Evaluación de la potencia hormonal del anticonceptivo inyectable mensual de dihidroxiprogesterona acetofenido 150 mg y estradiol enantato 10 mg, comparativamente con tratamientos anticonceptivos orales

Dras.: Luz Amparo Montoya de Toro*, Ruth de Estrada**

RESUMEN: Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, abierto en 58 mujeres voluntarias del Centro de Planificación Familiar, PROFAMILIA, de Santafé de Bogotá, Colombia.

La potencia hormonal del anticonceptivo inyectable mensual constituido por Dihidroxiprogesterona Acetofenido (DHPA), 150 mg y Estradiol Enantato (EEn), 10 mg, fue comparada con la de otros anticonceptivos de uso habitual (píldoras con Etinilestradiol (EE), 0.050 mg y Levonorgestrel (LNG), 0.250 mg; EE, 0.030 mg, LNG, 0.150 mg y métodos no hormonales), mediante la determinación de triglicéridos, HDL/LDL colesterol, cobre, ceruloplasmina, cortisol total y libre, CBG, testosterona total y libre y SHBG en el suero de usuarias crónicas.

Las usuarias de métodos no hormonales fueron el grupo de control. En los exámenes de laboratorio, los niveles de triglicéridos fueron más altos y los de testosterona total y libre más bajos en las mujeres que emplean DHPA 150 mg + EEn 10 mg y en las que utilizan píldoras.

Tales modificaciones fueron levemente menores en el grupo que emplea el inyectable.

Los efectos de DHPA 150 mg + EEn 10 mg sobre cobre, ceruloplasmina, CBG, cortisol libre y total y SHBG fueron escasos o nulos, en comparación con el grupo no hormonal. En cambio las píldoras, inclusive las microdosificadas, mostraron modificaciones de todas esas variables, altamente significativas frente al inyectable ($p < 0.01$) y a los métodos no hormonales ($p < 0.01$), sin que haya diferencias entre éstos últimos.

Los resultados sugieren que la potencia hormonal de DHPA 150 mg + EEn 10 mg no es mayor que la de las microdosis orales habituales. Por otro lado, no ofrecen indicios de que ésta fórmula esté sobredosificada ni produzca acumulación de efectos en el organismo. Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta al considerar la seguridad del inyectable a largo plazo.

PALABRAS CLAVES: Anticoncepción, Anticonceptivos Inyectables, Anticonceptivos Orales, Efectos Colaterales, Seguridad Clínica.

SUMMARY: A retrospective, comparative, open clinical study was carried out with 58 voluntary women of the Centro de Planificación Familiar, PROFAMILIA, from Santafé de Bogotá, Colombia.

Hormonal potency of the monthly injectable contraceptive composed of Dihydroxiprogesterone Acetophenide (DHPA), 150 mg and Estradiol Enantate (EEn), 10 mg was compared with that of other commonly used contraceptives (pills with Ethinylestradiol, EE, 0.050 mg and Levonorgestrel, LNG, 0.250 mg; EE, 0.030 mg, LNG, 0.150 mg) and non-hormonal methods, through serum measurements of triglycerides, HDL/LDL, cholesterol, copper, ceruloplasmine, total and free cortisol, CBG, total and free testosterone and SHBG, in chronic users.

The group of non-hormonal users was taken as the study control group.

In the laboratory tests, triglycerides levels were higher and total and free testosterone lower in women using DHPA 150 mg + EEn 10 mg and in those taking pills. These modifications were slightly less in the monthly injectable group.

The effects of DHPA 150 mg + EEn 10 mg on the values of copper, ceruloplasmine, CBG total and free cholesterol and SHBG were scarce or null, compared to the non-hormonal group. On the other hand, contraceptive pills, even those with microdoses, modified all those tests, with a high significance compared to the injectable group ($p < 0.01$) and the non-hormonal methods ($p < 0.01$) and with no difference between the latter two.

These results suggest that the hormonal potency of DHPA 150 mg + EEn 10mg is not greater than that of usual oral microdose pills. On the other hand, they do not provide hints of overdosage or accumulation effects in the body for this injectable formulation.

These findings should be taken into account when considering the long term clinical safety of this injectable contraceptive.

KEY WORDS: Contraception, Injectable contraceptives, Oral contraceptives, Side effects, Clinical safety.

