En 1968 la FDA realiza una nueva investigación, llegando a la conclusión de que las píldoras son inocuas (4,15). En 1970, Inman y colaboradores señalaron un aumento en la frecuencia de la trombosis de venas profundas, embolia pulmonar y trombosis cerebral en mu-

jes que consumían anticonceptivos orales (4,15). Inman y colaboradores en 1970, y Meader en 1980, encontraron una positiva correlación entre las dosis de estrógenos y el riesgo de enfermedad tromboembólica (3,15). Varios autores atribuyen que el componente estrogénico de los anticonceptivos orales es el responsable de los efectos trombogénicos (4,22,23). La frecuencia de trombosis es siempre alta en mujeres que toman dietilbestrol o etinilestradiol (4,22,23), por lo cual la Britis C. de protección de drogas, recomendo que los estrógenos contenidos en los anticonceptivos orales, como mestranol o etinilestradiol no excedieran de 50 microgramos (4,15). Böttiger y colaboradores, observaron una reducción en la frecuencia de complicaciones arteriales (4).

Badaracco & Vessery en 1974, concluyeron que la trombosis durante el uso de anticonceptivos orales puede ser por defectos existentes de sensibilidad propia a la influencia hormonal (4).

En mujeres que usan contraceptivos orales, se ha encontrado tanto alteraciones de la cascada de coagulación como en las paredes de los vasos (3,4). Los factores de la cascada de coagulación como fibrinogeno, factor VII y factor VIII están incrementados en mujeres que usan anticonceptivos orales, como factores trombogénicos (3,4,23).

La baja actividad fibrinolítica, puede incrementar substancialmente el riesgo de desarrollar trombos durante la medicación contraceptiva (3,4).

Estudios recientes por Böttiger, demuestran un incremento en la morbilidad de mujeres que usan anticonceptivos orales asociado a tromboembolismo (5). Como podemos ver, hay gran controversia entre las enfermedades tromboembólicas y el uso de anticonceptivos orales, evidentemente los efectos que buscan los anticoncepcionales por vía bucal es evitar el embarazo y esto impide un estudio al azar doble ciego. (15).

### Interacción de drogas

Los anticonceptivos orales pueden interferir con la respuesta a otras drogas, como lo son: la rifampicina, ampicilina y los anticonvulsivantes. (11)

### Antitrombina III

La antitrombina III es una proteína que circula en el plasma, inhibiendo un número elevado de componentes de la cascada de la coagulación (12,16,18,20).

La inactivación de la trombina por la antitrombina III, es un agotamiento mutuo de factores acelerado por la heparina, sin apreciables cambios en la cantidad de trombina neutralizada por cantidades dadas de antitrombina III (16,18,20). El plasma contiene normalmente más antitrombina III, que la necesaria para neutralizar toda la trombina que se genera a partir de la protrombina del plasma (16,18).

La función de la heparina requiere como factor a la antitrombina III (16,17,18,20).

La antitrombina III además de inactivar a la trombina, inhibe o neutraliza el factor Xa (16,17,18,20).

El mecanismo por el cual los estrógenos inducen a facilitar la coagulación es obscura (2,9,16,18,19,20,21,22).

El incremento del riesgo de tromboembolismo en mujeres que usan anticonceptivos orales, está atribuido a la disminución de antitrombina III circulante (2,9,19,20). Howie y colaboradores, encontraron que el componente sintético estrogénico, mestranol, decrece la actividad de la antitrombina III circulante, indicando que este componente estrogénico es el responsable de esta reducción de antitrombina III (4,9,19,20,23). Los anticonceptivos orales inducen una disminución de la actividad y concen-

tración de la antitrombina III, y una aceleración en la producción de trombina en el primer ciclo de tratamiento (20). La concentración de antitrombina III plasmática - durante el tratamiento con anticonceptivos orales, disminuye al 9% de su valor normal, y los valores vuelven a la normalidad entre 7 días y dos años luego de suspendido el tratamiento (9,20).

#### Test de antitrombina III (cofactor de la heparina)

##### Fundamento del test.

La antitrombina III (cofactor de la heparina) forma un complejo con la heparina, el cual inhibe inmediatamente la actividad proteolítica de la trombina. El plasma de la paciente se mezcla con exceso de heparina y trombina. La trombina no inhibida por la antitrombina III, libera la p-nitroanilina del substrato Tos-Gly-Pro-Arg-pNa.HCL (chromozym TH), cuya extinción se mide a 405 nm. La concentración de antitrombina III en la prueba, puede medirse de la diferencia de extinción frente al blanco At para trombina (12,17).

