

Variación de la Actividad de la Enzima Butirilcolinesterasa en Usuarias de Anticonceptivos Hormonales*

LLERMÉN VÁSQUEZ¹ y JORGE OSORIO²

ASESOR: MIGUEL SANDOVAL VEGAS³

¹Dirección Regional de Salud Puno-Essalud. ²Complejo Hospitalario Clínica San Pablo.

³Departamento de Ciencias Dinámicas. Facultad de Medicina. UNMSM.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la actividad de la enzima butirilcolinesterasa en mujeres usuarias de dos anticonceptivos hormonales, norgestrel etinilestradiol y acetato de medroxiprogesterona, utilizando como marcador hepático indirecto la fosfatasa alcalina. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Mujeres que asistían al programa de Planificación Familiar del C. S. "7 de Octubre" - El Agustino, continuadoras en los métodos de anticoncepción hormonal (mayor de seis meses). Se extrajo sangre en ayunas y realizó la medición sérica de la actividad enzimática. **RESULTADOS:** Las usuarias de ambos tipos de anticonceptivos tuvieron aumento significativo de la actividad butirilcolinesterasa respecto al grupo control, observándose en las usuarias de medroxiprogesterona 30% más con cifras elevadas. El 12% de usuarias de norgestrel etinilestradiol y el 18% de medroxiprogesterona tuvo valores fuera del promedio ± 2 DE. La actividad de fosfatasa alcalina tuvo aumento significativo de 8% sólo en usuarias de medroxiprogesterona. **CONCLUSIONES:** El uso del anticonceptivo acetato de medroxiprogesterona originó mayor variación de la actividad butirilcolinesterasa y por más tiempo que el del norgestrel etinilestradiol.

Palabras claves: Anticonceptivos hormonales orales; norgestrel; medroxiprogesterona; butirilcolinesterasa; anticoncepción.

ENZYME BUTILCHOLINESTERASE ACTIVITY VARIATION IN HORMONAL CONTRACEPTION USERS

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate enzyme butilcholinesterase activity in women using two hormonal contraceptives, norgestrel ethinylestradiol and medroxyprogesterone acetate, using alkaline phosphatase as indirect liver marker. **MATERIAL AND METHODS:** Women attending family planning program at El Agustino "7 de Octubre" health center, continuing users of hormonal contraception for over six months. Fasting blood was obtained and enzymatic activity was measured in serum. **RESULTS:** Users of both contraceptives had significant increase in butilcholinesterase activity compared with control group; medroxyprogesterone users had 30% more elevated values; 12% of norgestrel ethinylestradiol and 18% of medroxyprogesterone users had values beyond ± 2 SD. Alkaline phosphatase activity increased a significant 8% only in medroxyprogesterone users. **CONCLUSIONS:** Medroxyprogesterone acetate caused more and longer butilcholinesterase activity variation than oral norgestrel ethinylestradiol.

Key words: Contraceptives, oral, hormonal; norgestrel; medroxyprogesterone; butyrylcholinesterase; contraception.

* Trabajo presentado como Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en la Facultad de Medicina - UNMSM.

Correspondencia:

Lic. Jorge Osorio Terrones
Av. República del Perú 1242
Comas. Lima 07 - Perú
E-mail: jorgeosorio@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La enzima butirilcolinesterasa (BuChE) es sintetizada en el hígado, siendo su función la de hidrolizar algunos ésteres de colina, como procaína, tetracaína y aspirina (1-6). Cuando existe una alteración hepática, su concentración disminuye en relación directa con los hepatocitos alterados (7,8). Esta enzima cataliza también la hidrólisis de acetilcolina, siendo más específica la acetilcolinesterasa, mientras que la butirilcolinesterasa muestra máxima actividad sobre la succinilcolina (9,10); por ello es una aplicación muy importante la determinación de la actividad de butirilcolinesterasa en la medida de la susceptibilidad a la succinilcolina, ya que aún es administrada como relajante muscular; además está demostrado que una baja o nula actividad de butirilcolinesterasa puede provocar procesos de apnea prolongada durante el acto quirúrgico, debido a una lenta o nula hidrólisis de este compuesto por la butirilcolinesterasa (11).

