UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"NIVELES SERICOS DE VITAMINA B-12 EN PACIENTES USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES"

(Estudio prospectivo de 40 pacientes bajo planificación familiar con anticonceptivos orales, que acuden a los Centros de Salud No. 4 y Mixco.)

Julio-Septiembre de 1985

MIRIAM ELIZABETH LIMA GRIJALVA

CONTENIDO

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIONES

OBJETIVOS

REVISION BIBLIOGRAFICA

MATERIALES Y METODOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

COMENTARIO

RESUMEN

ANEXO

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

En todas partes del mundo y en grandes proporciones se utilizan anticonceptivos orales, como el método de planificación familiar más confiable y aceptable.

Mucho se ha descubierto sobre los efectos colaterales que producen dichos anticonceptivos en las pacientes usuarias, pero en los últimos diez años los estudios se han dirigido a las alteraciones que producen los anticonceptivos orales obre las vitaminas, especialmente las hidrosolubles.

La vitamina B-12 es uno de los elementos vitales para la estimulación de el crecimiento de todas las células de la economía y para la maduración de los glóbulos rojos de la sangre, y se ha descubierto que el estrógeno contenido en los anticonceptivos orales, altera la absorción y metabolismo de esta vitamina. Si ésta llega a niveles subóptimos puede desarrollarse un cuadro conocido como anemia megaloblástica, que desde el punto de vista clínico puede ser causado por deficiencia de vitamina B-12, ácido fólico o ambos.

En este estudio se tomaron dos grupos de pacientes, uno que usaba anticonceptivos orales por un tiempo aproximado de dos años y un grupo control no usuario de los mismos.

A ambos grupos se les midió niveles séricos de vitamina B-12 para hacer una comparación posterior entre ellos y para verificar si las pacientes usuarias de anticonceptivos orales tienen en realidad niveles séricos de vitamina B-12 más bajos que el resto de las pacientes. Estas mediciones se llevaron a cabo por medio de radioinmunoensayo.

Los resultados obtenidos fueron comparados estadísticamente y analizados a fin de poder determinar si existían diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Desde el descubirimiento de la inhibición de la ovulación en la mujer, se ha venido efectuando una serie de investigaciones sobre este hecho. Al descubrirse la eficacia de la combinación de un estrógeno y un progestínico para mantener una inhibición constante de la ovulación, se dió un paso importante al respecto. Estos medicamentos combinados han tenido una buena aceptación.

A pesar de las ventajas expuestas, está el inconveniente que son medicamentos potentes que ejercen diversos efectos generales sobre mujeres que están en buenas condiciones de salud.

En los últimos años se ha dado énfasis a los efectos colaterales del uso prolongado de anticonceptivos orales. Los estrógenos contenidos en éstos producen alteraciones sobre el metabolismo y absorción de diversas vitaminas sobre todo la vitamina B-12 y el ácido fólico.

Si la disminución de los niveles de ácido fólico y vitamina B-12 persiste por cierto tiempo, se puede llegar a producir el cuadro clínico y hematológico conocido como anemia megaloblástica, que es una entidad morfológica que se caracteriza por grandes células germinales en la médula ósea y una numerosa descendencia en la sangre periférica.

Por lo anterior, este estudio pretende determinar si los niveles séricos de vitamina B-12 se encuentran realmente disminuídos en las pacientes que usan anticonceptivos orales, tomando en cuenta la dosis y el tiempo de exposición al estrógeno de los anticonceptivos, utilizando para el efecto métodos muy sensibles como el radioinmunoensayo.

JUSTIFICACIONES

En la actualidad el uso de anticonceptivos orales está muy difundido, bido a su eficacia y aceptación casi general.

Las pacientes de nuestro medio, se ven afectadas por precarias condic nes socioeconómicas y otros factores, lo que conlleva que éstas tengan que buscar medios eficaces -como los anticonceptivos orales- para no aumentar número de miembros en la familia. Lamentablemente, muchas veces no buscan orientación de personas capacitadas que las puedan dirigir sobre el uso de tos medicamentos.

En los últimos años, se han hecho estudios que han puesto de manifie el papel alterador de los estrógenos contenidos en los anticonceptivos ora sobre el metabolismo de muchos nutrientes, especialmente vitaminas hidrosc bles como la vitamina B-12. Dichos estudios han demostrado la disminución niveles séricos de estas vitaminas.

Tomando en cuenta que los hábitos nutricionales de nuestra población no g tizan el consumo adecuado de ciertos nutrientes y por las razones expuest anteriormente se hace necesario investigar sobre este problema en nuestro dio, ya que muchos nutrientes y principalmente la vitamina B-12 son útile ra la formación de ácido desoxiribonucléico (ADN) de las células de toda economía y especialmente a nivel de los eritrocitos, que es un tejido de da reproducción y que necesita de vitamina B-12 para su normal crecimient multiplicación.

O B J E T I V O S

1.- Determinar si existe relación entre el uso de anticonceptivos orales y la alteración de los niveles séricos de vitamina B-12.

2.- Comparar niveles séricos de vitamina B-12, entre pacientes usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Anticonceptivos Orales:

El fundamento para el desarrollo de un anticonceptivo-oral se estableció en 1940, cuando Sturgs y Albright descubrieron la inhibición de la ovulación en la mujer. Al descubrirse progestacionales muy intensos que actúan por vía bucal, fue posible inhibir constantemente la ovulación, produciendo al mismo tiempo un período menstrual estimulado artificialmente.

Los anticonceptivos orales pueden dividirse en dos categorías:

1.- Terapéutica esteroide combinada: que consiste en una píldora que contiene un estrógeno y un progestágeno y que suele tomarse durante 21 días por cada mes, iniciándose al quinto día de comenzada la menstruación.

