

Terapéutica anticonceptiva hormonal y enfermedad tromboembólica

M. J. Narvaiza* / M. Hernández* / B. Arrizabalaga* /
J. M. Solana* / J. A. Pérez Val* / E. Rocha*

RESUMEN

Se revisan los conocimientos actuales sobre las acciones de los estrógenos en el mecanismo de la hemostasia. Desde el punto de vista plaquetar, parece claro que dichas hormonas provocan un aumento de la actividad del factor 3 plaquetar así como una hiperagregación. En cuanto a la coagulación, se ha podido demostrar una activación de la misma, con elevación de la concentración de fragmentos de fibrina soluble y una disminución de la inhibición por descenso de las tasas de antitrombina III. Respecto al mecanismo fibrinolítico no hay acuerdo sobre las posibles alteraciones aunque posiblemente existe un descenso de la liberación de activación del plasminógeno tras la ingesta de estrógenos.

Posteriormente se estudian las acciones de los estrógenos sobre la pared vascular y el metabolismo lipídico, pareciendo evidente un aumento del colesterol y los triglicéridos.

Por último, son analizados los diversos trabajos publicados hasta ahora que estudian la relación entre anticoncepción hormonal y enfermedad tromboembólica. Parece deducirse que existe una clara relación entre la ingesta de estrógenos y la mayor incidencia de tromboembolismo venoso, accidentes cerebrovasculares y trombosis coronaria.

Introducción

Desde hace años se sabe que los estrógenos producen una serie de efectos sobre la coagulación sanguínea, promoviendo una aceleración de ésta hasta el punto que desde principios de siglo ha habido intentos de tratamiento de enfermos con diátesis hemorrágica, incluidos hemofílicos, con este tipo de preparado.

Pero fue a raíz del comienzo de la terapéutica anticonceptiva hormonal cuando comenzaron a publicarse las primeras observaciones de aparición de accidentes tromboembólicos en mujeres sometidas a este tipo de tratamiento. Desde entonces surge una verdadera avalancha de trabajos que se ocupan de estudiar las posibles acciones de los estrógenos sobre la hemostasia y sus efectos colaterales.

A partir de estos primeros trabajos se inicia una gran controversia con autores que aportan datos, al parecer objetivos, que hacen pensar en la mayor incidencia de enfermedades tromboembólicas en mujeres con anticoncepción hormonal y otros que niegan esta posible correlación entre estrógenos y accidentes vasculares. Todavía en estos momentos persiste la controversia. El motivo de esta revisión es valorar la objetividad de los datos hoy conocidos, desde un punto de vista estrictamente médico.

Acciones de los estrógenos sobre la hemostasia

Los mecanismos de la hemostasia pueden ser concebidos como una balanza en la que en un lado actúan los activadores y en el otro los inhibidores. De la perfecta imbricación

de ambos brazos surge un sistema hemostático normal y una alteración en cualquiera de ambos condiciona un trastorno de este sistema hemostático de tipo trombótico o hemorrágico. En el brazo de los activadores actuarían las plaquetas, los factores de la coagulación y los inhibidores de la fibrinólisis, por el contrario, en el otro lado se ocuparían de producir un déficit de hemostasia tanto los inhibidores de la coagulación como los activadores de la fibrinólisis. El fenómeno trombótico puede aparecer tanto por un aumento del brazo de los activadores como por una disminución de los inhibidores.