## MATERIALES Y METODOS

Se estudio un total de 100 mujeres, pertenecientes a la consulta externa de las clínicas centrales de la Asociación Pro-bienestar de la Familia Guatemalteca - (APROFAM). Dicha población se dividió en dos grupos de 50 personas cada uno. Uno formado por las mujeres que usan anticonceptivos orales (usuarias), y el otro como grupo control. Para cada grupo se asignó a cada tercera persona de las que consultaron a la clínica, siempre y cuando guardaran las siguientes características.

#### Grupo usuarias

- a) pacientes en edad reproductiva
- b) ingesta continuada de anticonceptivos orales (tipo ovulatorio) por más de tres meses
- c) sin antecedentes de enfermedades de la colágena, renales, hepática o diabéticas
- d) sin enfermedades concomitantes que requieran tratamiento médico
- e) sin estar ingiriendo otro tipo de medicamentos, como mínimo un mes sin tratamiento

#### Grupo control

- a) todo lo anteriormente mencionado en las usuarias, excepto ingesta de anticonceptivo oral.

A cada persona se le hizo del conocimiento del procedimiento a efectuarse y se contó con su aprobación para hacerlo, cuando alguna de ellas no aceptó participar, se tomó a la proxima tercera persona, para incluirla en el grupo correspondiente.

#### TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Con el paciente en decúbito dorsal, se procedió a

la obtencion de 1 ml. de sangre con una jeringa descartable, con aguja número 21, de la vena antecubital. Seguidamente se procedió a separar la aguja de la jeringa y hecho esto, se colocó la muestra en un tubo con citrato sódico, 0.11 mol/ml. y mediante agitación manual se mezclaron los constituyentes ya mencionados, para evitar la formación de coágulo. Luego la muestra de sangre anticoagulada se centrifugó (centrifugadora marca ADAMS) a 3000 revoluciones por minuto, por 10 minutos. Seguidamente se extrajo el plasma con una pipeta automática, una parte de este plasma (0.1 ml) se diluye en 50 partes de NaCl al 0.9% (5,1.).

Luego en tubos de plástico convenientemente identificados se procesó de la manera siguiente.

	Blanco	Muestra
NaCl al 0.9%	0.1 ml	
Plasma diluido		0.1 ml
Solución 4	2.0 ml	2.0 ml
Efectuado esto, se mezcló e incubó en 5 min. a 25°C.		
Solución 3	0.2 ml	0.2 ml

Se mezcló rápido, y se trasvasó al tubo colorímetro, para luego ser leído el resultado en un espectrofotómetro, marca COMPUR 2,000 CS, a una longitud de onda de 405 nm.

#### Técnica de lectura

Se trasvasa al tubo de colorímetro la mezcla, y antes de 30 segundos se lee a 405 nm. y simultáneamente se disparó el cronómetro, luego se realizan tres lecturas con intervalos de 30 segundos. De las diferencias de extinción por 30 segundos, se forma el valor medio del blanco y de la muestra. Se le resta al valor medio del blanco el de la muestra, y este resultado se hace el calculo usando el factor 241, para obtener unidades por ml, siendo el valor normal por este método colorimétrico, de 10 - 15 unidades/ml, más todo valor abajo de los mencionados se consideró disminuído.

Todos los procedimientos fueron efectuados por una sola persona, bajo las mismas condiciones de trabajo.

Por otro lado, es importante mencionar que los datos que midieron las variables del estudio, fueron recolectados a través de una boleta, tal como se adjunta al final de este estudio.

Los resultados se presentaron en base a distribución de casos, promedio y desviación estándar. Se analizaron los resultados al comparar las diferencias de los promedios obtenidos en los grupos de estudio, para este propósito, se utilizó la prueba de T de Studen, según fórmula siguiente:

$$T = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_c \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

## RESULTADOS

El cuadro No. 1, muestra el número y porcentaje de casos de los grupos estudiados, por categorías de edad. Se puede observar que de las 100 personas estudiadas, el mayor número están comprendidas entre las edades de 15 a 30 años (83%), esto favorecido por la frecuencia del intervalo de 15 a 20 años, dentro del grupo control, lo cual representa el 30% de este grupo.

