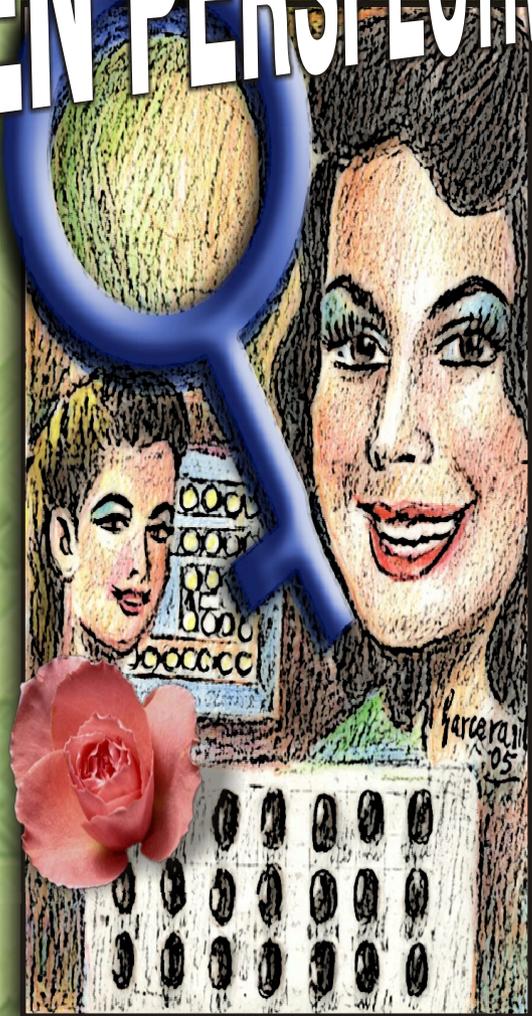


ANTICONCEPCIÓN ORAL EN PERSPECTIVA



Alvaro Monterrosa Castro (1957).

Médico Cirujano de la Universidad de Cartagena. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Cartagena. Especialista en Docencia Universitaria. Universidad Santo Tomás.

Estudios de Postgrado en Biomedicina de la Reproducción. Profesor Titular. Jefe de la Sección de Subespecialidades del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

Miembro de la Academia de Medicina de Cartagena. Miembro de la Asociación Colombiana de Menopausia y Presidente Nacional [2003 - 2005].

Miembro del Comité Ejecutivo de la Federación Latinoamericana de Menopausia (Flascym) [2005 - 2008].

Miembro de la Sociedad Colombiana de Ginecología y Obstetricia.

Dr. Alvaro Monterrosa Castro, M.D.

ANTICONCEPCIÓN ORAL EN PERSPECTIVA



ANTICONCEPCIÓN ORAL EN PERSPECTIVA

Dr. Alvaro Monterrosa Castro.

Profesor titular

Jefe de la sección de Subespecialidades
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
Cartagena, Colombia
fertilizar@enred.com

Las opiniones expresadas en “Anticoncepción Oral en Perspectiva”, corresponden exclusivamente al pensamiento del autor. No constituyen necesariamente la opinión o recomendación del patrocinador.

1ª. Edición.
Cartagena. Colombia. 2005.
5000 ejemplares.

PORTADA:

Título: Mujeres en Libertad (2005)

Dibujo a lápiz de color sobre cartulina.

Autor: Moisés Garcerant Stave. Cartagena.

FOTOGRAFÍA: Kromofoto. Cartagena.

Diseño y Diagramación: Martha S. Barbosa Basto

Ediciones La Popa. Cartagena

ISBN: 958-33-7152-1

Realizado el depósito legal.

Anticoncepción Oral en Perspectiva. ©

MONTERROSA CASTRO ALVARO ©

fertilizar@enred.com

www.fertilizar.8m.com.

Dedicado:

A Dios: mi continua guía espiritual.

A Ana Amelia: mi señora madre.

A Fermín Victoriano: ausente, pero dejó marcado el sendero.

A Carmen Angélica: mi queridísima esposa.

A Heidi Lucía y Angélica Margarita: mis hijas del alma.

*“Nada sucede que no haya
sido antes un sueño”*

Carl Sandburg

TABLA DE CONTENIDO

PRÓLOGO _____	13
INTRODUCCIÓN	
A los apreciados lectores _____	17
CAPITULO PRIMERO	
La evolución histórica _____	19
CAPITULO SEGUNDO	
Anticonceptivos orales combinados _____	31
Clasificación _____	31
Mecanismo de Acción _____	38
Los Estrógenos y las Progestinas _____	41
Eficacia y Recomendaciones a la Usuaría _____	48
Efectos Adversos Menores _____	53
Beneficios No Contraceptivos _____	64
Disminución de la Morbi- Mortalidad Materna _____	65
Mejoría de la Dismenorrea Primaria _____	66
Mejoría del Dolor Pélvico Crónico _____	71
Corrección de los Ciclos Menstruales Irregulares _____	73
Efecto Favorable en el Ovario Poliquístico _____	74
Prevención de Quistes Ováricos Funcionales _____	75
Protección contra el Cáncer Epitelial Ovárico _____	76
Protección contra el Cáncer Endometrial _____	79
Protección contra Tumores Benignos Mamarios _____	82
Protección contra Enfermedad Pélvica Inflamatoria _____	82
Disminución en la Incidencia del Embarazo Ectópico _____	84
Prevención de la Anemia Ferropénica _____	86
Menor Incidencia de Artritis Reumatoidea _____	85
Menor incidencia de Osteoporosis Posmenopáusica _____	86
Mejoría del Síndrome PremestruaL _____	88

Prevención de la Miomatosis Uterina _____	90
Mejoría del Acné y el Hirsutismo _____	91
Reducción del Cáncer Colorectal _____	95
Impacto en el Metabolismo _____	95
Impacto sobre Lípidos _____	96
Impacto sobre los Carbohidratos _____	100
Impacto sobre el Sistema de la Coagulación Sanguínea _____	102
Efecto sobre la Fertilidad Subsecuente _____	108
Efectos sobre el Peso Corporal _____	109
Efectos sobre la Tensión Arterial _____	110
Teratogenicidad _____	112
Otros Efectos Varios _____	113
Los Potenciales Riesgos _____	115
Riesgos de Cáncer de Mama _____	116
Riesgos de Neoplasia del Cuello Uterino _____	119
Riesgo de Carcinoma y otros Tumores Hepáticos _____	123
Riesgo de Otras Neoplasias _____	124
Los Riesgos Cardiovasculares _____	125
Riesgos Tromboembólicos Venosos _____	126
Riesgo de Accidente Cerebrovascular _____	133
Riesgo de Infarto Agudo del Miocardio _____	136
Criterios de Elegibilidad _____	141
Efectos en los Extremos del Periodo Reproductivo _____	151

CAPITULO TERCERO

Anticonceptivos orales de sólo progestina _____	159
--	------------

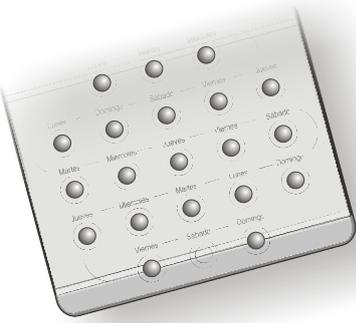
CAPITULO CUARTO

Anticoncepción de emergencia _____	179
Con Anticonceptivos Orales Combinados _____	182
Con Anticonceptivos de solo Progestina _____	185
Con Dispositivo Intrauterino _____	187
Otras Formas de Anticoncepción de Emergencia _____	187

EPILOGO

La consejería _____	195
----------------------------	------------

BIBLIOGRAFÍA _____	201
---------------------------	------------



PRÓLOGO

*"Hay dos legados para dejar a los hijos:
el primero, raíces, el segundo, alas"*

Miguel de Unamuno

Es un gran honor y una gran oportunidad la que me brinda el Dr. Alvaro Monterrosa Castro, al solicitarme le escriba el prólogo de su libro "ANTICONCEPCIÓN ORAL EN PERSPECTIVA", para realizar un somero recuento de la historia de la planificación familiar en Colombia.

Le correspondió a la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) ser la pionera en promover la planificación familiar en nuestro país. En la sexta reunión de decanos de las Facultades de Medicina realizada en Bogotá en 1956, se nombró una comisión para que preparase un proyecto de estatutos para la futura Asociación. En 1957 tiene lugar en Cartagena la octava reunión de Decanos de Medicina, y allí se vota la aprobación preliminar de estatutos propuestos por la comisión. En 1958 en la décima reunión de Decanos se aprueban los estatutos y se crea la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina. En marzo de 1959 se firma el acta de fundación de ASCOFAME por las 7 Facultades de Medicina del momento (Nacional, Javeriana, Cartagena, Antioquia, Valle, Caldas y Cauca), con el objetivo de estimular el progreso de la educación en ciencias de la salud por medio de la investigación, coordinación y asesoría, para elevar el nivel de la salud de la población de acuerdo con las necesidades del país. En 1963 existen tres divisiones en ASCOFAME: 1) Título y especialidades médicas, 2) Hospitales y 3) Educación y Desarrollo. El primer Seminario Nacional de Demografía patrocinado por la Fundación Ford recomendó la creación de un organismo para estudio de la población y en 1964 la

Asamblea de ASCOFAME reunida en Medellín aprobó la nueva División de Estudios de Población (DEP) para investigación en demografía, epidemiología del aborto, planificación familiar y educación sexual; siendo su primer director el Doctor Hernán Mendoza Hoyos. Simultáneamente se creó la Asociación Colombiana para estudio de la Población (ACEP), siendo su primer presidente el Doctor Antonio Ordóñez Plaja.

En 1965 nace la Asociación Pro Bienestar de la Familia en Colombia (Profamilia), fundada y presidida por el Doctor Fernando Tamayo quien fue el primer Ginecólogo del país en formular a sus pacientes píldoras anticonceptivas, adaptó diafragmas, recomendó el uso del condón y aplicó Dispositivos intrauterinos (asa de Lípes). El Doctor Tamayo fue condecorado con la Cruz de Boyacá por el Presidente Virgilio Barco Vargas, quien había sido su socio fundador de Profamilia.

No se puede hablar de planificación familiar en Colombia sin mencionar y recomendar la lectura del libro escrito por el doctor Gonzalo Echeverry titulado: *Contra viento y marea*, del cual me permito transcribir textualmente el siguiente párrafo: “Tamayo está con Hernán Mendoza, a la cabeza del cuadro de honor de la planificación familiar en Colombia, ellos son los paradigmas del incontable grupo de místicos, héroes, líderes, ilusos, pioneros, fanáticos y exploradores; unos conocidos, otros anónimos pero no menos significantes, que hicieron posible la realización del milagro de la planificación familiar en Colombia. Cualesquiera que hayan sido las circunstancias financieras, materiales o políticas que acompañaron el movimiento de la planificación familiar en Colombia, hay que repetir hasta el cansancio, que el factor primordial del éxito fue el material humano involucrado en la cruzada, que no pensó en beneficios personales. Enfrentó los escollos sin tenerlos pero sin menospreciarlos; comprendió los problemas, halló las soluciones y las llevó a la práctica, haciendo que Colombia llegase a estar de regreso cuando muchos otros apenas iban. Todos aquellos, en fin, que bajo el liderazgo de tan ilustres capitanes navegaron contra viento y marea hasta llegar a las aguas más tranquilas de los años noventa, aunque no se vislumbre todavía

el puerto que ponga fin al proceloso viaje. Los colombianos tenemos derecho a esperar que éste continúe con buen viento y buena mar. Así sea".

No puedo dejar pasar esta oportunidad para citar algunos de estos místicos a que se refiere el doctor Echeverry, a quienes conocí personalmente, unos mis amigos, otros mis jefes y otros con quienes trabajé en los programas de planificación familiar de ASCOFAME, CCRP, ACEP, División Materno Infantil del Ministerio de Salud, ACOFAEN y por supuesto Profamilia. Ellos son entre otros muchos: Dr. Aníbal Castañeda, Dr. Gonzalo Echeverri, Dr. Alcides Estrada, Dr. Guillermo López Escobar, Dr. Luis Daza Parada, Dr. Saulo Muñoz Delgado, Dr. Gabriel Ojeda, Dr. Antonio Ordóñez Plaja, Dr. Francisco Pardo Vargas, Dr. José Félix Patiño, Dr. Germán Riaño Gamboa, Dr. Alberto Rizo Gil, Dr. Ricardo Rueda, Dr. Alfonso Santamaría Urrego, Dr. Miguel Trías y Dr. Jorge Villarreal Mejía. A quienes el país y las mujeres colombianas les deben una perenne gratitud.

Cuando la Universidad Javeriana me envió en 1974 a realizar estudios en la Universidad de North Carolina y en el Population Center de Chapel Hill sobre "Población y Desarrollo" se produjo en mí un cambio de actitud que me introdujo en el apasionante tema de la Demografía y la Planificación Familiar, aplicando mis conocimientos en la docencia y asistencia y realizando investigaciones en planificación familiar desde la Dirección del Programa Regional de Investigaciones en Fecundidad (PRIF) de la Corporación Centro Regional de Población (CCRP), bajo la Presidencia del doctor Guillermo López Escobar, desde 1980 a 1983.

Afortunadamente el Gobierno Nacional a través del Ministerio de Protección Social ha establecido una "Política nacional de salud sexual y reproductiva", en el año 2003, que en sus metas para los próximos cuatro años en el ítem planificación familiar dice textualmente: "Incrementar el uso correcto de los métodos anticonceptivos en la población en edad fértil, con especial énfasis en la población masculina, y reducir la demanda insatisfecha de planificación familiar en la población de mujeres unidas". Esto facilita

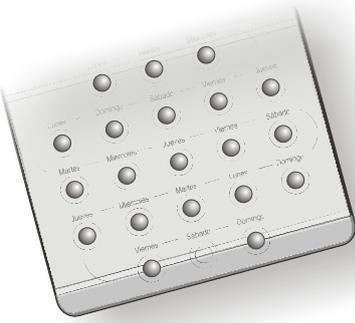
la labor de quienes estamos, como el Doctor Alvaro Monterrosa, trabajando en la docencia, asistencia e investigación en el tema de la planificación familiar.

El excelente libro del Doctor Monterrosa es una revisión y actualización pormenorizada de los anticonceptivos orales, que sigue la senda de sus tres primeras publicaciones sobre el tema realizadas en 1997, 1998 y 2001. En esta primera edición del 2005 de "ANTICONCEPCIÓN ORAL EN PERSPECTIVA" realiza una revisión histórica de los anticonceptivos orales y en los siguientes capítulos describe y profundiza sobre los anticonceptivos orales combinados, anticonceptivos orales de solo progestina y sobre anticoncepción de emergencia, haciendo un análisis muy didáctico de los componentes, los mecanismos de acción, los efectos secundarios, la presentación y la dosificación, todo enmarcado en una exhaustiva y excelente revisión de la literatura mundial sobre el tema. Aclara mitos, corrige afirmaciones equívocas, en fin, facilita el uso correcto de los anticonceptivos orales por parte de médicos y usuarias.

Felicito al Profesor Alvaro Monterrosa Castro, por el titánico esfuerzo realizado, ya que escribir no es nada fácil; si escribir un artículo para una revista o un capítulo de un libro es dispendioso, escribir un texto médico lo es mucho más. Esta labor se hace aún más compleja si se es Directivo de una Sociedad Científica, Profesor Universitario y se ejerce la profesión en hospitales y en el consultorio. Para embarcarse en un proyecto como éste, necesariamente hay que sacrificar tiempo de descanso y tiempo para la familia, que es el único tiempo libre que el ejercicio profesional le permite al médico.

Si para conocer algo de la historia de la planificación familiar en Colombia, hay que leer el libro del Doctor Gonzalo Echeverry, para conocer sobre anticonceptivos orales hay que leer el presente libro del Doctor Alvaro Monterrosa Castro.

DR. GERMÁN URIZA GUTIÉRREZ
Profesor Titular de Ginecología y Obstetricia
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, Colombia.



INTRODUCCIÓN

*“Puede afirmarse con absoluta certeza
que nada grande en el mundo
ha sido logrado sin pasión”*

Friedrich Hegel

A los apreciados lectores:

La anticoncepción oral ha continuado creciendo a diario, impulsada por la permanente necesidad de una mayor seguridad dentro de la misma excelente eficacia contraceptiva que ha ofrecido desde su inicio. Los anticonceptivos orales combinados y los anticonceptivos de sólo progestina, tienen un importante y privilegiado sitio dentro de la medicina que debe ejercerse, aquella que tiene como epicentro la acción preventiva. En el inicio de este nuevo milenio están disponibles píldoras con estrógeno en dosis sumamente bajas y en variadas concentraciones que facilitan al clínico la prescripción, generando la posibilidad de llegar a individualizar la dosis a administrar, según la tolerancia y los efectos secundarios que la usuaria presente. Las píldoras libres de estrógeno han ganado eficacia y han encontrado espacios más allá de la lactancia. La anticoncepción de emergencia se ha abierto paso entre los conflictos y los obstáculos que la misma sociedad impone y viene a ser sin dudas una segunda oportunidad o un verdadero plan B de planificación familiar. Anticoncepción de emergencia lleva totalmente implícito en su concepto, ejercer medicina preventiva, previene el embarazo no deseado, previene el aborto en condiciones de riesgo y previene la morbilidad y mortalidad de la mujer relacionada con la gestación y el puerperio.