Alteraciones de las plaquetas

Las comunicaciones de la literatura sobre las alteraciones de la función plaquetar bajo anticonceptivos orales son bastante contradictorias. Sin embargo, la mayoría de los trabajos recientes coinciden en encontrar alteraciones de dicha función plaquetar producidas por estrógenos. De una parte, existe un aumento de la actividad del factor 3 plaquetar^{34,47}. La adhesividad de las plaquetas a las perlas de vidrio para unos estaría aumentada^{33,55} mientras que para otros es normal⁴¹. En cuanto a la agregación plaquetar, parece claro que existe una hiperagregación cuando se usan como agentes agregantes ADP, adrenalina y trombina^{10,14,19,34,35,39,54} mientras que es normal para el colágeno¹⁰. Asimismo, parece existir un trastorno de la desagregación plaquetaria con concentraciones bajas de ADP¹⁹. Se ha descrito una modificación en la migración electroforética de las plaquetas, anomalía que para unos sería producida por las lecitina

* Servicio de Hematología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA TERAPEUTICA ANTICONCEPTIVA HORMONAL

	Situación	Aumento Activación	Deficit Inhibición
HEMOSTASIA PRIMARIA			
Factor 3 Plaquetar	↑	+	
Agregación Plaquetar	↑	+ +	
Adhesividad Plaquetar	↑	+	
COAGULACION			
Coagulabilidad global	↑	+ +	
Factores I, II, V, VII, VIII, IX y X	↑	+	
Fragmentos solubles de fibrina	↑	+ +	
Antitrombina III	↓		+ + +
FIBRINOLISIS			
Antiplasminas	↑	+	
Activador tisular del plasminógeno	↓		+ +

Fig. 1

nas de las lipoproteínas séricas y para otros por alteración de la liberación del ADP³⁹. Por último, es normal la liberación de la serotonina marcada con carbono¹⁰.

Parece claro que los estrógenos pueden provocar anomalías en las plaquetas y los lípidos plasmáticos, como después veremos, similares a las que se han descrito en distintas arteriopatías y que la hiperagregación que se presenta como consecuencia de estas anomalías puede contribuir a la aparición de procesos tromboembólicos.

Alteraciones de la coagulación

1. Mecanismo activador

Sería necesario tener en cuenta dos tipos de datos; de una parte la valoración de tests globales de coagulación del tipo del tiempo de generación de la trombina. El tromboelastograma y otros han permitido demostrar que existe una hipercoagulabilidad global que se manifiesta después de pocos días de la ingesta de anticonceptivos orales y que se normaliza en el curso de los pocos días siguientes a la supresión del preparado^{26,32}. Esta hipercoagulabilidad global aparece en un 20-25 % de las mujeres sometidas a anticoncepción hormonal a corto plazo y aumenta hasta el 35 % cuando la terapéutica se realiza a largo plazo⁶. Pero de otro lado existen

estudios más selectivos donde se ha realizado una valoración de los niveles circulantes de diversos factores de coagulación aislados, habiéndose podido demostrar una elevación de los factores I, II, V, VII, VIII, IX y X^{6, 8, 9, 14, 16, 22, 24, 35, 43, 45}.

Se ha intentado comprobar si la activación de la coagulación es producida por una alteración en la etapa inicial de la vía intrínseca y, para ello, Carvalho y col.¹⁰ estudiaron los niveles circulantes de factor XII, prekallikreina e inhibidores de la kallikreina, pero los resultados no apuntan en este sentido. Curiosamente ellos encuentran que las mujeres sometidas a estos tratamientos con estrógenos tienen unas alteraciones muy parecidas a las halladas en la hiperlipidemia tipo IV y concluyen en ambos procesos que la activación de la coagulación quizá pueda ocurrir a través de la vía extrínseca de la misma, o directamente a través del factor IX.

Debido a la rápida inactivación de los factores de la coagulación, es probablemente más seguro medir los productos de su interacción que la concentración de los mismos factores. Cuando la coagulación ocurre, la trombina es generada y activa el fibrinógeno, transformándolo en monómeros de fibrina y sus polímeros. La medida de estos productos en plasma refleja la activación de la coagulación y existen diversos trabajos que confirman el hecho de que el plasma en mujeres que toman

anticonceptivos orales tiene niveles incrementados de productos, derivados del fibrinógeno de alto peso molecular^{10, 3, 18, 46}. Algunos han demostrado incluso este hecho en un 97 % de las mujeres estudiadas⁴⁶. Nos parece que este último dato, que demuestra la elevación de la concentración de fragmentos de fibrina soluble, sería la demostración más clara de la existencia de un aumento de la velocidad de la formación de la fibrina intravascular y, por tanto, del aumento de la coagulabilidad inducida por los estrógenos.