Se ha demostrado que las hormonas endógenas como los estrógenos y progestágenos producen muchos efectos fisiológicos sobre el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas, lípidos y enzimas hepáticas (12-15), viéndose la capacidad regenerativa del hígado afectada con el uso de anticonceptivos hormonales, los cuales son responsables de algunas alteraciones metabólicas o de enzimas (16-18).

La enzima butirilcolinesterasa puede tener alguna relación o estar influenciada por la actividad hormonal como lo refiere Roxana Bueno (4), quien indica que la actividad de esta enzima puede estar influenciada por la presencia elevada de estrógenos. No tan sólo los estrógenos y anticonceptivos orales afectan la actividad de la butirilcolinesterasa (19), sino también las enfermedades hepáticas (1,2,7). Por otro lado, los estrógenos afectan muchos tejidos y tienen muchas acciones metabólicas; no está claro si los efectos dependen de manera directa de acciones de las hormonas sobre los tejidos o de manera secundaria a efectos en otros sitios (9).

Estudios anteriores han observado que a mayor tiempo de uso del anticonceptivo oral norgestrel etinilestradiol, los niveles de HDL colesterol se reducen y los de LDL colesterol aumentan significativamente (12-14), viéndose también alterada la actividad enzimática de las transaminasas y gamma-glutamil transpeptidasa en mujeres usuarias continuadoras (con

más de 6 meses de uso) (15). Está demostrado también que la enzima butirilcolinesterasa se encuentra muy por debajo de sus valores en pacientes con grave daño hepático o enfermedad hepática descompensada (8); por ello utilizaremos un marcador hepático indirecto como la medida de la actividad de la enzima fosfatasa alcalina.

Se estima que en la actualidad, debido al excesivo crecimiento demográfico, el uso de anticonceptivos hormonales como norgestrel etinilestradiol y acetato de medroxiprogesterona se ha incrementado como método de planificación familiar (20,21); estos fármacos por lo general son empleados en una población relativamente joven y saludable; de este modo la consideración de posibles acciones adversas tiene especial importancia.

Las pacientes que toman estrógenos o anticonceptivos disminuyen sus niveles de butirilcolinesterasa (1,8,19,20); sabiendo que una principal fuente de butirilcolinesterasa es el hígado, entonces las mujeres usuarias de estos métodos pueden presentar alterada la actividad de esta enzima y poseer riesgo ante la administración de medicamentos que contienen relajantes musculares.

El objetivo del estudio fue evaluar la actividad de la enzima butirilcolinesterasa en usuarias de los anticonceptivos descritos, a través de la medición de fosfatasa alcalina sérica.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo de investigación es de tipo prospectivo y comparativo.

La población estuvo conformada por mujeres que concurrían al servicio de Planificación Familiar en el Centro de Salud "7 de Octubre", en el distrito de El Agustino - Lima. La muestra representativa consistió en un total de 150 pacientes, de las cuales 50 usaron suspensión de acetato de medroxiprogesterona (Depoprovera) vía IM 150 mg/ml; otro grupo de 50 pacientes usó píldoras 0,3 mg norgestrel -0,03 mg etinilestradiol (Lo-femenal) vía oral y 50 pacientes como grupo control, que no usó anticonceptivos. Fueron incluidas mujeres de 16 a 35 años de edad, usuarias continuadoras de anticonceptivo norgestrel etinilestradiol y acetato de medroxiprogesterona, que cumplieron puntualmente las dosis prescritas con un

tiempo de uso mínimo de 6 meses, sin antecedentes patológicos hepáticos. Se excluyó mujeres con alto riesgo de enfermedades de transmisión sexual. La variable dependiente fue la actividad de la enzima butirilcolinesterasa, y como variable independiente el empleo de anticonceptivo hormonal. El indicador fue el tipo de anticonceptivo hormonal utilizado. La técnica usada para la recolección de datos fue a través de la Historia Clínica (H.C.) (documental) y la entrevista personal. En la H.C. se obtuvo datos como nombre completo, dirección, edad, número de partos, tipo de anticonceptivo, tiempo de uso, antecedentes patológicos hepáticos y otros. Luego se procedió a las visitas domiciliarias, para la respectiva entrevista y toma de muestra.