El promedio y desviación estándar de los valores de antitrombina III en ambos grupos estudiados, se presentan en el cuadro No. 2. Donde se observa que el valor promedio de las usuarias, es menor que del grupo control, diferencia que resultó significativa ( $p \leq 0.05$ ) ( $T = 4.57$ ).

El cuadro No. 3, muestra el número y porcentaje de casos distribuidos de acuerdo a los valores plasmáticos de antitrombina III, donde es notorio que los catorce casos que están por debajo del nivel de 10 U/ml de antitrombina III, presentaron diferentes valores que llegan hasta 4 U/ml (dos casos), en el grupo de usuarias, mientras que en el grupo control llega a 8.5 U/ml (4 casos). Por otro lado, el mayor número de casos en el grupo de usuarias se observa en el intervalo de 10.0 - 11.5 U/ml (34%), mientras que en el grupo control, en el intervalo de 11.5 - 13.0 U/ml, estos intervalos contienen el promedio respectivo por cada grupo.

La distribución y porcentaje de casos por abajo y arriba del intervalo de confianza para promedios, se presenta en el cuadro No. 4, donde es visible en el grupo de usuarias, que por abajo del valor menor del intervalo de confianza, se observa un 28% de casos y 40% para el grupo control.

Las diferencias de grupos de estudio, en cuanto a su distribución de casos, relacionados con las unidades de antitrombina III, y de sus promedios con sus respectivos intervalos de confianza, se presentan en la figura 1. Se observa también un traslape de valores en los grupos estudiados, que involucran gran parte de los valores altos del grupo de usuarias, con los valores bajos del grupo control.

Cuadro No. 1

Números y porcentajes de casos de los grupos estudiados (usuarias y control), por categorías de edad.

Edad	Usuarias		Control		Total
	No.	%	No.	%	
15 - 20	1	2	15	30	15
>20 - 25	23	46	17	34	40
>25 - 30	16	32	11	22	27
>30 - 35	9	18	2	4	11
>35 - 40	1	2	4	8	5
>40	0	0	1	2	1
Total	50	100%	50	100%	100

Cuadro No. 2

Promedio y desviación estandar de los valores de antitrombina III en los grupos estudiados (usuarias y control).

	Usuarias			Control		
	No.	$\bar{x}$	$\bar{+}$ DE	No.	$\bar{x}$	$\bar{+}$ DE
Antitrombina III	50	10.54	$\bar{+}$ 2.34	50	12.44	$\bar{+}$ 1.74

$\bar{x}$  = Promedio

DE = Desviación estandar

Cuadro No. 3

Número y porcentaje de casos distribuidos de acuerdo a los valores plasmáticos de antitrombina III, según grupos de estudios.