2. Mecanismo inhibidor

En cuanto a los inhibidores de la coagulación, el papel fundamental lo representa la antitrombina III que constituye el mecanismo natural de protección más importante contra la coagulación intravascular. De la reducción o supresión de su actividad no se sigue necesariamente el desarrollo del fenómeno tromboótico, pero no hay duda de que éste ocurrirá con mayor facilidad en presencia de factores adicionales de riesgo del tipo de lesiones de la pared vascular, estasis prolongada, hipercoagulabilidad postoperatoria, aumento de la adhesividad plaquetaria, etc. Actualmente parece claro que una reducción en la actividad de la antitrombina III se asocia a una tendencia a padecer trombosis.

Existen diversos trabajos que demuestran de una forma clara la existencia de una reducción de la actividad de la antitrombina III, después de transcurridos sólo unos pocos días de la ingesta continuada de estrógenos, siempre que se empleen para la dosificación de este inhibidor métodos biológicos^{8, 14, 17, 21, 24, 30, 31, 35, 40, 42, 49, 53}. Algunos¹⁰ no encuentran esta reducción, pero hay que tener en cuenta que si se usan métodos inmunológicos para medir los niveles de antitrombina III, los resultados pueden carecer de valor, ya que estos métodos miden la concentración bioquímica, pero no la verdadera actividad de coagulación, que es el único aspecto que tiene importancia desde el punto de vista clínico. Los valores vuelven a niveles normales, a los 15 días después de haber interrumpido el tratamiento³².

Esta anomalía del mecanismo de coagulación es la más frecuente e importante, como han demostrado Conard y cols.¹². Estos resultados que sugieren un aumento del consu-

mo de antitrombina serían los responsables de la acción trombólgena y aparecería como consecuencia del compuesto estrogénico, como lo sugiere el hecho del aumento de la incidencia de manifestaciones tromboembólicas en los sujetos tratados por cáncer de próstata ¹⁹.

Alteraciones de la fibrinólisis

En este campo no hay total unanimidad en los resultados encontrados por los diversos autores. Existe acuerdo general en que el nivel de plasminógeno está elevado ^{7, 8, 25, 33, 43}, pero también se ha descrito un aumento del nivel de antiplasmina ²⁵ y, sobre todo, una disminución de la liberación del activador del plasminógeno tisular a nivel de la pared venosa ^{1, 7, 8, 43}. Quizá esto último sea lo más importante, ya que no hay duda de que la liberación de dicho activador tisular representa un importante mecanismo de defensa contra los fenómenos trombóticos y, por otra parte, como demostraron Åstedt y cols. ², la mayoría de los pacientes que estaban ingiriendo estrógenos y que presentaron una trombosis demostrada flebográficamente mostraron una alteración de este mecanismo de defensa fibrinolítico.

Otras acciones de los estrógenos de valor en la patogenia del fenómeno trombótico

Alteraciones de la pared vascular

Las alteraciones de la pared vascular pueden tener un papel considerable en la aparición de fenómenos tromboembólicos en mujeres sometidas a anticoncepción hormonal.

En primer lugar es necesario tener en cuenta los trabajos experimentales que sugieren una acción directa de los estrógenos sobre el metabolismo de la pared vascular. Concretamente Damforth y cols. ¹³ han encontrado modificaciones estructurales de la pared de los vasos, en particular del cerebro, en el conejo sometido a tratamiento con estrógenos. Las modificaciones consistían en: disminución del colágeno y del tejido elástico, fragmentación del retículo y disminución de los mucopolisacáridos ácidos; estas alteraciones desaparecieron al suspender la hormonoterapia.

