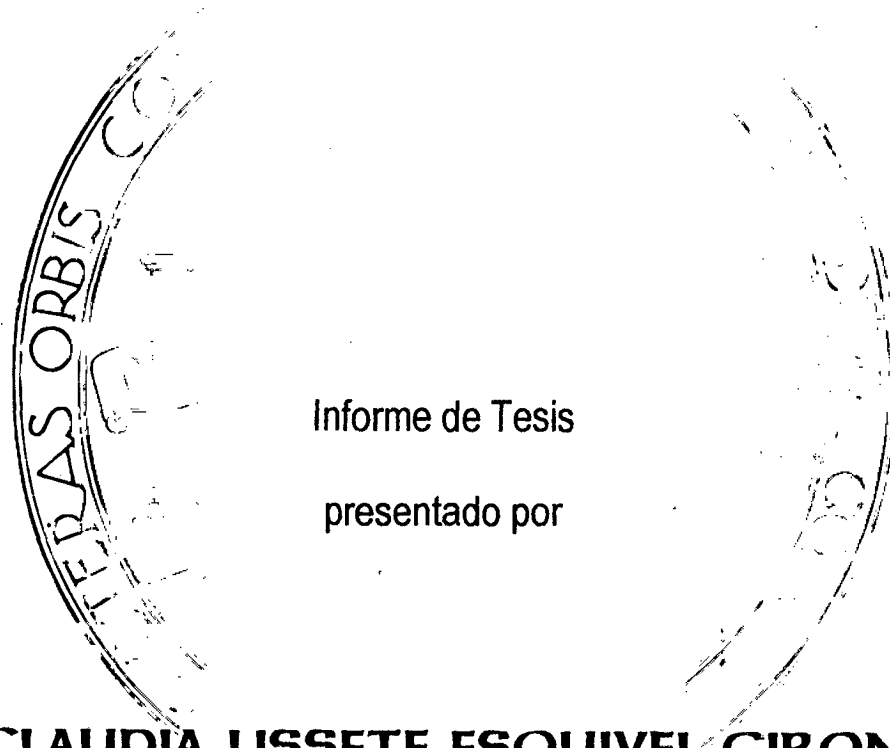


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

Determinación de los cambios en las concentraciones
de T_3 y T_4 Libres y T_3 y T_4 Totales en mujeres con
ingesta de Anticonceptivos Orales que asisten a la
Asociación Probienestar de la Familia de Guatemala



Informe de Tesis
presentado por

CLAUDIA LISSETE ESQUIVEL GIRON

Para optar al título de

QUIMICA BIOLOGA

Guatemala, septiembre de 1996.

DL

06

T (1747)

JUNTA DIRECTIVA DE LA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIO	LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA
VOCAL PRIMERO	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL SEGUNDO	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL TERCERO	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL CUARTO	BR. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL QUINTO	BR. HAYRO OSSWALDO GARCIA GARCIA

DEDICO ESTE ACTO

A DIOS: infinitas gracias por su gran misericordia y eterna bondad al permitirme llegar hasta aquí.

A mis PADRES: mi agradecimiento profundo por sus consejos, estímulos y esfuerzos, por ver culminadas mis metas.

A mis HERMANOS: gracias por su apoyo en todo momento.

A mis AMIGOS: por su amistad y cariño.

A la familia Penados Richter: por su incondicional amistad y confianza.

a todos ellos, con mucho cariño.

DEDICO ESTA TESIS

A la ciudad de Guatemala

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas
y Farmacia.

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento sincero a la licenciada Carolina Richter de Penados, por la asesoría y apoyo incondicional que me ha brindado, sin lo cual no hubiera sido posible la realización de este trabajo de investigación.

Al doctor Edwin Montúfar por haberme brindado el apoyo y la oportunidad de realizar este trabajo.

Al personal de planificación familiar de la Asociación Probienestar de la Familia de Guatemala (APROFAM)), de las clínicas centrales en la zona 1.

A todas las personas que de alguna forma contribuyeron a la realización de ésta tesis

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Antecedentes	3
A. Tiroides	3
B. Anticoncepción Oral	10
C. Evaluación de la Función Tiroidea	15
D. Radioinmunoanálisis (RIA)	15
IV. Justificaciones	19
V. Objetivos	20
VI. Hipótesis	21
VII. Materiales y Métodos	22
A. Universo de Trabajo	22
B. Recursos	22
C. Diseño de la investigación	23
D. Procedimiento	23
VIII. Resultados	27
IX. Discusión de Resultados	34
X. Conclusiones	36
XI. Recomendaciones	37
XII. Referencias	38
XIII. Anexos	42

I. RESUMEN

Las glándulas tiroideas desempeñan como función principal la producción y secreción de hormonas que son esenciales para la regulación de diversas funciones metabólicas. Las hormonas tiroideas T₄ y T₃ se encuentran en la circulación fijadas a proteínas plasmáticas, y libres. Alteraciones en la interacción entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas conlleva a un desequilibrio hormonal a nivel de las hormonas tiroideas totales, como ocurre con la ingesta de anticonceptivos orales.

En este estudio, se determinó la influencia de los anticonceptivos orales en los niveles séricos de las hormonas tiroideas T₄ total, T₃ total, T₄ libre y T₃ libre en mujeres que ingieren píldoras anticonceptivas.

Se obtuvieron muestras serológicas de 47 pacientes que asistieron a APROFAM. Las muestras se agruparon dependiendo del tiempo de ingesta de las píldoras anticonceptivas, en día 0 (estado basal), día 15, día 21, el rango comprendido del día 28 a 90 días y, el de 90 días ses a 1 año. Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente por medio de un análisis de varianza (ANDEVA) y post-andeva.

Se encontró estadísticamente que no hay diferencia significativa en las concentraciones según el tiempo de ingesta de anticonceptivos orales, sin embargo se observó una leve tendencia de incremento en la concentración hormonal tiroidea (hormonas T₄ total, T₃ total, T₄ libre, y T₃ libre), durante los primeros tres meses de ingesta; a partir de donde se produce un descenso hormonal, situación que refleja un equilibrio de la función tiroidea.

II. INTRODUCCION

La función normal de la glándula tiroides consiste en la secreción de hormonas que son esenciales para la regulación de diversas funciones metabólicas. Las dos hormonas tiroideas más importantes son la tiroxina (T_4) y la triiodotironina (T_3), las que son segregadas a la circulación en respuesta a estímulos; se unen casi exclusivamente a proteínas plasmáticas en la sangre, entre las que se encuentra la globulina fijadora de tiroxina (TBG), siendo la más importante por su afinidad. Las alteraciones de la interacción entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas conlleva a un desequilibrio metabólico, como ocurre cuando se ingieren estrógenos por medio de píldoras anticonceptivas (9,13,43).

La anticoncepción oral es un método de planificación familiar muy popular hoy en día, utilizado por cierto grupo de mujeres en nuestro país. La ingesta de anticonceptivos orales produce una alteración transitoria en la función tiroidea, afectando tanto fisiológica como clínicamente al paciente (9, 37, 38, 39).

En Guatemala existe una alta incidencia de disfunción tiroidea (20.4%), por lo que es importante evaluar los cambios que se producen en las concentraciones de las hormonas tiroideas en aquellas mujeres que ingieren píldoras anticonceptivas. Con el fin de realizar una evaluación tiroidea certera, se determinó y analizó los niveles séricos de las hormonas T_3 y T_4 Totales vs. T_3 y T_4 Libres, mediante radioinmunoanálisis como método de elección (1, 69).

III. ANTECEDENTES

A. TIROIDES.

1. Embriología.

La glándula tiroides es la primera glándula endócrina que se forma en el embrión. Aparece durante la cuarta semana como un engrosamiento endodérmico en el piso de la faringe primitiva (2).

La tiroides en desarrollo se extiende hacia el cuello y mantiene su conexión con la lengua por medio de un conducto de pequeño calibre, el conducto tirogloso, el cual con posterioridad se torna macizo y desaparece. A la séptima semana alcanza su situación definitiva delante de la tráquea. La tiroides comienza a funcionar aproximadamente hacia el final del tercer mes de gestación (2, 3).

El tejido tiroideo claramente reconocible es, pues, patrimonio de los vertebrados, y se encuentra presente en todas las especies de éstos (4).

La capacidad para sintetizar tiroglobulinas se ha demostrado ya a los 29 días de la gestación. Las globulinas ligadoras de las hormonas tiroideas (TBG) se han identificado en el suero fetal en la undécima semana de la gestación. Las concentraciones de ellas aumentan progresivamente hasta el término del embarazo (4, 5).

2. Anatomía e Histología.

El tiroides es normalmente uno de los órganos endócrinos de mayor tamaño, su potencial de crecimiento es enorme (4).

El cuerpo tiroides está situado en la cara anterior del cuello y abraza por su cara posterior a la tráquea y a la unión de la faringe con el esófago. Está fijo por una envoltura fibroconjuntiva o vaina tiroidea. Se adhiere por su cara posterior al cartilago cricoides. La glándula tiroides es de color gris rosado o amarillento, según su estado de circulación y de una consistencia blanda que varía con la cantidad de líquido que contienen los folículos. Es más voluminosa en la mujer que en el hombre, posee un peso medio de 25 a 30 gramos en el adulto (6).

Vista por delante la glándula tiroides tiene la forma aproximada de una "H" o una "U". Está compuesta por dos lóbulos laterales, a cada lado del cuello, unidos por una estrecha banda de tejido

tiroideo denominada el "istmo tiroideo". En la mayor parte de los individuos existe una porción de tejido tiroideo accesorio llamada el "lóbulo piramidal" (7).

Cada uno de los lóbulos tiene un polo superior, más bien puntiagudo, y un polo inferior, poco definido y romo. El lóbulo derecho es más vascular que el izquierdo, a menudo es también mayor (4).

La glándula tiroides está compuesta por dos tipos de células: foliculares o principales (que constituyen la mayor parte) y las parafoliculares o células C. Las células foliculares están dispuestas en forma esférica en una capa única; poseen un extremo apical que se dirige hacia el centro del folículo y un extremo basal que enfrenta al intersticio, el cual contiene el aporte sanguíneo y las células parafoliculares. Son bajas cuando la glándula es poco activa y altas cuando es muy activa. En cada folículo, la altura de las células es uniforme y su disposición es regular. Las células foliculares producen hormona tiroidea, la cual ulteriormente es almacenada en la porción central del folículo esférico en un material denominado "coloide". Las células parafoliculares están ubicadas en el intersticio interfolicular y segregan la hormona calcitonina (8).

3. Fisiología.

La glándula tiroides desempeña como función principal la producción y secreción de compuestos metabólicamente activos y hormonas que son esenciales para la regulación de diversas funciones metabólicas (9).

3.1 Metabolismo del yodo, síntesis y secreción de las hormonas tiroideas.

El yodo es un componente natural de muchos alimentos, su ingestión diaria varía ampliamente en las diferentes regiones geográficas. En condiciones fisiológicas, el yodo es absorbido en el intestino delgado y luego ingresa al ciclo excretor o metabólico. La absorción es en forma de yoduro y como tal circula en la sangre. El riñón excreta entre un 60 y un 80% del yodo ingerido, una escasa cantidad de yodo es excretado por vía intestinal. La excreción fecal deriva en gran parte de la degradación de hormonas a nivel hepático, las cuales son excretadas en el intestino a través del tracto biliar (9, 10, 11).

El metabolismo del yodo está íntimamente relacionado con los procesos de génesis de las hormonas tiroideas, considerando al yodo una materia prima esencial (9, 12, 13).

El metabolismo intratiroideo del yodo inicia con atrapamiento o incorporación de yodo activamente por las células foliculares. El exceso de yodo inhibe su transporte y la deficiencia lo estimula. El atrapamiento de yodo es afectado por diversos factores fisiológicos y farmacológicos. En la organificación, el yodo es rápidamente incorporado a la hormona tiroidea. El yodo en la tiroides es oxidado en presencia

de una enzima, la enzima peroxidasa tiroidea, reacción en la que el peróxido de hidrógeno actúa como aceptor de electrones, logrando con la oxidación una forma reactiva que se combina con la proteína tiroglobulina. Esta glucoproteína es sintetizada por las células tiroideas y secretada por exocitosis de gránulos hacia el coloide, donde constituye el componente principal (9, 12, 13, 14).