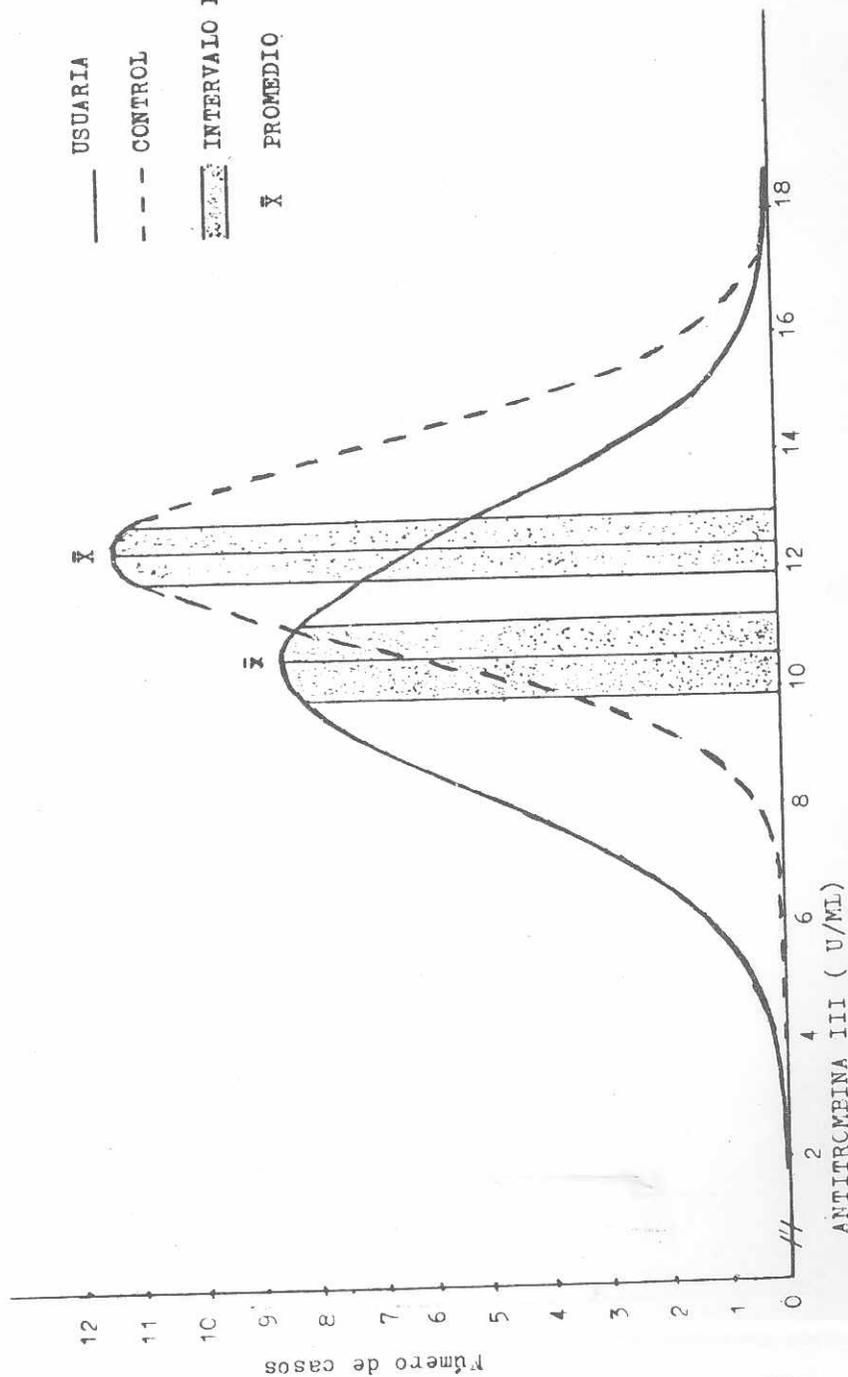
Antitrombina III Unidades/ml	Usuarias		Control	
	No.	%	No.	%
4.0 - 5.5	2	4	0	0
>5.5 - 7.0	2	4	0	0
>7.0 - 8.5	5	10	0	0
>8.5 - 10.0	5	10	4	8
>10.0 - 11.5	17	34	11	22
>11.5 - 13.0	13	26	16	32
>13.0 - 14.5	6	12	8	16
>14.5 - 16.0	0	0	11	22
Total	50	100%	50	100%

Cuadro No. 4

Distribución y porcentaje de casos por abajo y arriba - del intervalo de confianza, para promedios de los grupos estudiados (usuarias y control).

Usuarias			Control		
Unidades	No.	%	Unidades	No.	%
< 9.88	14	28	< 11.95	20	40
> 9.88 - 11.2	16	32	> 11.95 - 12.93	11	22
> 11.2	20	40	> 12.93	19	38
Total	50	100%		50	100%

DETERMINACION NORMALIZADA DE CASOS SEGUN VALOR DE ANTITROMBINA III EN UNIDADES/ML



## ANALISIS Y DISCUSION

La población estudiada, es una población joven, comprendida entre las edades de 20 a 30 años. Lo cual significa que no se esperarían alteraciones de la antitrombina III, causadas por otros factores que se presentan con la edad más avanzada, tales como: problemas cardiovasculares, renales, etc. Esto garantizó la estabilidad de la muestra y aseguró más los resultados obtenidos secundario al uso de anticonceptivos orales.

Los resultados obtenidos en los valores de antitrombina III en el grupo de usuarias, refleja un efecto del uso de anticonceptivos orales, manifestado por un valor promedio significativamente menor que el grupo control, ( $P \leq 0.05$ ) ( $T = 4.57$ ). No obstante ambos promedios se encuentran dentro del intervalo de valores considerados como normales (10-15 U/ml), el promedio de valores en usuarias ocupó el límite inferior de dicho intervalo. Con un notorio desplazamiento de catorce casos hacia valores de unidades menores, que llegaron hasta 4 U/ml (2 casos), - lo que representa una proporción de 28 casos, cosa que no ocurrió en el grupo control, donde el valor más bajo llegó a 8.5 U/ml (8% de casos).