En el hombre, las lesiones vasculares han sido descritas por Irey y cols. ²⁸ en las arterias y venas de 20 mujeres jóvenes que recibían tratamiento con anticonceptivos orales. Ellos comparan este grupo con otro testigo compuesto por 22 mujeres de la misma edad, fallecidas por trombosis y que no recibían estrógenos. En el grupo que tomaba anticonceptivos encuentran, como características diferenciales con el otro grupo, trombosis no oclusivas y probablemente recientes que tenían por soporte una proliferación endotelial y una fibrosis parcial bajo el endotelio.

Alteraciones del metabolismo lipídico

La ingesta de estrógenos orales modifica la tasa de lípidos y de lipoproteínas circulantes. Como hechos demostrados, es necesario tener en cuenta un aumento de la colesterolemia ⁵⁰ y de los triglicéridos ^{23, 37, 51}. Concretamente parece que los efectos de los estrógenos sobre los lípidos circulantes están dominados por un aumento de la concentración plasmática de las lipoproteínas de origen hepático ricas en triglicéridos, habiéndose observado, después de la ingesta de estrógenos, un aumento de la trigliceridemia del orden del 20-80 % que se normaliza a las seis semanas de la suspensión del tratamiento ⁴. El metabolismo de las restantes lipoproteínas no está tan afectado y, hoy por hoy, el papel del aumento de la insulinemia plasmática y de la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa del suero es muy discutida.

Más difícil es realizar una evaluación de las consecuencias vasculares de estas anomalías lipídicas. ¿La elevación de los triglicéridos tiene alguna responsabilidad en el aumento del riesgo vascular bajo tratamiento estrogénico? Existe un número suficiente de argumentos para incluir la hiperlipidemia tipo IV entre los factores de riesgo vascular. Lo cierto es que, cualquiera que sea la causa, se ha visto que la frecuencia de hiperlipidemia es inhabitualmente elevada entre las mujeres que presentan un accidente vascular durante la ingesta de anticonceptivos orales.

En conclusión, aunque ningún argumento permite actualmente establecer con certeza una relación de causalidad entre la utilización de anticonceptivos orales y las alteraciones vasculares y lipídicas, existe

una correlación entre estos tres hechos que hace que el aumento de los triglicéridos deba ser tenido en consideración.

Anticoncepción hormonal y enfermedad tromboembólica

En 1961, Jordan ²⁹ describe un cuadro de embolia pulmonar en una mujer sometida a anticoncepción hormonal. Desde entonces se han descrito múltiples accidentes tromboembólicos de muy diversas localizaciones, en mujeres que habitualmente tomaban anticonceptivos orales. Ha existido una gran controversia en este sentido, desde trabajos que hablaban de riesgo elevado hasta 4-10 veces ^{8, 11} hasta otros como Dill ¹⁵ que opina que la incidencia de accidentes tromboembólicos es menor en las mujeres sometidas a ingesta de anovulatorios.

Hoy existen una serie de trabajos estadísticos que apoyan de una forma clara la existencia de un aumento del riesgo de padecer procesos tromboembólicos en mujeres sometidas a anticoncepción hormonal. Parecen existir tres localizaciones principales para estos procesos, a saber: trombosis venosas y embolia pulmonar, isquemia y trombosis cerebral, y por último, trombosis coronaria ⁶ (fig. 2).

La relación más clara parece existir para el tromboembolismo venoso ^{5, 48} donde el riesgo se ha calculado que puede ser 4, 6-5, 2 veces superior en las mujeres sometidas a anticonceptivos orales con respecto a las que no los toman.

En el caso de los accidentes cerebrovasculares, un estudio realizado por Inman y cols. ²⁷ sobre un total de 1.305 casos de accidentes vasculares observados en Inglaterra, Suecia y Dinamarca confirma la responsabilidad de los estrógenos en la producción de estos accidentes. Masi y cols. ³⁸ consideran el riesgo de isquemia o de trombosis cerebral como multiplicado por seis después de la ingesta de estrógenos. En 1973 ¹¹, un grupo cooperativo de Estados Unidos demostró que el riesgo de isquemia o de trombosis cerebral es 9 veces mayor en mujeres que tomaban estrógenos, comparado con un grupo testigo de la misma edad.