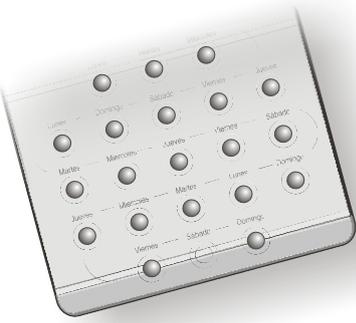
La generosa acogida y las opiniones favorables con las cuales fueron premiadas la primera, segunda y tercera edición del libro “Actualización en anticonceptivos orales combinados”, me obliga a presentarles el presente texto, más amplio, llegando a nuevos terrenos y tomando en consideración las otras alternativas de anticoncepción hormonal oral. He recibido sugerencias, comentarios y opiniones de muchos de ustedes, las cuales he intentado plasmar, comentar y entrelazar con los resultados y las conclusiones de las más importantes investigaciones publicadas a nivel mundial hasta inicios del año 2005.

Estando Colombia a la vanguardia en Latinoamérica en el uso de métodos de planificación familiar, el profesional que realiza atención en salud sexual y reproductiva, en cualquiera de los distintos niveles de complejidad de la atención en salud, debe poseer un detallado, profundo y correcto conocimiento de todos los métodos de planificación familiar en general y en especial de la anticoncepción hormonal oral, para realizar la consejería de calidad que siempre se señala, pero que muy poco se coloca en práctica. Los profesionales de la salud debemos estar por siempre comprometidos con el permanente proceso de adquirir, compartir y transmitir la información disponible sobre anticoncepción oral con una visión amplia, científica, racional, libre de mitos, imparcial y acorde con los resultados de las investigaciones de mayor trascendencia.

Es el objetivo de las siguientes líneas, dejar para ustedes y sus usuarias, algunas herramientas, algunos conceptos básicos, unas orientaciones, unos aportes y algunas pautas para que se tomen en el instante preciso del quehacer diario, a la hora de la consejería anticonceptiva. Espero que todos ellos sean el punto de partida para unas nuevas búsquedas, sean la semilla de los frutos venideros.

Cordial saludo,

Alvaro Monterrosa Castro
FAX: 57-5-6600084. Cartagena, Colombia.
fertilizar@enred.com



CAPITULO PRIMERO

LA EVOLUCIÓN HISTÓRICA.

*“La grandeza de un hombre
no se mide por el terreno
que ocupan sus pies,
sino por el horizonte
que descubren sus ojos”*

José Martí

A lo largo de toda la historia y a través de las diferentes culturas, el hombre ha hecho notorio el deseo de controlar su fertilidad, no dejando al azar la posibilidad de un nuevo hijo. Desde siempre se ha reconocido la necesidad de una anticoncepción eficaz, la mayor parte de las veces con fórmulas mágicas diversas, con alternativas del entorno e incluso con el recurso de las supersticiones, pero también con prácticas razonables dadas a partir del acumulo, cada vez mayor, de conocimientos relacionados con la reproducción. Ha sido una lucha de años, ha existido la necesidad de transgredir normatividades, para crear y conservar a nivel mundial estrategias válidas de planificación familiar, en un esfuerzo organizado y planeado que impacte positivamente a la sociedad [1].

El documento médico más antiguo conocido parece redactado en el llamado Papiro de Petri o de Kahum, hallado en esa localidad de Egipto en 1889, y su antigüedad se remonta a 1850 años a.c., y data del reinado del Faraón Amenemhat III de la VII dinastía. En el mismo, se describen tres recetas para aplicación vaginal: la primera tiene como ingrediente activo excremento de cocodrilo en un vehículo pastoso, la segunda es una especie de lavativa compuesta por miel y carbonato de calcio y la tercera se refiere a la colocación de una sustancia gelatinosa. Pero el más conocido es el Papiro de Ebers, considerado como el "Libro médico más antiguo del mundo", que

data de 1550 años a.c., donde se recomienda con propósitos anticonceptivos por uno a tres años, triturar astillas de acacia con miel, luego convertirlas en hilachas y colocarlas en la vagina. De los más recientes, el Papiro de Berlín, que data de la XIX dinastía egipcia, 1300 años a.c., tiene ocho apartes en los que se enfatiza sobre el reconocimiento de la preñez, la esterilidad y aconseja fumigaciones vaginales con fórmulas mágicas [2].

En la Grecia antigua, numerosos médicos y escritores se refirieron a la anticoncepción y hablaron de diversos métodos. Aristóteles, Platón, Hesiodo, entre otros, discutieron aspectos generales sobre el problema de la población. Sorano de Éfeso, el más grande Ginecólogo de la antigüedad (98-130 a.c.) en su texto "Obra Ginecológica" dejó un relato sobre las técnicas anticonceptivas de esa época. Al Rhazes, uno de los mejores clínicos de la edad media (923 d.c.), consideraba las técnicas y métodos anticonceptivos como un capítulo legítimo de la práctica médica y como tal, digno de discusión y análisis. En su libro "La quinta esencia de la experiencia", aparte de las formulas mágicas, describe cerca de 24 diferentes prescripciones anticonceptivas, particularmente en forma de supositorios. Igualmente, Avicena, el más famoso científico del Islam y uno de los más importantes médicos de todos los tiempos, reconocía igualmente la legitimidad de la práctica anticonceptiva en la medicina. Himes hace más de 2000 años aconsejaba la toma de estricnina, mercurio y arsénico con fines anticonceptivos, medida que a todas luces es ineficaz y fuertemente peligrosa [3].

A finales del siglo XVIII e inicios del siguiente, el clérigo y economista inglés, Thomas Robert Malthus, en medio de una gran controversia, con multitudes a su favor y otras en su contra, relacionaba los métodos de control de la natalidad y los problemas futuros relacionados con el rápido crecimiento de la población. Este polémico pensador fue el primero en establecer conceptos y señalar aspectos relacionados con la demografía. En el siglo XIX, con el progreso inherente a la industrialización y el urbanismo en las sociedades occidentales, los métodos anticonceptivos adquirieron una mayor difusión, sobre todo en Francia, Alemania e Inglaterra, y aun cuando seguían siendo un privilegio de la clase social alta, se

esboza en este período una cierta democratización, lo cual constituye un hecho novedoso. En esta época, Francis Place enfatiza la importancia social y económica del planeamiento Familiar. Place llamó la atención a los estadistas, a los líderes obreros, a los periodistas y a los ciudadanos influyentes de la necesidad de una instrucción en anticoncepción. Al lado de las prescripciones técnicas y médicas, resaltó sus indicaciones económicas relacionadas con la prevención de la pobreza y la elevación del nivel de vida de las masas. Francis Place es considerado el verdadero fundador del movimiento para el control de la natalidad, ya que fue el primero en promover y adelantar una campaña entre las clases populares, difundiendo el conocimiento y las medidas preventivas del embarazo [2,4].

El entendimiento de las hormonas femeninas para la regulación de la ovulación y el embarazo, son el verdadero punto de partida científico para la posterior anticoncepción hormonal [5]. Si bien desde 1600 el anatomista Holandés Regner de Graaf había observado los folículos ováricos, fue sólo hasta 1850 cuando el Vienés Emil Knauer descubrió que las hormonas presentes en los ovarios eran responsables de las características sexuales femeninas. En 1897 J. Beard supuso que la supresión de la ovulación durante el embarazo era debida a la acción del cuerpo amarillo, hipótesis confirmada más tarde por Pearl y Surface, al observar que la producción de huevos disminuía si se inyectaba a la gallina extracto de cuerpo amarillo de mamífero. Ya a comienzos del siglo XX, Ludwig Haberlandt, profesor de la Universidad de Innsbruck en Austria, fue el primero en demostrar que la administración de extractos de ovario por vía oral a ratones causaba limitación de la procreación. Propuso que la administración de hormonas podía controlar la natalidad y en los años siguientes incluso llegó a desarrollar un preparado que llamó infecundina, que no alcanzó a utilizar debido a su muerte prematura. En 1928 George Corner y William Allen en Estados Unidos identificaron una hormona que favorecía la implantación y el embarazo, a la cual le dieron el nombre de Progesterona (Pro = en favor de, Gestare = dar a luz). A la vez en 1929 Edward Doisy también en Estados Unidos identificó la hormona que inicialmente había estudiado Knauer y la llamó Estrógeno (Oistros = deseos locos, Gennein = engendrar). Años después Butenandt identifica la estrona, un derivado estrogénico y en

1932 Doisy aísla otro derivado, el estradiol. El estradiol es el estrógeno natural más potente y viene a ser el principal producto de los ovarios, teniendo como gran desventaja la vulnerabilidad a ser inactivado en el estómago, por lo cual no puede administrarse por vía oral. Se daría un gran avance cuando en 1938, al agregar un grupo etinilo en la posición 17, se pasaba el estradiol a etinilestradiol, estrógeno que es muy poderoso y con la ventaja de ser activo por vía oral. En los años siguientes sería sintetizado el 3-metiléter de etinilestradiol, también denominado mestranol. Ambos, mestranol y etinilestradiol son diferentes del estradiol natural y siempre deben considerarse sustancias farmacológicas. El mestranol es más débil que el etinilestradiol y debe convertirse en etinilestradiol para realizar un efecto farmacológico. En humanos las diferencias entre los dos estrógenos carece de significancia. El etinilestradiol es el preparado que se encuentra prácticamente en la totalidad de las píldoras anticonceptiva [3,5,6]. Posteriormente se aclararía el papel del cerebro en el proceso y paulatinamente se dilucidaría el complejo sistema de información hormonal que permite y regula el ciclo menstrual y reproductivo de la mujer. En 1943 Makepeace, Weinstein y Friedman sentencian que el embarazo puede no ser la única situación que modifique las señales hormonales que impiden una nueva gestación. El mismo año Raphael Kurzrok observando que la lactancia afecta las señales hormonales, simulando la presencia de un embarazo, postula como hipótesis que utilizando algunas sustancias se pudiese llegar a modificar el ciclo de la ovulación, y si esas sustancias se pueden elaborar, de seguro serían un buen método anticonceptivo.

Los fenómenos políticos y económicos que siguieron a la primera guerra mundial, determinaron cambios sociales y una mayor libertad de información, siendo el control de la natalidad uno de los que encontró mayor aceptación, pero después de una elevada resistencia. En Gran Bretaña Marie Stopes, tras escribir el libro "El amor en el matrimonio", recibió muchas cartas de mujeres que expresaban el temor a un posible embarazo. En respuesta publicó: "La maternidad sabia" y en 1921 en compañía de su esposo Humprey Verdon Roe, establecieron la primera clínica móvil para la prestación de los servicios anticonceptivos, donde ellos vieron en el control del

embarazo, no sólo los aspectos eugenésicos y sociales, sino un espacio, una posibilidad más para seguir en su lucha para liberar a la mujer de la servidumbre de la gestación no deseada, y como medio de ofrecerle libertad, satisfacción sexual y una maternidad jubilosa. A la muerte de la Dra. Marie Stopes, en 1956, "The Times" de Londres dijo que ella había transformado el pensamiento de una generación, al profundizar acerca de los aspectos físicos del matrimonio y del papel de los anticonceptivos en la vida conyugal [2].

Una segunda figura de importancia fue la enfermera norteamericana, hija de empobrecidos inmigrantes irlandeses, Margaret Sanger, mujer de gran visión y coraje personal, quien para 1926 recorría el mundo pregonando sus programas sobre una paternidad responsable como sólido cimiento de la unidad familiar, y todo dentro de un control a la fecundidad desenfrenada. Ella acuñó el término control de la natalidad, que causó un gran escándalo y la hizo acreedora a persecución policial bajo los cargos de indecencia y violación a la Ley Comstock, ley que había sido liderada por Anthony Comstock en 1870, donde se prohibía importar o enviar por correo cualquier tipo de dispositivo o de información sobre anticoncepción, utilizar métodos anticonceptivos o publicitarlos, ni siquiera en los textos médicos. En 1916 abrió la primera clínica para control de la natalidad en los Estados Unidos, donde cantidades de mujeres se acercaron en busca de los secretos para impedir nuevos embarazos. En varias oportunidades la clínica de Margaret Sanger fue allanada por la policía y sus asistentes detenidas. Se cuenta que al ser requerida en un allanamiento por una mujer oficial de policía, Margaret le dijo: "usted no es una mujer, es una traidora del género". Las detenciones y las condenas a cárcel, en alguna manera contribuyeron a hacerla muy conocida lo cual le facilitó continuar sus actividades tanto en Estados Unidos como en Europa. Organizó en 1927 la Primera Conferencia Mundial de Población, logrando despertar conciencia sobre estos problemas. Sus aportes contribuyeron a que en 1936 la American Medical Association incorporara la anticoncepción dentro de la formación y la práctica médica. Llegó a inaugurar servicios de planificación familiar en varios países y adelantó la primera conferencia internacional de planificación familiar en Bombay en 1952, donde funda la Federación Internacional de Planificación

Familiar (IPPF), siendo ella la primera presidente. Esta institución entre otras finalidades tiene: promover la planificación familiar, la investigación científica sobre la fisiología de la reproducción y la fertilidad, procurar un equilibrio entre la población mundial, los recursos naturales y los beneficios sociales, económicos y culturales, como requisito para elevar la calidad de la vida y salvaguardar la paz y la propia supervivencia del hombre [4].

La tercera pionera fue Katherine Dexter McKornick, natural de Chicago e hija de padres muy acaudalados, quien contrajo nupcias con Stanley McKornick, heredero de una de las más grandes fortunas de Norteamérica. Esta mujer financió con gran parte de sus recursos muchas de las actividades de planificación familiar, que para la época eran consideradas causas poco decorosas. Iniciando la década de los cincuenta, reunida con Margaret Sanger acordaron financiar y comisionar los estudios que concluyeran en la fabricación de un anticonceptivo simple, barato y seguro. Para esa labor convocaron al biólogo Gregory Pincus que para el momento era autoridad mundial en el estudio de los óvulos de los mamíferos. Ellas no sabían por donde comenzar, sin embargo Pincus si tenía una idea muy clara, debía dirigirse a México, donde un científico norteamericano de tiempo atrás realizaba estudios con tubérculos. Ese investigador era Russell Marker quien en 1939 había desarrollado el método de la Degradación de Marker para convertir sapogenina en progesterona. Para esos instantes se ameritaban 2.500 ovarios de cerdas preñadas para obtener apenas un mg. de progesterona. Según Marker la forma para obtener grandes cantidades de progesterona estaba en utilizar plantas que contuvieran suficiente cantidad de diosgenina, una sapogenina vegetal, la cual pudiese ser el punto de partida para la producción.

Ya en 1944 Russell Marker comenzó a producir progesterona a partir de un compuesto llamado diosgenina, hallado en la raíz de la planta de crecimiento silvestre en territorio mexicano, denominada “cabeza de negro”. Años después se encontró que en la raíz del barbasco había 10 veces más cantidad de diosgenina. Al mismo tiempo en Alemania, Inhoffer realizó investigaciones con la etisterona, un derivado de la progesterona, obtenido a partir de plantas. Para mediados del Siglo XX laboratorios Syntesis y simultáneamente G.D. Searle anunciaron la

elaboración de dos derivados de la progesterona: la noretindrona y el noretinodrel, quedando por establecerse la dosificación adecuada que tuviese un mínimo de efectos secundarios. Estos, a la larga, serían las progestinas de los primeros anticonceptivos orales utilizados. Por la misma época la Worcester Foundation for Experimental Biology patrocina los trabajos de John Rock en Harvard, Gregory Pincus y M. C. Chang en Worcester [3]. Chang en 1951 confirmó lo señalado por Makepeace en 1937, al observar que la progesterona podía inhibir la ovulación en conejos, y utilizando noretindrona y noretinodrel pudo evidenciar que las dos sustancias cuando eran administradas por vía oral eran 100% efectivas para inhibir la ovulación en conejos [7]. En 1954 John Rock fue el primero en administrar progestinas sintéticas a las pacientes. En la primera evaluación realizada, 50 mujeres recibieron entre 10 y 40 mgs/día de una de las progestinas señaladas, dadas por 20 días continuos, observando que ninguna de las mujeres tuvo ovulación y siete de las mujeres participantes quedaron en embarazo poco tiempo después de finalizar el estudio. Fue el mismo John Rock quien para esta fecha llamó al preparado con el nombre de “la píldora”. En 1956 en San Juan de Puerto Rico y en Haití se administran bajo supervisión médica: el primer anticonceptivo oral combinado, Enovid ® (0.15 mg de mestranol y 9.85 mg de noretindrona) [8] y la primera píldora de sólo progestina, el Norlutin® (Noretindrona); siendo aprobados por la FDA en 1957 [9,10]. En 1960 se introducen masivamente en todo el mundo los anticonceptivos orales. Desde entonces son considerados, John Rock y Gregory Pincus, los padres de la píldora anticonceptiva [5,6]. Hershel Smith en 1963 sintetizó el racemato de norgestrel gonano, siendo la primera síntesis total de una progestina y, poco tiempo después, se aisló su componente biológicamente activo, el levonorgestrel [4]. Para la época John Rock, uno de los inventores de la píldora señaló que la anticoncepción oral combinada era un método de planificación natural ya que contenía hormonas que también estaban presentes en el cuerpo humano [1].