La tiroglobulina actúa como una matriz preformada con grupos tirosilo a los cuales se fija el yodo reactivo para formar residuos de monoiodotirosina (MIT), diiodotirosina (DIT), triiodotironina (T_3), y tiroxina (T_4) (Anexo). Luego de su formación, se produce el acoplamiento de MIT y de DIT para formar intratiroglobulina T_3 y T_4 . La molécula de tiroglobulina desempeña la función de almacenamiento, donde proporciona una constante reserva de hormona tiroidea. La tiroglobulina es liberada por las células en el interior del coloide presente en los folículos, donde permanece almacenada. Las hormonas activas se liberan a la sangre mediante pinocitosis de la sustancia coloidal folicular en el borde apical de las células. Durante este proceso se forman las gotas coloidales, que se unen con los lisosomas tiroideos formando "fagolisosomas". La tiroglobulina es hidrolizada por las proteasas y peptidasas dentro de estos fagolisosomas. La etapa final consiste en la liberación de yodotironinas libres, T_3 y T_4 , hacia la sangre (9, 13).

Las yodotironinas inactivas liberadas sufren una desiodación por efecto de una enzima intratiroidea, la yodotirosina deshalogenasa, en condiciones generales, el yodo liberado se reutiliza para la síntesis de hormona (13).

3.2 Transporte de hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas T_3 y T_4 libres en la circulación son transportadas de dos maneras: fijadas a las proteínas y libres. La hormona unida a proteínas es metabólicamente inactiva y sirve como un reservorio estable de hormona. La hormona libre, es metabólicamente activa pero representa sólo una pequeña fracción del contenido plasmático total (9, 12, 15).

Sólo cerca del 0.02 % de la T_4 plasmática total y 0.3 % de la T_3 plasmática se encuentran libres, es la concentración de hormona libre la que conserva constante el sistema de regulación por retroalimentación y, que al parecer se encuentra a la par del ritmo de captación celular de estas hormonas. Por tanto, es la concentración de hormona libre la que determina el estado tiroideo, independientemente de la concentración plasmática total (15, 16).

La T_3 y T_4 se unen casi exclusivamente a las proteínas plasmáticas de la sangre. La T_4 se une en orden decreciente de intensidad a la globulina fijadora de tiroxina (TBG) (del inglés: *thyroxin binding*

globulin), a la prealbúmina fijadora de tiroxina (PAFT), y a la albúmina. La TBG, que posee una intensa afinidad por la T_4 , es el principal factor determinante de la unión en condiciones normales. La T_3 no se une de forma significativa a la PAFT y su unión a la TBG es entre diez y veinte veces menor que la de la T_4 . Por tanto, la proporción normal de T_3 libre es ocho a diez veces mayor que la de T_4 . La hormona que llega al tejido es únicamente la fracción libre o no ligada y, por eso, el estado metabólico se correlaciona con la concentración de hormona total en el plasma; la regulación homeostática de la función tiroidea permite un mantenimiento de la concentración normal de hormona libre (9, 12, 13, 15, 16, 17).

Las alteraciones de la interacción entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas son de dos tipos: el primero, el eje tiroideo-hipofisario se mantiene intrínsecamente normal y el control homeostático de la secreción de hormonas tiroideas se conserva íntegro. En esta situación, las anomalías de la interacción obedecen a alteraciones en la unión de las hormonas tiroideas. Así, por ejemplo, el aumento de TBG disminuye inicialmente la concentración de hormona libre y, por tanto, la cantidad de hormona disponible para los tejidos. A continuación, la concentración de hormona total aumenta el suero hasta que se restablece la concentración de hormona libre. El aumento de la concentración hormonal total contrarresta la disminución de la fracción libre y, en consecuencia, la concentración absoluta de hormona libre se mantiene normal, como lo hace el estado metabólico del paciente. Cuando la concentración de TBG disminuye, se producen cambios opuestos. El segundo tipo de trastorno de la interacción entre las hormonas tiroideas y las proteínas plasmáticas se debe a anomalías primarias de la concentración de las hormonas tiroideas en sangre, como ocurre en el hipotiroidismo o el hipertiroidismo. En este caso desaparece el control homeostático normal de la secreción de hormona tiroidea. La concentración de TBG apenas se altera y la concentración de hormona libre varía directamente en relación con la concentración total (9, 13, 16, 17).

3.3 Metabolismo de las hormonas tiroideas.

La T_4 y T_3 sufren diversas reacciones después de penetrar en el interior de la célula, que conducen en última instancia a su eliminación o inactivación. Las hormonas tiroideas se metabolizan fundamentalmente por la extracción secuencial de cada átomo de yoduro (monodesiodación) y la obtención final del núcleo de tironina, libre de yodo (13).

Las vías de desiodación son responsables aproximadamente del 70% del metabolismo de T_4 y T_3 . En el caso de la T_4 , la vía metabólica más importante es la 5' monodesiodación, por la cual se genera T_3 . Aproximadamente el 30% de la T_4 se convierte en T_3 , que posee una potencia metabólica tres veces

superior; por eso casi todo el efecto metabólico de la T_4 se atribuye a la acción de su producto T_3 . Normalmente, la formación extraglandular de T_3 es responsable del 80% de los niveles sanguíneos y de la producción global; el resto procede de la secreción tiroidea. Por eso, los estados patológicos y los fármacos que modifican la formación de T_3 reducen la concentración sérica de T_3 . Aproximadamente el 40% de la T_4 se elimina por monodesiodación en la posición 5 de su anillo interno para producir T_3 inversa (rT_3); este proceso da origen a casi toda la T_3 orgánica. Esta sustancia apenas ejerce efectos metabólicos, por lo que la tasa relativa de monodesiodación del anillo externo e interno de la T_4 determina la cantidad de hormona metabólicamente activa. Los factores que alteran la formación de T_3 casi siempre aumentan la concentración sérica de rT_3 . La segunda vía metabólica principal de T_4 y T_3 y de sus metabolitos es la conjugación en el hígado, sobre todo con glucuronato y sulfato. Aproximadamente el 20% de T_4 y T_3 es sometido a desaminación oxidativa y descarboxilación de la cadena lateral de alanina para producir ácido tetraiodo y triiodotiroacético (tetrac y triac, respectivamente) (9, 13).

En algunos casos, los cambios de la síntesis y metabolismo hormonal son los principales determinantes de la tasa de depuración metabólica de T_4 y T_3 (13).

3.4 Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas se unen a receptores específicos de elevada afinidad en el núcleo de las células blanco; T_3 se une con una afinidad diez veces mayor que T_4 . Las hormonas tiroideas se fijan a sitios de afinidad baja en el citoplasma, pero aparentemente ésta no es la misma proteína que el receptor nuclear. La fijación citoplásmica puede servir para conservar a las hormonas tiroideas "en la vecindad" (18).

Los receptores de hormonas tiroideas se encuentran en la cromatina nuclear. La T_4 y T_3 se unen a sitios en la superficie celular, y estos complejos proteína-hormona penetran en el interior de la célula. Este mecanismo probablemente explica la captación de hormona tiroidea. Una vez en el interior de la célula, T_4 , que en gran medida funciona como prohormona, se transforma en T_3 y esta T_3 recién formada, además de la que penetró en la célula, se une a los receptores en la cromatina (16).

En casi todas sus acciones, la T_3 actúa más rápidamente y con una potencia de tres a cinco veces mayor que la T_4 . Esto se debe a que está unida con menos fuerza a las proteínas plasmáticas y que se unen más tenazmente a receptores de hormonas tiroideas (12).

3.5 Efectos metabólicos y fisiológicos de la hormona tiroidea.

El efecto general de las hormonas tiroideas es incrementar, de forma global, la transcripción de un gran número de genes. En consecuencia, en prácticamente todas las células del organismo un gran número de enzimas, proteínas estructurales, proteínas transportadoras y otras sustancias aumentan significativamente. El resultado neto es una activación generalizada de la actividad funcional del organismo (19, 20).

El metabolismo basal puede aumentar hasta un 60 - 100% por encima de lo normal en presencia de grandes cantidades de estas hormonas. Se acelera además la utilización de nutrientes para obtener energía. Aunque la síntesis de proteína aumenta, también aumenta su catabolismo (9, 18).

La hormona tiroidea tiene efectos generales y específicos en el crecimiento. Una acción importante de la hormona tiroidea consiste en fomentar el crecimiento y desarrollo del encéfalo durante la vida fetal y los primeros años de la vida postnatal (13, 20).

La hormona tiroidea estimula casi todas las fases del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y grasas de la sangre y del hígado. El aumento de la hormona tiroidea disminuye la cantidad de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos de la sangre, incluso a pesar de aumentar los ácidos grasos libres. Por otra parte, la disminución de la secreción tiroidea conlleva a lo contrario, y casi siempre origina acumulación de grasa en el hígado (20, 21).

Como la tiroxina aumenta la cantidad de muchas enzimas y las vitaminas son constituyentes esenciales de ciertos mecanismos enzimáticos, las necesidades de vitaminas son mayores cuando se elevan las concentraciones de hormona tiroidea. Es posible que la hormona tiroidea realice una acción directa sobre la excitabilidad del corazón, lo cual, a su vez, incrementaría la frecuencia cardíaca. Este efecto es de especial importancia, porque la frecuencia cardíaca constituye uno de los signos más sensibles para determinar si existe producción alta o baja de hormona tiroidea. Una elevación moderada de hormona tiroidea puede provocar reacciones musculares más fuertes; pero cuando la cantidad de hormona es muy grande, los músculos se debilitan por el intenso catabolismo proteico. Por otra parte la falta de hormona hace que los músculos se vuelvan perezosos; se relajan muy despacio después de una contracción. Un signo característico del hipertiroidismo es un temblor muscular muy fino (20).

El incremento de la hormona tiroidea aumenta la secreción de la mayoría de las glándulas endocrinas, pero así mismo la necesidad de hormonas en los tejidos (13, 20).

La acción de la hormona tiroidea sobre las gónadas no parece ser en realidad una función específica sino quizá resultado de una combinación de efectos metabólicos directos sobre estos órganos y de efectos excitadores e inhibidores que operan por medio de las hormonas de la hipófisis anterior para regular las funciones sexuales (20).

3.6 Regulación de la secreción de la hormona tiroidea.

La función tiroidea está regulada por dos mecanismos generales, el primero supratiroideo y el segundo intratiroideo. El mediador más importante de la regulación supratiroidea es la tirotropina (hormona estimuladora de la tiroides: TSH), una glucoproteína secretada por la hipófisis anterior. La TSH estimula la hipertrofia e hiperplasia del tiroides; acelera la mayor parte del metabolismo intermediario tiroideo; aumenta la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, incluida la tiroglobulina y estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Los efectos de la TSH se deben a la unión de la hormona con receptores específicos de la superficie de la célula folicular (13, 20, 22).

La secreción de la TSH depende, a su vez, de dos mecanismos opuestos de la célula tirotrópica. La hormona liberadora de tirotropina (TRH), tripéptido de origen hipotalámico, estimula la síntesis y secreción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas inhiben el mecanismo secretor de TSH de forma directa y antagonizan la acción de la TRH. Por consiguiente, el control homeostático de la secreción de TSH se ejerce por un mecanismo de retroalimentación negativo por las hormonas tiroideas; el umbral de inhibición por retroalimentación se controla aparentemente por la TRH. La TRH alcanza la hipófisis a través del sistema porta de la hipófisis y se une a los receptores específicos. El árbitro principal del efecto de la hormona tiroidea dentro de la hipófisis es la T_3 , tanto la generada localmente a partir de la T_4 intrahipofisaria como la derivada del depósito de T_3 libre en el plasma. Se desconoce la eficacia de la T_4 dentro de la hipófisis, pero existen algunos factores que modifican la secreción de TSH y su respuesta a la TRH (9, 13, 23).

La regulación intratiroidea de la función del tiroides es también importante. De alguna forma, los cambios del iodo orgánico glandular producen cambios recíprocos de la actividad del transporte de yoduro del tiroides y controlan el crecimiento, la captación de aminoácidos, el metabolismo de la glucosa y la síntesis de ácidos nucleicos. Estas acciones se manifiestan en ausencia de estimulación de TSH y se pueden denominar, por tanto, como autorreguladoras, aunque lo más importante es que permite modificar la respuesta a la TSH (13, 20).