Se extrajo aproximadamente 5 mL de muestra sanguínea venosa, por procedimientos clásicos de venopunción en tubos de ensayo 13x100 mm y capilares de microhematocrito. Los tubos de ensayo fueron centrifugados a 3500 rpm x 5 min para obtención del suero. El capilar de microhematocrito fue centrifugado en el Centro de Salud "7 de Octubre". El suero fue analizado mediante kit de "Colinesterasa" y Fosfatest 405 Alcalina, siendo procesado por un analizador bioquímico semi-automático BTR de la marca Wiener Lab. La información se procesó aplicando la fórmula de desviación estándar, Ji cuadrado, distribución de frecuencias en intervalos, incidencia porcentual, media y prueba T de Student. Se realizó un control de calidad interno y externo para evaluar la confiabilidad de los resultados. En el control de calidad interno, se evaluó dos sueros del kit Standatrol de Nivel 1 (suero de control alto) y Nivel 2 (suero de control bajo), pertenecientes a la casa comercial Wiener Lab., encontrándose los valores obtenidos dentro del rango aceptable. Para el control de calidad externo, se evaluó dos sueros, uno con un valor máximo y otro con un valor mínimo obtenido por nosotros de los sueros que analizamos, los cuales fueron también analizados en un laboratorio externo, quienes utilizaron un kit de colinesterasa de la marca Randox, hallando valores proporcionales.

RESULTADOS

En la Figura 1, se observa la distribución de las usuarias de anticonceptivos orales y el grupo control con respecto a la actividad de butirilcolinesterasa, donde

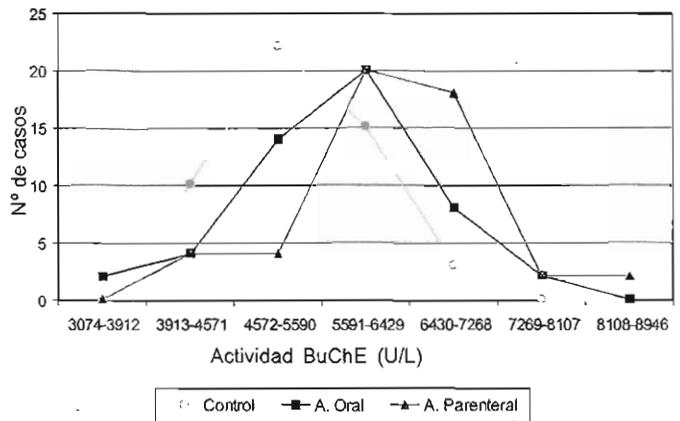


Figura 1.- Actividad butirilcolinesterasa según grupo de estudio.

se observa la tendencia de nuestra población de usuarias a un incremento de la actividad de esta enzima. Igualmente observamos claramente el incremento de la actividad de la butirilcolinesterasa en las usuarias del anticonceptivo Depo-provera con respecto al grupo control. Finalmente observamos la distribución del grupo de usuarias del anticonceptivo oral (Lo-femenal) y el grupo de usuarias de anticonceptivo parenteral (Depo-provera), donde observamos que existe un mayor incremento de actividad de butirilcolinesterasa en usuarias de Depo-provera en relación con las usuarias de Lo-femenal.

En la Tabla 1, se observa que el promedio de actividad de butirilcolinesterasa fue elevado en algunas mujeres que usaron píldoras (13 casos), mientras que el promedio de actividad de fosfatasa alcalina no varió mucho con respecto al grupo de no usuarias de anticonceptivos (valor referencial).

El uso de anticonceptivo parenteral Depo-provera originó mayor variación de la actividad de butirilcolinesterasa y fosfatasa alcalina.

En la Tabla 2, se observa que el promedio de actividad de la enzima butirilcolinesterasa aumentó conforme al tiempo de uso del anticonceptivo parenteral o de depósito (hasta las 256 semanas de uso), observándose también elevado el promedio de actividad de fosfatasa alcalina.

Tabla 1.- Actividad de fosfatasa alcalina y butirilcolinerasa de usuarias de anticonceptivo oral según tiempo de uso.