El conocimiento cada vez más exacto del efecto hormonal en el organismo femenino en general y sobre la función reproductiva en particular, ha permitido la reducción del contenido estrogénico pasando de más de 50 ug/día, a 35 ug/día, a 30 ug/día, a 25 ug/día a

20 ug/día y hasta los 15 ug/día de etinilestradiol que están disponibles actualmente. El objetivo fundamental de la reducción del estrógeno por debajo de los 50 ug/día de etinilestradiol es ofrecer globalmente una mejor seguridad y en definitiva un menor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa [11]. Las recientes píldoras conteniendo 25 ug/día de etinilestradiol en combinación con nuevas progestinas, introducidas en el año 2001, ofrecen 6 veces menor cantidad de estrógenos que la presente en las primeras formulaciones [11]. Los anticonceptivos orales combinados de muy bajas dosis y ultra bajas dosis suelen asociarse a menor presencia de efectos adversos relacionados con el estrógeno como las náuseas, los vómitos y la tensión mamaria, aunque este beneficio suele verse enfrentado al potencial incremento en los patrones de sangrado irregular, ya que la reducción marcada del aporte estrogénico va a inducir un mal control del ciclo. Los anticonceptivos orales combinados que incluyen 50 o más ug/día de etinilestradiol no tienen espacio dentro de la anticoncepción oral moderna. La Tabla que sigue ofrece la clasificación de los anticonceptivos orales combinados según la concentración de etinilestradiol presente en cada tableta.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS CLASIFICACIÓN SEGÚN APORTE DE ETINILESTRADIOL		
Alta dosis	Macro dosis	50 y más ug/día de etinilestradiol
	Micro dosis	35 - 30 ug/día de etinilestradiol
Bajas dosis	Muy bajas dosis	25 - 20 ug/día de etinilestradiol
	Ultra bajas dosis	15 ug/día de etinilestradiol

Con los años también se han reducido hasta en 10 veces las dosis de las progestinas y han llegado nuevas moléculas, preparados más selectivos y con perfiles farmacológicos más favorables, buscando minimizar los riesgos relacionados con las propiedades de las diferentes sustancias al actuar sobre los diferentes receptores. En las dos últimas décadas comenzaron a estar disponibles el desogestrel, el norgestimato y el gestodeno, con el fin de reducir o eliminar los cambios metabólicos adversos, disminuyendo el riesgo cardiovascular pero manteniendo la elevada eficacia anticonceptiva [12]. Últimamente la drospirenona, un derivado de la espironolactona, ajena a los grupos de progestinas ya

conocidas, con excelente perfil hormonal, ocupa puestos de vanguardia dentro de la anticoncepción oral, siendo aprobada por la FDA en el año 2001 [11]. También el dienogest, el preparado más aventajado de las nuevas moléculas conocidas como 19 nor-progestágenos-17-alfa sustituidos, se encuentra disponible. A su vez el acetato de clormadinona ofrece un interesante perfil.

Los riesgos inherentes al uso de anticonceptivos orales deben sopesarse con el riesgo del embarazo no deseado, especialmente en zonas de elevada mortalidad materna. El riesgo de muerte por anticonceptivos orales combinados es mucho menor que el riesgo de mortalidad causado por el embarazo, cualquiera que sean las edades evaluadas o los países analizados. Esta evidencia tiene mucha mayor importancia cuando son considerados países en desarrollo [13,14].

Después de un año de estar disponibles en Europa, en el inicio del presente milenio fue introducida en Colombia la primera píldora de ultra baja dosis, en la cual no sólo se ha reducido la concentración del etinilestradiol a 15 ug/día, si no que la progestina gestodeno, también ha sido disminuida en su concentración a 60 ug/día. Además, por vez primera, luego de 40 años de uso se cambia del régimen tradicional de 21 tabletas activas y 7 días libres de píldora al novedoso esquema de 24 tabletas activas y 4 días libres de píldora. Este esquema es la aplicación clínica derivada de las evaluaciones realizadas por Spona et al [15] quienes aseveran que la supresión en la actividad ovárica es más pronunciada con un régimen de 23 días de anticonceptivo oral que de 21 días cuando se utilizan dosis iguales o inferiores a 20 ug/día de etinilestradiol y 75 ug/día de gestodeno. Estos autores [15] sentencian además que acortando el intervalo libre de píldoras se puede conservar e incrementar el margen de seguridad anticonceptiva de mujeres que utilizan formulaciones de muy baja dosis, igual aseveran Bachmann et al [16], al estudiar la combinación de 20 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona, administradas por 24 días y 4 días libres de píldora.

45 años han transcurrido desde su introducción y los anticonceptivos orales continúan disponibles en todo el mundo, en dos modalidades según sus componentes hormonales presentes. La píldora de amplio

y generalizado uso, son anticonceptivos orales combinados, que incluyen en la tableta una mezcla de estrógeno y progestina [16]. La minipíldora, son anticonceptivos orales de sólo progestina, libres de estrógeno, que se administran diariamente sin dejar pausas [17].

Los anticonceptivos orales combinados en muchos países son el método más popular para regular la fertilidad. El 70% de las mujeres en edad fértil que utilizan métodos de planificación reversible, son usuarias de la píldora. Se considera que entre 60 y 70 millones de mujeres los utilizan en todas las partes del mundo [18], aunque una publicación del grupo Científico de la Organización Mundial de la Salud [19] de 1998, consideraba que alrededor de 90 millones de mujeres en el mundo son usuarias de anticonceptivos orales combinados, incluyendo cuarenta y cuatro millones de residentes en países en desarrollo. En Gran Bretaña el 25% de las mujeres de 18 a 44 años de edad y el 50% de las mujeres de 20 a 29 años de edad usan la píldora [20]. En Estados Unidos aproximadamente el 30% - 18 millones -, de mujeres en edad reproductiva son usuarias de anticonceptivos orales y el 80% de todas las mujeres de norte América los han usado en algún tiempo durante sus años de vida reproductiva [21].

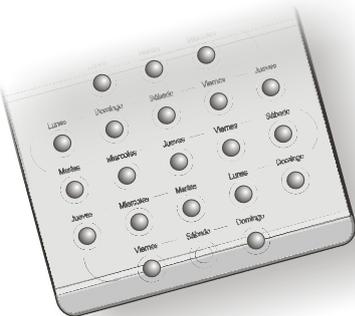
En América Latina se considera que aproximadamente 8.3 millones de mujeres son usuarias de anticonceptivos orales. Se consideró que para el año 2000 el 12% de las mujeres entre 15 y 49 años de edad utilizaban píldoras anticonceptivas. La página salutia.com presentó el 2 de enero del 2001, datos del Centro Latinoamericano Salud y Mujer (Celsam) quienes calculan que en la región existen 116 millones de mujeres en edad fértil, de las cuales se protegen con anticoncepción hormonal sólo 12 millones, la mayoría de ellas mujeres urbanas de clase media y alta. Consideran que a pesar de su demostrada seguridad, los anticonceptivos orales aún no cuentan con la aceptación mayoritaria de la mujer latinoamericana debido a carencias educacionales y a la falta de información orientada a la salud de la mujer. Se debe tener en cuenta, que además, existen múltiples razones de índole cultural y moral, que sumadas en circunstancias a lo inaccesible de los métodos, son factores que influyen en la alta tasa de natalidad en el continente y a las elevadas y alarmantes cifras de abortos. Estudios del mismo centro indican que

el 48% de las mujeres en edad fértil de Latinoamérica no emplean ningún método anticonceptivo eficaz para planear la familia, y como consecuencia se producen cada año cerca de seis millones de abortos, la mayoría de ellos provocados, realizados en condiciones de riesgo, clandestinos y sin normas de higiene. El centro Latinoamericano Salud y Mujer (Celsam) según información presente en salutia.com, establece el siguiente listado de frecuencia de consumo de anticonceptivos orales en los países latinoamericanos: Uruguay (21.8%), Chile (19%), Brasil (15.7%), Venezuela (15.3%), Argentina (12.7%), Colombia (8.6%), México (4.1%) y Bolivia con apenas 0.8%. Es constante en la región que, a medida que aumenta el nivel educacional de la población y la mujer se inserta en el mundo laboral se incrementa el uso de anticonceptivos. Otro aspecto es la elevada frecuencia en el incumplimiento de las pautas de uso, se considera que alrededor del 30% de las mujeres olvidan tomar entre una o dos tabletas por ciclo, situación que se duplica si son adolescentes. Ello lógicamente conlleva a una alta tasa de fracaso anticonceptivo y un gran aumento en los embarazos no deseados.

El 99% de todas las mujeres colombianas en edad fértil conocen la existencia de la píldora, según la encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS-2000) [22], donde también se ha establecido que el 10.2% de todas las adolescentes y el 42.6% de todas las mujeres en edad fértil han usado alguna vez anticonceptivos orales. El 38% de las mujeres en el momento de la encuesta, unidas o casadas con edades en el rango 15 a 19 años, y el 54% de todas las mujeres en edad fértil (15- 49 años) habían utilizado al menos una vez, anticonceptivos orales. Entre las mujeres no unidas, pero sexualmente activas el 26% de las adolescentes y el 47% de la totalidad de mujeres en estas condiciones habían usado alguna vez la píldora. ENDS-2000 [22] estableció que los anticonceptivos orales son usados actualmente en Colombia por el 12% de las mujeres casadas o unidas, sobre todo aquellas entre 15 y 24 años de edad, por el 15% de las mujeres no unidas, pero sexualmente activas y por el 8% de todas las mujeres en edad fértil encuestadas. Usan anticonceptivos orales el 4% de todas las adolescentes (14-19 años de edad) y el 3% de todas las mujeres premenopáusicas (en el intervalo 45 a 49 años de edad) de las encuestadas, que son muestra representativa de la población

colombiana. Estas cifras también importantes, sin duda nos comprometen y nos exigen tener una visión amplia, científica, racional, libre de mitos y acorde con las investigaciones, sobre que son y lo que representan en lo benéfico como en los riesgos, los anticonceptivos orales combinados. En Colombia, en mujeres casadas o unidas la tasa de uso de los anticonceptivos orales disminuyó del 14.1% en 1990, al 12.9% en 1995 hasta el 12% en el año 2000 [22], aunque el uso de la totalidad de métodos de planificación aumentó del 66% al 77%. En mujeres unidas, la frecuencia de uso de píldoras anticonceptivas es igual en zonas urbanas o rurales, y existe un porcentaje menor de uso en Santa fe de Bogotá (7%) mientras que en la región pacífica es del 9%, región oriental 10%, Costa atlántica 12% y región central del país 16%. La píldora es utilizada, entre mujeres unidas al momento de la encuesta, más frecuentemente entre las que han tenido un hijo (17%) que las que no han tenido hijos (8.8%). De todas las mujeres actualmente unidas, que no planifican, un 15% manifestó que preferiría en el futuro utilizar un anticonceptivo oral.

Los anticonceptivos orales han marcado un hito en la Historia de la Medicina. Su inicio dentro de la práctica clínica contribuyó notoriamente a identificar con plenitud una generación, abrió las puertas al desarrollo tecnológico que ha facilitado la aplicación por muy diferentes rutas de anticoncepción hormonal y sus componentes pueden ser los preparados sintéticos más ampliamente estudiados y evaluados. Son la forma más confiable de anticoncepción reversible que está disponible. No obstante así como sucedía entre pueblos primitivos, hoy día todavía el aborto provocado, legalizado o bajo condiciones de riesgo, se convierte en un desfavorable recurso muy utilizado con el afán de controlar la natalidad. Pese a todo, en pleno nuevo milenio todavía hay fuerzas que se resisten a aceptar la aplicabilidad rutinaria de los métodos modernos de planificación familiar. Y lo más desafortunado es que todavía sugerencias folclóricas, a todas luces ineficientes e incluso riesgosas, con puntos muy semejantes a recomendaciones de antaño, llenas de formulas mágicas, brebajes y conjuros, puedan ser tenidas en cuenta sobre todo por la población más vulnerable.



CAPITULO SEGUNDO

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

*“La simplicidad
es la máxima sofisticación”*

Leonardo da Vinci

Los anticonceptivos orales combinados incluyen una mezcla de estrógeno y progestina para administrar durante un ciclo contraceptivo [1]. Fundamentalmente los anticonceptivos orales se pueden clasificar según la distribución del estrógeno y la progestina en las tabletas, por tanto es así como se consideran los siguientes grupos.

(1°) MONOFÁSICOS. Cuando todas las 21 tabletas activas tienen igual concentración de estrógeno y progestina. Es la preparación que ha estado disponible en Colombia por muchos años, primero en macrodosis, luego en microdosis y últimamente en muy baja dosis en la combinación 20 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel. También se encuentra la combinación 20 ug/día etinilestradiol más 75 ug/día gestodeno, la primera combinación en aportar menos de 2.000 ug/ciclo de hormonas, ajustándose a recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Para el nuevo milenio se introdujo un régimen monofásico de 24 tabletas, combinando 15 ug/día de etinilestradiol más 60 ug/día de gestodeno, siendo los anticonceptivos orales de ultra baja dosis [15]. En los últimos años se vienen ensayando combinados monofásicos para administrar trimestralmente, son los regímenes de 84 tabletas [23].

(2°) SECUENCIALES. Cuando las primeras 14 tabletas contienen sólo estrógeno y las últimas 7 tabletas una combinación de estrógeno y progestina. Ya que se requerían altas concentraciones estrogénicas para tener efecto anticonceptivo, por poseer únicamente efecto sobre

la ovulación y no periférico y causar severas alteraciones en el ciclo, fueron dejadas de usar desde finales de la década de los sesenta [4].

(3°) BIFÁSICOS. Cuando las primeras 11 tabletas contienen estrógeno y baja dosis de progestina, la cual es incrementada en las 10 tabletas restantes. Con esta modificación se consiguió una mejoría en el control del ciclo con respecto a las secuenciales, pero inferior eficacia con respecto a las monofásicas [4]. En anticoncepción oral combinada los esquemas de 21 días activos seguidos de siete días libres de píldoras fueron lo tradicional, buscando siempre un sangrado uterino de aparición mensual, que simulara los ciclos menstruales regulares. No obstante esos objetivos han cambiado y se han desarrollado nuevos regímenes que ofrecen números de días diferentes en la oferta hormonal. Desde hace poco tiempo en algunos países está disponible Mircette®, que incluye en un empaque las 28 tabletas, teniendo las primeras veintiún tabletas 20 ug de etinilestradiol más 150 ug de desogestrel cada una, seguidas por dos tabletas de placebo y las restantes cinco tabletas tienen sólo 10 ug de etinilestradiol cada una. El menor número de días libres de píldoras se asocia a disminución en el sangrado por privación, lo que ha llevado a que se plantee la discusión sobre los peligros de la supresión total de la menstruación [24], lo cual está en discusión y también involucra al grupo denominado régimen ciclo extendido, que es considerado más adelante. Además con el régimen de Mircette® se busca reducir la incidencia de ovulación de escape. De todas formas la adición de los días extras de etinilestradiol a tan novedosa baja dosis, no incrementa la efectividad de la píldora así como tampoco alcanza a mejorar los cuadros de sangrados intermenstruales [25].

(4°) TRIFÁSICOS O MULTIFÁSICOS. De amplio uso a nivel mundial en los últimos quince años. Todas las tabletas son combinadas, con el estrógeno en algunos preparados a concentración constante, mientras que otros tienen concentraciones diferentes a lo largo del ciclo. Las primeras 7 tienen baja concentración de progestina, la cual se aumenta en las 7 siguientes y aún más en las últimas 7 tabletas del ciclo. El objetivo básico de este preparado farmacológico es alcanzar una efectiva acción anticonceptiva, suministrando a la paciente una menor carga hormonal que la aportada por las tabletas combinadas

monofásicas o de concentración fija [26,27]. El trifásico de norgestimato aporta un 14% menos progestina que el monofásico, el trifásico de levonorgestrel contiene 39% menos progestina que el monofásico y el trifásico de noretindrona contiene 25% menos progestina que el monofásico [26,27]. Recientemente dos nuevas formulaciones trifásicas están disponibles, con la novedosa carga de 25 ug/día de etinilestradiol, con el objetivo central de reducir los efectos adversos relacionados con el estrógeno, pero sin permitir la pérdida del control del ciclo. Andrew Kaunitz [11] asevera que esta nueva formulación de 25 ug/día de etinilestradiol puede representar la dosis óptima de estrógenos. La primera de las anotadas fue aprobada por la FDA en diciembre del 2000, contiene 25 ug/día de etinilestradiol más 100 ug/día de desogestrel en las primeras siete tabletas, 125 ug/día de desogestrel en las siguientes siete tabletas y 150 ug/día de desogestrel en las últimas siete tabletas. La segunda píldora, también aprobada por la FDA en agosto del 2002, contiene 25 ug/día de etinilestradiol más 180 ug/día de norgestimato en las primeras siete tabletas, 215 ug/día de norgestimato en las siguientes siete tabletas y 250 ug/día de norgestimato en las últimas siete tabletas. Estos dos nuevos preparados trifásicos de 25 ug/día de etinilestradiol combinados, ya sea con desogestrel o norgestimato, representan un nuevo e interesante grupo de anticonceptivos orales de bajas dosis que mantienen un buen control del ciclo con características de sangrado genital que son muy similares a las obtenidas con los primeros anticonceptivos orales de altas dosis.