3.7 Factores que afectan la función tiroidea.

Ciertos estados fisiológicos, enfermedades graves, traumatismos físicos, drogas y otros compuestos pueden inducir cambios en uno o varios aspectos de la economía de las hormonas tiroideas (9, 13).

La hormona tiroidea T_4 libre, fisiológicamente activa no cambia, las alteraciones de los niveles séricos de las proteínas fijadoras sí producen las correspondientes alteraciones del nivel total de T_4 . Así es posible observar un enfermo normal desde el punto de vista fisiológico, pero con una T_4 total anómala (24, 25).

La TBG aumenta durante el embarazo, en los tratamientos con estrógenos o contraceptivos orales, en la fase aguda de la hepatitis infecciosa, en la cirrosis, el hipotiroidismo y el carcinoma de mama. La TBG disminuye cuando ocurren grandes pérdidas de proteínas y cuando el organismo se halla bajo los efectos de esteroides anabolizantes (9, 13, 23, 24, 25, 26).

La edad, el estrés y el ayuno prolongado afectan la función tiroidea. Los efectos del sexo las hormonas sexuales son variables. Se sabe que la enfermedad tiroidea predomina en las mujeres (9, 20, 27, 28, 29).

Diversas drogas afectan la función tiroidea, los efectos farmacológicos de estos agentes pueden llevarse a cabo en diferentes niveles. Entre ellas se encuentran la dopamina, levodopa, y metoclopramida, que actúan sobre el hipotálamo y la hipófisis; el perclorato que bloquea el atrapamiento de iodo, el nitropusiató, el propiltiouracilo y el metimazol, que interfieren con el proceso de organificación. El litio, inhibe la liberación de hormona desde la tiroides. Los glucocorticoides, disminuyen la secreción de TSH. El propanolol, disminuye la desiodación periférica de T_4 y T_3 , e inhibe el transporte de iodo (9, 30).

B. ANTICONCEPCION ORAL.

La anticoncepción oral se define como una sustancia o una combinación de sustancias (por lo general esteroides) administrada por vía oral que previene el embarazo de forma reversible (31, 32, 33, 34).

En 1929 se identificaron los estrógenos y en 1934, la progesterona. En 1950, Carl Djerassi realizó la síntesis de la noretisterona (noretindrona). Independientemente, Frank B. Colton produjo noretinodrel. Estos dos compuestos tenían actividad parecida a la progesterona y se los denominó progestágenos o progestinas (31, 34).

Rock, Pincus y García iniciaron una amplia investigación acerca de la inhibición de la ovulación mediante el uso de agentes progestacionales, demostrando que la ovulación podía ser anulada a voluntad durante todo el tiempo deseado y con gran regularidad. En 1955, en Puerto Rico, se inició un estudio acerca de la combinación del progestágeno noretinodrel y el estrógeno mestranol; el éxito de estos estudios estimuló la realización de muchos otros. Al ganarse en experiencia, las dosis de progestágenos y estrógenos se redujeron para disminuir sus efectos secundarios y mantener su eficacia anticonceptiva (31, 34, 35).

Se estima que actualmente hay unos 60 millones de usuarias de anticonceptivos orales en el mundo (31, 32, 35).

El uso de la píldora en diferentes países varía enormemente. El uso se ve afectado por factores biológicos como la edad y el tamaño de la familia, las políticas médicas, el efecto ejercido por los medios de masas, el factor económico, nivel de instrucción, la religión y la disponibilidad de puntos de entrega/venta para obtener los anticonceptivos orales (31, 36, 37, 38, 39).

1. Tipos De Anticonceptivos Orales.

1.1 Anticonceptivos orales combinados (AOCs).

Los anticonceptivos hormonales más usados son las preparaciones combinada de estrógenos (E) y progestágenos (P) (13, 24, 35, 36, 40).

En años recientes se observó la tendencia de reducir tanto la dosis de progestágeno como la de estrógeno y ciertas preparaciones obtenibles en la actualidad contienen la dosis mínima eficaz. Este método anticonceptivo reversible es el más efectivo de los que se han desarrollado (35, 37, 41, 42).

Existen en la actualidad varios tipos de anticonceptivos orales combinados, los Monofásicos, en donde las 21 píldoras activas contienen todas la misma cantidad de E/P. Los Bifásicos, las 21 píldoras activas contienen 2 combinaciones diferentes de E/P (10/11). Y, los Trifásicos, donde las 21 píldoras activas contienen 3 combinaciones diferentes de E/P (6/5/10) (31, 43, 44, 45).

1.2 Anticonceptivos solo de PROGESTINA (ASP).

Una microdosis ("minipíldora") de progestágeno administrada en una base diaria sin interrupciones ejerce un efecto anticonceptivo. Los ASP son útiles para mujeres que experimentan efectos colaterales con las preparaciones que contienen estrógeno (24, 35, 40, 45).

2. Farmacología de los Esteroides Anticonceptivos.

Las estructuras moleculares de los anticonceptivos esteroidales están relacionadas a las del estrógeno y la progesterona, pero se modifican a fin de que sean eficaces en dosis baja por vía oral (31, 46).

2.1 Estrógenos.

Gran número de sustancias químicas tienen actividad estrogénica, incluyendo estrógenos esteroidales, estrógenos sintéticos no esteroidales y muchos fenoles. El etinilestradiol y el mestranol (que es convertido metabólicamente en etinilestradiol con alta efectividad) son estrógenos sintéticos que poseen una actividad de 24 a 36 horas cuando se toman por vía oral. Se parecen al estrógeno natural en cuanto a sus acciones sobre el tracto reproductivo y el hipotálamo, afectando la producción de hormona luteínica. También causan alteraciones en el metabolismo lípido y la de la sangre (13, 32, 46, 47).

2.2 Progestágenos.

Las sustancias sintéticas semejantes a la progesterona, o progestágenos, están relacionadas en su estructura a cuatro compuesto básicos: la testosterona, 19-nortestosterona, 17 alfa-hidroxiprogesterona y la progesterona misma (31, 46).

Los progestágenos más usados en los anticonceptivos orales son los derivados 19-nortestosterona, a saber: levonorgestrel, noretisterona (noretindrona), noretinodrel, diacetato de etinodiol y linestrenol (31).

Otros progestágenos nuevos, más discriminadores, incluyen el desogestrel gestodena y norgestimato. La eficacia anticonceptiva se mantiene con menos impacto metabólico, especialmente sobre las lipoproteínas y carbohidratos (48, 49, 50, 51).

La 17-alfa-hidroxiprogesterona se produce naturalmente. Los derivados sintéticos principalmente la clormadinona, megestrol y el acetato de medroxiprogesterona inhiben la ovulación sin efectos androgénicos, anabólicos o estrogénicos (31).

3. Mecanismo de Acción y Absorción de la Píldora Anticonceptiva.

Todos los métodos de anticoncepción esteroidales operan mediante una combinación de efectos directos e indirectos a los niveles ovárico, endometrial y cervical (13, 52).

El efecto predominante del estrógeno es inhibir la secreción de la Hormona Folículo Estimulante (FSH), mientras que la acción continuada de la progesterona permite inhibir la liberación de la Hormona Luteinizante (LH) (13, 24, 35, 36).

El mecanismo de acción de las píldoras anticonceptivas combinadas y, de las de solo Progestina, se debe a la supresión de la ovulación, un espesamiento del moco cervical (impidiendo la penetración de los espermatozoides), cambios en el endometrio (haciendo que la implantación sea menos probable por encontrarse con un endometrio alterado) y, una reducción del transporte de los espermatozoides en el tracto genital superior (trompas de Falopio) (13, 35, 45).

La píldora anticonceptiva es absorbida en el intestino delgado superior, el estrógeno y el progestágeno son transportados al hígado. El metabolismo del hígado crea metabolitos de ambas hormonas en forma de sulfatos y glucurónidos; vuelven a entrar al intestino con la bilis y la microbiota bacterial aparta los grupos sulfato y glucurónidos del etinilestradiol y permite la reabsorción del agente activo, ayudando a mantener los niveles sanguíneos (31, 35).

4. Principales Efectos Adversos de los AOCs.

Diversos efectos secundarios de mayor y menor importancia han sido atribuidos al empleo de los AOCs. Dado que existen pocos estudios prospectivos bien controlados con los preparados más modernos, las opiniones actuales acerca de los efectos indeseables de los AOCs a menudo son extrapolaciones de datos anteriores (31, 53).

4.1 Enfermedades del Sistema Circulatorio.

Los anticonceptivos hormonales, sobre todo los métodos de progestágeno solo, pueden considerarse para clientas con diversas condiciones cardiovasculares. Los AOCs están contraindicados para mujeres con hipertensión severa o complicada con enfermedad vascular, enfermedad cerebrovascular o coronarioa arterial, y desórdenes tromboemólicos (45).

En general, constituyen los efectos más graves del uso de AOCs en aquellas mujeres con precauciones para su uso. Los AOCs pueden producir una mayor agregación plaquetaria, aceleración de la coagulación sanguínea, alteración de la concentración sanguínea de diversos factores de la coagulación y alteración de la actividad fibrinolítica. Existe una incidencia alta de tromboembolismo y tromboflebitis, infarto al miocardio, y accidentes cerebrovasculares (13, 35, 54, 55).

El uso de preparados con menor cantidad de estrógenos y progestágenos reduce los riesgos cardiovasculares, pero no los elimina (35, 54, 56).

4.2 La AOCs y la neoplasia (benigna y maligna).

La preocupación que surge una y otra vez respecto de los AOCs ha sido la posibilidad de que alteren el riesgo de neoplasia. Si bien se sabe que los AOCs reducen el riesgo de ciertos tumores (como el cáncer del ovario y del endometrio), se han notificado relaciones positivas con el riesgo de otros tumores (como el cáncer de mama y del cuello uterino). La interpretación de estos informes ha sido a menudo polémica y difícil (57, 58).

Es posible que los AOCs afecten el riesgo de neoplasia sólo cuando existen factores predisponentes o que la magnitud de cualquier riesgo pueda ser modificada por esos factores. Por tanto, los efectos del uso de esteroides anticonceptivos deben evaluarse en subgrupos particulares de la población (58).

4.3 Efectos endocrinos y metabólicos.

Los efectos secundarios leves, náuseas, vómitos ocasionales, mareos, cefaleas, malestar en las mamas, son síntomas comunes del uso de AOCs, sin embargo, son de corta duración (33, 35, 45, 59).

Los AOCs pueden causar intolerancia reversible a los carbohidratos, elevando la glucosa e insulina plasmáticas. Estos agentes también pueden alterar las concentraciones plasmáticas de colesterol y lípidos. Los estrógenos disminuyen las LDL y aumentan las HDL y VLDL, mientras que los progestágenos tienen el efecto opuesto. La nueva generación de progestágenos (desogestrel, gestodena y norgestimato) no tienen efecto sobre el colesterol HDL (13, 35, 49, 50, 60).

La actividad ovárica endógena queda deprimida, las hormonas exógenas artificiales remplazan la función ovárica. La liberación de gonadotropinas pituitarias es suprimida (13, 23, 61).

Los estrógenos inducen una elevación de diversas proteínas segregadas por el hígado como la globulina fijadora del cortisol (CBG), la globulina fijadora de la testosterona (TeBG) y la globulina fijadora de la tiroxina (TBG) (13, 26, 62).

Las alteraciones de la concentración o de la capacidad de fijación de la TBG, afectan la concentración sérica total de las hormonas tiroideas. El aumento de la TBG disminuye inicialmente la concentración de hormona libre, por tanto, la cantidad de hormona disponible para los tejidos. A continuación, la concentración de hormona total aumenta en el suero hasta que se restablece la concentración de hormona libre. El aumento de la concentración hormonal total contrarresta la disminución de la fracción libre y, en consecuencia, la concentración absoluta de hormona libre se

mantiene normal. Todas estas modificaciones son transitorias, alcanzando nuevamente el equilibrio con preservación del estado tiroideo normal (9, 13, 26, 43).