Tiempo de uso (semanas)	Butiril colinesterasa U/L			Fosfatasa alcalina U/L		
	n	\bar{x}	DE	n	\bar{x}	DE
17-32	11	6042	865	11	34,52	8,34
33-64	13	5577	946	13	33,61	5,20
65-128	15	5323	1156	15	31,83	6,44
129-256	8	5253	762	8	36,80	10,10
257-512	3	5636	192	3	24,46	3,23
Valor referencial	50	5299	790	50	33,43	9,11

DISCUSIÓN

El bloqueo de la despolarización neuromuscular por el agente succinilcolina causa insuficiencia respiratoria prolongada en ciertos individuos genéticamente anormales o que presentan disminución de la actividad butirilcolinesterasa en plasma (^{22,23}).

Se sabe que los valores de butirilcolinesterasa se encuentran disminuidos en pacientes con enfermedad del parénquima hepático (^{1,2,7}), así lo demuestran Carlos Sánchez y col, quienes encontraron una marcada diferencia en la concentración de la enzima butirilcolinesterasa en pacientes con enfermedad hepática crónica como la cirrosis hepática, concluyendo que el papel de la butirilcolinesterasa es el de predictor de reserva funcional hepática en el paciente cirrótico (⁸).

No tan sólo las enfermedades hepáticas afectan la actividad de la butirilcolinesterasa, sino también la acción de algunas drogas, como relajantes musculares, estrógenos y anticonceptivos orales (^{1,8,19}). Cuando se administra los anticonceptivos hormonales, éstos llegan a ser degradados a nivel hepático y, dependiendo de la concentración y el tiempo de uso, estos anticonceptivos pueden provocar variación en la producción de diferentes enzimas.

Existen dudas con relación a si las diferencias étnicas pueden tener importancia en cuanto a los efectos de los medicamentos; extrapolaciones de una población a otra han de considerarse con precaución; tal como lo indica Goldzieher J. W. (²⁴).

En nuestro país, con una raza predominantemente mestiza, se ha hecho estudios relacionados con la actividad de butirilcolinesterasa en pacientes sometidos a cirugía (⁴), y sobre los efectos colaterales de los anticonceptivos hormonales, pero no se ha relacionado el efecto de los anticonceptivos (progestágeno y estrógeno) sobre la actividad de la enzima butirilcolinesterasa en este tipo de raza. Todos los datos al respecto provienen de países extranjeros, con otros grupos étnicos predominantes, por lo que se propone que los valores en nuestro medio son diferentes a los foráneos.

Conceptualmente, el valor referencial es un intervalo de valores obtenidos de un grupo de individuos de una población con características determinadas y representatividad de dicha población en un determinado grupo de salud. El valor de referencia es utilizado para diferenciar las personas no sanas, observar la evolución de la enfermedad, evaluar el monitoreo o tratamiento y determinar en la medida de lo posible el pronóstico o factores de riesgo de una persona (²⁵). Se pudo apreciar variación significativa de la actividad de fosfatasa alcalina en el grupo de usuarias de anticonceptivo parenteral por la tendencia sobre los niveles superiores de los valores de referencia, que se aprecia a partir de 60,87 a 82,88 U/L; es en este rango que el 8% (4 casos) mostraron valores superiores, lo que no sucede en el grupo control cuyo límite superior está comprendido entre 49,86 y 60,86 U/L.

Las referencias bibliográficas indican que los anticonceptivos orales influyen sobre el metabolismo

Tabla 2.- Actividad de fosfatasa alcalina y butirilcolinesterasa de usuarias de anticonceptivo parenteral según tiempo de uso.