Por último, en lo referente a la trombosis coronaria, existen diversos trabajos ^{27, 36, 48, 52} que avalan la relación existente entre ingesta de anticonceptivos orales y riesgos de

RIESGO DE ACCIDENTES TROMBOEMBOLICOS BAJO ANTI- CONCEPTIVOS ORALES

Localización	Autor	Año	Aumento del riesgo
TROMBOEMBOLISMO VENOSO	R. C. G. P.	1974	4,6
	Beral, V.	1976	5,2
ACCIDENTES CEREBROVASCULARES	Masi y cols.	1970	6,0
	Bottiger y cols.	1971	7,5
	C. G. S. S. Y. W.	1973	9,0
	Beral, V.	1976	2,3
TROMBOSIS CORONARIA	R. C. G. P.	1974	5,2
	Mann y cols.	1975	4,7

Fig. 2

padecer trombosis coronaria. Según un estudio prospectivo realizado por el Royal College of General Practitioners en Inglaterra ⁴⁸, sobre aproximadamente 23.000 mujeres que ingerían anticonceptivos y un número igual no sometido a esta terapéutica llegan a la conclusión de que en las primeras hay un riesgo 5,2 veces mayor que en el grupo control. Sin embargo, para Mann y cols. ³⁶ este riesgo sólo es 4,7 veces mayor. Parece que el riesgo es mucho mayor entre aquellas mujeres en las que coincide la ingesta de anticonceptivos con el hábito de fumar según pudo demostrar Ory ⁴⁴, ya que si en las mujeres que tomaban anticonceptivos el riesgo era dos veces mayor que en las que no los tomaban, éste aumentaba hasta 5,4 veces en un grupo de mujeres que tomaban anticonceptivos orales y además eran fumadoras.

Todos los estudios aquí aportados sugieren que hay un verdadero incremento del riesgo de muerte por accidentes tromboembólicos en mujeres que están sometidas a anticoncepción hormonal.

Un hecho importante a tener en cuenta es que desde 1973 se ha empezado a usar la terapéutica anticonceptiva con bajas dosis de estrógenos. El riesgo relativo de producción de enfermedad tromboembólica puede ser reducido con este tipo de preparados, pero no está claro que todas las complicaciones cardiovasculares estén relacionadas

con la dosis de estrógenos ⁵. La potencia estrogénica de la píldora combinada depende no sólo de la dosis y tipo de estrógeno, sino también de la dosis y tipo de progestágeno; por esto, una reducción en la dosis de estrógenos no produce automáticamente una reducción equivalente en la potencia estrogénica. Es de esperar, a la vista de los resultados conocidos, que cada año tenga lugar un accidente tromboembólico en 60 de cada 100.000 mujeres que toman anticonceptivos orales y se es del parecer que el período durante el cual se consume no afecta al riesgo ²⁰

Queremos terminar con una frase de Beral ⁵: "Cuando cincuenta millones de mujeres usaban anticonceptivos orales en 1973, y el número aumenta anualmente, parece particularmente urgente clarificar la extensión y el tamaño del riesgo asociado con el uso de anticonceptivos orales". Esto parece aun más urgente si, como se desprende de los datos aportados aquí, el riesgo de muerte por accidentes tromboembólicos es sustancialmente mayor que el generalmente admitido.

Bibliografía

1. Åstedt B, Jeppsson S, Pandolfi M. *Fibrinolytic activity of veins during use of depot medroxyprogesterone acetate as a contraceptive*. Fertil and Steril 23, 489, 1972.