C. EVALUACION DE LA FUNCION TIROIDEA.

Para la evaluación de las hormonas T_3 y T_4 , se prefiere suero como muestra, que debe ser recogido utilizando técnicas normales de venipunción aséptica. También puede utilizarse plasma, pero tiende a formar fibrina luego de su congelación y descongelación, que puede interferir mecánicamente en el ensayo, en particular en un sistema automatizado. La T_4 es muy estable en el suero; sin embargo es recomendable mantener congelada la muestra de suero sino se van a procesar en 24 horas. Es preciso evitar la repetida congelación y descongelación de la muestra. No es recomendable el empleo de muestras con hemólisis visible, o lipémicas (9).

La concentración de los niveles circulantes de hormonas tiroideas fue estimada por determinación de la cantidad de yodo presente en las fracciones parcialmente purificadas de las hormonas de las muestras de suero. Estos métodos son relativamente inespecíficos y están sujetos a contaminación por drogas que contienen yodo y por yodo no hormonal, por ende se utilizan rara vez en el presente. A comienzos de 1960, desarrollaron un método más específico y sensible denominado "ensayo de unión competitiva con proteínas (CPBA); basado en la competencia entre las hormonas séricas y las radiactivas añadidas, por los limitados sitios de unión de proteínas específicas transportadoras. La proteína de unión específica utilizada es la TBG, que se obtiene por dilución apropiada de sueros humanos. Si bien el CPBA, ha sido ahora reemplazado en gran medida por un radioinmunoanálisis (RIA) más sensible y específico. Se encuentran también, enzimoimmunoanálisis con el uso de inmoadsorbentes (ELISA), donde el principio básico es el mismo que el del RIA. La globulina fijadora de la tiroxina (TBG) puede determinarse mediante un radioinmunoanálisis (RIA)(9, 63).

El RIA aparece como el mejor método disponible para una determinación de rutina, siendo el más comúnmente utilizado al presente. Hay disponibilidad comercial de numerosos equipos, con una amplia variedad de técnicas de separación y totalmente automatizados (9).

D. RADIOINMUNOANALISIS (RIA).

El radioinmunoálisis (RIA) es un método de inmunodiagnóstico que se basa en la competición o saturación de uniones proteicas específicas. Esta unión es reversible y consiste de tres componentes y un sistema de separación (9, 10, 63, 64, 65).

El desarrollo de la técnica del inmunoensayo ha tenido un inmenso impacto en muchas áreas de la medicina, ya que su sensibilidad y especificidad permiten la cuantificación exacta de compuestos biológicamente importantes, tales como los péptidos, hormonas, vitaminas y fármacos, posiblemente presentes en líquido o tejidos biológicos a concentraciones reducidas, del orden de ng/ml o pg/ml (63, 66).

En los años 50, Berson y Yalow, efectuaron diversas observaciones que condujeron al desarrollo del radioinmunoensayo para la insulina en el plasma (63, 67).

Los reactivos necesarios para realizar una valoración de una determinada sustancia o antígeno incluyen un anticuerpo específico para el antígeno, antígeno marcado, una preparación estándar del antígeno y un sistema para separar la fracción ligada al anticuerpo de la no ligada o libre (9, 63).

La valoración se realiza utilizando concentraciones fijas de anticuerpo, una cantidad fija de marcador y una parte alícuota de patrón o problema. La sustancia a medir (antígeno no marcado), compete con el antígeno marcado para ganar accesibilidad a los centros de fijación al anticuerpo. El porcentaje de antígeno ligado al anticuerpo se relaciona con la cantidad total de antígeno presente y se refleja en la distribución del marcador radiactivo. Con cantidades crecientes de antígeno no marcado se fijará al anticuerpo una cantidad correspondiente menor de antígeno marcado. El porcentaje total del marcador radiactivo ligado al anticuerpo y del libre puede determinarse después de la separación de ambas fracciones. La concentración de la sustancia problema puede obtenerse por comparación de la distribución del marcador obtenido y la observada en el estándar. La distribución del marcador radiactivo puede expresarse de diversas formas, tales como, por ejemplo, el porcentaje de recuento totales de la fracción ligada o de la libre o también la relación de los recuentos de ambas fracciones. A continuación se prepara una curva que represente el porcentaje o relación obtenidos al comparar el estándar frente a su concentración; los valores del problema se determinan de acuerdo con esta curva de referencia (63, 64).

1. Anticuerpo.

El RIA es solamente un tipo particular de los análisis por saturación en el que el ligador específico es un anticuerpo (Ac), una globulina específica casi siempre del grupo de las IgG (64).

Las características que posee un anticuerpo son: especificidad, afinidad y título. La primera indica la posibilidad de que un antígeno y un anticuerpo se unan con exclusividad. La afinidad expresa la fuerza de atracción de dicha unión. El título se relaciona con la concentración de anticuerpos en el suero o

plasma que con una especificidad y afinidad dadas fijarán el antígeno; sería la concentración óptima que debe tener el anticuerpo en el medio (63, 67).

La mayor sensibilidad y especificidad del RIA se logra mediante el uso de un anticuerpo de elevada afinidad (9).

2. Antígeno Marcado (Trazador, Ligando).

Se necesitan pequeñas cantidades de antígeno marcado radioactivamente para permitir la medición exacta de la radioactividad al final del ensayo. Para disponer de un ensayo válido, no es necesario que la molécula marcada se comporte idénticamente a la molécula problema. Es necesario considerar las condiciones de almacenamiento del trazador, para que conserve sus propiedades, además de la vida media del radioisótopos que se emplea (63, 64).

3. Estándares.

Para un ensayo válido, los estándares y los especímenes deben comportarse de la misma forma en el sistema. Algunas de las dificultades que pueden derivarse de un estándar adecuado incluyen las variaciones naturales de las sustancias en cuestión. Cualquier diferencia en los puntos de fijación del estándar en comparación con el problema puede llegar probablemente a afectar los resultados del ensayo (63).

La estabilidad del estándar es importante, puesto que idealmente éste se utilizará a lo largo de un prolongado período de tiempo. La validez del ensayo también depende del control de inespecíficos que pueden influir en la reacción, como la concentración de sales, el pH, el tampón y la concentración proteica del medio de incubación (63, 64).

4. Separación de las Fracciones Unida y Libre.

Un paso fundamental en todo radioinmunoanálisis es contar con un método capaz de separar rápida, completa y fácilmente el antígeno libre de aquel otro que ha sido unido por la molécula fijadora (63, 64).

La escogencia del método de separación depende de un número de factores como propiedades de adsorción del trazador y requerimientos propios del ensayo como velocidad y susceptibilidad de los complejos antígeno anticuerpo para separarse durante el procedimiento. El método de separación debe de permitir la separación completa del trazador enlazado y libre sin interferir con la reacción primaria de

enlace, ser simple, fácil y reproducible, capaz de separar en forma rápida y económica, ser efectivo tanto en suero como para plasma y, ser aplicable a diferentes volúmenes de antígeno (65).

Actualmente los métodos de separación más aplicables son los que utilizan un segundo anticuerpo en fase sólida y, el método de segundo anticuerpo más aceleración con Polietilén-glicol (PEG), que funciona como agente precipitante (9, 68).

El radioinmunoanálisis, es un método ya optimizado, simple y eficiente; su uso es aceptable por ofrecer mayor especificidad, sensibilidad y precisión por lo que permite obtener resultados con valor diagnóstico más elevados (69).

IV. JUSTIFICACION

La anticoncepción oral ha resultado ser un método de planificación familiar extremadamente popular por causa de su eficacia, reversibilidad y conveniencia. En Guatemala, como en la mayoría de los países del mundo, las mujeres usan anticonceptivos orales hoy día (47,405 año protección pareja) (70).

Como todo, los anticonceptivos orales producen efectos secundarios no anticonceptivos, tanto buenos como malos. La ingestión de anticonceptivos orales produce una alteración transitoria en la función tiroidea, afectando tanto fisiológica como clínicamente al paciente (9, 13, 25, 26, 43).

Tomando en cuenta la alta incidencia de disfunción tiroidea existente en Guatemala (20.4%), y con el fin de realizar un diagnóstico certero de la función tiroidea, es necesario determinar la influencia de los anticonceptivos orales en los niveles séricos de T_4 y T_3 totales y T_4 y T_3 libre, empleando un radioinmunoanálisis, método altamente sensible y exacto (1, 69).

V. OBJETIVOS

GENERAL:

Determinar los cambios en los niveles séricos de las Hormonas Tiroideas por medio de un radioinmunoanálisis, en mujeres guatemaltecas con ingesta de anticonceptivos orales, que asisten a la Asociación Probienestar de la Familia de Guatemala (APROFAM).

ESPECIFICOS:

Establecer la influencia de los anticonceptivos orales en los niveles séricos de las hormonas T_3 y T_4 totales y T_3 y T_4 libres, en mujeres que asisten a una Clínica de Planificación Familiar, del área urbana de la ciudad capital.

Demostrar la importancia de la dosificación de T_3 y T_4 libre y T_3 y T_4 totales, para un diagnóstico certero de la función tiroidea en mujeres que ingieren anticonceptivos orales.

Establecer si es importante la evaluación clínica y bioquímica de la Función Tiroidea en mujeres con ingesta de anticonceptivos orales.

VI. HIPOTESIS

Los anticonceptivos orales alteran el nivel sérico de las hormonas tiroideas T_3 y T_4 totales, con un nivel normal de T_3 y T_4 libres, durante el transcurso de su ingesta.

VII. MATERIALES Y METODOS.

A. Universo de Trabajo:

El universo de trabajo fue una población de mujeres guatemaltecas, del area urbana de la ciudad capital que asistieron a una Clínica de Planificación Familiar en la Asociación Probienestar de la Familia de Guatemala (APROFAM), que ingirieron anticonceptivos orales, con una ingesta regular y constante de las píldoras.

B. Recursos:

Humanos

Responsable: *Claudia Lisete Esquivel Girón.*

Asesora: *Licenciada Carolina Richter de Penados.*

Materiales

1. Equipo de laboratorio: micropipetas automáticas, agitador tipo Vortex, baño maría, centrífuga, contador de Centelleo Gamma, refrigerador - Congelador, computadora.
2. Materiales de laboratorio: jeringas, agujas, algodón, alcohol, tubos de ensayo, gradillas, guantes, papel parafilm, maskingtape.
3. Reactivos de laboratorio: Kit de T_4 Total DPC COAT-A-COUNT, Kit de T_4 Total DPC COAT-A-COUNT, Kit de T_4 Libre DPC COAT-A-COUNT, Kit de T_3 Libre DPC COAT-A-COUNT.

C. Diseño de la Investigación.

El presente trabajo de investigación representa un estudio piloto, el cual analizó datos obtenidos de una población en un momento y lugar dados. Se realizó un muestreo por conveniencia, seleccionando pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad deseados.

El numero de muestra "n", se obtuvo de:

$$n = \frac{NC^2 \sigma^2}{\Delta^2} ; \quad \text{donde:}$$

NC es el nivel de confianza, el cual será de 95%, obteniendo un valor teórico de 1.96 tomado de los valores de Z;

σ representa la Varianza, dada por $\sigma = pq$, donde:

p = Proporción de Casos buscados, y q = 1-p = Proporción de Casos no buscados, suponiendo una relación del 50% para cada caso, obtuvimos un valor de: p = 0.5 y q = 0.5, por tanto, tenemos: $\sigma = pq = (0.5 \times 0.5) = 0.25$

Δ representa el Limite de error permitido, este será de un 10 % (0.10).

Con dichos valores obtuvimos nuestra "n", la cual fue de 97. Con los resultados obtenidos, se aplicó un análisis de Varianza de una Vía y pruebas Post-Andeva, para determinar la existencia entre las variables determinadas.

D. Procedimiento

Obtención de Muestra:

Se seleccionó 72 muestras de pacientes que asistieron a APROFAM y que cumplieron con los criterios de elegibilidad determinados: ingesta regular de píldoras anticonceptivas, sin antecedentes de disfunción tiroidea, enfermedad hepática o renal, desnutrición, ayuno prolongado, ingestión de medicamentos y padecimiento de

estrés, datos que se obtuvieron por medio de un cuestionario previo a la selección durante la entrevista personal (ver anexo).