Tiempo de uso (semanas)	Butiril colinesterasa U/L			Fosfatasa alcalina U/L		
	n	\bar{x}	DE	n	\bar{x}	DE
17-32	3	5543	535	3	42,69	34,23
33-64	12	6350	909	12	44,46	13,84
65-128	12	6118	659	12	45,30	13,96
129-256	20	6506	932	20	38,42	7,30
257-512	3	5258	1262	3	35,80	6,13
Valor Referencial	50	5299	790	50	33,43	9,11

hepático; las usuarias con más de 6 meses de uso de píldoras norgestrel etinilestradiol presentan variación en la concentración de enzimas hepáticas TGO, TGP⁽²⁵⁾; lipoproteínas séricas HDL y LDL colesterol e incremento de índice de aterogenicidad, con riesgo de enfermedad cardiovascular; así lo indican Cárdenas I.⁽¹²⁾, Dueñas Díaz⁽¹³⁾ y Razzeto⁽²⁶⁾.

Por otro lado, la administración del método anticonceptivo (acetato de medroxiprogesterona) induce al metabolismo hepático de medicamentos, incluyendo esteroides, metabolizando sistemas de enzimas. Las alteraciones hepáticas temporales de los sistemas enzimáticos de metabolización de medicamentos inducidos por medroxiprogesterona se presentan de 3 a 7 días, retornando a la normalidad dentro de los 11 días posteriores a la suspensión⁽²⁷⁾.

En el estudio puede evaluarse la variación de la actividad butirilcolinesterasa en mujeres usuarias de hormonas tipo progestágeno, la actividad varía de manera altamente significativa con tendencia hacia los valores superiores, 7269 U/L en cuatro casos (8%), cuyo valor límite con respecto al grupo de no usuarias llega a 7268 U/L (6%).

Por otro lado, las usuarias de anticonceptivo oral también presentaron una variación significativa de la actividad butirilcolinesterasa, representando el grupo control un máximo de 22 casos (44%) entre 4572 a 5590 U/L, en comparación del grupo de usuarias que presentó 20 casos (40%) entre 5591 a 6429 U/L, además de 7 casos (14%) por encima de 6430 U/L.

Podría afirmarse que ambos tipos de anticonceptivos oral y parenteral (progestágeno con estrógeno y progestágeno sólo) influyen de manera significativa en la actividad de butirilcolinesterasa, pues la variación de dicha enzima tiende a disminuir sus valores en usuarias de píldoras y a elevar sus valores en usuarias de depósito, en relación con los valores del grupo control (valor de referencia).

Esto podría deberse a la composición, concentración hormonal y el metabolismo de estrógenos y progestágenos sintéticos^(28,29), ya que la composición del anticonceptivo oral consta de 0,03 mg de etinilestradiol y 0,3 mg. del progestágeno norgestrel, mientras que el método parenteral consta de 150 mg del progestágeno acetato de medroxiprogesterona; se observa que la composición y concentración varía entre uno y otro anticonceptivo, razón por el cual el comportamiento de la enzima butirilcolinesterasa es diferente en ambos grupos de usuarias.

Las mujeres que usan anticonceptivos orales con alta potencia hormonal pudieran tener mayor riesgo de adenoma hepatocelular, debido a la alta potencia hormonal proveniente del contenido de estrógeno en mujeres mayores de 30 años^(30,31).

La actividad de fosfatasa alcalina en usuarias de anticonceptivo oral presentó actividad por el nivel del valor promedio del grupo control (\bar{x} = 33,43 U/L, DE = 9,11) hasta las 128 semanas de uso, para luego experimentar un ligero incremento entre las 129 y 256 semanas de uso y posteriormente decaer a 24,46 U/L (DE

= 3,23) entre las 257 a 512 semanas de uso, con respecto al grupo control.

No sucedió lo mismo con las usuarias del anticonceptivo parenteral quienes presentaron una actividad promedio de 42,69 U/L desde las 17 semanas de uso por encima del valor promedio del grupo control (33,43 U/L), manteniéndose la actividad casi constante hasta las 128 semanas de uso, para luego descender su actividad a 38,42 U/L y mantenerse casi constante por encima del promedio control hasta las 512 semanas de uso.

En cuanto a la actividad de la butirilcolinesterasa, la variación es altamente significativa en usuarias de anticonceptivos de depósito con respecto al valor promedio del grupo control (5299 U/L), ya que en las 17 semanas de uso el valor es de 5543 U/L, incrementándose a 6506 U/L hasta las 256 semanas de uso y retornando rápidamente al valor promedio del grupo control. Esto no sucede con las usuarias del anticonceptivo oral, en quienes a las 17 semanas de uso la actividad está en 6042 U/L, descendiendo hasta superar levemente el valor promedio del grupo control, para luego experimentar un incremento a partir de las 256 semanas hasta las 512 semanas de uso (5636 U/L).