2.- Terapéutica Microprogestacional: con una dosis pequeña de un progestágeno administrado continuamente. (10)

ESTROGENOS:

Son hormonas foliculares, producidas por los folículos de Graaf en desarrollo. La formación de estrógenos por los folículos está regulada por la hormona estimulante de los folículos (FSH). (5,7)

Los tres estrógenos principales de la especie humana son: El estriol, - la estrona y el estradiol, siendo este último la principal hormona estrógena y la más potente de la secreción ovárica. Se ha logrado sintetizar cierto - número de estrógenos, entre los cuales el etinilestradiol y el dietilestil-bestrol ocupan un lugar importante. (5,6,7)

La función de los estrógenos es provocar principalmente la proliferación de células específicas en el cuerpo y son causa del crecimiento de la mayor parte de caracteres sexuales secundarios en la mujer. Así mismo, preparan a la mucosa uterina para la acción ulterior de las hormonas progestacionales. Los cambios del útero incluyen la proliferación del epitelio de revestimiento del endometrio, el crecimiento de las glándulas endometriales hacia la profundidad del mismo y aumento de la vascularización. También ocurren cambios en el epitelio de las trompas de falopio y de la vagina.

El metabolismo de los estrógenos ocurre en el hígado y en menor grado

PROGESTERONA:

Es la hormona del cuerpo lúteo que se desarrolla en los folículos que se han roto. También se secreta en la placenta durante el embarazo y en la corteza adrenal. Es secretada por los ovarios en cantidades muchomayores que los estrógenos, pero su potencia por unidad de peso es mucho menor que éstos últimos. (6,7)

Sus funciones fisiológicas en términos generales, consisten en provocar los cambios secretorios del endometrio, preparando así al útero para la implantación del huevo fecundado. Tiene así mismo efectos sobre el revestimiento mucoso de las trompas de falopio, provocan desarrollo final de los lobulillos de las mamas, intervienen en el equilibrio hidroelectrolítico, en el catabolismo de las proteínas, etc. (5,6,7,10)

MODO DE ACCION DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES:

La administración de un estrógeno y una progestina, como los contenidos en preparados combinados o secuenciales, pueden intervenir en la fertilidad de varios modos. Tal como se usan actualmente esta mezcla inhibe la ovulación. El efecto predominante del estrógeno es la inhibición de la secreción de FSH, mientras que la acción continua de la progestina sirve para inhibir el estímulo preovulatorio de la hormona luteinizante y en menor grado tienen efecto sobre la FSH. La hormona luteinizante (LH) es la hormona necesaria para el crecimiento final del folículo y la ovulación. Sin esta hormona aunque se disponga de grandes cantidades de FSH el folículo no progresa hasta la etapa de ovulación. (5,6,10)

La supresión guarda relación directa con la dosis y la duración de la administración. Por otra parte el componente estrógeno inhibe de forma preferente la FSH y también esta acción depende de la dosis. Cuanto más prolongado el período de administración, más intensa la supresión de la hipófisis y la atrofia ovárica, con la consiguiente disminución del estrógeno en el medio interno. Es este efecto de disminución del estrógeno ovárico el que explica el flujo breve y escaso que presentan la mayor parte de mujeres que han estado usando anticonceptivos orales durante años. (10)

VENTAJAS: Los anticonceptivos orales tienen dos ventajas considerables sobre

todos los demás métodos de anticoncepción: son notables su eficacia y su aceptabilidad casi general. (10)

INCONVENIENTES: El mayor inconveniente del método es que significa administrar medicamentos potentes que ejercen diversos efectos generales sobre mujeres que están en perfecto estado de salud. El segundo inconveniente y que tiene mucha importancia en nuestro medio es la falta de un plan educacional adecuado, lo que provoca que las pacientes no cumplan de manera correcta los tratamientos, lo que repercute en el fracaso de los mismos. El peligro de complicaciones y de efectos secundarios debe tomarse en cuenta contra las posibles ventajas que conlleva, teniendo en cuenta lo recomendable y aceptable de las demás formas de anticoncepción. (10)

COMPLICACIONES: Talvez la complicación más grave en relación a los anticonceptivos orales es la enfermedad tromboembólica, lo que puede ser una causa de muerte. Parece haberse demostrado en forma concluyente que estosesteroides causan cierta predisposición a la tromboflebitis. La segunda complicación más importante es la hipertensión arterial esencial; se ha surido que el estrógeno aumenta el angiotensinógeno en el plasma. El tercerproblema médico es el trastorno asociado del metabolismo de los carbohidratos; hay datos indicando que las mujeres con tendencia diabética pueden presentar una curva de glucosa de tipo diabético, cuando toman los anticonceptivos. (10)

Se han descrito alteraciones en los lípidos sanguíneos que semejan a las que se encuentran en la enfermedad vascular arterioesclerótica temprana; también efecto sobre las células hepáticas que predispone a las pacientes a adenomas hepáticos. (10)

EFECTOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES SOBRE DIVERSOS NUTRIENTES:

En los últimos diez años se han hecho varios estudios sobre la interacción y los efectos que producen los anticonceptivos orales en el metabolismo y absorción de una serie de nutrientes. Se han descrito cambios metabólicos en las usuarias, que pueden influenciar los requerimientos de éstas para ciertas vitaminas, especialmente las hidrosolubles. No se han observado cambios para la vitamina E, pero sí un aumento de la vitamina A plasmática.