Llama la atención que la población usuaria tiene una mayor variabilidad, que la población de control, a juzgar por sus respectivos valores de desviación estándar. Esta variabilidad hace que las poblaciones tengan un traslape de valores, que conformen el 40% de las mismas, con la diferencia que en la población usuaria le corresponde a sus valores superiores, mientras que a la población control le corresponde a sus valores inferiores; esto sugiere que de las personas que en estos casos usaron anticonceptivos orales, no todos tenían la misma susceptibilidad a sufrir los efectos directos en la disminución de la antitrombina III. Sin embargo esta proteína,

podiera ser de baja calidad y representar un riesgo potencial. Por otro lado podemos suponer que los casos con niveles plasmáticos de antitrombina III, por debajo del valor mínimo esperado (10 U/ml), podrían estar con un alto grado de predisposición a sufrir fenómenos tromboembólicos. Suposición que es valedera mientras no se demuestre el valor mínimo de antitrombina III plasmática, a partir de la cual puedan desencadenarse dichos fenómenos. Con respecto a los valores de antitrombina III (<10 U/ml), encontrados en el grupo control, son escasamente 4 casos, lo que hace suponer que dentro de una población no usuaria, siempre vamos a encontrar valores bajos, que representarían un porcentaje mínimo, como en este caso que fué del 8%, cuya explicación podría estar en que dichas personas pudieran presentar características muy inherentes a ellas, que favorecen la presencia de bajos valores plasmáticos de antitrombina III, y no necesariamente a usos de estrógenos, y cuyo control escapa al presente estudio.

Demostrado ya el efecto categórico del uso de anticonceptivos orales. Se establecieron intervalos de confianza, alrededor del promedio de cada grupo, con el fin de tener un margen de valores de antitrombina III, esperados como aceptables. Esto tomó mayor importancia en el grupo de usuarias, porque este intervalo nos serviría como margen de referencia de grado de seguridad o riesgo. Dicho en otras palabras, valores que encontraran dentro del intervalo o arriba de él, tendrían mayor seguridad y menor riesgo de sufrir efectos del uso de anticonceptivos orales. Los valores abajo de dicho intervalo presentarían menor seguridad o menor riesgo de padecer dichos efectos.

Existiendo personas que representan bajos valores de antitrombina III, ya sea por su propia naturaleza o otras causas no estrogénicas, es posible considerarlos con cierta predisposición también a presentar valores aún más bajos con el uso de anticonceptivos orales.

## CONCLUSIONES

- 1) La disminución de antitrombina III plasmática secundaria al efecto directo por el uso de anticonceptivos orales, es demostrado nuevamente en el presente estudio, por la diferencia de promedios entre el grupo de usuarias y el grupo control.
- 2) La predisposición a sufrir fenómenos tromboembólicos, en este estudio se define de acuerdo al valor plasmático de antitrombina III, en mujeres usuarias, en otras palabras, entre más bajo de lo esperado se encuentra el valor de antitrombina III circulante, mayor riesgo de predisposición a complicaciones tromboembólicas y viceversa.
- 3) Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales, no todas presentaron disminución marcada en la concentración plasmática de antitrombina III, que los ubica en predisposición a los fenómenos trombogénicos, lo que le da un margen de mayor seguridad de 72% de casos para este grupo.
- 4) La concentración plasmática de antitrombina III es susceptible de ser disminuida por el uso de anticonceptivos orales, a un hasta niveles que pudieran predisponer a provocar fenómenos tromboembólicos.
- 5) En una población no usuaria se espera encontrar una pequeña proporción de valores bajos, como las producidas por el uso de anticonceptivo oral.