Se obtuvieron muestras séricas de las pacientes a diferente tiempo de ingesta de anticonceptivos orales, es decir, día 0 (estado basal), día quince y día veintiuno. Debido a que no todas las pacientes cumplieron con las citas previamente dispuestas, no fue posible obtener en todas las muestras deseadas. Así mismo, se obtuvieron muestras de pacientes con ingesta de anticonceptivos orales en el rango de 28 días a 90 días y otro grupo de pacientes en el rango de 90 días a un año de ingeridas las píldoras anticonceptivas.

Se obtuvieron los resultados, se presentaron, analizaron y, aplicaron pruebas estadísticas apropiadas para finalmente presentar conclusiones y recomendaciones.

Ensayos Bioquímicos:

a. Ensayo de la hormona T₄ total:

1. Se preparó suficientes tubos de ensayo para cuentas totales (T), enlace no específico (ENE), calibradores y muestras, por duplicado.

CALIBRADORES	mg/dl	nmol/L
A	0	0
B	1	12.9
C	4	51.5
D	10	129
E	16	206
F	24	309

2. Se pipeteó 25 uL de cada calibrador dentro de los tubos preparados.
3. Se adicionó 1.0 ml de T₄ Total [¹²⁵I] a cada tubo. Se mezcló.
4. Se incubó por 60 minutos a 37 °C., en baño maría.
5. Se decantó cuidadosamente.
6. Se contó por 1 minuto en un contador gamma.

b. Ensayo de Hormona T₃ total:

1. Se preparó suficientes tubos de ensayo para cuentas totales (T), enlace no específico (ENE), calibradores y muestras, por duplicado.

CALIBRADORES	ng/dl	nmol/L
A	0	0
B	20	0.31
C	50	0.77
D	100	1.54
E	200	3.07
F	600	9.22

2. Se pipeteó 100 UL de cada calibrador dentro de los tubos preparados.
3. Se adicionó 1.0 ml de T₃ Total [¹²⁵I] a cada tubo. Se mezcló suavemente.
4. Se incubó por 120 minutos a 37 °C., en baño maría.
5. Se decantó cuidadosamente.
6. Se contó por 1 minuto en un contador gamma.

c. Ensayo de Hormona T₄ libre:

1. Se preparó suficientes tubos de ensayo para cuentas totales (T), enlace no específico (ENE), calibradores y muestras., por duplicado.

CALIBRADORES	ng/dl	nmol/L
A	0	0
B	0.1	12.9
C	0.5	51.5
D	1.3	129
E	2.2	206
F	4.8	309

2. Se pipeteó 50 UL de de cada calibrador dentro de los tubos preparados.
3. Se adicionó 1.0 ml de T₄ libre [¹²⁵I] a cada tubo. Se mezcló.

4. Se incubó por 60 minutos a 37 °C., en baño maría.

5. Se decantó cuidadosamente.

6. Se contó por 1 minuto en un contador gamma.

d. Ensayo de Hormona T₃ libre:

1. Se preparó suficientes tubos de ensayo, para cuentas totales (T), enlace no específico (ENE), calibradores y muestras, por duplicado.

CALIBRADORES	ng/dl	nmol/L
A	0	0
B	0.5	12.9
C	1.6	51.5
D	3.5	129
E	7.0	206
F	21.0	309

2. Se pipeteó 100 UL de cada calibrador dentro de los tubos preparados.

3. Se adicionó 1.0 ml de T₃ libre [¹²⁵I] a cada tubo. Se mezcló.

4. Se incubó por 180 minutos a 37 °C., en baño maría.

5. Se decantó cuidadosamente.

6. Se contó por 1 minuto en un contador gamma.

e. Cálculo de resultados

Los cálculos de las concentraciones de las hormonas tiroideas, se obtuvieron por medio de una representación de logit-log, con una curva de calibración. Primero se calculó para cada par de tubos el promedio del enlace no específico corregido (ENE) contados por minuto. Luego se determinó la unión de cada par de tubos como un porcentaje de máxima unión, las cuentas de enlace no específico corregidas se tomaron como el 100% de unión. Utilizando el papel gráfico de logaritmo, se ploteó el porcentaje de ligando en el eje vertical contra la concentración en el eje horizontal, para cada uno de los calibradores y se dibujó una línea recta que se aproximó al patrón de estos puntos. Las concentraciones de las muestras desconocidas se pudieron estimar por medio de la línea de interpolación.

VIII. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 72 muestras serológicas de 47 mujeres con ingesta regular de anticonceptivos orales. Debido a que no todas las pacientes cumplieron con las citas propuestas como se mencionó anteriormente, así como por la imposibilidad de obtener un nuevo grupo de pacientes, por el corto tiempo de durabilidad y el alto costo de los reactivos empleados en Radioinmunoanálisis, no fue posible obtener el "n" calculado en el diseño de la investigación.

Las muestras obtenidas se agruparon dependiendo del tiempo de ingesta de las píldoras anticonceptivas, es decir, en día 0 (estado basal), 15 y 21, el rango comprendido entre el día 28 y 90 días y, de 90 días a un año.

A cada una de las muestras se les dosificó las hormonas tiroideas T4 y T3 total y T4 y T3 libre por medio de un radioinmunoanálisis. Las concentraciones obtenidas en cada uno de los parámetros estudiados se compararon con los valores normales, dados por la técnica empleada: hormona T4 Total: 4.5 - 12.5 µg/dl, T3 total: 86 - 187 ng/dl, T4 Libre: 0.8 - 2.0 ng/dl y T3 Libre: 1.4 - 4.4 pg/dl.

De las concentraciones obtenidas en la hormona T4 total se encontró que de las 72 muestras analizadas, 71 están dentro del rango normal y solamente una está por debajo del valor normal. Igualmente ocurrió con la hormona tiroidea T3 total, solamente una muestra de las 72 muestras analizadas, se encontró por debajo del rango normal.

En la hormona T4 libre todas las concentraciones obtenidas se encontraron dentro del rango normal, no así en la hormona T3 libre, en donde, nueve muestras se encontraron por arriba

del valor normal. En la siguiente tabla podemos observar las concentraciones obtenidas dependiendo del tiempo de ingesta de los anticonceptivos orales.

Px No.	Tiempo de uso de AOC					T ₄ total	T ₃ total	T ₄ libre	T ₃ libre
	dia 0	dia 15	dia 21	dia 28 90 días	90 días 1 año	ug/dl (4.5-12.5)	ng/dl (86-187)	ng/dl (0.8-2.0)	pg/dl (1.4-4.4)
1	x					6.79	132.2	1.3	2.3
			x			8.38	112.2	1.5	3.5
2	x					5.93	108.9	1	2.8
			x			7.27	142.3	1.2	3.9
3					1 año	8.38	108.8	1.2	1.6
4				28 días		11.32	148	1.8	3.4
5				60 días		12.27	180.8	1.4	4.7
6	x					9.27	131.4	1	3.2
		x				7.27	121	1.1	2.9
7					1 año	7.8	112.6	0.8	3.6
8				28 días		8.38	113.5	1.1	3.2
9	x					9	109.3	1.6	5.2
		x				11.32	73.5	1	3.1
			x			7.8	135.7	0.8	3
10	x					6.34	129.2	1	2.3
		x				7.27	130.4	1.1	2.2
			x			9	122.3	1.4	2.4
11	x					9.7	155	1.2	2.7
		x				11.31	148.2	1.4	3.8
			x			12.27	141.5	1.5	3.8
12				60 días		12.27	116.8	1.5	2.8
13	x					9	96.5	1.1	3
		x				7.27	93.5	1	2.2
			x			9.0	108.5	1.5	3.0
14	x					7.8	131.7	1.3	3.5
		x				10.47	132.7	1.5	2.9
			x			9.7	138.7	1.5	3.6
15					4 meses	7.8	126.5	1.3	3.1
16	x					6.78	100.8	1.3	4
		x				9	100.1	1.4	3
			x			7.8	114	1.4	3.5

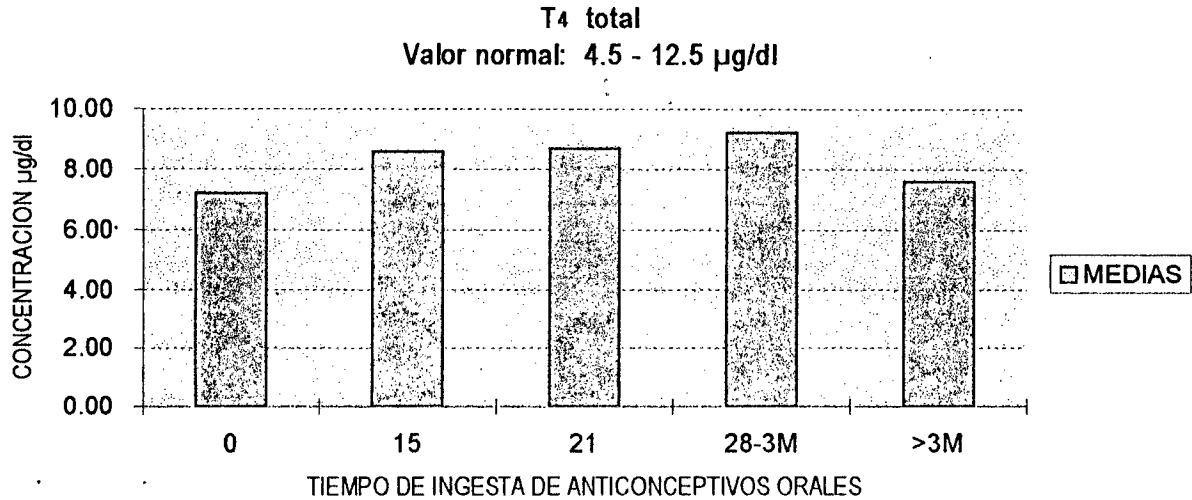
Px No	Tiempo de uso de AOC					T ₄ total	T ₃ total	T ₄ libre	T ₃ libre
	dia 0	dia 15	dia 21	dia 28 90 días	90 días 1 año	ug/dl (4.5-12.5)	ng/dl (86-187)	ng/dl (0.8-2.0)	pg/dl (1.4-4.4)
17					6 meses	10.47	179.4	1.1	2.3
18	x					9	116.3	1.2	2.9
19					4 meses	9	143.5	1.3	3.2
20					11 meses	7.27	97	0.9	2.7
21	x					4.54	117	0.9	1.9
		x				9	124	1.1	3.4
			x			10.47	115.1	1.2	2.5
22	x					6.34	116.9	1.3	3.2
		x				5.18	117	1.1	4.4
			x			5.54	103.3	1.3	3.9
23					1 año	3.97	119.8	1	3.4
24					1 año	7.8	135.3	1	2.8
25				28 días		9.7	125	1.2	4.2
26				28 días		11.31	152.8	1.5	5.3
27	x					4.85	109.7	0.9	3.2
			x			7.27	144.5	1	3.9
28				60 días		10.46	142.7	1.6	3.6
29	x					7.27	144.6	1.8	4.8
			x			9.7	166.8	1.1	4.1
30					5 meses	9	165.8	1.5	4.8
31	x					7.8	116.5	1.4	3.9
		x				9	163.6	1	4.6
32	x					6.34	110.7	1.1	3.2
		x				8.38	108.9	1.3	3.4
33	x					5.93	78.8	1	2.6
40		x				6.34	126.9	1	4.8
34				28 días		7.8	168.3	1.3	4.5
35					1 año	7.8	176.7	1.2	4.5
36					8 meses	6.34	109.6	1.4	3.5
37					7 meses	7.8	114.4	1.1	3.6
38				90 días		6.79	99.9	1.8	2.9
39				90 días		5.93	116.4	1	2.5
40				90 días		5.2	103.9	0.8	2.8
1					6 meses	8.38	132.2	1.1	3.8

Px. No.	Tiempo de uso de AOC					T ₄ total	T ₃ total	T ₄ libre	T ₃ libre
	dia 0	dia 15	dia 21	dia 28 90 días	90 días 1 año	ug/dl (4.5-12.5)	ng/dl (86-187)	ng/dl (0.8-2.0)	pg/dl (1.4-4.4)
42					6 meses	7.8	138.5	0.8	3.2
43					11 meses	7.3	153.5	1.4	3.9
44		x				9.7	148.2	1.5	4.3
45					5 meses	7.27	92.1	0.9	1.8
46					7 meses	7.27	110.5	0.8	1.8
47					1 año	5.93	108.5	0.8	3