Introducción

Recientemente, los expertos de la Organización Mundial de la Salud destacan a las combinaciones inyectables de gestágenos y estrógenos como una de las opciones anticon-

ceptivas especialmente válidas para el futuro y propician su desarrollo (1, 2). En tales preparados la principal ventaja de los estrógenos es la de mejorar la aceptación y la tolerancia de los gestágenos, colaborando para que el sangrado femenino mensual sea más parecido al fisiológico (3). Se espera que éstas combinaciones jueguen pronto un papel importante en muchos programas de planificación familiar en todas partes del mundo (4).

* Centro de Planificación Familiar, PROFAMILIA, Santafé de Bogotá, Colombia.

** Química. Profesora Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Mientras en distintos centros se investigan asociaciones con valerato o cipionato de estradiol a dosis de 5 mg (5), en el área iberoamericana existe desde hace unos años un anticonceptivo inyectable mensual, constituido por Dihidroxi-progesterona Acetofénido (DHPA), 150 mg + estradiol enantato (EEn), 10 mg, (Perlutal (R), Boehringer Ingelheim-Europharma).

Si bien existen publicaciones sobre el uso clínico de DHPA 150 mg y EEn 10 mg durante cinco y hasta diez años (6, 7), con resultados satisfactorios, nos hemos interesado especialmente por conocer datos fehacientes acerca de la real potencia hormonal de éste preparado, sobre todo de su potencia estrogénica, considerando que la misma puede relacionarse con su seguridad a largo plazo.

Se ha señalado que, experimentalmente, la actividad de DHPA es apenas 1-2 veces la de la progesterona (8). Más recientemente, Wiemeyer y cols., sobre la base de estudios en animales de laboratorio, formularon la hipótesis experimental de que en la mujer la potencia estrogénica del EEn 10 mg intramuscular sería igual o menor que la del Etinilestradiol (EE) contenido habitualmente en envases de 21 píldoras (9). Tal extrapolación pareció comprobarse luego, cuando no se encontraron diferencias significativas en las modificaciones de gonadotrofinas séricas de mujeres menopáusicas, tratadas alternativamente con 21 píldoras de EE 0.030 mg y con una inyección única de EEn 10 mg (10).

En este estudio pretendimos aportar nuevos elementos que permitan comparar la potencia hormonal de DHPA 150 mg y EEn 10 mg con la de otros anticonceptivos de uso común.

Las variaciones en más o menos de los niveles séricos o plasmáticos de triglicéridos, HDL-Colesterol/LDL-Colesterol, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), transcortina (CBG), cortisol, ceruloplasmina, cobre, testosterona, etc., reflejan la potencia hormonal de los tratamientos anticonceptivos (11-14). Los efectos de los estrógenos y los gestágenos sobre cada uno de estos indicadores y el tiempo necesario para que los mismos se estabilicen pueden resumirse en el siguiente esquema:

Parámetro Gestágeno	Efecto estrogénico	Efecto
Triglicéridos	↑ (3-6 meses)	↓ / -
HDL/LDL Colesterol	↑ (1 mes)	↓
Ceruloplasmina	↑	-
Cobre	↑ (6 meses)	-
CBG	↑ (1 mes)	-
Cortisol total	↑ (1 mes)	-
Cortisol libre	↑	-
SHBG	↑ (1 mes)	↓
Testosterona	↓ (3-6 meses)	↓
Testosterona libre	↓ (1 mes)	↓

Esta investigación se basó en la comparación de las modificaciones que distintos anticonceptivos producen sobre los anteriores parámetros.

Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo prospectivo, comparativo, abierto, en 58 mujeres, voluntarias de Profamilia en Bogotá, Colombia.

Las mujeres fueron seleccionadas al llegar a la consulta de rutina y distribuidas, según la técnica anticonceptiva que cada una estuviera empleando en los últimos 6 meses, de la siguiente manera:

Método anticonceptivo empleado	Grupo	Mujeres
(DHPA), 150 mg + EE 10mg	1	15
EE, 0.050 mg + LNG 0.250 mg	2	15
EE, 0.030 mg + LNG, 0.150 mg	3	14
Anticonceptivos no hormonales	4	14
TOTAL		58

Las píldoras, los inyectables y dispositivos empleados por las mujeres que participaron en este estudio no fueron elaborados especialmente para el mismo. Los tratamientos habían sido adquiridos por las voluntarias en farmacias o provistos a través del Centro de Planificación Familiar en condiciones normales.