Así mismo se ha estudiado la influencia de los anticonceptivos orales-

sobre el contenido de zinc y cobre, los cuales también disminuyen sus concentraciones séricas en respuesta al estrógeno. Se ha observado un aumento en la incidencia de caries dental en las usuarias, y se ha sugerido que este hecho es por la disminución de las concentraciones séricas de zinc. Sin embargo hay otros estudios que aseguran que el nivel sérico de zinc aumenta en el suero pero disminuye sus concentraciones en los leucocitos y eritrocitos. (1,7,9,11,12,13,14,15)

VITAMINA B-12:

La vitamina B-12 juega un papel importante en la síntesis de DNA. Para conocer por completo su significancia clínica es necesario conocer sobre su bioquímica y su metabolismo. (16,17)

Su importancia radica en el descubrimiento de Addison de la anemia perniciosa. La anemia perniciosa clásica, por lo que se conoce de ella en la actualidad, es una enfermedad por deficiencia de vitamina B-12 en el hombre causada por falta idiopática de una substancia específica secretada por la mucosa gástrica normal. Esta substancia llamada Factor Intrínseco de Castle, es esencial para la absorción de un factor dietético (extrínseco) por el íleon, que ahora se sabe que es la vitamina B-12. (5)

ASPECTOS NUTRICIONALES: Fuentes: La vitamina B-12 es sintetizada por varios microorganismos. En su forma naturales puede ser originada por éstos y además por bacterias creciendo en el suelo, el agua, intestino animal, etc.

Los animales dependen de la síntesis microbiana para suplir esta vitamina. Los alimentos de la dieta humana que contienen vitamina B-12 son esencialmente los de origen animal; las plantas no contienen esta vitamina. (7,16,17)

REQUERIMIENTOS DIARIOS: El promedio diario de la dieta de los paises occidentales contiene de 5 a 30 microgramos de vitamina B-12, de éstos 1 a 5 microgramos de vitamina son absorbidos, menos de 250 nanogramos aparecen en la orina y otra parte que no se absorbe aparece en las heces. Aunque la vitamina existe en los alimentos en forma ligada a las proteinas, la mayor parte de ella se encuentra fácilmente disponible para su absorción. Con ingestiones de 0.5 a 2 microgramos de vitamina un 60 a 80 por ciento es absorbida, un valor porcentual que decrece a medida que el contenido intestinal de la vita

El contenido normal en plasma de vitamina B-12 es de 150 a 450 picogramos por mililitro (variando el rango, según el método de laboratorio utilizado). (16)

La causa usual de maduración insuficiente no es una falta de vitamina B-12 en la dieta, sino de la incapacidad de absorber a nivel del tubo digestivo o por aumentos en los requerimientos.

ACIDO FOLICO:

Es un miembro de las pteridinas, llamado genéricamente ácido fólico, la sustancia pura se denomina ácido pteroilglutámico. (5)

ASPECTOS NUTRICIONALES: Fuentes: Los compuestos del grupo de los folatos están ampliamente distribuidos. Las hojas verdes son ricas en la vitamina y se supone que son sitios de síntesis activa. Entre éstos tenemos los espárragos, brócoli, lechugas, etc. Así mismo se encuentra en los alimentos de origen animal, como riñón, carne maciza, huevos, leche, queso, hígado. Este último contiene aproximadamente 1 mg de folato por cada 100 gramos de peso.

Del 50 al 95 por ciento del folato de los alimentos se destruye por cocción prolongada o por largo tiempo de permanencia en los envases de conserva.

La cantidad total de folato en la dieta, varía de 50 a 2000 microgramos al día con un promedio de 400 microgramos diarios. Los requerimientos se incrementan a 600 microgramos durante la lactancia y 800 microgramos durante el embarazo.

El porcentaje absorbido de la cantidad total de folato alimenticio ingerido, varía de un alimento a otro. Las reservas corporales son de 5 a 10 mg y la mitad está en el hígado. Diariamente se recomienda para adultos 0.4 mg.

Las reservas de folato son menores que las de vitamina B-12, cuando un sujeto desvía su ingesta a 5 microgramos por día, la anemia megaloblástica se desarrolla en mas o menos 4 meses. (3,5,16,17)

METABOLISMO Y ABSORCION: Los folatos en los alimentos están sobre todo en forma de poliglutamatos. Antes de la absorción el exceso de glutamato debe ser descompuesto por conjugasas (gammaglutamilcarboxipeptidasas) que se en-

mina aumenta. En total el organismo contiene de 2 a 5 mg en un adulto. de éstos aproximadamente 1000 microgramos se encuentran en el hígado en forma de depósito. La concentración en el hígado del adulto es de aproximadamente 0,7 a 1 microgramo por gramo de peso. Los riñones también son ricos en esta vitamina. (3,7,16,17)

Los requerimientos diarios recomendados son de 2 a 5 microgramos, en adultos. Estados hipermetabólicos como el embarazo aumentan estos requerimientos a 4 microgramos diarios.

Además, la vitamina B-12 interviene en el metabolismo de las purinas y las pirimidinas, en la síntesis de ácidos nucléicos (ADN), en la maduración de los eritrocitos, en el metabolismo de la metionina y en reacciones de transmetilación. (7)

PAPEL DE LA VITAMINA B-12 EN LA FORMACION DE GLOBULOS ROJOS: La vitamina B-12 es un elemento nutritivo esencial para todas las células de la economía; ésto resulta de que se necesita vitamina B-12 para convertir los nucléotidos de ribosa en nucleótidos de desoxirribosa, una de las etapas iniciales en la formación de ácido desoxirribonucléico (ADN). Por lo tanto la falta de esta vitamina dificulta la maduración y división nuclear. Como los tejidos formadores de glóbulos rojos se hallan entre los que tienen crecimiento y proliferación más rápidos de toda la economía, la falta de vitamina B-12 inhibe principalmente la intensidad de producción de los glóbulos rojos. -- Las células eritroblásticas de la médula ósea además de no poder proliferar rápidamente, alcanzan dimensiones mayores que las normales y constituyen -- los denominados megaloblastos. Estos eritrocitos adultos denominados macrocitos tienen una membrana débil y frecuentemente irregular, son voluminosos y ovales en lugar de ser el disco bicóncavo normal. Estos macrocitos imperfectos después de penetrar en la sangre son capaces de trasnsportar oxígeno pero su fragilidad les impone una vida breve, que se mide en semanas en lugar de meses, como ocurre para los glóbulos normales. En consecuencia se dice que la deficiencia de vitamina B-12 causa maduración insuficiente en el proceso de la eritropoyesis. (6)