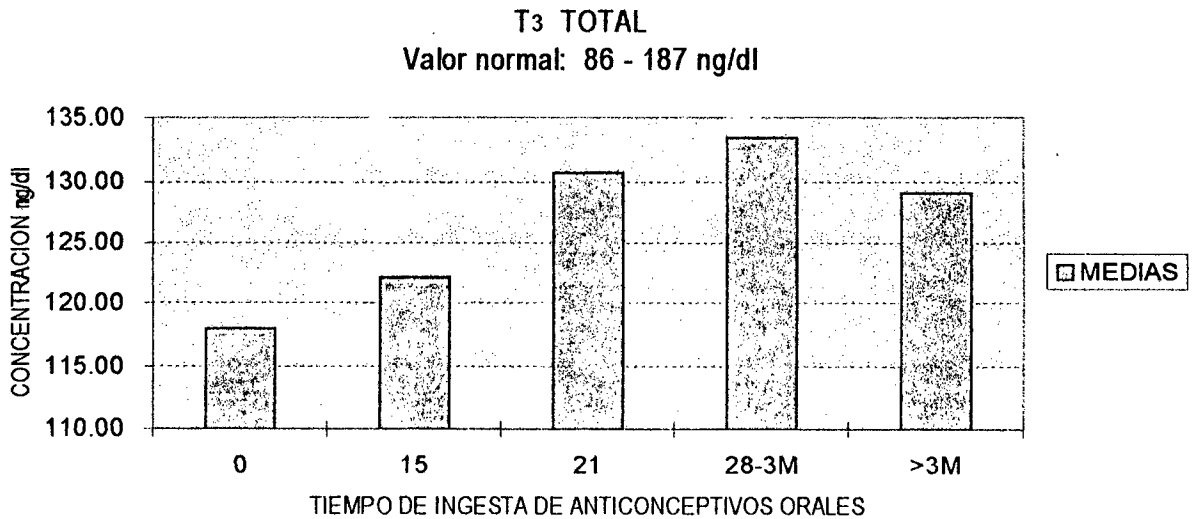
El análisis estadístico se aplicó a cada uno de los grupos estudiados en los cuatro parámetros.

En las siguientes cuatro gráficas de las hormonas tiroideas, observamos la tendencia que presentaron los valores medios comparados con sus respectivos valores normales.

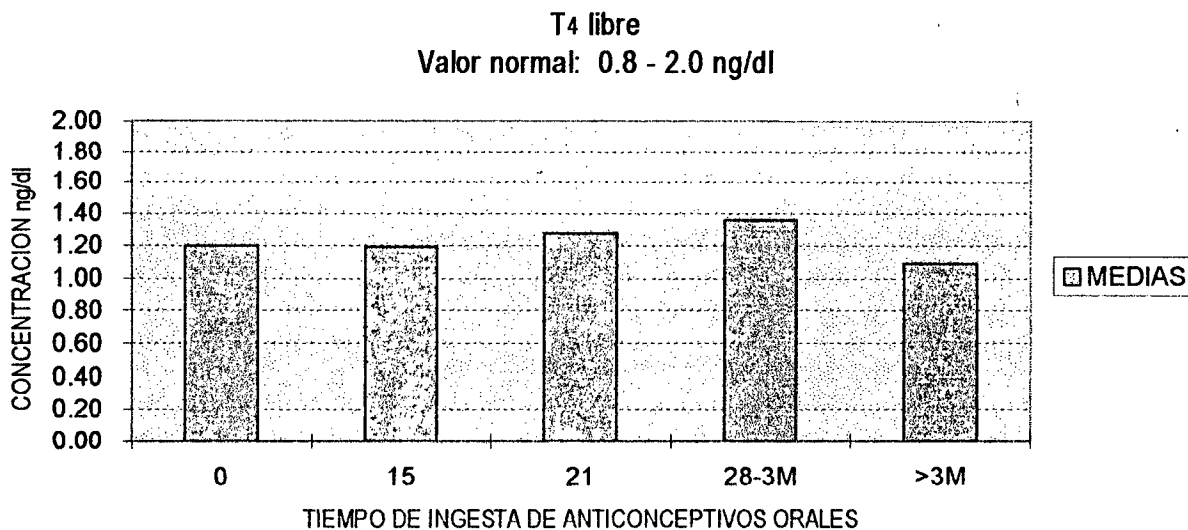
GRAFICAS DE CONCENTRACIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS



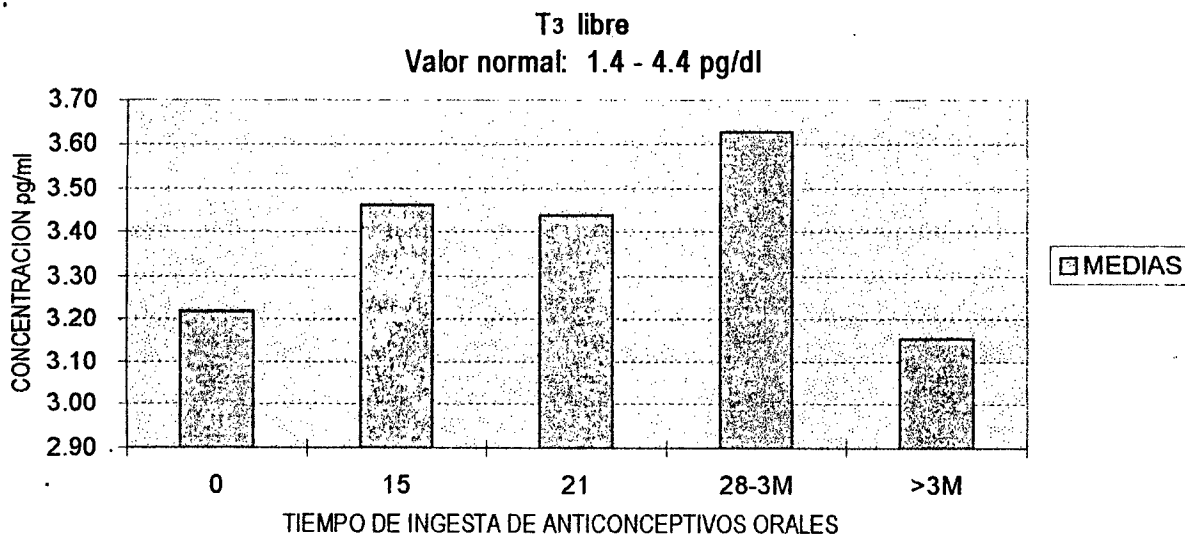
Gráfica 1. Concentración hormonal de T4 total. Comportamiento de los valores medios comparados con valores normales, observando la tendencia de incremento y descenso durante el transcurso de la ingesta de anticonceptivos orales.



Gráfica 2. Concentración hormonal de T3 total. Comportamiento de los valores medios comparados con valores normales, observando la tendencia de incremento y descenso durante el transcurso de la ingesta de anticonceptivos orales.



Gráfica 3. Concentración hormonal de T4 libre. Comportamiento de los valores medios comparados con valores normales, observando la tendencia de incremento y descenso durante el transcurso de la ingesta de anticonceptivos orales.



Gráfica 4. Concentración hormonal de T3 libre. Comportamiento de los valores medios comparados con valores normales, observando la tendencia de incremento y descenso durante el transcurso de la ingesta de anticonceptivos orales.

A cada uno de los grupos dependiendo del tiempo de ingesta de las píldoras anticonceptivas, se les calculó la media y ± 2 S.D. Los resultados obtenidos en las cuatro hormonas tiroideas se presentan a continuación.

TIEMPO (Días)	T4 total (ug/dl) ($\bar{X} \pm 2S.D.$)	T3 total (ng/dl) ($\bar{X} \pm 2S.D.$)	T4 libre (ng/dl) ($\bar{X} \pm 2S.D.$)	T3 libre (pg/dl) ($\bar{X} \pm 2S.D.$)
0	7.22 \pm 1.5	117.9 \pm 17.7	1.20 \pm 0.24	3.22 \pm 10.84
15	8.58 \pm 1.8	122.1 \pm 23.4	1.19 \pm 0.19	3.46 \pm 0.83
21	8.21 \pm 1.6	130.7 \pm 18.8	1.28 \pm 0.21	3.44 \pm 0.53
28 a 90 días	9.22 \pm 2.4	133.4 \pm 25.5	1.36 \pm 0.31	3.63 \pm 0.88
90 días a 1 año	7.63 \pm 1.3	129.1 \pm 25.4	1.09 \pm 0.22	3.15 \pm 0.88

Al analizar los resultados obtenidos para cada hormona tiroidea, según el tiempo de ingesta de anticonceptivos orales, se observó que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones según las pruebas de Análisis de Varianza de una Vía (ANDEVA) y POST-ANDEVA que se efectuaron.

Los valores obtenidos sugieren que la concentración de las hormonas tiroideas no varía con el uso de anticonceptivos orales, sin embargo sí se observa un pequeño incremento durante la ingesta, el cual logra un equilibrio metabólico transcurrido el tiempo de uso de las píldoras anticonceptivas, como se puede observar en las gráficas.

IX. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico, demuestran que no existe diferencia dependiendo del tiempo de ingesta de anticonceptivos orales, en las concentraciones de cada una de las hormonas evaluadas (T4 total, T3 total, T4 libre y T3 libre).

Sin embargo, es importante observar que en todas las hormonas tiroideas, se observa un incremento en la concentración media en el grupo de pacientes con un tiempo de 28 días a 3 meses de estar ingiriendo anticonceptivos orales. Este incremento se hace más notorio en las concentraciones hormonales que corresponden a las hormonas T3 total y T3 libre.

Así mismo, al analizar los resultados de las concentraciones obtenidas, se observa que todas las concentraciones que corresponde a T4 y T3 totales, y T4 libre se encuentran dentro de los niveles de referencia normal dados por la técnica, no así para la hormona T3 libre, en la cual 9 muestras (12 %) se encontraron por arriba de este valor. Estos datos demuestran la importancia de correlacionar ciertas manifestaciones clínicas de pacientes con ingesta de anticonceptivos orales, con un posible hipertiroidismo transitorio, ya que se conoce que las fracciones libres de las hormonas tiroideas son las metabólicamente activas, y que la hormona T3 es la que predominantemente actúa sobre los receptores celulares.

Al analizar la relación existente entre las medias calculadas para cada grupo estudiado, se puede observar claramente que existe un leve incremento en la concentración hormonal durante el transcurso de la ingesta de las píldoras. En la hormona T4 total los valores obtenidos fueron en el día 0, estado basal donde no hay ingesta de anticonceptivos orales ($X = 7.22$), comparado con el

día 15 de ya ingerida la píldora ($X = 8.58$), seguidamente el día 21 ($X = 8.71$), vemos que hay un leve incremento en las concentraciones. Se observa también, que de 28 días a 3 meses de ingesta hay un incremento mayor del que se observa en los días anteriores ($X = 9.22$). A partir de 3 meses de ingesta demos observar que se produce un descenso en la concentración hormonal ($X = 7.63$), situación que refleja un equilibrio de la función tiroidea . De igual manera, este comportamiento se observa para las hormonas T3 total, T4 total y T3 libre (ver tabla pág. 37).

X. CONCLUSIONES

1. No existe diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de hormonas tiroideas (T4 total, T3 total, T4 libre y T3 libre) en mujeres que asisten a una Clínica de Planificación Familiar, del area urbana de la ciudad capital.
2. Existe un leve incremento en la concentración hormonal tiroidea durante los primeros 90 días de haber ingerido anticonceptivos orales, en aquellas mujeres que participaron en el estudio. El incremento en la concentración hormonal tiroidea, se hace más evidente en las hormonas T3 total y T3 libre, predominantemente en la fracción libre.
3. Es importante la evaluación de la función tiroidea en mujeres con ingesta de anticonceptivos orales, especialmente la cuantificación de las fracciones libres de las hormonas tiroideas, ya que estas son las metabólicamente activas, actuando directamente sobre receptores celulares, permitiendo así realizar un diagnóstico más certero.

XI. RECOMENDACIONES

Dosificar las fracciones libres de las Hormonas Tiroideas T4 y T3 en pacientes que ingieren anticonceptivos orales que presenten manifestaciones clínicas que sugieran un estado hipertiroides.