Se aceptaron en el grupo de mujeres sin tratamiento hormonal a las que emplearan como técnicas anticonceptivas la abstinencia periódica, coitus interruptus, los preservativos o diafragmas sin el agregado de jaleas u otras sustancias o dispositivos intrauterinos (DIU) inertes.

Los criterios de inclusión al estudio comprendieron el empleo de la misma técnica anticonceptiva durante por lo menos los seis meses previos, en mujeres de 20 a 30 años de edad, con un peso corporal entre el 90% y el 105%, del correspondiente a su edad y talla y sin signos o síntomas de enfermedad.

Se excluyeron del estudio las mujeres embarazadas y aquellas que durante los últimos seis meses hubiesen tenido embarazo, parto, aborto o lactancia. Igualmente, se excluyeron las mujeres que tuvieran evidencia de contraindicaciones absolutas o relativas para el empleo de anticonceptivos, hábito de fumar y consumo habitual de alcohol, así como también aquellas con otros tratamientos farmacológicos durante los tres meses previos a la selección para el estudio.

En cada mujer seleccionada, se verificaron los criterios de inclusión/exclusión y su buen estado de salud mediante examen clínico y los siguientes análisis: Cuadro hemático, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubina, aminotransferasas y proteínas plasmáticas; específicamente se realizaron los estudios bioquímicos de:

- Triglicéridos en suero por método enzimático, (test UV, Boehringer Mannheim),
- HDL-Colesterol/LDL-Colesterol sobre la base de determinaciones de colesterol (método enzimático-colorimétrico CHOD-PAP, Boehringer Mannheim);
- HDL-Colesterol (precipitación + CHOD-PAP, Boehringer Mannheim) en suero y el empleo de la siguiente fórmula: $\text{LDL-Colesterol} = \text{Colesterol-Triglicéridos}/5 \text{ HDL-Colesterol}$.
- Cobre sérico por método colorimétrico; betacupreína con desproteínización, Boehringer Mannheim;
- Ceruloplasmina en suero por inmunodifusión radial, Nor-Partigen, Behring;
- Testosterona total en suero, por Radioinmunoanálisis (RIA), Maia, Serono,
- Testosterona libre en suero, calculada según W.H. Pearlman y O. Crey (15).

- Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en suero, por RIA, (NH₄)₂ SO₄, Serono,
- Cortisol total en suero, por RIA, Maia, Serono,
- Cortisol libre en suero, calculado según G.J. Chader y N.U. Westphal (16).
- Globulina transportadora de cortisol (CBG) en suero por ensayo en disco, según W. Rossner y col. (17).

Para estos estudios se extrajo sangre entre el día 25 y 28 del ciclo menstrual. En el caso de mujeres cuyos ciclos fueran habitualmente de menos de 28 días de duración, la extracción de sangre se realizó durante uno de los tres días anteriores a la menstruación esperada. Se exigió a las mujeres un período de ayuno previo de 12-14 horas para la realización de las pruebas anteriores.

Métodos estadísticos

Los resultados obtenidos en cada uno de los parámetros bioquímicos estudiados fueron evaluados estadísticamente mediante las pruebas según los resultados, como la "t" de Student, ANOVA (análisis de varianza) y estadísticas no paramétricas como la Mann-Whitney, para muestras independientes. Se consideró significativo $p < 0.05$. El grupo de mujeres sin tratamiento hormonal fue considerado como control, el cual se comparó con los otros grupos de tratamientos orales y el inyectable.

Resultados

Ingresaron al estudio 58 mujeres con promedio de edad de 25 ± 3 años y un rango de 20 a 30 años, nulíparas y multíparas hasta de cinco partos, con ciclos menstruales de 26 a 32 días y duración de tres a ocho días; todas consultaron en forma rutinaria.

En el grupo 1, el uso de DHPA 150 mg y EEn 10 mg era de 17 ± 3 meses (Promedio $\pm$ Error estándar); en las que tomaban píldoras, el grupo 2 (EE 0.050 mg y LNG 0.250 mg), las usaban desde 21.4 ± 5.3 meses antes y el grupo 3 (EE 0.030 mg y LNG 0.150 mg) lo hacía desde 19.4 ± 4.0 meses antes; los métodos no hormonales eran utilizados desde 34 ± 5.1 meses antes de su inclusión al estudio.