(5°) ESTROFÁSICOS. En 1999 Rowan [28] presenta un nuevo concepto en anticonceptivos orales, al evaluar un nuevo tipo de combinación estrógeno progestina, con fines anticonceptivos. La píldora tiene la siguiente distribución: De la primera a la quinta 20 ug/día de etinilestradiol, de la sexta a la décimo segunda 30 ug/día de etinilestradiol, de la décima tercera a la vigésima primera 35 ug/día de etinilestradiol, y todas 1 mg/día de acetato de noretindrona. Por tanto, se aporta una progestina continua de baja dosis y una baja dosis de etinilestradiol con incremento gradual. Se asevera [28] la existencia de un aceptable control del ciclo, excelente tolerancia y un impacto neutral sobre lípidos. Esta novedosa combinación pudiese llegar a ser una importante alternativa para las preparaciones disponibles desde años atrás.

(6°). RÉGIMEN CICLO EXTENDIDO. En el inicio del presente milenio, se ha venido sugiriendo en diferentes instancias, científicas y no científicas, que la menstruación pudiese no ser necesaria, que incluso expone a la mujer a mayor riesgo de anemia, artritis, dismenorrea, endometriosis, epilepsia, miomas y síndrome premenstrual. Por esta razón se ha propuesto la supresión segura de las menstruaciones con el uso de anticonceptivos orales en forma continua. Dicho concepto se ha venido popularizando en los últimos años, y se ha definido el régimen ciclo extendido como la administración prolongada en el tiempo de un esquema continuo de anticonceptivos orales combinados. Se ha evaluado la administración por 49 días continuos de 30 ug/día de etinilestradiol más 300 ug/día de norgestrel, en esquema monofásico, con menor número de días de sangrados menstruales al mes, sin un incremento significativo en los episodios de sangrado irregular o spotting y con una incidencia similar de cefalea, ganancia de peso y tensión mamaria a la que ofrecen los esquemas convencionales de 21 o 24 días de principio activo [10]. Recientemente, en el año 2003, la FDA aprobó, en medio de controversias por la seguridad, Seasonale®, un compuesto que contiene 30 ug de etinilestradiol más 150 ug de levonorgestrel por tableta, siendo el primer preparado disponible de este novedoso régimen que involucra 84 días de tabletas activas consecutivas seguidas por 7 días de placebo, para 91 tabletas en el empaque. Ello reduce el número de episodios de sangrado a aproximadamente cuatro por año, aunque el mayor problema son los sangrados o manchados impredecibles que ocurren al inicio del esquema, generalmente después de la sexta o séptima semana de uso continuado [25]. Cuando las mujeres son interrogadas con respecto a sus preferencias con relación a las reglas suelen elegir menstruaciones menos frecuentes, ello es observado en un estudio publicado en 1999 donde se evaluaron las preferencias de las mujeres con respecto a la frecuencia de la menstruación y los cambios que desearían. Se observa que la preferencia por menor dolor y un sangrado más breve fue predominante en el grupo etéreo 15 - 19 años de edad. Las mujeres que prefirieron menstruaciones mensuales eran menos de la tercera parte de las participantes y el 9% prefirieron amenorrea persistente. Anderson et al [29] han publicado un estudio randomizado multicéntrico, abierto para valorar la seguridad y eficacia de Seasonale® administrado durante un año, o sea cuatro ciclos consecutivos de 91 días, comparándolo con un preparado monofásico que incluía 30 ug/día de

etinilestradiol más 150 ug/día de levonorgestrel, administrado en el régimen clásico de 21 días y siete días de placebo, o sea 13 ciclos de 28 días cada uno. 682 mujeres de 47 centros de estudios de los Estados Unidos fueron involucradas, tenían entre 18 y 40 años de edad y los dos grupos eran similares en cuanto a edad promedio, peso, hábito de fumar e índice de masa corporal. El 59.4% de las pacientes del grupo de régimen ciclo extendido y el 71.2% del grupo de régimen tradicional completaron el año de estudio establecido. Siete mujeres quedaron embarazadas, cuatro de 456 del régimen ciclo extendido (0.9%) y tres de 226 del régimen tradicional (1.3%), no existiendo diferencia significativa. Con el novedoso sistema fue elevada la frecuencia de sangrados no esperados en el inicio del estudio, pero al final fue similar en los dos grupos. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. La frecuencia de cefalea fue inferior en las mujeres del grupo régimen ciclo extendido, 21% frente al 28% en el régimen tradicional. Las modificaciones en la concentración de triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad fueron semejantes en ambos grupos. No se registraron otros cambios bioquímicos ni en los signos vitales de importancia. Tampoco hubo casos de hiperplasia o carcinoma de endometrio. Se produjeron efectos adversos graves posiblemente o probablemente relacionados con la terapia en tres casos: uno de embolismo pulmonar en el grupo ciclo extendido y un caso de colecistitis y de trastorno bipolar en el grupo de régimen tradicional. Los perfiles de seguridad fueron comparables en los dos grupos y similares a los que se obtienen con otros anticonceptivos orales combinados, el ciclo extendido de los anticonceptivos orales combinados es eficaz, seguro y bien tolerado. Es una propuesta novedosa que permite reducir notablemente el número de los sangrados mensuales, pasando de 13 a 4 por año [1,25,29]. En una reciente publicación de *Contraception* [30], comentada en el portal de *Intramed* de febrero del 2005, se evalúa la actitud de las mujeres y de los profesionales con respecto a la supresión de la menstruación con el uso extendido de los anticonceptivos orales. Se obtuvo una muestra poblacional de mujeres en edad reproductiva de 6 centros en los Estados Unidos. En la valoración se incluyeron 1470 mujeres entre 18 y 40 años de edad con útero y ovarios intactos, que habían menstruado al menos por un año desde la menarquia y no estaban embarazadas. El 19% tenían entre 18 y 20 años de edad, 50% con edades entre 21 y 30 años y el 31% entre 31 y 40 años. 512

profesionales de la salud, miembros de "Association of Reproductive Health Professionals" (ARHP) respondieron los cuestionarios. 76% eran practicantes de enfermería, 13% médicos y el 7.8% eran especialistas en osteopatías, obstetras certificadas o asistentes de médicos. El 90% de los participantes eran mujeres. 87% de raza blanca, 4% negra, 2% hispanoamericanas, 4% asiáticas, 89% con edad entre 30 y 59 años, el 3% entre 24 y 29 años y el 8% tenían 60 años o más. Para evaluar las actitudes de los participantes con respecto a la supresión menstrual se utilizó la escala Attitudes towards Menstrual Supression Tool (ATMS). También se les evaluó sobre el conocimiento y experiencia con el uso extendido de los anticonceptivos orales. El 91% de los profesionales refirieron haber prescrito un método de control de la natalidad por razón diferente a la de prevenir el embarazo. Entre dichas indicaciones se consideraron en el 96% la necesidad de regular el ciclo menstrual, en el 68% suprimir la menstruación y en el 90% reducir los síntomas menstruales. El 7% de los profesionales manifestaron haber recomendado este tratamiento por más de 6 años, el 70% indicaron haber prescrito anticonceptivos orales para retrasar o interrumpir los períodos menstruales de las pacientes durante algún tiempo. El 80% de los profesionales de la salud participantes habían escuchado acerca del régimen ciclo extendido de los anticonceptivos orales combinados. La mitad de las mujeres que participaron aceptaron la necesidad de tener período menstrual en forma mensual. Cuando se las interrogó acerca de la frecuencia con la que preferirían menstruar, el 59% estaban interesadas en no tener regla cada mes y un tercio eligieron no tener el período nunca, sin embargo el 54% consideró que la ausencia de menstruación mensual podría llegar a ser perjudicial para la salud de las mujeres. El 7% de los profesionales consideraron necesaria la menstruación mensual y el 11% destacaron la importancia para las mujeres de tener su período cada mes. El 44% estuvo de acuerdo con la supresión menstrual. El 40% no ofreció respuesta y el 22% aceptó que la falta de menstruación mensual podría llegar a ser nociva para la salud femenina, mientras el 69% estuvo en desacuerdo. El 73% de las mujeres no estaban informadas acerca de la posibilidad de supresión menstrual y sí el 81% de los profesionales que participaron, lo cual indica la necesidad de información a las usuarias acerca de esta opción. Concluye el estudio [30] que si bien las mujeres expresaron opiniones heterogéneas respecto a la necesidad de tener el período cada mes y de si esto sería lo normal, más de la mitad se mostraron interesadas en probar un método para el

control de la natalidad que modifique los patrones de sangrado, el dolor, los problemas menstruales y que retrase o interrumpa los períodos durante cierto tiempo. Mientras el 44% de los profesionales estuvieron de acuerdo con la supresión menstrual, aproximadamente el mismo número manifestó estar indecisos, cerca de la mitad ofrecería régimen ciclo extendido a mujeres que ya se encuentren utilizándolo y el 40% se lo recomendaría a todas las mujeres. En el año 2003 se publican los resultados de un régimen extendido que incluye drospirenona [252], administrando 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona durante 126 días continuos, observándose una mayor reducción del edema, de la tensión mamaria y del hirsutismo, siendo la diferencia muy significativa al comparar con el esquema tradicional de la píldora con una concentración diaria similar, con un adecuado espaciamiento de los episodios de sangrado menstrual. Finalmente la supresión menstrual con anticonceptivos orales combinados no es un concepto nuevo. Sin embargo, la anticoncepción oral combinada con régimen ciclo extendido representa una tendencia reciente, generada y quizá exigida por razones de estilo de vida [252]. Se hacen necesarias la realización y divulgación de los resultados de ensayos clínicos, adelantados a largo plazo que evalúen la eficacia, la seguridad y la percepción de la mujer, con el uso prolongado en el ciclo de los anticonceptivos orales combinados.

CLASIFICACIÓN SEGÚN LA CONCENTRACIÓN DEL ESTRÓGENO. Además los anticonceptivos orales combinados, también se pueden clasificar según la concentración del estrógeno, siendo el etinilestradiol el estrógeno de más amplia utilización hoy día. Los anticonceptivos orales combinados se subdividen en dos grupos: alta dosis y baja dosis. Los de alta dosis también se llaman macrodosis y son aquellos en los cuales la concentración del etinilestradiol es superior a 50 ug en cada tableta. Los de baja dosis se subdividen en: microdosis, si la concentración del etinilestradiol es entre 30 y 35 ug por tableta. Muy baja dosis, si la concentración del etinilestradiol es 20 y 25 ug por tableta. Ultra baja dosis, si la concentración del etinilestradiol es 15 ug por tableta. Sólo los anticonceptivos orales combinados: monofásicos o trifásicos, de microdosis, de muy baja dosis y de ultra baja dosis, tienen aplicación aceptada en la anticoncepción oral de los tiempos actuales. Los dos primeros, están disponibles en cajas de 21 tabletas, todas

conteniendo principio activo y que deben ser seguidas por siete días libres de toma. Algunas presentaciones están disponibles en estuches por 28 tabletas: 21 activas y 7 de placebo, para utilizar diariamente. Los de ultra baja dosis vienen en régimen de 24 tabletas con principio activo y 4 tabletas placebo para los días libre de píldora. Las mujeres pueden potencialmente beneficiarse de los efectos anticonceptivos de ambas hormonas, mientras son muy eficaces para evitar el embarazo si son ingeridas en la forma adecuada [15, 31,32].

MECANISMO DE ACCIÓN. Los componentes de los anticonceptivos orales combinados actúan modificando la liberación y acción de las hormonas que participan en el ciclo menstrual [1]. Cada ciclo comienza con el inicio de una menstruación antecedido por la caída de la progesterona y de los estrógenos como consecuencia de no haberse producido una gestación y relacionado con modificaciones en los pulsos de liberación de la GnRH a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo. El bajo tenor estrogénico estimula a la GnRH la cual a su vez provoca la liberación de F.S.H. por la hipófisis, hormona que por su parte va a inducir el reclutamiento de folículos primarios a nivel ovárico, produciendo el crecimiento y desarrollo de dichos folículos, los cuales producirán cantidades cada vez mayores de estrógenos, los cuales a continuación van a frenar la producción y liberación de F.S.H. Conforme los folículos crecen de tamaño, el endometrio experimenta proliferación de su estroma y sus glándulas. Entre mayor sea el crecimiento del folículo, mayor será la liberación de estrógenos. Alcanzado un nivel críticamente alto de estrógenos, la retroalimentación negativa sobre hipotálamo e hipófisis se tornará positiva estimulándose la liberación de GnRH y la producción y liberación en forma de pico de altas concentraciones de la L.H., la cual va a causar la ruptura del folículo permitiendo la salida del óvulo, estableciéndose la ovulación. El folículo del cual salió el óvulo se convertirá en cuerpo lúteo e iniciará la producción, cada vez mayor, de progesterona, la cual se encargará de preparar el endometrio para una posible gestación subsiguiente [33].

Los anticonceptivos orales combinados inhiben la ovulación mediante el bloqueo de la producción y liberación de F.S.H. y L.H.

[1,34,35]. El componente estrogénico afecta la adecuada liberación de F.S.H., no reclutándose ni creciendo adecuadamente los folículos. Lete y Morales [34] establecen que tanto los anticonceptivos orales combinados monofásicos como trifásicos que contienen gestodeno, producen una buena inhibición en el crecimiento folicular y una excelente eficacia anticonceptiva. Tanto el estrógeno como la progestina presentes en el anticonceptivo bloquean el pico de la L.H., afectando los mecanismos endocrinológicos de la ovulación [33]. No se produce ovulación, no se forma cuerpo lúteo y no se produce progesterona [36]. El estrógeno contribuye proporcionando estabilidad al endometrio, lo que contribuye a evitar el sangrado irregular, y al incrementar la potencia de la acción de la progestina, permite reducir las necesidades de estos. Los estrógenos aumentan la concentración intracelular de receptores de progesterona.

Los viejos anticonceptivos orales combinados de macrodosis eran los verdaderos anovulatorios [36]. Aunque el mecanismo primario de acción de los anticonceptivos orales es la supresión de la foliculogénesis por el efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con las microdosis, muy baja dosis y ultra baja dosis, no se produce una supresión ovárica completa en todas las usuarias [15,37,38]. No obstante continúa presentándose una supresión ovárica suficiente, que sumada a los efectos periféricos hormonales sobre el resto del aparato genital femenino, se mantienen las elevadas tasas de efectividad anticonceptiva [35]. Cuando se presenta esta supresión, la función del eje se restablece rápidamente después de discontinuada la píldora. Estos preparados deben su eficacia contraceptiva al múltiple efecto sobre el aparato reproductor femenino. Ejercen acción contraceptiva importante actuando sobre el moco cervical, tornándolo escaso, denso, impidiéndole la filancia y estableciendo una configuración celular compacta que constituye una barrera física al ascenso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina. El estrógeno y la progestina presentes en la píldora impiden la adecuada proliferación y maduración del endometrio, haciéndolo delgado e inhóspito, tornándolo un lecho decidual con glándulas agotadas y atrofiadas, poco favorable para la implantación y no se suele observar actividad lútea [36,40]. Los esfuerzos para conseguir

mejoría en la calidad de los anticonceptivos orales, se han orientado a disminuir más aún la concentración del etinilestradiol [41], con lo cual se busca disminuir los riesgos y minimizarse las reacciones adversas tanto bioquímicas como clínicas, conservando la eficacia anticonceptiva y los beneficios no contraceptivos [42]. Es importante recordar que las reacciones adversas menores o graves guardan una relación directa con el abandono del método. Con la reducción paulatina de las dosis de etinilestradiol y el reemplazo de las progestinas por otras más neutras, se ha producido una sensible disminución en la incidencia de infarto de miocardio, accidentes cerebro vasculares, trombosis venosa profunda y embolias pulmonares. Con las reducciones en la concentración hormonal se busca mejorar la seguridad integral del anticonceptivo y por ende su aceptabilidad y tolerabilidad [26,35,37,43].