## RECOMENDACIONES

- 1) Hacer determinación de concentración plasmática de antitrombina, antes de indicar el uso de anticonceptivos orales, dado que en la población no usuaria se puede encontrar valores bajos de antitrombina III, que si no son considerados antes del uso de anticonceptivos orales, puede conducir a la usuaria a una mayor predisposición de sufrir fenómenos tromboembólicos.
- 2) Cambiar de método anticonceptivo a todas aquellas - personas que utilizan los anticonceptivos orales, - cuando se le encuentre un valor de la concentración plasmática de antitrombina III abajo del valor esperado para el grupo de usuarias (10 U/ml).
- 3) Efectuar controles periódicos de la concentración plasmática de antitrombina III, en todas aquellas - que hacen uso del método de anticonceptivo oral, para evaluar si es pertinente continuar o no con dicho método.
- 4) Se recomienda ampliar el número de la muestra para el grupo de usuarias, con el objeto de establecer, si el intervalo de confianza definido en este estudio se ajusta apropiadamente al grupo total de usuarias de este método anticonceptivo.
- 5) Realizar estudios orientados a definir en forma más categorica la predisposición de fenómenos tromboembólicos, en función de los valores plasmáticos de antitrombina III basales o previos al inicio de anticonceptivos orales.
- 6) Efectuar otro tipo de estudio donde se tome en cuenta, tanto la concentración como la calidad de antitrombina III, para conocer en mejor forma los efectos de los anticonceptivos orales sobre dicha proteína.

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación titulado "DETERMINACION DE ANTITROMBINA III PLASMÁTICA EN MUJERES QUE USAN ANTICONCEPTIVOS ORALES", fué realizado con el objeto de determinar la predisposición a fenómenos trombogénicos, a través de la medición de antitrombina III plasmática.

Se estudio un grupo de 50 mujeres que usan el método de anticonceptivo oral, comparado con un mismo grupo de no usuarias, a quienes se les determinó sus niveles plasmáticos de antitrombina III (U/ml).

Los resultados obtenidos, muestran que existe un efecto de los anticonceptivos orales en la antitrombina III circulante, provocando una diferencia significativa, entre el promedio de ambos grupos de estudio (usuarias que grupo control) ( $P \leq 0.05$ ).

Por lo tanto, se concluye que: hay una disminución significativa del nivel de antitrombina III, en el grupo de usuarias. Sin embargo, el promedio se encuentra en el límite inferior del intervalo considerado como normal, por lo que no todas las que utilizan anticonceptivos orales tienen un alto o el mismo riesgo de sufrir complicaciones tromboembólicas. Una pequeña proporción de usuarias (28%) seguramente en una alta predisposición a sufrir fenómenos trombogénicos, por sus valores muy bajos de antitrombina III plasmática. En la población de no usuarias es posible encontrar también valores bajos, como los producidos por anticonceptivos orales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Belsey, M. et al. The risk benefits or oral contraceptives in the developing world. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1982; 105:61-70
2. Berendt, J. et al. Effect of oral contraceptives on antithrombin III measurement. *Am J Clin Pathol* 1979 May; 71(3):360
3. Bergovist, A. et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Br J Obstet Gynecol* 1982 May; 89(5):381-386
4. Birger, A. et al. Oral contraceptives and some debatable side effects. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1982; 105:17-23
5. Böttiger, L. et al. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *Acta Med Scand* 1971; 190:455-463
6. Bronson, R.A. Oral contraception: mechanism of action. *Clinical Obstet Gynecol* 1981 Sep; 24(3): 868-874
7. Droegemuller, W. et al. Effectiveness and risk of contraceptives. *Ann Rev Med* 1980; 31:329-343
8. Egon, D. et al. Gregory Pincus and steroidal contraception revisited. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1982; 105:7-15
9. Fogerhal, M.K. et al. Oral contraceptives and low antithrombin III concentration. *Lancet* 1970 May 30; 1(7657):1175

0. Fortier, L. The history of contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1982; 105:29-32
1. Lamping, R.J. et al. Drug interaction with oral contraceptives steroids. *Br Med J* 1980 Jul 12; 281(6233):93-94
2. Mekay, E.J. Immunochemical analysis of active and inactive antithrombin III. *Br J Haematol* 1980 - Apr 15; 46:277-285
3. Miller, K. et al. Venous and arterial thromboembolic disease in women using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1982 Dec 1; 144(7):824-827
4. Mishell, D.R. et al. The effects of contraceptive steroids on hypothalamic-pituitary function. *Am J Obstet Gynecol* 1977 May 1; 128(1):60-71
5. Mural, F. and A.G. Gilman. Estrógenos y progesterona. En: Goodman, L.S., A. Gilman. *Bases farmacológicas de la terapéutica*. 5 ed. México, Interamericana, 1978. 1365p. (pp. 1198-1219)
6. Seegers, W. et al. Antithrombin III. Theory and clinical applications. *Am J Clin Pathol* 1978 Apr; 64(4):367-374
7. Thaler, E. et al. A simple two-step isolation procedure for human and bovine comparison of two methods. *Br J Haematol* 1975; 31(1):233-243
8. Villanueva, G. et al. Conformational changes accompanying the binding of antithrombin. *Biochem* - - 1979; 18(5):810-817
9. Von Kaulla, E. et al. Oral contraceptives and low antithrombin III activity. *Lancet* 1970 Jan 3; 1(7636):36