En los análisis de laboratorio de rutina (Cuadro hemático, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, bilirrubina, aminotransferasas y fosfatasa alcalina) no se observaron diferencias estadísticas entre los grupos.

En cuanto a los exámenes específicos del estudio, para la trigliceridemia, se obtuvieron valores más altos en los grupos que recibían estrógenos, ya fuera por vía oral o parenteral, que en el grupo control. Este incremento fue mayor en las mujeres tratadas con microdosis de EE 0.030 mg, que en las que usaban píldoras de EE 0.050 mg o DHPA 150 mg = EEn 10 mg y hubo diferencias significativas entre el grupo no hormonal con el grupo 1 ($p = 0.05$) y con el grupo 2 ($p = 0.05$). Igualmente, se observó diferencia significativa entre el grupo 1 y 2 ($p = 0.05$) (Figura 1).

En cuanto a la relación HDL/LDL, se observó un descenso en los grupos con tratamientos orales (Grupos 2 y 3); su comparación con la terapia inyectable (Grupo 1), mostró diferencia significativa ($p = 0.01$), al igual que con el grupo no hormonal ($p = 0.05$), el cual tuvo los mayores valores para esta relación. (Figura 2).

Figura 1
TRIGLICERIDOS

Figura 2
HDL/LDL-COLESTEROL

Los valores de cobre y ceruloplasmina aumentaron en los dos grupos de tratamiento oral, con diferencia significativa ($p = 0.01$), tanto con el grupo de terapia inyectable como con el control y sin diferencia significativa entre éstos últimos (Grupos 1 y 4). El mismo comportamiento se observó para los valores de CBG, cortisol libre y total y SHBG. (Figuras 3-8).

Figura 3
CERULOPLASMINA

* $p < 0.05$ vs. hormonas

** $p < 0.01$ vs. hormonas

(1) $p < 0.05$ vs. DHPA 150 + EEn 10

(2) $P < 0.01$ VS. DHPA 150 + EEn 10

Figura 4
COBRE

1 = DHPA 150 + EEn
 2 = EE 50 LNG 250
 3 = EE30 + LNG 150
 4 = SIN HORMONAS

Figura 5
CBG

1 = DHPA 150 + EEn
 2 = EE 50 LNG 250
 3 = EE30 + LNG 150
 4 = SIN HORMONAS

Figura 6
CORTISOL LIBRE

* $p < 0.05$ vs. hormonas

** $p < 0.01$ vs. hormonas

(1) $p < 0.05$ vs. DHPA 150 + EEn10

(2) $P < 0.01$ VS. DHPA 150 + EEn10

Figura 7
CORTISOL TOTAL

1 = DHPA 150 + EEn
 2 = EE 50 LNG 250
 3 = EE30 + LNG 150
 4 = SIN HORMONAS

Figura 8
SHBG

Los valores de testosterona libre descendieron significativamente en los grupos tratados con píldoras, comparativamente con el grupo de terapia inyectable ($p < 0.05$) y con el grupo de terapia no hormonal ($p < 0.01$). Entre estos dos últimos también hubo diferencia significativa ($p < 0.05$). (Figura 9).

Las cifras de testosterona total disminuyeron en los grupos de tratamientos combinados, tanto orales como inyectables; sin embargo, el descenso fue más notorio en el grupo oral de menor dosis (Grupo 3), el cual mostró diferencia significativa ($p < 0.01$) con los otros tres grupos. (Figura 10).

Figura 9
TESTOSTERONA LIBRE

* $p < 0.05$ vs. hormonas

** $p < 0.01$ vs. hormonas

(1) $p < 0.05$ vs. DHPA 150 + EEn 10

(2) $P < 0.01$ VS. DHPA 150 + EEn 10

Discusión

Los resultados obtenidos en la presente investigación, corroboran las variaciones usualmente observadas en los parámetros de laboratorio más comúnmente utilizados para valorar la seguridad clínica de los anticonceptivos basados en hormonas esteroideas sexuales. Consideradas particularmente, las pruebas mostraron los siguientes hallazgos: En cuanto a los triglicéridos, se apreció una diferencia evidente entre los incrementos ocasionados por los compuestos anticonceptivos hormonales orales y los grupos correspondientes a los inyectables y a los no hormonales. Sin embargo, no es fácilmente explicable el mayor incremento observado en el grupo compuesto hormonal de microdosis; por lo demás, el resultado fue el esperado.