Estudios epidemiológicos [44,45] y especialmente el adelantado por Endrikat], et al [42] confirman que es posible minimizar los riesgos y mejorar la aceptabilidad de los anticonceptivos orales, sin llegar a afectar negativamente la eficacia anticonceptiva. Los resultados favorables obtenidos al disminuir la concentración del etinilestradiol a 20 ug por tableta, llevaron a reemplazar el concepto que indicaba que 30 ug/día de etinilestradiol constituían la dosis mínima diaria necesaria, que combinada con una progestina tenía una eficacia aceptable desde el punto de vista anticonceptivo. Desde 1973 está disponible en algunos países el Loestrin 1/20 que combina 20 ug/día de etinilestradiol con 1 mg/día de acetato de noretisterona. En la década de los ochenta se realizaron estudios con preparados que incluían 20 ug/día de etinilestradiol más desogestrel [4]. En el IFFS-95 de Mompellier, Francia fueron presentados trabajos utilizando gestodeno [44,45]. Heuner et al [46] han realizados estudios farmacocinéticos con esta combinación de muy baja dosis [4].

Van Heusden y Fauser [47]) publicaron un estudio donde evaluaron la actividad del eje hipófisis - ovario durante los 7 días libres de píldora en grupos de mujeres que recibían: (A) 20 ug/día de etinilestradiol más 75 ug/día de gestodeno. (B) 20 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel. (C) 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel. Concluyen que no

fueron observadas ovulaciones y los niveles de hormonas hipofisiarias no tenían diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos al inicio del periodo libre de píldoras. La F.S.H. fue significativamente más alta al final de periodo libre de píldoras en el grupo de 30 ug/día de etinilestradiol comparado con los dos grupos de 20 ug/día de etinilestradiol. Los diámetros foliculares fueron menores al inicio y al final del periodo libre de píldora en la combinación de 30 ug/día de etinilestradiol. El estudio presenta claramente las diferencias en el control del eje hipotálamo - hipófisis que generan los anticonceptivos orales de microdosis y los de muy baja dosis, y permite observar la seguridad anticonceptiva de ambas concentraciones. La píldora de 20 ug/día de etinilestradiol es efectiva para inhibir la ovulación sin que se presente evidencia de ovulación de escape. Se considera que las nuevas píldoras de muy baja dosis confieren excelente seguridad anticonceptiva, con un mínimo impacto sobre los parámetros metabólicos [48].

Se ha aseverado que existe un efecto directo de los anticonceptivos orales combinados sobre el óvulo, afectando la maduración y por ende reduciendo su capacidad fertilizante. A la vez es posible que los gestágenos actúen interfiriendo, tanto la secreción como la motilidad de las cilias de las trompas de Falopio [4].

LOS ESTRÓGENOS Y LAS PROGESTINAS. Los anticonceptivos orales combinados están integrados por esteroides, un estrógeno y una progestina, que son hormonas sintéticas, por tanto no naturales, que inducen un estado farmacológico [12,35,49]. El estradiol es el estrógeno natural, secretado por el ovario e inactivo cuando se administra por vía oral. En 1938 se observó que agregar un grupo etinilo a la posición 17 convertía el estradiol en etinilestradiol, un estrógeno muy potente y con propiedades que permitía su uso por vía oral [7]. Otro preparado sintético fue el estrógeno utilizado en los primeros anticonceptivos, el mestranol (3-metil-éster de etinilestradiol), molécula que administrada por vía oral no es activa y que requiere sufrir demetilación y bioactivación en el hígado para dar origen como metabolito, al etinilestradiol. El mestranol por ser más débil fue reemplazado en los preparados

posteriores por el etinilestradiol, estrógeno sintético de gran potencia al administrarlo por vía oral. El mestranol es 50% menos potente que el etinilestradiol [1]. Estas moléculas estrogénicas sintéticas no tienen diferencias en sus efectos anovulatorios, ni en su acción sobre el endometrio y tampoco en la incidencia sobre enfermedad cardiovascular. El etinilestradiol está presente en la casi totalidad de píldoras modernas, por lo tanto, es la progestina incluida, la única diferencia entre las distintas presentaciones comerciales [35,49,50,51,52,53]. En los 45 años que llevan de desarrollo los anticonceptivos orales, la concentración de estrógeno ha sido paulatinamente disminuida, con el ánimo de minimizar los riesgos cardiovasculares y los potenciales riesgos carcinogénicos inherentes a su uso [12,44,54], conservándose la elevada eficacia contraceptiva y sin que al parecer se anulen los beneficios no contraceptivos [10,14,33]. Hoy día están disponibles píldoras con 35 ug/día , 30 ug/día, 20 ug/día y 15 ug/día de etinilestradiol. Todavía se encuentran en el mercado preparados de macrodosis con 50 ug/día de etinilestradiol, los cuales tienen indicaciones para el manejo de algunas alteraciones endocrinológicas, los dos últimos permiten escoger el número de tabletas necesarias y realizar anticoncepción de emergencia. En definitiva las macrodosis no están indicadas para usar actualmente como anticonceptivos orales.

Las progestinas son un amplio número de compuestos sintéticos que imitan el efecto de la progesterona natural, pero que difieren de ella estructuralmente [10]. Tiene múltiples diferencias entre sí y poseen distinta potencia al reproducir los efectos de la progesterona [33,40], así como una diferente capacidad de fijación a los receptores. Las propiedades estrogénicas, progestacionales y androgénicas son las que hacen diferentes a las progestinas [1,55]. El aprendizaje obtenido con el manejo del grupo etinilo y la síntesis del etinilestradiol, facilitó la síntesis de la etisterona, un derivado de la testosterona con actividad por vía oral, sustancia a la cual en 1951 se le removió el carbono 19 para formar noretindrona nueva sustancia que seguía siendo activa por vía oral, mientras dejaba de ser andrógeno para convertirse en progestina. En consecuencia todas las progestinas derivadas de la testosterona fueron llamadas las 19 nor-testosteronas,

para señalar que el carbono 19 ha sido removido [7]. La actividad estrogénica o antiestrogénica de la progestina es usualmente secundaria a la degradación de los metabolitos hacia sustancias estrogénicas. Cuando la progestina tiene una estructura bioquímica similar a la testosterona, la molécula poseerá actividad androgénica, por tanto, relacionada con efectos adversos como acné, hirsutismo y ganancia de peso. La nueva progestina drospirenona, análoga de la espironolactona con propiedad antimineralocorticoide y antiandrogénica, puede ser buena opción para mujeres que experimentan significativa retención de sodio y agua durante sus ciclos. Está disponible desde hace algunos años a 3 mgs/día combinada con 30 ug/día de etinilestradiol [1]. En el 2004 se ha publicado un estudio abierto, multicéntrico, no comparativo realizado en 1.018 mujeres para un total de 11.140 ciclos para valorar la eficacia y seguridad de la drospirenona 3 mgs/día en combinación con 20 ug/día de etinilestradiol (esquema de muy baja dosis), administrando las tabletas activas por 24 días consecutivos seguidas por 4 días libres de hormonas, observándose que el tratamiento fue muy bien tolerado y con un excelente perfil de seguridad. Se presentaron cinco embarazos que pudieron ser relacionados con una falla verdadera del método para un índice de Pearl ajustado de 0.72 y el patrón de sangrado es muy similar a otras combinaciones y considerado aceptable, solamente siete (0.7%) de las mujeres participantes, abandonaron el estudio a causa de los sangrados irregulares.

Los efectos adversos atribuidos a las propiedades estrogénicas de las progestinas son los mismos que causan los estrógenos de por sí, ó sea náuseas, vómitos, retención de líquidos con aparición de edema maleolar, tensión, sensación de peso y dolor en mamas, irritabilidad, cefalea, migraña, ganancia cíclica de peso, sangrado irregular, telangiectasias, cloasma e hipertensión arterial. Los efectos progestacionales son la mastalgia, la cefalea y la hipertensión arterial. A su vez los efectos androgénicos son el acné, el hirsutismo, ganancia de peso no cíclico, fatiga, depresión, alteraciones en el sueño, alteraciones en lípidos y en la glicemia [1]. La siguiente Tabla presenta la capacidad de fijación a los receptores de esteroides, de diferentes progestinas.

CAPACIDAD DE FIJACIÓN DE LAS PROGESTINAS A LOS RECEPTORES

Progestina	Receptor				
	Progesterona	Estrógeno	Glucocorticoide	Mineralocorticoide	Andrógeno
Progesterona	+	-	+	+	-
Gestodeno	+	-	+	+	+
Desogestrel	+	-	+	-	+
Levonorgestrel	+	-	-	+	+
Drospirenona	+	-	+	++	-
Dienogest	+	-	-	-	-

Coll C. [56]

Como se puede observar algunos tienen acción androgénica, condición que suele ser desventajosa por el efecto perjudicial sobre los lípidos [54]. Del grupo de las progestinas que pertenecen al 17-hidroxi-progesterona (grupo de los Pregnanos), el acetato de ciproterona está presente en los anticonceptivos modernos, siendo destacado por sus propiedades antiandrogénicas. También pertenece a los pregnanos el acetato de clormadinona, de gran afinidad por el receptor de progesterona, sustancia de elevada y potente acción antiandrogénica dada por inducir inhibición competitiva del receptor androgénico, por disminuir la formación de nuevos receptores, por suprimir la producción de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. Además causa inhibición de la 5 alfa reductasa en tejidos periféricos con lo cual bloquea la transformación de testosterona en dihidrotestosterona. Otro miembro de este grupo, la medroxiprogesterona se utiliza en terapia hormonal en la menopausia y en forma de acetato es un anticonceptivo inyectable de depósito para uso trimestral [9]. Los 19-nor-testosterona están divididos en el grupo de los estranos y los gonanos. Los estranos fueron las progestinas de las primeras píldoras anticonceptivas, de las cuales hoy día se sigue utilizando la Noretindrona, que es la progestina de mayor uso en el mundo y considerada la progestina de primera generación. El grupo de los gonanos incluye al norgestrel, una mezcla racémica de los enantiómeros o isómeros dextrorrotatorio (d-norgestrel) y levorrotatorio (l-norgestrel) presentes en partes iguales.

Estos enantiómeros vienen a ser imágenes espectrales entre sí y rotan el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas [7]. El isómero de forma levógira, l-norgestrel es el activo, se le señala como la progestina de segunda generación y es reconocida ampliamente como levonorgestrel, que está disponible para administrar a 150 ug/día y a 100 ug/día. También pertenecen a los gonanos, las tres progestinas de tercera generación: desogestrel [57], gestodeno [33] a 75 ug/día y a 60 ug/día. El tercer gonano es el norgestimato [58], también denominado norelgestromin. Todos han sido sintetizados buscando una disminución en los efectos adversos y en los cambios metabólicos indeseables que generan las antiguas progestinas [9,33,40,57,59].

El levonorgestrel es de las progestinas más potentes, por tener una gran eficacia para inhibir la ovulación, pero también tiene una pronunciada potencia androgénica [10], lo cual es indeseable, ya que las progestinas androgénicas pueden disminuir el HDL-colesterol protector, aumentar el LDL-colesterol y afectar adversamente la tolerancia a la glucosa [60]. El norgestimato, desogestrel y el gestodeno tienen muy poca a ninguna actividad androgénica intrínseca, conservando la potencia en la inhibición de la ovulación. A la vez producen una profunda disminución de la testosterona total y testosterona libre, sin efectos negativos sobre la tensión arterial y la masa corporal, estando especialmente indicados en mujeres con algunos signos de hiperandrogenismo [61]. De los gonanos de tercera generación el más potente es el gestodeno, necesitándose una escasa cantidad para tener efectos anticonceptivos [33].

Recientemente se ha introducido la drospirenona [25,62], antagonista de la aldosterona, una progestina con un perfil similar a la progesterona, derivada de la espironolactona con propiedades antiminerlocorticoides, por lo cual puede contrarrestar la tendencia a la retención de sodio y agua con el subsiguiente incremento de peso que ocasionan los estrógenos al ejercer estimulación mineralocorticoide de la aldosterona, el producto final de la cascada del sistema renina-angiotensina- aldosterona [11]. La drospirenona al bloquear el eje renina angiotensina aldosterona,

pueden potencialmente frenar el incremento o disminuir el peso corporal y en menor medida evitar el incremento de las cifras de tensión arterial [25]. La drospirenona posee actividad antiandrogénica, al inhibir la secreción de andrógenos por el ovario y bloquear los receptores de andrógenos, mientras incrementa los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual puede reducir la severidad del acné, la seborrea y las alteraciones dermatológicas relacionadas. La drospirenona posee elevada afinidad por el receptor de progesterona, y baja afinidad de unión por el receptor de estrógenos y glucocorticoide. Combina la elevada actividad progestagénica con efectos antiandrogénicos significativos, pero menores que los que ofrece el acetato de ciproterona [25,62,63]. La drospirenona está disponible para uso en anticoncepción a 3 mgs/día y hay estudios preliminares con dosis de 2 mgs/día. La absorción de la drospirenona es rápida y casi completa, el 5% permanece libre en el suero, no se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión de los corticoides (CBG) y sí a la albumina. Tiene un metabolismo extenso y se elimina fundamentalmente por vía renal convertida en metabolitos inactivos. 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona suprimen suficientemente la actividad del eje hipotálamo-hipófisisovario, para prevenir la ovulación de escape [63]. Los niveles hormonales suelen disminuir al compararse los ciclos de administración del anticonceptivo, con el previo y post tratamiento, indicando la supresión efectiva del eje. Además se afectan favorablemente desde el punto de vista anticonceptivo las características del moco cervical, reduciéndose la formación de filamentos y el grado de cristalización. Los efectos antiandrogénicos de la drospirenona suelen ser un tercio de los obtenidos con la ciproterona, en experimentos realizados con animales. En mujeres luego de seis ciclos de uso de 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona, se observa un 9% de incremento en las HDL-colesterol y un 15% de reducción del LDL-colesterol, comparado con el ciclo de previo al uso de la píldora. No se suceden cambios con respecto a los niveles séricos de glicemia, mientras que la presión arterial sistólica y diastólica así como el peso corporal tiende a reducirse ligeramente luego de los seis ciclos de uso. Las experiencias actuales y las acumuladas con los anticonceptivos

orales combinados que incluyen drospirenona, sugieren una muy buena eficacia anticonceptiva mientras ofrecen un adecuado control del ciclo comparable al que ofrecen muchos otros anticonceptivos orales combinados [11,63]

También desde hace poco tiempo está disponible en algunos países el dienogest, que si bien es un 19 nor-progestágeno, contiene un grupo cianometilo en reemplazo del grupo etinilo en la posición 17 alfa, lo que le confiere características propias y diferentes a las demás progestinas, por lo cual en la clasificación no se considera de dicho grupo. El dienogest viene a ser el preparado más aventajado de un gran número de moléculas que son los 19 nor-progestágenos-17 alfa sustituidos. Es una molécula que se absorbe rápidamente luego de la administración oral, el 10% circula libre y biológicamente activa en el suero, mientras el otro 90% se fija a la albúmina. No se une a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) ni a la globulina de unión de corticoides, por lo tanto no existe efecto sobre los procesos bioquímicos del transporte de los esteroides androgénicos. Sus diversos metabolitos inactivos son eliminados por vía renal fundamentalmente. Son diversas las vías metabólicas que participan en su degradación y el 87% de la dosis administrada es eliminada en cinco días. Tiene una potencia similar a las otras progestinas en cuanto a inhibición de la ovulación. Spona et al [38,39] han publicado estudios utilizando anticonceptivos orales combinados que incluyen 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de dienogest. En uno de ellos [38] señalan que dicha combinación ejerce un efecto balanceado sobre el sistema hemostático, estimulando la actividad coagulante y al tiempo la actividad fibrinolítica. En el otro [39] afirman que la modulación de la función ovárica es satisfactoria con una adecuada supresión ovárica y una efectiva inhibición de la ovulación. La drospirenona y el dienogest son agrupados en un grupo de preparados híbridos. Los anticonceptivos de aparición reciente contienen etinilestradiol y uno cualquiera de los cuatro gonanos, drospirenona, dienogest o clormadinona, combinaciones todas que tienen excelente eficacia contraceptiva y adecuado control del ciclo sin cambios notables en el peso corporal [9]. En la

siguiente Tabla se ofrece la clasificación química de las distintas progestinas que han sido sintetizadas y tiene aplicación en la hormonoterapia actual.