En humanos, entre 0.5 y 9 microgramos de vitamina B-12 entran cada -- día en el intestino por via biliar. De ésto, un 65 a 75 por ciento es reabsorbido por mecanismos dependientes del factor intrinseco. (16)

cuentran en la bilis e intestino; una vez que el folato ha sido preparado - se absorbe sobre todo a nivel del tercio superior del intestino delgado, en forma de monoglutamato pero en parte como ácido pteroilglutámico. (3,5)

La absorción de 5 metil tetrahidrofolato(5 metil THF) depende probablemente de la vitamina B-12, debido a que a menudo ocurren cambios en el metabolismo de los folatos cuando hay una deficiencia de vitamina B-12. (3,16)

Después de su absorción el folato es transportado sobre todo como 5 - metil THF, probablemente por una proteina de transporte y es llevada a los sitios celulares para su utilización. Al parecer la vitamina B-12 es necesaria para que el 5 metil THF atraviese las membranas celulares. Esto ayuda a explicar la acumulación de folato en suero de pacientes que sufren únicamente deficiencia de vitamina B-12, lo que produce concentraciones séricas altas de folatos y bajas concentraciones en los eritrocitos. (3)

En ocasiones, un paciente con anemia por insuficiente maduración responde igualmente bien al ácido fólico que a la vitamina B-12, de manera que esta substancia también guarda relación con la maduración de los glóbulos - rojos. El ácido fólico, como la vitamina B-12 es necesario para la formación de ADN, pero en forma diferente. Promueve la metilación del desoxiuridilato para formar desoxitimidilato, uno de los nucleótidos necesarios para la síntesis de ADN. (6)

RELACION ENTRE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES Y ALTERACIONES SERICAS DE - VITAMINA B-12 Y ACIDO FOLICO:

En muchos estudios se han encontrado que las pacientes usuarias de anticonceptivos orales padecen de anemia megaloblástica a veces grave. (8)

La anemia megaloblástica es una entidad morfológica que secaracteroza- por grandes células germinales en la médula ósea, además por una numerosa - descendencia en la sangre periférica. Desde el punto de vista bioquímico - tiene etiología diversa, puesto que puede resultar de un bloqueo de la síntesis de ADN por cualquier causa. Desde el punto de vista clínico, la causa- es casi invariablemente deficiencia de vitamina B-12, de ácido fólico o de ambos; el cuadro hematológico producido por la alteración de folatos es indistinguible del producido por la deficiencia de vitamina B-12. Como en todas las avitaminosis, puede ocurrir deficiencia de folatos o vitamina B-12-

por ingestión, absorción o utilización insuficientes, por aumento de las necesidades o por aumento de la excreción, factores que pueden estar solos o combinados entre sí. (5)

Como se explicó anteriormente, los folatos y la vitamina B-12 tienen varias funciones y las principales son: 1) la estimulación del crecimiento de todas las células de la economía y 2) la maduración normoblástica de los glóbulos rojos de la sangre. (6)

Sin embargo en los últimos años se ha incrementado el interés por estudiar la alteración de estas funciones y su relación con el uso de anticonceptivos orales. Esta relación se inicia en el hecho que el uso de anticonceptivos orales produce un efecto de pseudo-embarazo. Recordemos que la deficiencia de folatos y vitamina B-12 es común en embarazadas, probablemente debido a la parasitación del feto, por alteraciones en la absorción o metabolismo de los mismos y por aumento de los requerimientos. (11,14)

Algunos investigadores observaron que el factor mas importante de este proceso podría deberse a una alteración en la conjugasa intestinal de los folatos a nivel de la mucosa yeyunal, y a nivel de la mucosa ileal podría producirse, alteraciones de las proteinas transportadoras de vitamina B-12. (8,14)

EStos hallazgos han sido relacionados con muchos factores imfluyentes especialmente el factor socioeconómico y a pesar de que se han estudiado -- grupos de distintos niveles socioeconómicos los resultados siempre han sugerido las alteraciones metabólicas antes mencionadas. (11,12,14)

Así mismo, el tiempo de uso de los anticonceptivos tiene importancia, ya que se ha observado que las pacientes que tienen dos o más años de consumir los anticonceptivos orales, tienen niveles séricos más bajos de vitamina B12 y ácido fólico, que las pacientes que los han consumido por un año ó menos. (14)

Se han efectuado estudios comparativos entre mujeres europeas y africanas que consumen anticonceptivos orales. En ambos grupos de mujeres se han encontrado niveles séricos bajos de vitamina B-12, pero en las mujeres africanas se han encontrado niveles de vitamina B-12 clasificadas como peligrosamente bajos.

En estudios recientes se han hecho mediciones de vitamina B-12 sérica -

en mujeres embarazadas y en consumidoras de anticonceptivos orales, dichos niveles en ambos tipos de pacientes se encontraron bajos, algunas presentaron niveles subnormales de esta vitamina lo que mostraba una clara deficiencia de vitamina B-12. (11)

Las dosis de estrógeno, se han relacionado también con la disminución de los niveles séricos de vitamina B-12 y ácido fólico. Con dosis más altas se han observado cambios más severos. Esto se ha visto también dentro de los eritorcitos. (14)

Se incrementa así mismo la exreción urinaria de ácido formiminoglutámico. Ambos hechos son reversibles al descontinuar el uso de los anticonceptivos orales. (14)

No se ha observado efecto alguno sobre los valores del hemoglobina y hematocrito. (14)