La relación HDL/LDL descendió más con los preparados hormonales orales que con el inyectable y se comportó de acuerdo a lo descrito usualmente (18, 19).

En relación a los otros parámetros estudiados, se observó

Figura 10
TESTOSTERONA TOTAL

incremento en ceruloplasmina, cobre, CBG, cortisol y SHBG y también el descenso de la concentración de testosterona, tanto libre como total. Estas modificaciones se evidenciaron en los grupos con tratamientos hormonales orales, con una diferencia estadísticamente significativa al comparlas con los valores correspondientes a los grupos con tratamiento hormonal inyectable y sin tratamiento hormonal.

Los resultados de esta investigación concuerdan con los obtenidos en los estudios de España y Argentina (20, 21), como parte de un estudio multicéntrico global (22) y están a favor de la hipótesis postulada por Wiemeyer y cols. (10) de que la potencia hormonal de la asociación de DHPA 150 mg y EEn 10 mg no es mayor que la ejercida por los anticonceptivos orales, incluyendo los de baja dosificación.

Como conclusión, se podría establecer que el anticonceptivo inyectable es un método de control seguro, cómodo y fácil de utilizar, especialmente por la frecuencia de aplicación mensual y que sus efectos de modificación de parámetros de laboratorio no son mayores que los de las preparaciones de uso oral y que antes bien se asemejan más a los observados con los tratamientos anticonceptivos no hormonales.

El amplio uso de éste preparado inyectable en Colombia hace necesario la realización de estudios adicionales que corroboren aún más su seguridad terapéutica.

Tabla 1
RESULTADOS OBTENIDOS EN 58 MUJERES CON DISTINTOS
MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

Laboratorio	Unidades	Métodos anticonceptivos			EE 50 + LNG 250 (B)			EE 30 + LNG 150 (C)			Sin hormonas (D)		
		DHPA 150 + EEn 10 (A) (n=15)			(n=15)			(n=14)			(n=14)		
		X	SD	p	X	SD	p	X	SD	p	X	SD	p
Triglicéridos	mg/100ml	129	16*(1)		136	11*		142	19*		97	18	
HDL/LDL-Colesterol		0.59	0.07		0.46	0.03		0.43	0.06		0.7	0.11	
Ceruloplasmina	mg/100ml	50	3		79	5***(2)		78	4***(2)		44	2	
Cobre	mcg/100ml	118	5		235	11***(2)		228	13***(2)		123	5	
SHBG	mcg DH7/100ml	2.29	0.23		4.71	0.25***(2)		4.99	0.3***(2)		2.11	0.2	
Testosterona total	ng/ml	0.35	0.05		0.4	0.06		0.17	0.04**		0.59	0.09	
Testosterona libre	pmol/ml	24	3*		18	3**		7	1**		45	7(1)	
CBC	mcg/ml	25	1		38	2***(2)		36	2***(2)		24	1	
Cortisol total	ng/ml	168	8		379	26***(2)		337	37***(2)		158	11	
Cortisol libre	nmol/l	60	4		168	21***(2)		147	25***(2)		57	6	

* p 0.05 vs. hormonas
 (1) p 0.05 vs. DHPA 150 + EEn 10
 X = Promedio

** p 0.01 vs. hormonas
 (2) p 0.01 vs. DHPA 150 + EEn 10
 SD = Desviación estándar

Grupos
 1 = Dihidroxiacetofenona acetofenilo + Estradiol enantato: 150 mg + 10 mg, 1 inyección IM por mes
 2 = Etinilestradiol + Levonorgestrel: 0.050 mg + 0.250 mg v.o., 21 píldoras por mes.
 3 = Etinilestradiol + Levonorgestrel: 0.030 mg + 0.150 mg v.o., 21 píldoras por mes.
 4 = Anticonceptivos no hormonales.