Determinar las concentraciones de las hormonas tiroideas T4 total, T3 total, T4 libre y T3 libre en una población grande de mujeres guatemaltecas que ingieren anticonceptivos orales, para establecer valores de referencia de nuestra población.

XII. REFERENCIAS

1. Noguera Z.A. Eliminar la deficiencia de yodo: un reto de fin de siglo. Bol.Oficina Sanit. Panam 117(6), 1994. (p. 483-495).
2. Moore KL., Embriología Básica. 3 ed. México: Nueva Editorial Interamericana, 1990. 157p. (p. 157).
3. Sadler TW., Lagman Embriología Médica. 6 ed. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana, S.A., 1993. 397p. (p.314-315).
4. Williams RH., Tratado de Endocrinología. 4 ed. Barcelona, España: Salvat Editores, S.A., 1981. 1440p.
5. Mungan T. et al. Thyroid function: fetal-maternal relationship at term. JPMA-J-Pack-Med-Assoc. 1994;44: 104-6.
6. Quiróz F., Tratado de Anatomía Humana. 28 ed. México: Editorial Porrua. Tomo III, 1988. 513p. (p.354-361).
7. O'Rahilly R., Anatomía de Gardner. 5 ed. México: Interamericana, 1989. XIII+928p. (p.794-796).
8. Cormack DH., Histología de Ham. 9 ed. México: Harla, 892p. (p. 738-742).
9. Kaplan LA, Pesce AJ., Química Clínica. Técnicas de laboratorio-Fisiopatología-Métodos de análisis. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana 1986. 1739p.
10. Richter C., Detección temprana del Hipotiroidismo Congénito Mediante la Cuantificación de TSH y T4 por el Método de Radioinmunoanálisis. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1986. 136p.
11. Vadstrup S., Comparative aspects of iodine conservation in mammals. Comp-Biochem- Physiol-A. 1993;106:15-7.
12. Ganong WF. Fisiología Médica. 13 ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1992. 714p. (p.289-303).
13. Isselbacher KJ. et al. Principios de Medicina Interna de Harrison. 13 ed. Madrid, España: Interamericana, vol.II. 1994. 3029p.
14. Rodríguez ME. et al, Aislamiento, purificación y radioiodación de tiroglobulina humana. Rev. Cuba. Endocrinol 1989;1:48-54.
15. Bartalena L, Robbins J., Thyroid hormone transport proteins. Clin- Lab-Med. 1993;13:583-98.
16. Wyngaarden JB, Smith LH., Tratado de Medicina Interna de Cecil. 17 ed. México: Interamericana, vol. II. 1987. XXXV+1308p. (p.1422-1389).
17. Cecil, Russell La Fayette. Compendio de Medicina Interna 2 ed. México: Interamericana, 1991. XVIII+948p. (p. 519-524).
Murray RK., Bioquímica de Harper 12 ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1992. 713p. (p.493-499).
18. Antipenko AY., Antipenko YN., Thyroid hormones and regulation of cell reliability systems. Adv-Enzyme-Regul. 1994;34:173-98.
19. Guyton AC., Fisiología Humana. 6 ed. México: Interamericana, 1987. VII+704p. (p.867-876).
20. Jokinen EV. et al. Regulation of the very low density lipoprotein receptor by thyroid hormone in rat skeletal muscle. J-Biol-Chem. 1994;269:26411-8.
21. Zigismund VA. et al. Effect of combined oral contraceptives on the hypophyseal-thyroid and hypophyseal-adrenal systems in women with various anatomy of the thyroid gland. Akusherstvo I Ginekol. 1988;11:50-3

22. Wohlk N. et al. Thyroid profile in normal pregnancy. *Rev-Med-Chil.* 1993;121:652-9.
23. Merk & Co., Inc., *El Manual Merk de Diagnóstico y Terapéutica.* 8 ed. Barcelona, España: Ediciones Doyma, 1989. 2944p.
24. Sorger D, Schenk S, Schneider G., Effects of various contraceptives on laboratory parameters in diagnosis of thyroid gland function with special reference to the free hormones FT4 and FT3. *Zeitsch-Medic-Gren.* 1992;47:58-64.
25. Feigl D, Tuval M, Nakash I., Elevated thyroid hormone levels in the absence of hyperactivity. *Harefuah.* 1992;122:294-6.
26. Avila RE, Santana VR., Estudio de la función tiroidea en niños. *Bol-Med-Hosp-Infant.* 1987;44:480-5.
27. Vessey M. et al. Thyroid disorders and oral contraceptives. *British Journal of Family Planning* 1988;13:124-
28. Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR., Effects of the menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research. *Arch-Gen-Psychiatry* 1994;51:761-81.
29. Murakami S. et al. Propranolol has direct antithyroid activity: inhibition of iodide transport in cultured thyroid follicles. *Cell-Biochem-Funct.* 1993;11:159-65.
30. Federación Internacional de Planificación de la Familia. *Manual de Planificación Familiar para médicos.* 6 ed. Londres, Inglaterra: Publicaciones Médicas de IPPF, 1989. 416p. (p. 33-87).
31. Chaudhuri SK., Oral Contraceptives. In: *Practice of fertility control: a comprehensive textbook.* 2nd ed., New Delhi, India, B.I. Publications, 1988:102-24.
32. Asociación Probienestar de la Familia de Guatemala. Departamento de Capacitación de APROFAM. *Manual de Metodología Anticonceptiva.* 26p.
33. The Johns Hopkins University, Center for Communication Programs. *Population Report*, vol. 7; 1988.
34. Goodman GA, Rall TW, Nies AS., *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 8 ed. México: Editorial Médica Panamericana, 1991. 1751p.
35. Neeson JD., *Consultor de Enfermería Obstétrica.* Barcelona, España: Ediciones Centrum Técnicas y Científicas, 1989. XVI+496p. (p.49-61).
36. De Leon VO., *Conocimientos, actitudes, creencias y prácticas sobre el uso de métodos de planificación familiar.* Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1994. 98p.
37. Network en Español. *Las mujeres y la planificación familiar.* 1994;9:5-9.
38. Medinilla MA., *Conocimientos, influencias y prácticas del uso de métodos anticonceptivos en los esudiantes del cuarto año de la carrera de Médico y Cirujano de la Universidad de San Carlos.* Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1994. 69p.
39. Pernoll ML, Benson RC., *Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos.* 6 ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1993 1444p. (p.796-801).
40. Goldzieher JW., Are low-dose oral contraceptives safer and better?. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:587-90.
41. The Johns Hopkins University, Center for Communication Programs. *Population Report*, vol. 8: 1990.
42. Kuhl H. et al. A randomized cross-over comparison of two low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters: II. Effects upon thyroid function, gastrin, and glucose tolerance. *Contraception* 1985;32:97-107.

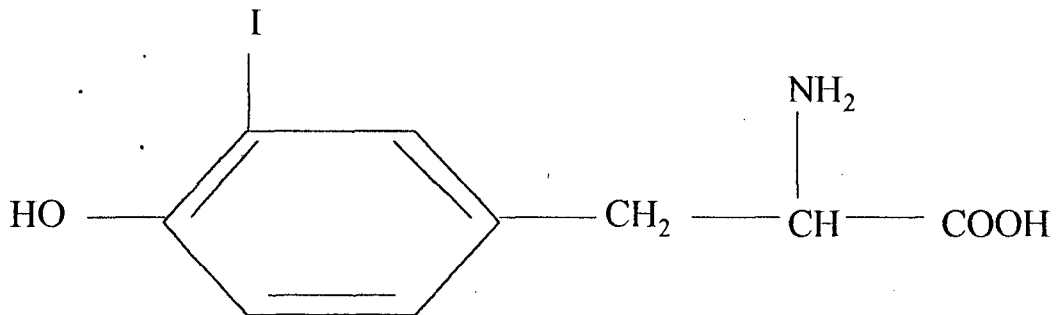
43. Garza FJ. et al. Safety and efficacy of a combined oral contraceptive: gestodene 75 micrograms plus ethinyl estradiol 30 micrograms in Mexican women. *Adv-Contracept.* 1994;10:19-26.
44. Blumenthal PD, McIntosh N., Guía de Bolsillo para los Proveedores de Servicios de Planificación Familiar. Estados Unidos de América : JHPIEGO Corporation, 1995. 264p. (p. 88-116).
45. Speroff L, Glass RH, Kase NG., *Endocrinología, ginecología e infertilidad.* 2 ed. Barcelona: Ediciones Toray, 1982. 432p. (p.284-307).
46. Ayala A, Almanza R, Kogan S., Bases de la Anticoncepción hormonal III. Metabolismo de las hormonas esteroideas y su acción anticonceptiva. *Rev. Med. IMSS* 1990;28:65.
47. Perez PE, Lamas FR., The clinical and lipid metabolic effects of a gestoden and ethinyl estradiol-based monophasic contraceptive. *Ginecol-Obstet-Mex.* 1993;61:329-34.
48. Archer DF., Clinical and metabolic features of desogestrel: A new oral contraceptive preparation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1550-5.
49. Corson SL., Efficacy and safety of a monophasic and a triphasic oral contraceptive containing norgestimate. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1556-61.
50. Shoupe D., New progestins-Clinical experiences: Gestodene *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1562-8.
51. Samayoa KL., Evaluación del uso de los diferentes métodos anticonceptivos en comunidades. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 1994. 54p.
52. Kogan S. et al. Bases de la anticoncepción hormonal. II. Estudio clínico y de laboratorio en el ciclo menstrual normal y anormal. *Rev. Med. IMSS* 1990; 28:59
53. Grupo Internacional para Asesoramiento Médico (IMAP). Declaración sobre anticoncepción para mujeres con desordenes médicos. Inglaterra: Federación Internacional de Planificación de la Familia. Febrero, 1995.
54. Samsioe G., Coagulation and a ticoagulation effects of contraceptives steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1523-7.
55. Godsland IF, Crook D., Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1528-36.
56. Informe de un Grupo Científico de la OMS. Anticonceptivos Orales y Neoplasias. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, Doc Tec. No. 817, 1992. 35p.
57. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Instantáneas vol.114; Marzo 1993; No.3:255.
58. Affinito P. et al. Efficacy, cycle control and side-effects of two monophasic combination oral contraceptives: gestodene/ethinylestradiol and norgestimate/ethinylestradiol. *Gynecol-Endocrinol* 1993;7:259-66.
59. Elstein M, Shaw GC., At risk aspects of metabolic effects of oral contraceptives. In: Human reproduction. Current status/future prospect. Amsterdam, Netherlands, *Excerpta Medica*, 1988;275-86.
60. Volpe A. et al. Efficacy on hyperandrogenism and safety of a new oral contraceptive biphasic formulation containing desogestrel. *Eur-J-Obstet-gynecol-Reprod-Biol*, 1994;53:205-9.
61. Lobo RA, Stanczyk FZ., New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;170:1499-507.
62. Henry JB., Todd-Sanford-Davidsohn: Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. 8 ed. México: Promotora Editorial, 1991. XXIV+1771p.+XLVII.

63. Wood WG, Sodalodwsky G., Radioimmunoassay in Theory and Practical A Handbook for Laboratory Personnel. Germany: Dem & Bumer, 1981. 233p.
64. Garcia SD., Producción y optimización de Radioimmuno-análisis para la cuantificación de T4 y TSH neonatal. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1993. 129p.
65. Wilke TJ, Sheedy TJ, Himing DA., Performance characteristics and diagnostic value of two radioimmunoassay kits for estimating free triiodothyronine in serum. *Clinical Chemistry* 1984;30:216-21.
66. Stites DP., Inmunología Básica y Clínica. 7 ed. México: Editorial El Manual Moderno, 1993. 1055p.
67. Barrondo ML., Diseño y validación de un radioimmunoanálisis para la determinación sérica de hormona Luteinizante, hormona Folículo Estimulante y Prolactina. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 1993. 91p.
68. Baldor FN., Valoración metodológica, diagnóstica y económica de los principales parámetros de laboratorio empleados en nuestro medio para evaluar la función tiroidea. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública. Instituto de Endocrinología 1986. 115p.
69. Consolidado de Distribución de Métodos y Años de Protección Pareja de la Asociación Probienestar de la Familia de Guatemala (APROFAM). 1994.