Aparte de las alteraciones sanguíneas que se producen, se han observado rasgos megaloblásticos en células epiteliales cervicales de mujeres usuarias de anticonceptivos orales; estas pacientes fueron clasificadas de acuerdo al grado de displasia cervical que presentaban, fueron tratadas con ácido fólico durante aproximadamente 3 meses, con lo cual los cambios megaloblásticos a nivel cervical mejoraron notablemente y en otras pacientes estos cambios fueron totalmente reversibles. (2,4)

MATERIALES Y METODOS

Se procedió de la siguiente manera:

Fueron tomadas 80 pacientes de sexo femeninocon las siguientes características:

a) Pacientes que asistieran regularmente a los Centros de Salud No. 4 y Mixco.
b) Edad comprendida entre 15 y 30 años.
c) Pacientes con un máximo de dos gestas. *
d) Pacientes de similares condiciones socioeconómicas.
e) Pacientes de similares condiciones nutricionales (este parámetro fue evaluado por medio de la relación Peso/talla)

Las 80 pacientes fueron divididas en dos grupos:

Grupo No. 1 -de estudio- En este grupo se incluyeron 40 pacientes que a la fecha del estudio, contaran con un tiempo aproximado de dos años de uso de anticonceptivos orales.

Grupo No. 2 -de control- Se incluyeron en este grupo 40 pacientes que no usaran anticonceptivos orales como método de planficación familiar, y de haberlos usado, debieron tener como mínimo 1 año de haber descontinuado el uso de los mismos. No se tomaron en cuenta pacientes que consumieran medicamentos distintos de los anticonceptivos orales.

Para la recolección de datos se utilizó una papeleta adecuada para el estudio. (ver anexo)

Luego de llenar la correspondiente boleta de cada paciente se procedió a lo siguiente:

- A cada paciente se le tomó peso y talla con ropa de uso corriente y sin zapatos. La talla se tomó en pulgadas y el peso en libras. Para obtener las adecuaciones peso/talla, se utilizaron las tablas de la NCHS (por consejo de tres nutricionistas).

  Se operó por medio de una regla de tres para obtener la adecuación en base a los resultados presentados en la tabla. Se establecieron las categorías "Adecuada relación peso/talla" e "Inadecuada relación peso/talla" basadas en la clasificación de Joy y Payne:

*Se tomaron pacientes con un máximo de dos gestas para evitar que embarazos múltiples pudieran haber disminuido los niveles séricos de vitamina B-12.

Relación peso/talla 91% ó mas: Adecuada.
Relación peso/talla 90% ó menos; Inadecuada.

--A cada paciente se le tomó una muestra de 6 cc de sangre venosa, la cual fue distribuida así:

-4 cc para cuantificación de vitamina B-12 sérica y 2 cc para obtener valores de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos blancos. **

- Las muestras de sangre para obtener hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos blancos fueron procesadas inmediatamente después de su obtención.

-Las muestras sanguíneas de 4 cc fueron centrifugadas en aparatos proporcionados por el Laboratorio Multidisciplinario, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos, para obtener sueros.

- Una vez centrifugadas las muestras, el suero obtenido fue conservado a una temperatura de -20°C, hasta su procesamiento.

- Los sueros congelados, fueron procesados de una sola vez, por medio de métodos de radioinmunoensayo, por una persona especializada para el efecto.

Se consideraron normales, los valores ya establecidos en los instructivos que distribuye la casa productora de los reactivos, para medir niveles séricos de vitamina B-12. (Casa Hyland)

Valores normales: Vitamina B-12: 123-568 pg por ml.

Así mismo se consideraron normales los valores siguientes:

Hemoglobina: 12 a 16 gramos por 100 ml

Hematocrito: 37 a 47 ml por 100 ml

Glóbulos Blancos: 5000 a 10,000 por mm^3

En base a los datos anteriores, se aplicó a los resultados de vitamina B-12 de ambos grupos, la fórmula estadística T de Student para encontrar si hay diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

** Se obtuvo valores de hemoglobina, hematocrito y glóbulos blancos para descartar que valores alterados de los mismos, pudieran influir sobre los valores séricos de vitamina B-12.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

VALORES COMPARATIVOS PROMEDIOS DE HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y RECUENTO DE GLOBULOS BLANCOS, - ENTRE PACIENTES USUARIAS Y NO USUARIAS DE ANTI CONCEPTIVOS ORALES, EN LOS CENTROS DE SALUD No. 4 Y MIXCO.

JULIO-SEPTIEMBRE DE 1985

	USUARIAS Promedio	NO USUARIAS Promedio
Hemoglobina	12.99 gr	13.20 gr
Hematocrito	39.9 %	40.8 %
Rec. G.B.	6873	6973

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 2

NIVELES SERICOS DE VITAMINA B-12 EN RELACION A VALORES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES USUARIAS Y NO USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES, EN LOS CENTROS DE SALUD No. 4 Y MIXCO.

JULIO-SEPTIEMBRE DE 1985

	Pacientes usuarias			Pacientes no usuarias		
	B-12nl	B-12↑	B-12↓	B-12nl	B-12↑	B-12↓
HB normal	17	1	20	29	3	5
HB Bajo	0	0	2	2	0	1
Total	17	1	22	31	3	6
	40			40		

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 3

NIVELES SERICOS DE VITAMINA B-12 EN RELACION A ADECUACION PESO-TALLA, EN PACIENTES CONSUMIDORAS Y NO CONSUMIDORAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES, EN LOS CENTROS DE SALUD No. 4 Y MIXCO.

JULIO-SEPTIEMBRE DE 1985.