no Bo

*Guerrero*

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

20. Von Kaulla, E. et al. Antithrombin III depression and thrombin generation acceleration in women taking oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1971 Mar 15; 109(6):868-873
21. Weenink, G.H. et al. Antithrombin III in oral contraceptive users and during normotensive pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 1984; 63:57-61
22. Weesler, S. et al. Estrogen-containing oral contraceptive agents. *JAMA* 1976 Nov; 236(19):2179-2182
23. Wynn, V. et al. Oral contraceptives: mechanisms in thromboembolism. *Lancet* 1980 May 24; 1(8178):6118-6119

no Bo

*Guerrero*

Universidad de San Carlos de Guatemala  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

BOLETA

Nombre de la paciente \_\_\_\_\_ Ficha clinica \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Paridad \_\_\_\_\_

Nombre genérico del anovulatorio oral \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de los anticonceptivos orales \_\_\_\_\_

Resultado de antitrombina III plasmática \_\_\_\_\_

---

ANEXO

## COMPONENTES DEL TEST DE ANTITROMBINA

Dicho Test contiene los siguientes reactivos: un tampón concentrado, tres frascos de trombina, tres frascos de Chromozyn TH, de los cuales cada uno contiene los siguientes componentes.

<u>Tampón concentrado</u>	Concentración de solución
tris/HCL	100 mmol/l, pH 8.1
heparina	1.75 USP-Unidades/ml
aprotinina	6.5 UI/ml
NaCl	150 mmol/l

<u>Trombina</u>	
trombina	0.5 U/ml

<u>Chromozin TH</u>	
Tos-Gly-Pro-Arg-pNa.AcOH	1.9 U/ml

<u>Mezcla de Tampón concentrado y Trombina</u>	
tris/HCL	95 mmol/l
heparina	1.67 unidades USP/ml
aprotinina	6.5 UI/ml
trombina	0.024 U/ml
NaCl	143 mmol/l

### Obtención y estabilidad de las soluciones

- 1) Diluir una parte del contenido del frasco 1 (Tampón) con 9 partes de agua destilada.
- 2) Disolver el contenido del frasco 2 (Trombina) con 1 ml de agua destilada, estable 1 mes a + 4°C.
- 3) Disolver el contenido del frasco 3 (Chromozin TH) con 1 ml de agua destilada. Estable 1 mes a +4°C.
- 4) Mezclar las soluciones 1 y 2 y dejar estar aproximadamente 30 minutos a 25°C antes del uso.

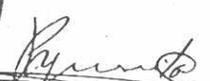
## CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS DE LA SALUD (C I C S)

FORME:

  
Dr. Carlos Contreras  
ASESOR.

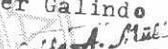
Dr. Carlos Ferrando Contreras G.  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO NO. 3316



  
Dr. Pablo Yurrita  
ASESOR.  
DR. PABLO YURRITA  
SUB JEFE DEL SERVICIO CLINICO  
HOSPITAL GENERAL DEL IGSS

SATISFECHO:

  
Dr. Rodolfo Muller Galindo  
REVISOR.

  
MEDICO Y CIRUJANO

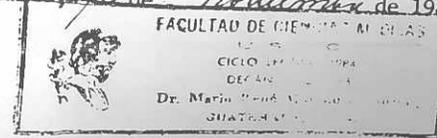
FECHADO:

  
DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

  
Dr. Mario René Moreno Cambará  
DECANO  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.  
U S A C .

Guatemala, 12 de noviembre de 1984.



ceptos expresados en este trabajo  
responsabilidad únicamente del Autor.  
mento de Tesis, Artículo ).