La enzima butirilcolinesterasa realiza la hidrólisis de algunos ésteres de colina, los cuales pueden ser drogas como procaína, tetracaína, aspirina, heroína, cocaína y acetato de metilpregnisolona o fármacos relajantes musculares, como mivacurium, y el muy empleado aún succinilcolina^(32,33). Estos últimos son frecuentemente utilizados en operaciones quirúrgicas con anestesia general, de modo tal que si la paciente presenta alteración de la actividad butirilcolinesterasa, entonces se verá seriamente complicada por el mayor tiempo de acción de la droga (butirilcolinesterasa disminuida) y mayor tiempo de apnea.

Si la butirilcolinesterasa está aumentada, la hidrólisis será rápida y el tiempo de acción de la droga será menor; por tanto el paciente será tolerante a la acción del relajante muscular y necesitará dosis mayores. Como los valores séricos de la enzima varían con el uso de anticonceptivos, la usuaria debe ser controlada, ya que 12% (6 casos) de usuarias de Lo-femenal y el 18 % (9 casos) de usuarias de Depo-provera tuvieron valores fuera del valor promedio del grupo control +2 DE con respecto a la actividad de esta enzima.

La actividad de la enzima butirilcolinesterasa está alterada significativamente de acuerdo al tipo de anticonceptivo hormonal, no hallando significación clínica marcada pero sí la justificación para prevenir el uso de algunos relajantes musculares en usuarias de anticonceptivos hormonales que serían sometidas a cirugía.

Debemos indicar además que el hecho de "proteger" a la mujer con el uso de anticonceptivos, no debe causar problemas secundarios a su salud. De lo contrario se estaría originando variaciones, como en este caso, sobre la actividad enzimática, que podrían originar serias complicaciones al desconocer la característica genética de dicha usuaria, en todo caso. Ya que el sistema de salud brinda los anticonceptivos de manera gratuita, debería también realizar una vigilancia de algunos marcadores bioquímicos, especialmente de la función hepática, de manera tal que se pueda detectar a tiempo alteraciones que pongan en riesgo la salud de la mujer.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) **Angel G.** Interpretación Clínica de Laboratorio. 5ta Ed. Panamericana. Bogotá, 1996.
- 2) **Bawer JD.** Análisis Clínicos, Métodos e Interpretación. Barcelona. Ed. Reverté; 1996.
- 3) **Bowman WC, Rand MJ.** Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. México DF: Interamericana; 1995.
- 4) **Bueno R.** Actividad Butirilcolinesterasa en pacientes sometidos a cirugía con administración de Succinilcolina en el Hospital Nacional Dos de Mayo (Tesis de Licenciatura) Lima-Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 1998.
- 5) **Jacobs D.** Laboratory Test Handbook. 3ra Ed. EEUU: Lexi Comp. Inc; 1994.
- 6) **Tood D.** Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 17ma Ed. England: W. Bsaunders Company; 1992.
- 7) **Cucuianu M.** Serum gamma-glutamyl transferase and/or serum cholinesterase as markers of the metabolic syndrome. The Med Clin 1999; 22(8): 1381-82.
- 8) **Sánchez CB.** La pseudocolinesterasa como indicador de la función de síntesis hepatocelular comparado con la clasificación de Child-Pugh en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Rev Colombiana de Gastroenterología 1998; 14(1): 1-4.
- 9) **Hardman JG, Goodman & Gilman.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na Ed. México. Mc Graw Hill Interamericana; 1996.
- 10) **Gosland IF, Crook D.** The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipids and carbohydrate metabolism. New Engl J of Med 1990; 323(20): 1375-81.