	USUARIAS			NO USUARIAS		
	B-12nl	B-12↑	B-12↓	B-12nl	B-12↑	B-12↓
P/T ADEC	12	1	19	26	2	4
P/T INADEC	5	0	3	5	1	2
TOTAL	17	1	22	31	3	6
	40			40		

Fuente: Boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 4

NIVELES SERICOS DE VITAMINA B-12 EN PICOGRAMOS OBTENIDOS POR RADIOINMUNOENSAYO, NUMERO Y PORCENTAJES DE PACIENTES USUARIAS Y NO USUARIAS - DE ANTICONCEPTIVOS ORALES; EN LOS CENTROS DE SALUD No. 4 Y MISCO.
JULIO-SEPTIEMBRE DE 1985.

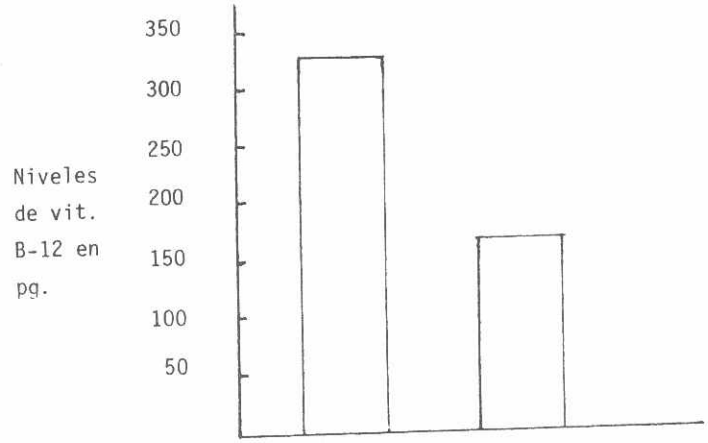
Niveles B-12 en pg	No ptes usuarias	%	No.ptes no usuarias	%	
75	17	42.5	3	7.5	
75 a 123	5	12.5	3	7.5	
123 a 568	17	42.5	31	77.5	**
568 ó más	1	2.5	3	7.5	
TOTAL	40	100.0	40	100.0	

**Niveles normales

Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRAFICA No. 1

VALORES PROMEDIO DE NIVELES SERICOS DE VITAMINA B-12, EN PACIENTES USUARIAS Y NO USUARIAS DE ANTICONCEPTIVOS ORALES, EN LOS CENTROS DE SALUD No. 4 Y MIXCO.
JULIO-SEPTIEMBRE DE 1985.



ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1: En este cuadro podemos observar que ambos grupos de pacientes--usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales tienen características similares en cuanto a valores de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos blancos se refiere. Se presenta aquí los valores respectivos como promedios.

CUADRO No. 2: Este cuadro muestra la relación existente entre los valores de hemoglobina y los niveles séricos de vitamina B-12

Estos niveles bajos podrían estar llevando a las pacientes a una maduración insuficiente de los glóbulos rojos y a una vida mas corta de los eritrocitos (6). A pesar de ésto los valores de hemoglobina se mantienen normales, lo que concuerda con lo reportado por la literatura, que los valores de hemoglobina y hematocrito no se alteran por acción de los estrógenos de los anticonceptivos orales. (14)

Otra causa que pudiera explicar estos valores bajos de vitamina B-12 podría ser que la efectividad de los reactivos usados pudiera estar disminuida debido a que por tratarse de isótopos marcados con metales radioactivos, esta radioactividad se va perdiendo paulatinamente.

Hay 17 pacientes usuarias que tienen niveles normales de vitamina B-12 sérica; ésto podría estar explicado de la siguiente manera: A pesar de que las pacientes han estado sometidas al estímulo de los estrógenos durante untiempo largo, sus reservas de vitamina B-12 aún pueden suplir todas sus necesidades, ya que según la literatura, estas reservas tardan aproximadamente 5 años en agotarse a pesar de una mala disposición de la vitamina. (3)

Las dos pacientes usuarias que tuvieron hemoglobina baja y vitamina B--12 baja, pudieran tener algún problema nutricional generalizado que se estuviera manifestando en la anemia ferropénica y además en niveles bajos de la vitamina.

En las pacientes no usuarias solamente 6 de ellas presentaron bajos niveles séricos de vitamina B-12, 5 de ellas con valores de hemoglobina normal. Estas pacientes no han estado expuestas al estrógeno de los anticonceptivos orales, por lo que esta deficiencia podría deberse a una disposición

inadecuada de la vitamina durante un tiempo prolongado o por otro factor propio de la paciente, que estuviera influyendo en la absorción de la vitamina-B-12.

Un estado nutricional no adecuado, podría ser también, la explicación-- para la paciente no usuariá que presentó niveles bajos de hemoglobina y vitamina B-12.

CUADRO No. 3: Este cuadro muestra la relación entre el parámetro peso/talla- y los niveles séricos de vitamina B-12.

Se puede observar que entre las pacientes usuarias 32 de ellas (80%) tenían una adecuada relación peso/talla, sin embargo 19 pacientes de éstas --- (59.5%) tienen bajos niveles de vitamina B-12. Esto permite ver que la relación peso/talla no es un factor influyente sobre los niveles de vitamina B-- 12, y que éstos valores subóptimos pueden estar dados por otros factores asociados, en este caso en particular, pudiera ser que los anticonceptivos orales estuvieran alterando la absorción de la vitamina ó que la paciente tenga otros factores asociados no previstos.

Ocho pacientes usuarias tuvieron una relación peso/talla inadecuada, de las cuales 5 tienen niveles séricos normales de vitamina B-12 y 3 presentaron valores bajos, lo que confirma de nuevo que esta deficiencia puede ser - influencia de los anticonceptivos y no precisamente debido a la alteración - de la relación peso/talla.

En las pacientes no usuarias, solamente 6 de ellas, tienen valores bajos de vitamina B-12, de las cuales 4 tienen una relación peso/talla adecuada. Esto también podría estar influido porque la paciente no consuma nutrientes adecuados a pesar de mantener una buna relación entre el peso y la talla ó que factores propios de la paciente pudieran estar contribuyendo a estas - alteraciones.