2. Åstedt B, Isacson S, Nilsson IM, Pandolfi M. *Thrombosis and oral contraceptives: possible predisposition*. Brit Med J. 4, 631, 1973.
3. Bang NV, Chang ML. *Soluble fibrin complexes*. Semin Thromb Haemos. 1, 91, 1974.
4. Basevant A, Lignieres B, Nauvais-Jarvis P. *Perturbations du métabolisme lipidique et augmentation du risque vasculaire provoqués par les stéroïdes contraceptives*. La Nouv Presse Médicale 6 (17), 1469, 1977.
5. Beral V. *Cardiovascular-disease mortality tends and oral-contraceptive use in young women*. Lancet 2, 1047, 1976.
6. Biron G. *Prevention des complications hématologiques de la contraception*. Un Med Can. 104, 1547, 1975.
7. Blackard CE, Doc RP, Mellinger GT, Byar DP. *Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstil bestrol for carcinoma of the prostate*. Cancer 26, 249, 1970.
8. Bottiger LE, Westerhalm B. *Oral contraceptives and thromboembolic disease*. Acta Med Scand. 190, 455, 1971.
9. Briggs MH. *Thromboembolism and oral contraceptives*. Brit Med. J. 2, 503, 1974.
10. Carvalho ACA, Raymond A, Vaillancour T, Rae E, Cabral MT, Robert S, Lee MD, Robert W, Colman MD. *Coagulation abnormalities in women taking oral contraceptives*. JAMA, 237, 875, 1977.
11. Collaborative group for the study of stroke in young women. *Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis*. N Engl. J Med., 288, 871, 1973.
12. Conard J, Samama M, Salomon Y. *Antithrombin III and the oestrogen content of combined oestroprogestagen contraceptives*. Lancet, 2, 1.148, 1972.
13. Damforth DN, Manalo-Estrella P, Buckingham JC. *The effect of pregnancy and of "Enovid" on the rabbit vasculature in masi A.T. et dugdale*. Ann Intern Med. 72, 111, 1970.
14. Davies T, Fredhouse G, McNicol GP. *The effects of therapy with oestriol succinate and ethinyl oestradiol on the haemostatic mechanism in postmenopausal women*. Thrombos Haemostas. 35, 403, 1976.
15. Drill VA. *Oral contraceptives and thromboembolic disease. I-prospective and retrospective studies*. JAMA, 219, 583, 1972.
16. Enzell K, Lindemalm G. *Cryptogenic cerebral embolism in women taking oral contraceptives*. Brit Med J. 4, 507, 1973.
17. Fagerhol MK, Abildgaard V, Per Bergsjø, Jacobsen JH. *Oral contraceptives and low antithrombin III concentration*. Lancet 1, 1.175, 1970.
18. Fletcher AP, Alkjaersig N, O'Brien JR. *Blood Hipercoagulability and thrombo-*