CLASIFICACIÓN DE LAS PROGESTINAS				
Derivados de la 19 nor - Testosterona		Derivados de la 17 alfa Progesterona		Grupo Híbrido
ESTRANOS	GONANOS	PREGNANOS	NOR-PREGNANOS	
Noretindrona	Norgestrel	Ciproterona	Nomegestrol	Drospirenona Dienogest
Noretinodrel	Levonorgestrel	Clormadinona	Trimegestona	
Linestrenol	Desogestrel	Megestrel	Promogestona	
Etinodiol	Gestodeno	Medroxiprogesterona		
Norgesterona	Norgestimato	Superlutina		
Quingestanol				
Norgestrienon				

Schindler A [251], Sitruk-Ware[55]

EFICACIA Y RECOMENDACIONES A LAS USUARIAS. La eficacia de los métodos de planificación en general y en especial de los anticonceptivos orales combinados se puede modificar por diversos factores que incluyen la dosis administrada, la tolerabilidad de la mujer, el uso de otros medicamentos concomitantemente y del grado de cumplimiento. Lisa Edward [1] señala que aproximadamente el 50% de las usuarias de métodos contraceptivos reversibles, los suspenden antes del año, por tanto es alta la necesidad de personalizar las terapias contraceptivas para optimizar la eficacia y minimizar los eventos adversos. La educación de las mujeres y su compañero en cuanto a la realidad de la anticoncepción oral combinada, contribuye a la adherencia y a los resultados esperados. Al prescribir anticonceptivos orales se deben impartir instrucciones precisas a la usuaria sobre como se deben tomar, como actúan, las razones por las cuales pueden fallar y que hacer si se olvida tomarla algún día. Debe hacerse énfasis que los anticonceptivos orales no protegen contra las enfermedades de transmisión sexual ni contra el SIDA, e informar sobre los riesgos potenciales y sobre los numerosos

beneficios no contraceptivos de su uso [4]. Una adecuada información ayudará a evitar los mitos, la usuaria podrá interpretar acertadamente la sintomatología presentada y utilizará el método en forma correcta y con confianza [21].

Los anticonceptivos orales de microdosis, muy baja dosis y ultra baja dosis, deben iniciarse el primer día del ciclo, debe tomarse una tableta diaria preferiblemente a la misma hora del día, para obtener niveles hormonales más estables. Completadas las 21 tabletas de microdosis o muy baja dosis, que contienen principio activo se procederá a dejar pasar siete días sin tomar tabletas. En los esquemas trifásicos debe seguirse siempre el orden de tabletas indicados por el fabricante. En todas las preparaciones, en el período libre de toma de píldoras se presentará un sangrado similar a la menstruación. Al octavo día iniciará un nuevo empaque, continuando así sucesivamente. Si se está utilizando formas CD (28 tabletas), continuar a las 21 activas las siete de placebo y al día siguiente iniciar nueva caja. En todas las presentaciones, durante la toma de placebo se presentará un sangrado por privación [31,33,34,37].

En los anticonceptivos orales combinados de ultra baja dosis, se toman las 24 tabletas con principio activo y luego las 4 de placebo. Sullivan, Furniss, Spona et al [37] compararon la inhibición en la actividad ovulatoria con regímenes de 21 y 24 días de etinilestradiol 15 ug/día más gestodeno 60 ug/día en mujeres de 18 a 35 años de edad. Midieron los niveles de 17 beta-estradiol y progesterona, en un ciclo previo al tratamiento, uno post tratamiento y en tres de uso del anticonceptivo oral. Treinta mujeres recibieron el esquema de 24 días y veinticuatro mujeres el régimen de 21 días. La ovulación se consideró inhibida en todos los ciclos del grupo de 24 días y en 74 de los 75 ciclos del grupo de 21 días. No se observaron folículos luteinizados no rotos con el régimen de 24 días y si en el 8% de los ciclos del régimen de 21 días. Las mediciones en el desarrollo folicular, los niveles de 17 beta- estradiol, progesterona, fueron más bajos con el régimen de 24 días, presentándose ovulaciones de escape más frecuentemente en el grupo de 21 días. Concluyen los autores [37] que el esquema de 24 días y 4 días libres de píldora es una estrategia interesante y provechosa que permite realizar el más

bajo aporte hormonal hasta el presente y mantener una efectiva inhibición ovulatoria. El gestodeno, un 19 nor testosterona derivado, miembro de la familia de los gonanos, posee una potente actividad antigonadotrópica, potente actividad antiestrogénica y una escasa actividad androgénica, lo que lo hace de gran potencia y selectividad. El gestodeno tiene mayor eficacia antigonadotrópica que la noretindrona, el norgestimato, el desogestrel y el levonorgestrel [40]. Se encuentra disponible haciendo parte de las píldoras de microdosis a 75 ug/día, muy baja dosis a 75 ug/día y en las de ultra baja dosis a 60 ug/día [64]. En estudios farmacológicos se ha determinado que la dosis mínima de gestodeno capaz de inhibir completamente la ovulación es 40 ug/día [65]. El gestodeno al tener una mayor actividad progestacional, inhibe ovulación a dosis más baja que el desogestrel y el norgestimato. En ausencia de efectos supresores sobre las hormonas del eje hipófisis- ovario, el endometrio se encuentra fundamentalmente en estados proliferativo o secretor, la administración de etinilestradiol 15 ug/día más gestodeno 60 ug/día induce una efectiva supresión endometrial correlacionada con la eficacia anticonceptiva. Oosterbaan [65] realizó biopsias endometriales en mujeres saludables que recibieron este nuevo esquema, observando que es notable la supresión en el desarrollo endometrial. Aseveran que los resultados observados son consistentes con la acción de todas las progestina sobre el endometrio.

De hace algunos años se ha aconsejado la modalidad: Siempre domingo, para evitar que la paciente presente sus menstruaciones en los fines de semana, de modo que no interfieran con las actividades sociales. Al presentar su regla la paciente iniciará las tabletas en el siguiente domingo, por lo tanto finalizará la caja un sábado, realizará la pausa de los 7 días y continuará con un nuevo empaque el próximo domingo. Las reglas se presentaran en general en mitad de semana. Al recomendar la modalidad Siempre domingo, es muy importante recordar que durante el primer ciclo de anticonceptivos, la pareja debe complementar la protección con un método de barrera.

En el puerperio propiamente dicho la paciente puede iniciar la píldora, si no va a dar lactancia, por ejemplo en caso de mortinato. El DTB (Boletín de Droga y Terapéutica), sugiere iniciar los

anticonceptivos orales a la cuarta semana de post-parto, si no se realiza lactancia y si no hay factores de riesgo para tromboembolia [4]. Wilde y Balfour [33] aconsejan iniciarlos a los 21 días del parto, si no hay complicaciones del puerperio y la paciente puede deambular normalmente. En amenorrea del puerperio, sin lactancia, superior a las seis semanas de post-parto, excluir la posibilidad de nueva gestación e iniciar la tableta acompañada de protección con método de barrera por dos semanas.

Aunque existen controversias, los anticonceptivos orales combinados no deben administrarse durante la lactancia. Debe sugerirse esperar hasta que finalice el amamantamiento, porque no se sabe con certeza si el estrógeno presente en el anticonceptivo oral afecta la cantidad y la calidad de la leche. La minipíldora tiene indicación durante la lactancia. Dorea [66] en el año 2000 publica un estudio comparativo y concluye que el uso de anticonceptivos orales combinados y de anticonceptivos orales de sólo progestina al tiempo de la lactancia, no afectan las concentraciones de magnesio presentes en la leche materna. En años anteriores, en otra publicación este mismo autor [67] había aseverado que la combinación de 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de levonorgestrel no afectaba la presencia de calcio y fósforo en leche materna.

Las mujeres que han tenido un aborto espontáneo o provocado, pueden empezar las tabletas inmediatamente sin necesidad de esperar el inicio de las reglas. Se considera que la ovulación retorna dentro de un período de seis semanas en tres cuartas partes de las mujeres en pos aborto.

Los anticonceptivos orales deben suspenderse cuatro semanas antes de una cirugía mayor, de una cirugía de los miembros inferiores o de un procedimiento que cause inmovilización. Pueden reiniciarse el primer día del próximo ciclo, o dos semanas después que se haya recobrado plenamente la actividad ambulatoria, recordando el uso concomitante de un método de barrera las dos primeras semanas, si la última alternativa fue la seleccionada.

Si la usuaria presenta hepatitis aguda, debe suspender la píldora hasta que las pruebas hepáticas regresen a la normalidad e iniciarse con las

pautas ya señaladas. Si el cuadro ha sido severo y/o permanece como secuela una función hepática alterada, es preferible pasar a un método no hormonal.

Cuando la usuaria presenta alguna entidad manifestada por vómito o diarrea deberá complementar la planificación hormonal oral con un método de barrera en el resto del ciclo. Protección adicional con espermicidas o condón, deberá utilizarse mientras se reciba rifampicina, ampicilina o griseofulvina, y continuarse hasta 7 días después de finalizado su uso.

Un estudio abierto no comparativo [44] llevado a cabo en 19.095 ciclos en 670 mujeres durante 36 ciclos en cada una, estableció un índice de Pearl ajustado de 0.07, lo que confirma la gran eficacia anticonceptiva de la combinación 20 ug/día de etinilestradiol más 75 ug/día de gestodeno. En estudios comparativos entre esta píldora y otra con 20 ug/día etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel, se confirma la buena eficacia de ambos preparados, al encontrarse índice de Pearl idénticos [45]. El índice de Pearl de la combinación 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mgs/día de dienogest, en un estudio que incluyó 2.356 mujeres que fueron observadas en 20.000 ciclos, fue de 0.24, mientras que en otro estudio de 16.087 mujeres y seguimiento por 92.146 ciclos, la eficacia anticonceptiva medida por índice de Pearl fue de 0.14 [68]. La Valoración de 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona arrojaron un índice de Pearl global de 0.57 y un índice de Pearl ajustado de 0.09, al compararlos con una valoración de 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel donde se encontró índice de Pearl global de 0.43 y ajustado de 0.09, se observa que no existen diferencias, no obstante los anticonceptivos orales sólo son eficaces en la medida en que la mujer los tome regularmente. Todos los anticonceptivos orales combinados han demostrado tener una efectividad similar y superior al 99% en prevención de la gestación cuando son prescritos y recibidos correctamente [1]. El olvido de una o más tabletas puede conllevar a un embarazo no deseado. Si la paciente olvida tomar una tableta debe tomársela inmediatamente se acuerde y tomará la siguiente tableta a la hora usual. Esto significa tomar dos tabletas el mismo día.

No necesita complementar con otro método para conservar la eficacia anticonceptiva. Si olvida tomar dos tabletas seguidas durante las semanas primera o segunda del ciclo, deberá tomarse dos tabletas cuando se acuerde, tomará dos al día siguiente y continuará con una diaria hasta finalizar la caja. La paciente puede quedar en embarazo si tiene relaciones sexuales en los días siguientes al olvido, por lo cual deberá complementar con un método de barrera hasta el próximo ciclo. Si se olvidan tomar dos tabletas durante la tercera semana o tres tabletas continuas en cualquiera de las semanas del ciclo, se desecharán las tabletas faltantes y se iniciará una nueva caja el mismo día que se recuerde. Un método de barrera deberá ser usado como complemento para asegurar la eficacia contraceptiva.

EFFECTOS ADVERSOS MENORES. El personal de salud debe realizar seguimiento a las usuarias de anticonceptivos orales. Es posible que sean altas las tasas de abandono si no se enfrentan y se da respuesta a los problemas menores, y si no se inspira seguridad y confianza en la mujer [21,69]. En la visita médica debe verificarse el uso correcto de los anticonceptivos e interrogarse sobre la presencia de efectos adversos. El uso irregular anulará la alta eficacia contraceptiva y predispondrá al embarazo indeseado. Deberá realizarse examen físico general, realizando énfasis en la toma de la tensión arterial, peso, examen de glándulas mamarias, examen pélvico e insistir en la realización anual de citología cervico-vaginal [4].

La Encuesta Nacional de Demografía y Salud [ENDS-200], de Colombia [22], informa que la razón principal de discontinuación de la píldora son los efectos adversos: 27%, seguido del deseo de embarazo: 18%, falla y embarazo no deseado: 13%, sexo infrecuente: 12%, inconvenientes para utilizarlo: 7%, separación o ausencia de relaciones coitales: 4%, problema de salud: 4% y deseo de un método más eficaz: 3.5%. Para disminuir las elevadas cifras de efectos adversos y la alta frecuencia de situaciones de falla, es importante una buena empatía Médico o personal de salud y la usuaria, y todo el espacio necesario para desarrollar una consejería en anticoncepción de elevada calidad.

Debido a que los anticonceptivos orales pueden suministrar una cantidad mayor o menor de hormonas a las normalmente circulantes, algunas usuarias van a presentar algunos efectos secundarios, los cuales generalmente se presentan en los dos o tres primeros ciclos [13]. En general algunos de estos síntomas se presentan hasta en el 25% de las usuarias cuando reciben su primer ciclo, pero disminuyen hasta el punto que sólo el 5% los presentan más allá del tercer ciclo. En muchas ocasiones las usuarias atribuyen a las tabletas síntomas que en realidad no son producidos por ellas. Los síntomas adversos se reducen notablemente al reducir la concentración del estrógeno. Dusterberg Et al [44] compararon los síntomas adversos al administrar píldoras de etinilestradiol 20 ug/día más 75 ug/día de gestodeno con píldoras 30 ug/día de etinilestradiol más 75 ug /día de gestodeno, encontrando respectivamente. Cefaleas: 15.7% y 25.9%. Tensión mamaria: 8.4% y 19.7%. Nerviosismo: 4.2% y 17%. Náuseas: 3.7% y 13.5%. Vértigos: 3.3% y 10.1%. Depresión: 1.2% y 7.9%. Varices: 0.7% y 4.4%. Estos hallazgos fundamentan que la reducción del aporte de etinilestradiol puede asociarse a una menor incidencia de los efectos adversos, que algunos llaman menores, pero que suelen afectar la calidad de vida o interferir en las actividades rutinarias de la mujer, lo que conlleva abandono en el uso del método. Hoy también están disponibles los anticonceptivos orales de muy baja dosis que incluyen etinilestradiol 20 ug/día más levonorgestrel 100 ug/día. Coney [35] en un estudio abierto no comparativo, determinó los efectos de dicha combinación en el control de la actividad ovárica, midiendo el diámetro folicular, los niveles de estradiol y progesterona sérica. Concluye que sus resultados están de acuerdo con otros estudios y muestran que la supresión de la actividad ovárica es satisfactoria con las nuevas concentraciones, corroborándose a su vez la eficacia clínica al obtenerse un índice de Pearl ajustado de 0.08. En otro estudio [49] multicéntrico compararon un anticonceptivo oral que incluía 20 ug/día de etinilestradiol más 100 ug/día de Levonorgestrel, con un trifásico de mayor concentración, y concluyen que los porcentajes de ciclos normales y los sangrado intermenstruales son similares en ambos grupos. Los efectos adversos también son similares y ninguno de ellos calificado como serio. Los cambios en las pruebas de laboratorio son comparables, excepto la elevación en la concentración de colesterol que es significativamente

más baja con los anticonceptivos orales de muy baja dosis. Aseveran los autores [49] que etinilestradiol 20 ug/día más 100 ug/día de levonorgestrel ejercen un control adecuado del ciclo, siendo la seguridad y tolerabilidad similar a la que se obtiene con preparados de mucha mayor concentración y aporte hormonal. Igual aseveran Boerringer et al [48] después de evaluar 1.590 mujeres que recibieron esta misma combinación por 6 ciclos y obtener índice de Pearl global de 0.32. Sartaley y Vree [70] sentencian a propósito de los anticonceptivos orales de muy baja dosis, que son equivalentes los preparados que incluyen desogestrel a los de gestodeno, que ambos ejercen un buen control del ciclo, son efectivos para la dismenorrea, tienen similar efecto benéfico sobre el síndrome premenstrual y ambos poseen un excelente perfil de tolerabilidad. Una mayor frecuencia de efectos adversos como mastalgia, cefalea y náuseas se presentaron en el grupo que recibió muy baja dosis con etinilestradiol 20 ug/día más 150 ug/día de desogestrel, que en el grupo donde se utilizó ultra baja dosis a 15 ug/día de etinilestradiol más 60 ug/día de gestodeno, diferencia que es estadísticamente significativa, evidenciándose una vez más como la reducción en la concentración de las hormonas redundante en una menor presencia de efectos adversos [34]. La mayor ventaja de los anticonceptivos orales de ultra baja dosis es la gran disminución en la presencia de los efectos adversos, una de las más importantes razones de discontinuación de la píldora. En ninguno de los dos grupos anotados se observaron modificaciones importantes en las cifras de tensión arterial desde la línea de base y tampoco cambios clínicamente importantes en el peso corporal [34].