Otro factor que debe tomarse en cuenta en todos los resultados de niveles séricos de vitamina B-12, aparte de las alteraciones de la radioactivi=- dad de los reactivos, es que pequeñas hemólisis que se presentaron a la hora de centrifugar las muestras de sangre hayan liberado alguna cantidad de vitamina B-12, lo que pudo contribuir a obtener algunos valores elevados de la - vitamina en algunas pacientes.

CUADRO No 4: Este cuadro nos muestra los distintos niveles séricos de vitamina B-12 obtenidos por los dos grupos de pacientes.

Dichos valores están expresados en picogramos. Si tomamos en cuenta - que los niveles normales de vitamina B-12 sérica varían de 123 a 568 pg/ml tenemos que 17 pacientes usuarias de anticonceptivos orales (42,5%) y 3 pacientes no usuarias (7.5%) tuvieron valores séricos por debajo de 75 pg/ml, así mismo 5 pacientes usuarias (12.5%) y 3 pacientes no usuarias (7.5%) tuvieron valores que variaron de 75 a menos de 123 pg/ml, encontrándose aún- estas pacientes con niveles subóptimos de vitamina B-12 sérica.

Dentro del rango normal de valores séricos de vitamina B-12 encontramos que 17 pacientes usuarias (42.5%) y 31 pacientes no usuarias (77.5%) - se ubican dentro de este límite normal.

GRAFICA No. 1: Esta gráfica nos muestra la diferencia de los valores promedios de vitamina B-12 sérica, entre el grupo de estudio y el grupo control. Se observa que en las pacientes usuarias la media estadística fue de ---- 163.425 pg/ml de vitamina B-12 mientras que en las pacientes no usuarias- la media fue de 331.75 pg/ml, lo que nos indica que hay una franca diferencia entre ambos grupos, en lo que a valores medios se refiere.

Así mismo se aplicó en este estudio la fórmula estadística "T de Student" . Esta prueba es útil cuando se desea obtener diferencias significativas -si es que existen- entre dos grupos de estudio, por medio de la - fórmula:

$$\frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\hat{S}} \quad \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}$$

se obtiene un resultado que es comparado con una tabla numérica que ya está elaborada para el efecto y dá el porcentaje de probabilidad que un estudio- tiene de ser influenciado por factores ajenos a la variable estudiada.

Tomando en cuenta únicamente los valores de vitamina B-12 sérica, llamaremos $\bar{X}_1$ a la media de los valores del grupo de estudio y $\bar{X}_2$ a la media - de los valores del grupo control. $\hat{S}$ es la desviación stándar obtenida para- el efecto.

N_1 es el número total de pacientes usuarias y N_2 es el número total de pacientes no usuarias, al desarrollar dicha fórmula y obtener un número que fue confrontado con la tabla antes mencionada, se obtiene que existe una -- probabilidad de 90-95% que los valores bajos de vitamina B-12 sérica en las pacientes usuarias sean debidos al consumo de anticonceptivos orales, resultados que son válidos para este estudio.

En síntesis, de acuerdo a los resultados presentados en los cuadros tenemos que el 55% de pacientes usuarias y únicamente el 15% de pacientes no usuarias de anticonceptivos orales, tienen valores disminuidos de vitamina-B-12 sérica.

De acuerdo con lo anterior, podría considerarse la posibilidad de suplementar a estas pacientes con vitamina B-12 y/o ácido fólico, aunque ésto también debe investigarse con más profundidad, debido a que si las alteraciones que producen los estrógenos de los anticonceptivos orales, son en realidad a nivel de metabolismo y absorción, no tendría ningún beneficio para la paciente la suplementación.

CONCLUSIONES

1.- Los dos grupos de estudio -pacientes usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales- tuvieron características similares con respecto a valores de hemoglobina, hematocrito, recuento de glóbulos blancos y adecuación peso/talla.

2.- Existe una diferencia significativa de valores promedios de vitamina B-12 sérica, entre las pacientes usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales.

3.- La mayoría de pacientes usuarias y un bajo porcentaje de pacientes no usuarias de anticonceptivos orales, independiente de sus valores de hemoglobina, hematocrito y adecuación peso/talla, tuvieron valores séricos bajos de vitamina B-12.

4.- Los valores de hemoglobina, hematocrito y relación peso/talla no fueron factores determinantes sobre los valores séricos de vitamina B-12.

RECOMENDACIONES

1.- El uso de anticonceptivos orales, debiera ser controlado por personal verdaderamente conciente, que tenga la misión de informar a las pacientes de los riesgos a que se somete cuando decide usar estos medicamentos, debido a que no sólo se presentan problemas como el aquí descrito (deficiencia de vitamina B-12) sino que también estas pacientes tienen el riesgo de padecer enfermedades potencialmente mortales- tal es el caso de la enfermedad tromboembólica.

2.- Debiera investigarse en qué momento se producen ó empiezan a producirse los cambios de vitamina B-12, para tomar medidas en beneficio de la paciente, como alternar diversos métodos anticonceptivos, para darle la oportunidad de suplementarse, en este caso con vitaminas del complejo B.

3.- No debiera usarse anticonceptivos orales en ninguna paciente, mientras no se tenga el suficiente conocimiento acerca de los problemas que causa realmente, el uso de estos anticonceptivos.

COMENTARIO

En nuestro país, el uso de anticonceptivos orales debiera tener un mejor control, de parte de personal realmente competente para el efecto.

A lo largo de este trabajo, se ha dado a conocer que los estrógenos de los anticonceptivos orales, tienen una probable interacción sobre la absorción y metabolismo de vitaminas hidrosolubles y otros nutrientes.

Segun lo expresado anteriormente se debe tomar en cuenta que el estado de nuestras pacientes dista mucho de ser satisfactorio, además que son las familias más pobres y numerosas y con menos probabilidades de tener adecuada nutrición, las que se ven en la necesidad de planificar la familia.