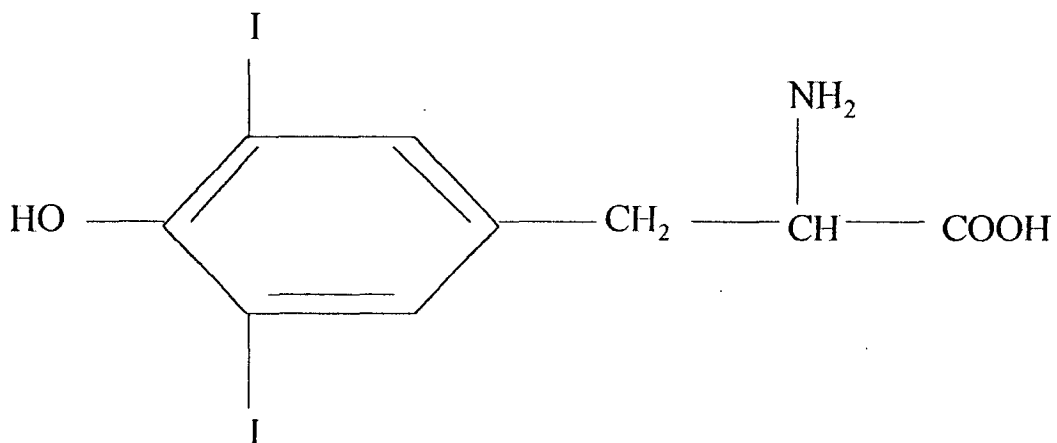
XIII. ANEXOS

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE GUATEMALA
Biblioteca Central

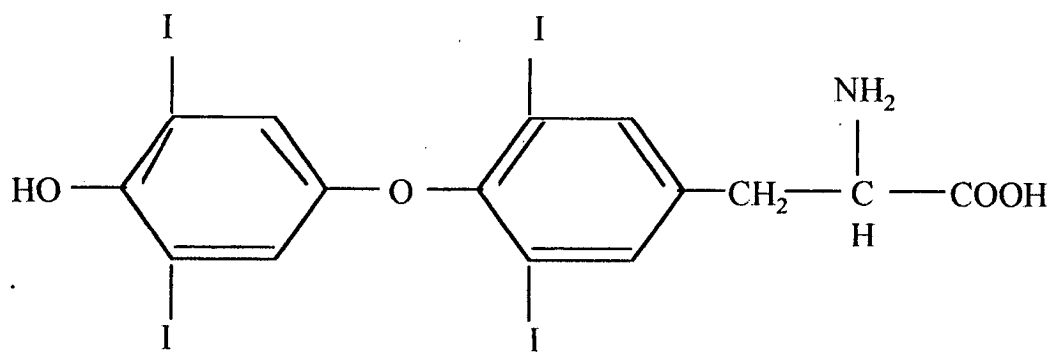
Estructura química de las Hormonas Tiroideas y de sus precursores iodados y metabolitos



MIT
(Monoiodotirosina)

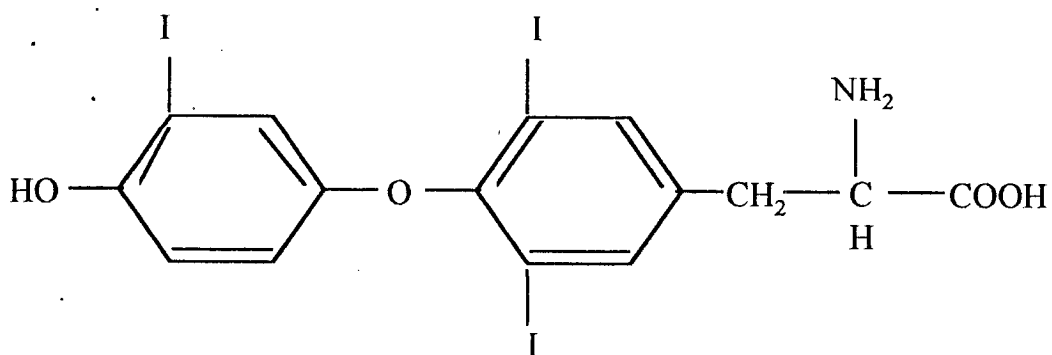


DIT
(Diiodotirosina)



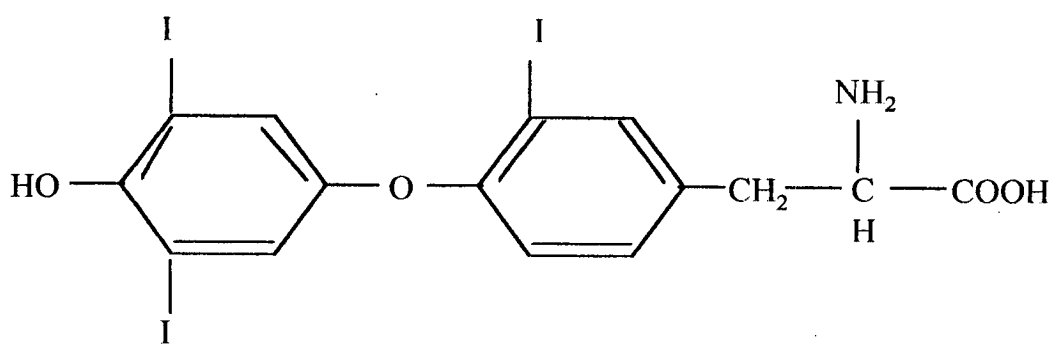
T₄

(3, 5, 3', 5'- Tiroxina)



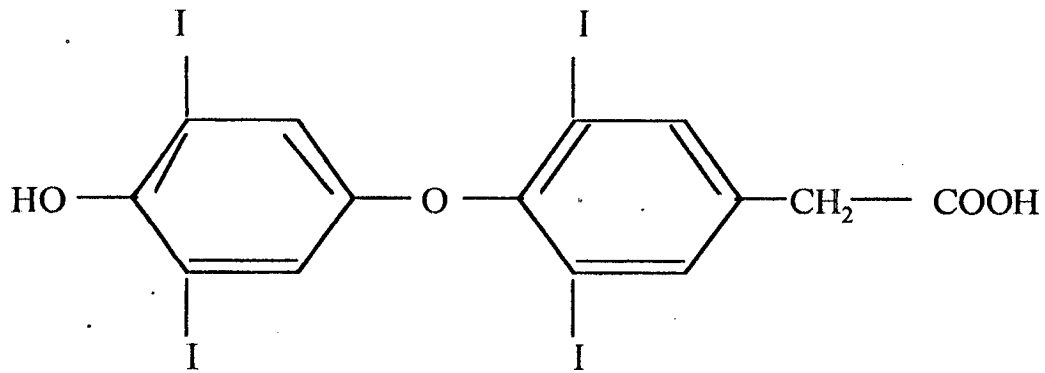
T₃

(3, 5, 3'- Triiodotironina)

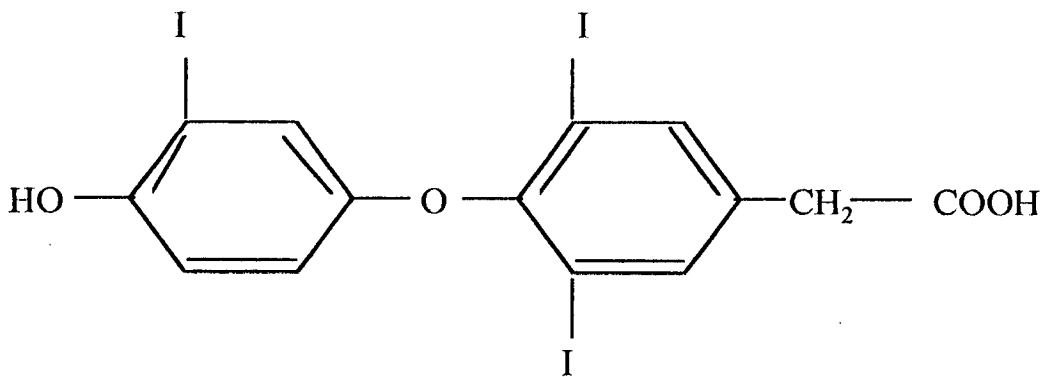


rT₃

(3, 3', 5' - Triiodotironina)



Tetrac
(3, 5, 3', 5'- Acido tetraiodotiroacético)



Triac
(3, 5, 3'- Acido triiodotiroacético)

Tomado de: Kaplan LA., Pesce AJ., Química Clínica. Técnicas de Laboratorio-Fisiopatología-
Métodos de análisis. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana 1986. 1739p.

Consentimiento Informado

Yo:

(Nombre)

Cuego de informarme de la naturaleza e importancia de la realización de una prueba serológica de las Hormonas Tiroideas, durante el transcurso de la ingesta de las píldoras anticonceptivas, doy mi autorización para que se me extraiga una muestra de sangre, para dicha determinación.

Firma:

Cedula No.:

Hoja de Entrevista Personal

Mujeres con ingesta de anticonceptivos orales, que asisten a una Clínica de Planificación Familiar en APROFAM.

No. de paciente:

No. de Registro:

Nombre de paciente:

Edad:

peso:

Escolaridad:

religion:

Profesion/ocupacion:

Paridad:

No. de Hijos vivos:

Tipo de AO usado:

Tiempo de uso de AO:

- ◆ Primera consulta (0 día)
- ◆ Reconsulta (7 días)
- ◆ Reconsulta (14 días)
- ◆ Reconsulta (21 días)

Hora de la ingesta de AO:

- ◆ en el día
- ◆ en la noche

Antecedente de disfuncion tiroidea:

- ◆ no
- ◆ si especificar:

Presenta o padece de:

- ◆ Enfermedad Renal
- ◆ Enfermedad Hepatica
- ◆ Desnutricion
- ◆ Estrés
- ◆ Ayuno prolongado (24 horas)
- ◆ Medicamento:

ASOCIACION PRO BIENESTAR DE LA FAMILIA DE GUATEMALA

A P R O F A M

SOLICITUD PARA REALIZAR TRABAJOS DE INVESTIGACION

UNIDAD DE SERVICIOS MEDICOS

NOMBRE DEL SOLICITANTE: CLAUDIA LISSETE ESQUIVEL GIRON

TITULO DEL TRABAJO: DETERMINACION DE LOS CAMBIOS EN LAS CONCENTRACIONES DE T3 y T4 LIBRES Y T3 Y T4 TOTALES EN MUJERES CON INGESTA DE ANTICONCEPTIVOS ORALES QUE ASISTEN A LA ASOCIACION PRO BIENESTAR DE LA FAMILIA

SUB-TITULO: _____

NOMBRE DEL ASESOR: DRA. CAROLINA RICHTER DE PENADOS -USAC- DR. EDWIN MONTUFAR V. PROGRAMA DE INVESTIGACION BIOMEDICA -APROFAM-

COMENTARIOS: SE RECOMIENDA EFECTUAR ANALISIS SERIADOS DE RADIOINMUNOANALISIS (BASAL 7,14,21 DIAS) Y DETERMINAR EL MOMENTO EN QUE AUMENTA LAS CONCENTRACIONES

COMENTARIOS DIRECTOR MEDICO: SE RECOMIENDA EFECTUAR ANALISIS SERIADOS DE RADIO-INMUNOANALISIS (7,14,21 DIAS) Y DETERMINAR EL MOMENTO EN QUE AUMENTA LAS CONCENTRACIONES DE T3 Y T4 TOTALES .

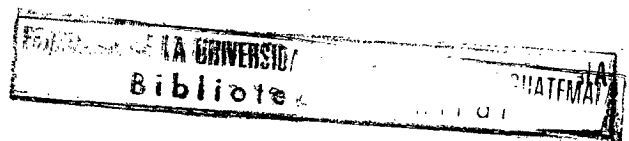
APROBADO: SI NO

DIRECCION DE SERVICIOS CLINICOS
APROFAM

COMENTARIOS DIRECTOR EJECUTIVO: _____

APROBADO: SI NO

ESTA HOJA DEBERA ADJUNTARSE AL PROTOCOLO DE INVESTIGACION




CLAUDIA LISSETE ESQUIVEL GIRON


Licda. CAROLINA RICHTER DE PENADOS
ASESORA


Lic. GERARDO ARROYO CATALAN
DIRECTOR


Lic. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
DECANO