El más común de los efectos adversos causado por los anticonceptivos orales combinados, monofásico o trifásicos, es la cefalea (0.6 - 13%). La tensión mamaria se presenta en el 0.5 - 12%, nerviosismo 0 - 8.4%, náuseas 0 - 6%, depresión 0 - 4% y vértigos 0 - 3%. La ganancia de peso y el incremento de la tensión arterial son generalmente ocasionales y ocurre acné en el 0.3 - 5.8% de las usuarias. La incidencia de estos efectos adversos después de tres o cuatro ciclos de ingesta de la píldora es similar a la de antes de utilizarlos. En un estudio multicéntrico [71], estudiando y comparando anticonceptivos orales combinados que incluyen gestodeno

monofásico, gestodeno trifásico y desogestrel monofásico, se encontró que los tres esquemas son bien tolerados. El más común de los efectos secundarios es la cefalea (14.2%), seguido del dolor de los senos (6.2%), las náuseas (4.1%), las metrorragias (3.9%) y dolor abdominal (3.5%), cifras similares a las encontradas en la globalidad de los estudios. La incidencia de eventos adversos en todos los grupos fue similar, con excepción de la metrorragia que ocurrió en más pacientes del grupo de desogestrel. Resultados muy similares presenta Ferguson et al [26] al sentenciar a partir de los resultados de un estudio multicéntrico, utilizando un trifásico de etinilestradiol 35/30/50 ug/día más desogestrel 50/100/150 ug/día, los más comunes efectos adversos son: cefalea, tensión mamaria y náuseas.

El sangrado vaginal irregular o intermenstrual y el spotting o goteo, hacen parte de los efectos secundarios más comunes y suelen ser motivos de abandono del uso de los anticonceptivos orales, si la usuaria no ha sido debidamente ilustrada [71]. El sangrado intermenstrual, también denominado hemorragia por escape o sangrado abrupto, es el sangrado que amerita protección, es producido por deficiencia relativa de estrógenos y por la decidualización inducida por la progestina [72], el endometrio es plano, delgado, lo que lo torna frágil y propenso a la desintegración y a causar sangrado irregular. Cuando el sangrado es tan escaso que no obliga a la protección, es el denominado Spotting o manchado o goteo. El sangrado intermenstrual y el spotting durante los primeros ciclos de uso de anticonceptivos de microdosis, muy baja dosis y ultra baja dosis, son eventos comunes que no deben ser motivo de alarma, los cuales son debidos a que al administrar esteroides anticonceptivos a bajas dosis para aminorar los efectos secundarios y aumentar al máximo la seguridad, no se alcanza un completo control del ciclo [33,72]. Los anticonceptivos orales combinados que incluyen 15 o 20 ug/día de etinilestradiol poseen un control del ciclo más irregular que los anticonceptivos orales de 30 ug/día. El sangrado intermenstrual suele ser más frecuente en mujeres con historia de sangrados irregulares. El uso irregular de las tabletas anticonceptivas suele ser causa de un pobre control del ciclo, aumentándose la incidencia de sangrado intermenstrual y spotting [72]. Las usuarias fumadoras experimentan entre 20 y 90% más goteo y sangrado intermenstrual

que las no fumadoras. El peso o la edad no tienen influencia en las irregularidades del sangrado. Si el sangrado es abundante o persistente debe evaluarse detenidamente a la usuaria y buscarse la existencia de alguna patología ginecológica que explique dicho sangrado. Antes se sugería tomar dos tabletas diarias del preparado contraceptivo o incluso recurrir a un preparado de macrodosis. No debemos permitir que las usuarias tomen dos tabletas diarias por más de un ciclo y tampoco que continúen utilizando macrodosis. Se tranquilizará a la usuaria, dejando que el síntoma mejore espontáneamente o manejarse cambiando a otro preparado de microdosis, y si aún persiste, situación muy poco frecuente, se suspenderán y se cambiará a otro método no hormonal de planificación familiar. Los anticonceptivos orales que contienen el gestodeno parece que controlan el ciclo más eficazmente que las otras progestinas de última generación. Ello ha sido ratificado en un estudio abierto multicéntrico realizado por Bruni et al [71], quienes sostienen que el gestodeno controla en mejor forma el ciclo que el desogestrel. Son más frecuentes los episodios de sangrado intermenstrual con los anticonceptivos orales de ultra baja dosis. El gestodeno es un 19 nor derivado, miembro de la familia de los Gonanos, posee una potente actividad antigonaotrópica, una potente actividad antiestrogénica y una escasa actividad androgénica, lo que explica potencia y selectividad. El gestodeno tiene mayor eficacia antigonaotrópica que la noretindrona, norgestimato, desogestrel y levonorgestrel [33,40]. Se encuentra disponible haciendo parte de las píldoras de microdosis a 70 ug/día, muy baja dosis a 70 ug/día y en las de ultra baja dosis a 60 ug/día [64]. En estudios farmacológicos se ha determinado que la dosis mínima de gestodeno capaz de inhibir completamente la ovulación es 40 ug/día [65]. El gestodeno al tener una mayor actividad progestacional, inhibe la ovulación a dosis más baja que el desogestrel y el norgestimato [33,34]. La administración de etinilestradiol 15 ug/día más gestodeno 60 ug/día induce una efectiva supresión endometrial correlacionada con la eficacia anticonceptiva. Oosterbaan [65] realizó biopsias endometriales en mujeres saludables que recibieron este nuevo esquema, observando que es notable la supresión en el desarrollo endometrial. Asevera además que los resultados observados son consistentes con las acciones de las progestinas sobre el endometrio.

Se han realizado 3 ensayos clínicos, multicéntricos con 15 ug/día de etinilestradiol más gestodeno 60 ug [31,34,73]. En el primero [31] participaron 1.516 mujeres siendo evaluadas 775 por 13 ciclos y 741 por 19 ciclos, estableciéndose un índice de Pearl global de 0.2 para el régimen de 24 días, datos que son muy similares para otros anticonceptivos orales combinados que aportan una concentración hormonal mucho mayor. El 72% de los ciclos fueron normales. La incidencia de ciclos normales aumentó del 57% en el primer ciclo al 78% en el ciclo décimo octavo. Los sangrados irregulares tipo intermenstrual o Abruptio y manchado o spotting, tuvieron una incidencia global del 21% y 11%, respectivamente. Ambas alteraciones en el sangrado disminuyeron marcada y constantemente al ciclo décimo noveno. La incidencia de ciclos seguidos de amenorrea fue del 7%.

En otro de los estudios [34] se evaluaron 475 mujeres que recibieron 15 ug/día de etinilestradiol más 60 ug/día de gestodeno en esquema de 24 días, que fueron comparadas con 484 mujeres que recibieron etinilestradiol 20 ug/día más 150 ug/día de desogestrel en esquema de 21 días. Se observaron seis ciclos en cada usuaria, ocurriendo un embarazo en cada grupo, para un índice de Pearl global de 0.2 para ambos anticonceptivos orales combinados. El análisis del control del ciclo se realizó en 2.874 ciclos de uso de la píldora de ultra baja dosis y comparados con 2.901 del preparado de muy baja dosis con desogestrel. El primer grupo presentó sangrado normal en el 67% de los ciclos, frente al 78% del segundo grupo. La incidencia de ciclos normales aumentó del 57% en el primer ciclo al 70% en el sexto ciclo en el primer grupo, y del 68% en el primer ciclo al 83% en el sexto ciclo del segundo grupo. La incidencia de spotting fue del 14% en el grupo de ultra baja dosis y del 11% en el grupo de muy baja dosis. Los patrones de sangrado irregular son más frecuentes con las combinaciones de 15 ug/día de etinilestradiol que en los de 20 ug/día. Los eventos de sangrado irregular son tolerables y deben ser informados a la usuaria para evitar falsos temores. En el grupo uno se informó amenorreas en el 6% de los ciclos frente al 1% referido en el segundo grupo. La mayor frecuencia de cuadros de amenorrea es otra de las características propias de los anticonceptivos orales de ultra baja dosis, lo cual es directamente relacionado con la baja

concentración hormonal aportada. Además, las usuarias de 15 Ug/día de etinilestradiol más 60 ug/día de gestodeno, presentan sangrado por privación, menstruación para las usuarias, más cortos, en menor cantidad y con un período latente de aparición menor. Estas conclusiones están basadas en los resultados de uno de los estudios señalado [34], siendo las diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los de muy bajas dosis.

El sangrado intermenstrual y el spotting suelen ser mucho más frecuentes con los anticonceptivos orales combinados trifásicos que con los monofásicos, y son debidos a la desintegración tisular que va experimentando el endometrio a medida que se adapta, desde un grosor mayor en el ciclo sin contracepción hormonal hasta un estado más delgado, inducido por la baja concentración de los esteroides sintéticos presentes en esta modalidad de píldora [74]. En usuarias de un trifásico de norgestimato y etinilestradiol, en el primer ciclo se produce hemorragia por escape en el 6.8% y manchado en el 14.8%. Entre los ciclos 13 y 24 la hemorragia por escape disminuye al 2.4% y el manchado se reduce al 5.4%. En el estudio de Ferguson et al [26] utilizando un trifásico de desogestrel y etinilestradiol, encontraron sangrado genital irregular en el 10% antes del tratamiento, 27% en el primer ciclo, disminuyendo al 11% en el 6 ciclo. El sangrado irregular más frecuentemente presentado fue el spotting, y sólo el 1.8% de las mujeres se vieron precisadas a suspender la píldora por las irregularidades en el sangrado.

La hipomenorrea es un evento constante en las pacientes que reciben anticonceptivos orales de microdosis, muy baja dosis y ultra baja dosis. Un régimen trifásico de norgestimato y etinil-estradiol observando que se produjeron cambios mínimos e insignificantes en el volumen de sangrado y la duración promedio de la menstruación descendió de 5.58 días en el primer ciclo a 5.07 días durante los ciclos 13 - 24. El bajo contenido estrogénico presente en la tableta no tiene el suficiente poder para hacer crecer el endometrio, y al presentarse un predominio del efecto progestagénico se produce aplanamiento y atrofia endometrial. La caída del escaso tejido endometrial se manifestará clínicamente como hipomenorrea, condición que a su vez traerá como consecuencia benéfica la

disminución en la incidencia de anemia ferropénica. Este efecto sobre el endometrio es reversible y con la reanudación de la función ovárica, al suspenderse el uso de los anticonceptivos orales, se restablecerá su crecimiento y desarrollo. Por el menor estímulo para el crecimiento endometrial, los anticonceptivos orales de ultra baja dosis tienen mayor tendencia a producir hipomenorrea y amenorrea que aquellas píldoras de dosis mayores [31,34]. Esta tendencia a la hipomenorrea se observa incluso en pacientes con miomatosis uterina, en las cuales se suelen reducir los días de flujo menstrual [75].

La incidencia de ausencia de hemorragia por privación o amenorrea con el uso de la píldora de muy baja dosis y microdosis es del 0.8%, y con los de ultra baja dosis es del 7% [31,34]. Debe enfatizarse este hecho a las usuarias, ya que al presentarse y no existir la información se suele generar mucha ansiedad e incertidumbre por el temor a embarazo. La combinación etinilestradiol 30 ug/día más drospirenona 3 mgs/día genera cuadros de amenorrea en el 3% de todos los ciclos [76]. En un estudio con 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona con seguimiento a 13 ciclos, la incidencia de amenorrea fue del 0.9% y del 0.8% en mujeres que recibían 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel [77]. En otro estudio, con seguimiento por 26 ciclos, se observó incidencia del 1.6% con el anticonceptivo que incluía drospirenona y 0.8% con el que incluía desogestrel [78]. Si este tipo de evento se presenta, deberá suspenderse el anticonceptivo oral y orientar a la usuaria a un método de anticoncepción no hormonal o tal vez cambiarse a otros anticonceptivos orales combinados de otras concentraciones hormonales. El 80% de las pacientes recuperarán su función menstrual normal en tres meses y al año el 95-98% tendrá ovulaciones normales.

Estudios realizados por el Royal Collage Of General Practitioners y otro por Walnut Creek, aseveran haber encontrado un aumento significativo del riesgo de infecciones urinarias entre usuarias de todas las edades, en comparación con las no usuarias. Ambas investigaciones estiman que estos hallazgos se deben al aumento de la actividad sexual [4]. Los anticonceptivos orales de alta concentración estrogénica están asociados con un aumento en la

frecuencia de colonización vaginal por *Cándida*, pero estos hallazgos no han sido confirmados en usuarias de anticonceptivos orales combinados de microdosis [79]. En una valoración realizada por Spinillo y Col [79] encontraron que la píldora no influye en la ocurrencia de infección micótica esporádica, pero sí son un significativo factor de riesgo para candidiasis recurrente. La frecuencia de la candidiasis vaginal recurrente es pequeña y son múltiples los factores que pueden influenciar en su presencia. Los mecanismos responsables de la asociación entre anticonceptivos orales de microdosis e infección recurrente por *Cándida*, no son evidentemente conocidos, se ha sugerido que las hormonas de la reproducción pueden afectar la inmunidad local mediada por células. Spinillo y Col [79] aconsejan que la pequeña proporción de mujeres afectadas de candidiasis vaginal recurrente, usuarias de anticonceptivos orales, puedan beneficiarse suspendiéndoles el uso de la píldora.

Cloasma es un aumento en la pigmentación de la piel de la cara, similar a la mancha gravídica, que está relacionado con los niveles de estrógenos y era mucho más frecuente con los viejos preparados de macrodosis. Es una rareza su relación con los anticonceptivos orales combinados de baja dosis y ultra baja dosis. Además puede prevenirse su aparición evitando la exposición repetida a los rayos solares. Se debe tener en cuenta que es posible que tarde mucho tiempo en desaparecer o incluso puede no llegar a desaparecer por completo.

Las usuarias de anticonceptivos orales que presenten cuadros de cefalea persistente, deben suspender el método y ser evaluadas para descartar patología neurológica. La jaqueca es un dolor de cabeza fuerte y pulsátil, precedida generalmente por alteraciones visuales y acompañada de náuseas, que a menudo se alivia con el sueño, producida por espasmo de los vasos sanguíneos y constituye una contraindicación formal al uso de anticonceptivos orales combinados. Si los dolores de cabeza se interpretan como de origen sicosomático, causados por tensión psicológica o emocional y la valoración neurológica es normal, se puede continuar el método con fórmulas de muy baja concentración de estrógenos etinilestradiol a 20 ug/día o 15 ug/día [34].

La depresión mental es un evento común, siendo difícil estudiar su relación con el uso de los anticonceptivos orales. Se ha sugerido que la píldora induzca deficiencia de piridoxina (vitamina B6) e interferencia en la síntesis del triptófano, lo cual altere algunos procesos metabólicos, perturbando la función neurológica normal y produciendo síntomas depresivos. Las investigaciones son contradictorias sobre el uso de anticonceptivos orales combinados y depresión. Sin embargo, parece prudente suspender la píldora si aparece depresión mental.

Las usuarias de anticonceptivos orales combinados con hipersensibilidad mamaria persistentes pueden ser cambiadas a anticonceptivos orales combinados de menor dosis de estrógeno u otro tipo de progestina [13]. Algunos estudios Británicos han informado que aquellos anticonceptivos orales con progestinas muy potentes, por ejemplo el levonorgestrel producen menos síntomas mamarios.

El aumento permanente de peso suele ser una respuesta anabólica a los esteroides sexuales, efecto androgénico ocasionado por la progestina, evento que era mucho más marcado con las viejas píldoras de macrodosis. El incremento de peso presentado durante el primer ciclo de uso de la píldora se atribuye con frecuencia a retención de agua causada por el estrógeno. Los nuevos anticonceptivos orales de microdosis y especialmente los que incluyen a las progestinas de última generación, los de muy baja dosis y los de ultra baja dosis, tienen un efecto mínimo sobre el metabolismo de los carbohidratos, reducida e incluso nula androgenicidad y prácticamente ningún efecto sobre el metabolismo corporal [33]. La combinación 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de clormadinona no modifica el peso corporal luego de 20 ciclos de seguimiento. En 1999, Rechberger et al [80] publican un estudio donde comparan los anticonceptivos orales combinados conteniendo 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel, con 20 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel y concluyen que no existen diferencias significativas en el índice de masa corporal. En cuanto a los niveles séricos de leptina, comparando mediciones al

inicio de la píldora, a los tres y seis meses de uso, tampoco existen diferencias significativas entre las dos preparaciones y consideran que estas combinaciones no tienen inferencia significativa sobre el metabolismo energético corporal.

No hay nada más subjetivo en la vida de las parejas que el deseo sexual. Estudios comparativos de la frecuencia de relaciones sexuales y orgasmo, antes y después del uso de anticonceptivos orales no han revelado diferencias. Es posible que algunas pacientes experimenten un aumento del deseo sexual, que puede ser producido por la desaparición del temor al embarazo indeseado. La disminución de la testosterona, producida por los gonanos de última generación, causaría disminución de la libido, en usuarias de píldoras que contengan estas progestinas [54].

Recientemente se ha señalado que la nueva progestina drospirenona puede causar hiperkalemia por las propiedades antiminerlocorticoide, por tanto no debe administrarse en mujeres que padezcan condiciones que favorecen la elevación del potasio, como disfunción renal, hepática y adrenal, o que reciben medicamentos que puedan llegar a incrementar los niveles séricos de potasio como inhibidores de la ECA, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, etc. [1].