- sis. *Trans Assoc Am Physicians* 83, 159, 1970.
19. Graisely B; Audebert AA, Tobelem G, Cloarec M; Debray. *Crise comitale révélatrice d'un accident artériel cérébral sous oestrogénostatifs avec troubles des fonctions plaquettaires*. *Sem Hop Paris* 52(1), 877, 1976.
 20. Greenblatt DJ. *A retrospective case-control study of diseases associated with oral contraceptive use*. *Am Heart J*. 89, 677, 1975.
 21. Greig HBW.; Notelowitz, M. *Natural oestrogens and antithrombin III levels*. *Lancet* 1, 412, 1975.
 22. Hakin CA, Elder MG, Hawkins DF. *Plasma factor IX levels in patients given hexoestrol or stilboestrol to suppress lactation*. *British Med J*. 4, 82, 1969.
 23. Hazzard WR, Spiger MJ, Bagdade JD, Bierman EL. *Studies on the mechanism of increased plasma triglyceride levels induced by oral contraceptives*. *N Engl J. Med.* 280, 471, 1969.
 24. Hedlin AM. *The effect of oral contraceptive estrogen on blood coagulation and fibrinolysis*. *Thromb Diath Haemorr.* 33, 370, 1975.
 25. Howie PW, Prentice CRM, Mallinson AC, Horne CHW, Mc Nicol GP. *Effect of combined oestrogen-progesterone oral contraceptives, oestrogen and progesterone on antiplasmin and antithrombin activity*. *Lancet* 2, 1.329, 1970.
 26. Howie PW, Prentice CRM, Mc Nicol GP. *A method of antithrombin estimation using plasma defibrinated with anrod*. *Brit J. Haemat.* 25, 101, 1973.
 27. Inman WHW, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. *Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the committee on safety of drugs*. *Brit Med J*. 2, 203, 1970.
 28. Irely NS, Mamon WC, Taylor HB. *Vascular lesion in women taking oral contraceptives*. *Arch Lab. (Clinic)* 89, 1, 1970.
 29. Jordan WM. *Pulmonary embolism*. *Lancet* 2, 1.146, 1961.
 30. Von Kaulla E, Von Kaulla KN. *Oral contraceptives and low antithrombin III Activity*. *Lancet*, 1, 36, 1970.
 31. Von Kaulla E, Droegemueller W, Aoki N, Von Kaulla KN. *Effect of estrogens of postpartum hypercoagulability and antithrombin III activity*. *Amer J Obstet Gynec.* 113, 920, 1972.
 32. Von Kaulla E, Droegemueller W, Von Kaulla KN. *Conjugated estrogens and hypercoagulability*. *Amer J Obstet Gynec.* 122, 688, 1975.
 33. Laurell CB, Kullander S, Thorell J. *Rate of plasma protein normalization after parturition and withdrawal of oral contraceptives*. *Scand J Clin Lab Invest.* 26. 345, 1970.
 34. Lecompte F, Renaud S. *Influence of pregnancy and oral contraceptives on platelets in relation to coagulation and aggregation*. *Thromb Diath Haemorr.* 29, 510, 1973.
 35. Maleki M, Lange RL. *Coronary thrombosis in young women on oral contraceptives: report of two cases and review of the literature*. *Am Heart J*. 85, 749, 1973.
 36. Mann JI, Vessey MP, Thorogood M. *Myocardial infarction in young women, with special reference to oral contraceptive practice*. *Br Med J*, 2, 241, 1975.
 37. Martin JV; Martin PJ. Goldberg DM. *Enzyme induction as a possible cause of increased serum triglycerides after oral contraceptives*. *Lancet* 1, 1.107, 1976.
 38. Masi AT. *Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives*. *Ann In Med.* 72, 111, 1970.
 39. McMillan DC. *Secondary clumping effect in human citrated platelet rich plasma produced by adenosine diphosphate and adenosine*. *Nature* 211, 140, 1966.
 40. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti R, Howarth DI, North WRS, Stirling Y. *An epidemiological study of the haemostatic and other effects of oral contraceptives*. *Br J Haemat.* 34, 353, 1976.
 41. Mettler L, Meseck Selchow B. *Oral contraceptives and platelet function*. *Thrombo Diath Haemorr.* 28, 213, 1972.
 42. Newman R, Sirridge M, Brinkman M, Shannon R. *A study of blood coagulation parameters*. *Amer J Obstet Gynec.* 125, 108, 1976.
 43. Nilsson IM, Åstedt B. *Blood clotting and contraception*. *Brit Med J*. 2, 589, 1971.
 44. Ory HW. *Association between oral contraceptives and myocardial infarction. A review*. *JAMA.* 237, 2.619, 1977.
 45. Ozsoylu S, Corbacioglu B. *Oral contraceptives for haemophilia*. *Lancet* 1, 1.001, 1976.
 46. Pilgeran LO, Elleron JV, Dem Bussche G. *Oral contraceptives and increased formation of soluble fibrin*. *Brit J Med.* 3, 556, 1974.
 47. Renaud S, Gautheron P. *Role of platelet factor 3 in the hypercoagulability induced by pregnancy and oral contraceptives*. *Thromb Diath Haemorr.* 30, 299, 1973.
 48. Royal college of general practitioners oral contraception study. *Mortality among oral-contraceptive users*. *Lancet* 2, 727, 1977.
 49. Sagar S, Sfamatakis JD., Thomas DP, Kakkar VV. *Oral contraceptives, antithrombin III-Activity and postoperative deep-vein thrombosis*. *Lancet* 1, 509, 1976.
 50. Smith RBW, Prior IAM. *Oral contraceptives opposition to hypocholesterolaemic action of clofibrate*. *Lancet* 1, 750, 1968.
 51. Turpin G, Menage JJ. *Étude du métabolisme des lipides circulants sous oestro-progésstatifs*. *Sem Hop Paris* 49, 2.833, 1973.
 52. Vessey MP, Richard D. *Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. A further report*. *Br Med J*. 2, 651, 1969.
 53. Wessler S. *Small Boses of heparin and new concept of hypercoagulability*. *Thromb Diath Haemorr.* 33, 81, 1974.
 54. Zahavi J, Dreyfuss F, Kalef M, Soferman N. *Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation in healthy women with and without a combined and a sequential contraceptive pill*. *Amer J Obstetr Gynec.* 117, 107, 1973.
 55. Zuc TF, Bergin JJ, Raymond JN, Dwyre WR, Corby MD. *Platelet adhesiveness in symptomatic women taking oral contraceptives*. *Thromb Diath Haemorr.* 26, 426, 1971.