Si tomamos en cuenta estos factores, el uso de anticonceptivos orales en forma irresponsable e indiscriminada, estará a favor del deterioro de la salud de las mujeres usuarias, lo que con el tiempo producirá - personas menos capacitadas para trabajar y aportar a la sociedad algún beneficio.

Es uso de anticonceptivos orales, tiene más ventajas que desventajas toda vez que ésto sea llevado a cabo por personas verdaderamente concientes, que informen a las pacientes sobre los problemas a que se exponen - al usar dichos medicamentos.

RESUMEN

Para la realización del presente estudio se tomaron en cuenta 80 pacientes de sexo femenino que tuvieran similares características nutricionales y socioeconómicas.

Cuarenta de ellas -y que constituyeron el grupo de estudio- estaban bajo planificación familiar con anticonceptivos orales, contando a la fecha del estudio con un tiempo aproximado de dos años de uso de los mismos. Las restantes 40 pacientes -denominado el grupo control- fueron mujeres que planificaban con un método distinto a los anticonceptivos orales.

Se tomaron muestras de sangre venosa a cada una de ellas para obtener valores séricos de vitamina B-12, para observar si los valores de las pacientes usuarias disminuían por acción del estrógeno de los anticonceptivos, así mismo para hacer una comparación entre los niveles séricos de vitamina B-12 de ambos grupos.

Los resultados obtenidos muestran que para este estudio el 55% de las pacientes que utilizaban anticonceptivos orales, tienen niveles séricos bajos de vitamina B-12 y únicamente el 15% de las pacientes no usuarias, tienen niveles bajos de la vitamina. Estos resultados son independientes de los valores de hemoglobina, hematocrito y de la adecuación peso/talla.

Así mismo, aplicando métodos estadísticos como la "T de Student" a los resultados de ambos grupos, se obtuvo que para estudio hay un 90-95% de probabilidades que los niveles bajos de vitamina B-12 en las usuarias sean debidos a la influencia de los anticonceptivos orales.

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:_____

FECHA:_____No. de ORDEN:_____

EDAD:_____PESO:_____TALLA:_____ADEC P/T:_____

USA ACTUALMENTE ANTICONCEPTIVOS ORALES?

SI:_____NO_____TIEMPO DE USARLOS_____

INDIQUE: NUMERO DE EMBARAZOS:_____
NUMERO DE PARTOS: _____

RESULTADOS: VALORES

HEMOGLOBINA:_____

HEMATOCRITO:_____

REC G. B. :_____

VITAMINA B-12 SERICA:

_____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Briggs, M. et al. Oral contraceptives and vitamin nutrition. Lancet 1974 Jun 15; 1(8143):1234-1235

2.- Butterworth, C.E. et al. Improvement in cervical displasia associated with folic acid therapy in users of oral contraceptives. Am J Clin Nutr 1982 Jan; 35(1):73-82

3.- Beeson,P.B. y W. Mcdermott. Anemias megaloblásticas. En su: Tratado de Medicina interna de Cecil-Loeb. 14ed. México, Interamericana, 1977. t2(pp. 1671-1681)

4.- Check, W.A. Folate for oral contraceptive user may reduce cervical cancer risk. JAMA 1980 Aug 15; 244(1):84-89

5.- Goodman, L.S. y A. Gilman. Bases farmacológicas de la terapeutica, 5.ed. México, Interamericana, 1978. 1412-p.(pp.1113-1136)

6.- Guyton, A.C. Tratado de fisiologia médica. 5.ed. México, Interamericana, 1977. 1159p.(pp1084-1088)

7.- Harper, H.A. et al. Manual de química fisiológica. 6.ed. México, Manual Moderno, 1978. 775p.(pp.547-550)

8.- Hellman, L.M. y J.A. Pritchard. Planificación familiar. En su: Obstetricia de Williams. 2.ed. México, Salvat, 1980. 967p.(pp. 830-831)

9.- Hnks, L.J. et al. Zinc and cooper concentrations en leucocytes and erythrocites in healthy adults and the effect of oral contraceptives. J Clin Pathol 1983 sep; 36(9):1016-1021

10.- Jones, H.W. et al. Planificación familiar. En su: Tratado de ginecologia de Novak. 10.ed. México, Interamericana, 1984. 878p.(pp. 843-857)

11.- Larsson-Cohn, U. Oral contraceptives and vitamins: a review. Am J obstet Gynecol 1975 Jan 1; 123(1):84-89

12.- Prasad, A.S. et al. Effect of oral contraceptives on nutrients. Am J Obstet Gynecol 1976 Aug 15; 125(8):1068-1069

13.- Roe, D.A. et al. Factors affectin riboflavin requirement of oral contraceptive users and non users. Am J Clin Nutr 1982 Mar; 35(3):495-501

14.- Shojania, A.M. et al. The effect of oral contraceptives on folate metabolism. Am J Obstet Gynecol 1971 Nov 15; 111(6):782-790

15.- Thorp, V.J. Effecto of oral contraceptive agentes on vitamin and mineral requi ments. Am J Diet Assoc 1980 Jun; 76(6):581-585

16.- Williams, W.J. et al. Hematology. 3rd ed. New York, Mc Graw Hill, 1983. 1375p.(pp.311-325)

17.- Wintrobe, M.M. Clinical hematology. 6th ed. Philadelphia, Lea & Feiber, 1981 2030p.(pp.137-144)

Vo Bo

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

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr.

ASESOR

MEDICO Y CIRUJANO

SATISFECHO

Dr

REVISOR

Dr. Osvaldo Farfán Bermúdez
Colegiado No. 3051

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE

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

Guatemala, 5 de Noviembre de 1985

e conceptos expresados en este trabajo
n responsabilidad únicamente del Autor.
eglamento de Tesis, Artículo 44).