- 11) **Samsoe F.** Plasma cholinesterase and the anaesthetist. New aspects of genetic variants and response to succinylcholine. *Danish Med Bull* 1995; 42 (2): 200.
- 12) **Cárdenas I.** Usuarías de anticonceptivos oral Norgestrel etinilestradiol y concentración de las lipoproteínas séricas en el Hospital Sergio E. Bernales- Collique (Tesis de Licenciatura) Lima, Perú: Universidad Particular de San Martín de Porres 1999.
- 13) **Dueñas JL.** Anticoncepción hormonal oral y metabolismo lipídico. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 1999; 42(3): 216-24.
- 14) **Katzung BG.** Farmacología Básica y Clínica. 5ta Ed. México: Manual Moderno, 1994.
- 15) **Mendoza S.** Valoración de la función hepática en usuarias de anticonceptivos orales combinados Norgestrel etinilestradiol en el Hospital Local de Vitarte. (Tesis de Licenciatura) Lima-Perú: Universidad Particular de San Martín de Porres. 1997.
- 16) **Gosland IF, Crook D, Simpsom R, Proudler T, Felton C, Lees B.** The effects of different formulations of oral contraceptive agents of lipid and carbohydrate metabolism. *New Engl J of Med* 1990; 323 (20): 1375-81.
- 17) **Saarni H.** Time course of hepatic changes produced by medroxyprogesterone acetate in the rat. *Gen Pharmac* 1986; 17: 25-9.
- 18) **Revista Network en Español.** Family Health International. Anticonceptivos Orales 1996; 16 (4): 23.
- 19) **Sonnerwith A, Leonard J.** Métodos y Diagnósticos de Laboratorio Clínico. 8va Ed. Buenos Aires: Ed. Med. Panamericana, 1983.
- 20) **Blanc BJ.** Ginecología. 2da Ed. Madrid: Doyma Libros, 1994.
- 21) **Gonzales O.** Estrógenos exógenos y progestágenos. Actualizaciones en Ginecología y Obstetricia 1991; 5(2): 118-24.
- 22) **Mohamed N, Mohamed EG, Wisam D, Adel A, Hayat M, Ahmed T.** Human plasma cholinesterase for antagonism of prolonged mivacurium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1995; 82(5): 1288-92.
- 23) **Ostergaard J, Mogensen V.** Reversal of intensive mivacurium block with human plasma cholinesterase in patients with atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1995; 82(5): 1295-98.
- 24) **Goldzieher JW.** Perspective in evaluating the safety and effectiveness of steroidal contraceptives in different parts of the world. *Int J Gyn Obst* 1977; 15(63): 9.
- 25) **Sandoval MH.** Valores de Referencia. Congreso Nacional de Tecnología Médica 1992. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima - Perú. 1996
- 26) **Razzeto L.** Enfermedad cardiovascular y los anticonceptivos orales. *Ginecol Obstert (Perú)*. 1992;38(13): 52-4.
- 27) **Zambrano D.** Depo-Provera Anticonceptivo. Actas de un Simposio. 1992. Nov 19-20. Lima, Perú: Upjohn; 1993.
- 28) **Archer DF, Timmer CJ, Lammers P.** Pharmacokinetics of a triphasic oral contraceptive Containing Desogestrel and ethinyl estradiol. *Rev Fert and Ster* 1994; 61(4): 645-50.
- 29) **Velazco Alfonso M, Lorenzo Fernandez P.** Farmacología. 16va Ed. Madrid: Interamericana. Mc Graw -Hill; 1993.
- 30) **Alvarez M, Almendarez C, Perez C.** Adenomas hepáticos asociados con el uso de anticonceptivos orales. *Rev. de Actualizaciones en Ginecología y Obstetricia* 1991; 4(5): 332-4.
- 31) **Organización Mundial de la Salud (OMS).** Anticonceptivos Orales y Neoplasias. Informe de un grupo Científico de la OMS. Ginebra.1992.
- 32) **Chaudhry I, Folfes N.** The interaction of mivacurium with human cholinesterases and its binding to plasma proteins. *Anesthesiology* 1994; 81(3A): 1 062.
- 33) **Politis GD, Tobin JR, Morrell RC, James RL, Cantwell MF.** Tracheal intubation of healthy pediatric patients without muscle relaxant: A survey of technique utilization and perceptions of safety. *Anest Analg* 1999; 88(4): 737-41.