BIBLIOGRAFIA

1. Diezfulusy E.: Fertility Regulation - The present and the future. *Contraception* 1985; 32(1): 1
2. Diezfulusy E.: New developments in oral, injectable and implantable contraceptives, vaginal rings and intrauterine devices. A review. *Contraception* 1986; 33(1): 7
3. Diezfulusy E.: Who special programme of research. Development and research training in human reproduction. The first fifteen years: A review. *Contraception* 1986; 34(1): 2
4. Hall PE: Anticonceptivos inyectables de dosis mensual, *Bol Med IPPF* 1987; 21(2): 1
5. Who Task force on long acting systemic agents for fertility regulation: A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection: I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception* 1988; 37(1): 1
6. Roncales JM, Miñano Navarro A, Gómez JM. Experiencia clínica con anticonceptivos hormonales administrados por vía inyectable. *Toko-Ginecología Práctica* 1982; 41(14): 63.
7. Rustrian A. Investigación clínica sobre diez años de anticoncepción inyectable mensual. *Invest Med Int* 7 1980; 27.
8. Lerner LJ, Brennan DM, De Phillipo M. and Yiacas E: Comparison of biological activities of progesterone, norethisterone and the acetophenone derivate of 16 alfa, 17 alfa-dihidroxyprogesterone. *Fed proc* 1961; 20: 200.
9. Wiemeyer JCM, Guerreiro RB, Fernández M, Sagasta CL. Experimental Findings on the Estrogenic Activity of Estradiol Enantate. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1986; 36(II): 1667.
10. Moquilevsky JA, Wiemeyer JCM, Sagasta CL, Leiderman S. Estrogenic Activities of Estradiol Enantate and Ethinylestradiol Compared at a Clinical Level *Arzneim Forsch/Drug Res* 1986; 36(II): 1671.
11. Bradley DD, Wingerd J, Pettiti DB, Kraus RM, Ramcharan S. Serum high density lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptive estrogens and progestins. *N Engl J Med* 1978; 1(17): 299.
12. Larson-Cohn U, Fahraeus L, Wallentin L, Zador G. Lipoprotein changes may be minimized by proper composition of a combined oral contraceptive. *Fertil Steril* 1981; 35(2): 172.
13. Vermeulen A, Thiery M. Metabolic effects of the triphasic oral contraceptive Trigynon. *Contraception* 1982; 26(5): 505.
14. Gaspard UJ, Romus MA, Guillaín F, Duvivier J, Demey Ponsart E, Franchimont P. Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinylestradiol plus levonorgestrel or desogestrel. *Contraception* 1983; 27: 577-90.
15. Pearlman WH. Crepy O. Steroid-protein interaction with particular reference to testosterone binding by human serum. *J Biol Chem* 1967; 242: 182-89.
16. Chader GJ, Westphal U. Steroid protein interactions. *J Biol Chem* 1968; 243: 928-39.
17. Rosner W, Beers PC, Awan T, Khan S.: IDentification of Corticosteroid-Binding Globulin in Human Milk: Measurement with Filter Disk Assay *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42(6): 1064.
18. Larson-Cohn U, Fahraeus L, Wallentin L, Zador G: Lipoprotein changes may be minimized by proper composition of a combined oral contraceptive. *Fertil Steril* 1981; 35(2): 172.
19. Fotherby K: Oral contraceptives and lipids. *Br Med J* 1989; 298: 1049.
20. Roncales JM, Gómez JM, Miñano A, Bellod P. Anticoncepción hormonal y actividad metabólica: resultados preliminares de un estudio multicéntrico. *Rev Ibero Fertilidad* 1989; 6(2), marzo-abril, 1989.
21. Lavarello MA, Michelini AG, Wiemeyer JCM, Damilano S. Anticonceptivos hormonales: comparación de la potencia y los efectos metabólicos de un inyectable con diferentes preparados orales. Trabajo multicéntrico con México, España y Colombia. *Ginecología y Reproducción* 1989; 1(8): 301.
22. Wiemeyer JCM, Sagasta CL, Roncales JM, Lavarello ACM, Angel de Toro LA and Salas R: Multicentered clinical study of the metabolic effect of the monthly injectable contraceptive containing dihydroxyprogesterone acetophenide 150mg + estradiol enanthate 10 mg *Contraception* 1990; 42(1): 13.