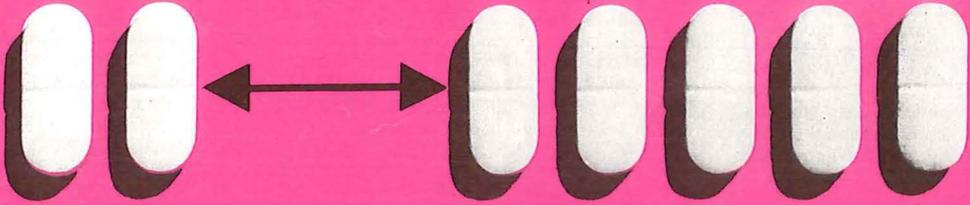
Penglobe®

(Bacampicilina)*

Un comprimido cada 12 horas

**1 g.
Penglobe**

**2,5 g.
Ampicilina**



**más ampicilina para el germen
menos ampicilina para el paciente**

Indicaciones

Penglobe es un antibiótico bactericida de amplio espectro indicado en el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes gram-positivos y gram-negativos sensibles a la Ampicilina, localizadas principalmente en: vías respiratorias altas y bajas, tracto uro-genital, piel y tejidos blandos, así como en Oftalmología, Ginecología y Cirugía-Traumatología.

Contraindicaciones y efectos secundarios

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia a las penicilinas y/o las cefalosporinas. No se administrará en pacientes con mononucleosis infecciosa.

No se conocen incompatibilidades con otros fármacos.

Su tolerancia es en general muy buena. No obstante, en casos aislados pueden presentarse trastornos de intolerancia digestiva, y reacciones cutáneas de tipo urticarial.

Intoxicación y tratamiento

En caso de reacción alérgica al preparado pueden administrarse antihistamínicos y/o corticosteroides.

Posología

La dosis media para niños mayores de 7 años y adultos es de un comprimido de 500 mg. 2-3 veces al día.

En casos graves puede aumentarse la dosis. En casos de insuficiencia renal puede mantenerse la posología media de 2 comprimidos al día (1 cada 12 horas).

Presentación y composición

Frasco con 12 comprimidos recubiertos, conteniendo cada uno 500 mg. de Bacampicilina. (P.V.P. 545, — Ptas.).



INDUSTRIAL FARMACEUTICA ESPAÑOLA, S.A.

Rosellón, 186, Barcelona 8.

San Salvador, 2-14, Esplugas de Llobregat (Barcelona)