La biodisponibilidad excesiva de estrógeno puede relacionarse con náuseas, vómitos, cloasma, mastalgia, leucorrea, disminución de la libido, ganancia cíclica de peso, cefalea, flujo menstrual abundante e hipertensión. Si existe deficiencia de estrógeno se observará amenorrea, spotting, sangrado temprano dentro del ciclo sobre todo en los primeros nueve días, nerviosismo y sequedad vaginal. Por otro lado si existe exceso en la biodisponibilidad de la progestina se presenta acné, piel grasosa, fatiga, depresión, hirsutismo, incremento en la ganancia de peso e hipertensión arterial. Si existe deficiencia de progestina se presenta spotting con sangrado tardío dentro del ciclo sobre todo entre los 10 y 21 días, amenorrea y sangrado menstrual abundante [1]. Ante la presencia de estos eventos, que suelen ser menores, la alternativa efectiva de manejo es realizar intercambio entre los diferentes compuestos disponibles. La severidad y el tipo de

los efectos secundarios es muy diferente entre los individuos y se presentan variaciones de acuerdo a la dosis y tipo de progestina presente en cada producto comercial.

BENEFICIOS NO CONTRACEPTIVOS. El principal beneficio de los anticonceptivos orales combinados es lo eficaz, conveniente y reversible, en la prevención de la gestación no deseada [14,81]. Dicha eficacia anticonceptiva suele ser determinada por el índice de Pearl, el cual se calcula multiplicando la cantidad de embarazos no deseados presentados por 12 por 100 y dividido todo por la cantidad de ciclos observados. El índice de Pearl global aceptado de los anticonceptivos orales combinados es de 0.2 0.4 y el índice de Pearl ajustado es de 0.09.

Desde mediados de los años sesenta una serie de efectos adversos, algunos graves, reales o potenciales de tipo cardiovascular, fueron informados con el uso de anticonceptivos orales combinados. Pronto fue evidenciada su relación con la dosis estrogénica y con el tipo de progestina utilizada. A la par que estos efectos secundarios eran evidenciados, algunos efectos benéficos fueron reportados [59,82]. Hoy día están muy bien establecidos y aceptados, y son una forma importante para disminuir la morbilidad y mortalidad atribuible al embarazo [83], así como para ofrecer ventajas para la salud de la mujer [81,82,84]. Sin embargo, sólo una cantidad relativamente pequeña de dicha información ha sido divulgada. Gran parte de los beneficios no anticonceptivos de los anticonceptivos orales combinados son desconocidos por la mayoría de los Médicos. Debe tenerse presente que si bien muchos de los estudios donde se demuestran los efectos benéficos no contraceptivos fueron realizados con macrodosis, todavía pueden no existir evidencias si estos efectos se han disminuido o desaparecido con el empleo de microdosis, baja dosis o ultra baja dosis, o con las nuevas progestinas disponibles. La mayoría de los efectos benéficos no contraceptivos son consecuencia de la supresión de la ovulación. Seguidamente se realiza un listado de los beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos orales, algunos con más evidencias que otros y unos pocos en discusión [43,82,83,84,85].

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS BENEFICIOS NO CONTRACEPTIVOS

1	Disminución de la morbilidad y mortalidad materna
2	Mejoría de la dismenorrea primaria
3	Mejoría del dolor pélvico crónico por endometriosis
4	Corrección de los ciclos menstruales irregulares
5	Efecto favorable sobre el síndrome de ovarios poliquísticos
6	Prevención de quistes ováricos funcionales
7	Protección contra cáncer epitelial ovárico
8	Mejoría del Mittelschmerz
9	Protección contra el cáncer endometrial.
10	Protección contra tumores benignos mamarios
11	Protección contra enfermedad pélvica inflamatoria
12	Disminución en incidencia de embarazo ectópico
13	Prevención de anemia ferropénica
14	Menor incidencia de artritis reumatoide
15	Menor incidencia de osteoporosis en la postmenopausia
16	Mejoría del síndrome premenstrual
17	Prevención de la miomatosis uterina
18	Mejoría del acné e hirsutismo
19	Reducción del riesgo de cáncer colorectal

Burkman [85]

DISMINUCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA. Los anticonceptivos orales combinados previenen gran número de hospitalizaciones y muertes, debidas a complicaciones relacionadas con el embarazo. Para 1982 se calculó que se evitaban 50.000 hospitalizaciones cada año entre las usuarias previas y actuales de anticonceptivos orales combinados en Estados Unidos exclusivamente. En publicaciones de la década de los noventas del Alan Guttmacher Institute se revela que cerca de 1.614 x 100.000 usuarias de píldoras previenen hospitalización cada año debido a los efectos benéficos de los anticonceptivos orales. El evitar el embarazo conlleva una reducción en la mortalidad materna, relacionada con este evento de especial importancia en países en desarrollo. No obstante en ellos, la ejecución de los programas de planificación

familiar debe enfrentar grandes dificultades. Se debe luchar contra numerosos mitos que dan pie a la creencia mal fundamentada que los anticonceptivos orales combinados aumentan los riesgos de enfermedad en la mujer. A ello ha contribuido una prensa no bien informada que divulga, magnificando los riesgos potenciales, dejando en la población una impresión distorsionada que conlleva a la renuencia a usar el método. Se considera la mortalidad materna para los países Africanos de uno en 150, lo cual es un grave problema de Salud Pública. En Europa occidental y en los Estados Unidos, se considera que la mortalidad materna es de 1/10.000. Pese a estas cifras, los anticonceptivos orales son más seguros que los riesgos inherentes al embarazo. Incluso si en el futuro se llegase a demostrar que los anticonceptivos orales de bajas dosis de etinilestradiol, combinados con las progestinas de tercera generación, incrementasen el riesgo de enfermedad tromboembólica a 30:100.000 mujeres, no se puede olvidar que ésta prevalencia asciende al doble 60:100.000 en las mujeres embarazadas [86]. Para 1980 Ory y Colaboradores calcularon en Estados Unidos una mortalidad anual relacionada con los anticonceptivos orales combinados de 3.7×100.000 usuarias (con variación de 1.8 en no fumadoras a 6.5 en fumadoras). Si para el mismo período la mortalidad materna fue del 20.6×100.000 recién nacidos vivos, es decir cinco veces mayor, se deduce el beneficio en cuanto a riesgo de muerte, que generan los anticonceptivos orales combinados.

MEJORÍA DE LA DISMENORREA PRIMARIA. La dismenorrea se clasifica en dismenorrea primaria y dismenorrea secundaria. En la dismenorrea primaria el cuadro de dolor pélvico se presenta durante la fase menstrual y están ausentes anomalías tanto a la exploración clínica como paraclínica. O sea, no existe una alteración orgánica como causa aparente. En la dismenorrea secundaria, el cuadro de dolor pélvico durante la fase menstrual está asociado a una causa identificada en los órganos pélvicos, ya sea por interrogatorio, examen físico o método de diagnóstico. Debe realizarse una pronta identificación y un diagnóstico correcto, si el padecimiento es una dismenorrea primaria o secundaria, y de ser ésta última, establecer las causas directamente involucradas. Así se realizará el tratamiento a partir de sólidos conocimientos científicos, desechando mitos que

están sembrados en todas las culturas, revalidando conceptos antiguos y prácticas del orden terapéutico que hoy día carecen de fundamentos [87]. Si bien la dismenorrea primaria es la alteración más frecuente que acompaña a la menstruación, es poco frecuente en los primeros seis ciclos post menarquia, dado ello en virtud de la elevada frecuencia de ciclos anovulatorios que se presentan en éste período. No se presenta dismenorrea primaria en ciclos anovulatorios, ya que en tales circunstancias es mínima la síntesis de prostaglandinas. La dismenorrea se incrementa con la edad y con la maduración sexual. La frecuencia de dismenorrea primaria entre adolescentes puede llegar a ser del 50%. Se considera que entre el 30 y 50% de las mujeres en edad reproductiva pueden presentar cuadros de dismenorrea y 40 a 60% de las mujeres la han presentado alguna vez en su vida. La máxima incidencia referida para la dismenorrea es entre los 20 y 25 años de edad, y en muy raros casos se inicia después de los treinta años. Puede aseverarse que la dismenorrea primaria, es en principio un problema de mujeres jóvenes. Entre el 10 y 15% de todas las mujeres que la padecen, pueden presentar cuadros severos de dolor y en el 5% puede ser tan severo que genere incapacidad para las actividades diarias, siendo importante causa de ausentismo académico y/o laboral. Se puede encontrar un incremento en la frecuencia de dismenorrea entre mujeres que han tenido menarquia a edades tempranas. Los episodios de sangrado menstrual de mayor duración también van a incrementar la probabilidad de la presencia de dolor pélvico, dolor de inicio premenstrual, de notable severidad en los síntomas, particularmente si la mujer tuvo una edad de menarquia temprana. La dismenorrea primaria afecta más frecuentemente a mujeres solteras (61%) que a las casadas (51%). La sintomatología dolorosa menstrual no suele modificarse después que se han iniciado actividades coitales, y tampoco parece que se mejore después que las pacientes han presentado aborto espontáneo o provocado. Se ha observado que las hijas de mujeres con dismenorrea son más propensas a desarrollarlas. A la vez se observa una alta frecuencia de dismenorrea, y sobre todo episodios de dolor prolongado, en mujeres fumadoras y entre aquellas que consumen grandes cantidades de alcohol. Por su parte la actividad física se ha asociado a una disminución en la prevalencia de dolor entre mujeres atletas,

pero no en la población general. Existe una importante asociación entre sobrepeso y la ocurrencia de cólicos menstruales. Así mismo se ha establecido que en adolescentes el bajo consumo de pescado, huevos y frutas, así como la alta ingesta de vino, son factores de riesgo para dismenorrea primaria [87]. En la segunda fase del ciclo menstrual, después de la ovulación, se configura anatómicamente y funcionalmente el cuerpo lúteo, el cual es el encargado de producir fundamentalmente progesterona, sustancia que se encargará de actuar entre otros sitios en el endometrio, donde producirá conversión de proliferativo a secretor, a las dos capas funcionales endometriales. A la vez la progesterona estimulará la síntesis de fosfolipasa A-2 en los lisosomas de las células endometriales, e incluso la síntesis de prostaglandinas de vida media muy corta y de acción fugaz. Este tejido endometrial se modificará a decidua si el tenor prostestacional es cada vez más elevado, en respuesta a la presencia en la circulación de gonadotropina coriónica, expresión de la existencia de un producto gestacional en fase de crecimiento y anidación. Si no se produce gestación, se activan todos los mecanismos relacionados con la apoptosis de las células luteales, lo que llevará a la regresión del cuerpo amarillo con la subsiguiente disminución en la producción de progesterona, iniciándose fenómenos líticos a nivel endometrial, ruptura de la arquitectura endometrial, produciéndose descamación del endometrio, liberación de fosfolipasa A-2, ruptura vascular y presencia de sangrado menstrual como manifestación cíclica de la fase menstrual y el inicio de un nuevo ciclo menstrual. Con la descamación endometrial y la ruptura celular se produce liberación de los diversos fosfolípidos presentes en la membrana celular. Estos fosfolípidos presentes en el tejido endometrial en descamación, por acción de la enzima fosfolipasa A-2 serán transformados en ácido araquidónico. Esta última sustancia puede seguir la línea metabólica de la ciclooxigenasa con la formación de productos inestables denominados endoperóxidos cíclicos, los cuales por acción enzimática específica producirán las diferentes sustancias de acción local, que son conocidas como prostaglandinas. El ácido araquidónico también puede seguir la línea metabólica de la lipooxigenasa con la posterior formación de lipoxenos y leucotrienos, que son compuestos vasoactivos y vasoconstrictores potentes, de

gran importancia por ser mediadores en procesos inflamatorios y alérgicos. A nivel endometrial parece ser la línea de los endoperóxidos cíclicos la de mayor relevancia, y la que guarda relación directa con la aparición clínica de la dismenorrea. La presencia de prostaglandinas jugaría un papel importante como factor desencadenante. En la vía de la ciclooxigenasa, la prostaglandina sintetasa convierte al endoperóxido cíclico a prostaglandina I-2 (PGI-2), la isomerasa sintetasa lo pasa a prostaglandina E-2, la isomerasa reductasa lo convierte en prostaglandina F-2 alfa y la tromboxano sintetasa convierte al endoperóxido cíclico a tromboxano. Las prostaglandinas con mayor presencia a nivel endometrial son la prostaglandina E-2, y la F-2 alfa. La primera produce notable vasodilatación y disminuye la agregabilidad plaquetaria, jugando un papel importante en el establecimiento de las características normales propias del sangrado menstrual. La otra prostaglandina presente en el tejido endometrial en fase de descamación, es potente estimulante de la contractilidad uterina, lo que produce vasoconstricción marcada que al final viene a ser la generadora de la isquemia tanto miometrial como endometrial. La mayor producción de prostaglandinas y su liberación por el tejido endometrial, constituyen condición causal para la dismenorrea primaria. La ciclooxigenasa hoy día está bien identificada, existiendo dos isoformas. La ciclooxigenasa-1 (COX-1), la cual es constitutiva y presente en el endotelio, estomago y riñones, conlleva a la formación y presencia en tubo digestivo de prostaglandina E-2 y prostaglandina I-2, que tienen un papel especialmente protector de la mucosa gástrica. La otra isoforma, la ciclooxigenasa-2 (COX-2), es inducida su formación y presencia por citoquinas proinflamatorias y endotoxinas, hallándose presente fundamentalmente en tejidos inflamatorios, y contribuye a la formación de prostaglandinas del grupo F [V-6]. A nivel endometrial es producida especialmente prostaglandina F-2 alfa, la cual es metabolizada a 15 ceto,13,14,dihidro-prostaglandina F-2 Alfa, la cual continua siendo un importante estimulante de la contractilidad uterina. La producción de prostaglandina F-2 alfa, sintetizada y liberada a nivel endometrial, actuará sobre los receptores presentes en los vasos rectos, provocando vasoconstricción marcada que conllevará a necrosis endometrial. A la vez inducirá severas modificaciones en la

contractilidad de la fibra uterina y algún grado de relajación cervical. Esta contractilidad uterina generará isquemia al interior del miometrio uterino y la contracción miometrial será de tal intensidad que producirá aumento en la presión intrauterina hasta 200 o 300 mm de Hg., la cual es mayor que la sucedida durante el parto, acompañándose de aumento en el tono basal y de disminución en el nivel de relajación entre contracciones. Es frecuente que se presenten de 20 a 40 contracciones por hora [87]. Si bien anteriormente numerosas formas de tratamiento fueron propuestas, muchas de ellas con el tiempo demostraron ser ineficaces. Hoy día el tratamiento está fundamentalmente dirigido a inhibir la síntesis de prostaglandinas a nivel endometrial [85]. La terapéutica recomendada son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los anticonceptivos orales combinados, ya que definitivamente para que el manejo sea exitoso, se debe suprimir las prostaglandinas endometriales. Desde hace años se ha evidenciado que las mujeres que padecen cuadro de dismenorrea primaria presentan niveles de prostaglandinas significativamente elevados en el flujo menstrual al ser comparados con mujeres normales. Cuando se administran AINES o anticonceptivos orales combinados, ocurre una disminución significativa de las prostaglandinas en el flujo menstrual, hasta niveles más bajos que los existentes en mujeres sin dismenorrea y concomitantemente se va a producir alivio en los síntomas relacionados con la dismenorrea primaria. Los anticonceptivos orales son muy eficaces para manejar la dismenorrea [43]. Los anticonceptivos orales combinados reducen el volumen menstrual y reducen la síntesis de prostaglandina F-2 alfa al frenar la proliferación endometrial. Ensayos clínicos han documentado una significativa reducción en la severidad de la dismenorrea con el uso de los anticonceptivos orales [43]. Los preparados de muy bajas dosis continúan siendo efectivos para disminuir la incidencia de dismenorrea [88]. En el antiguo y ya clásico estudio de los anticonceptivos orales realizado por el Royal Collage of General Practitioners se encontró que la dismenorrea era 63% menos frecuente entre usuarias de anticonceptivos orales que entre las no usuarias [82,84]. Por su acción sobre el eje Hipotálamo- Hipófisis Ovario, los anticonceptivos orales combinados disminuyen la proliferación endometrial, y por la repercusión generada sobre el

folículo ovárico disminuyen la síntesis de progesterona con lo cual se tiene un menor sustrato para formación de fosfolípidos, menor síntesis de ciclooxigenasa, menor concentración de prostaglandinas y descamación menstrual mucho más escasa. En general se considera que se produce mejoría en el 90% de las pacientes, siendo por tanto los anticonceptivos orales combinados de microdosis, la primera alternativa de anticoncepción en aquellas mujeres que presentan dismenorrea primaria y que desean a la vez realizar planificación familiar. Está demostrado que los anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis, de ultra baja dosis o los anticonceptivos orales trifásicos ejercen una igual eficacia desde el punto de vista de mejoría de la dismenorrea. Un ensayo que incluyó 77 mujeres que presentaban dismenorrea primaria, las cuales fueron aleatorizadas a recibir durante cuatro ciclos consecutivos de 28 días un placebo o un anticonceptivo oral combinado de baja dosis, permite aseverar que las mujeres que recibieron el anticonceptivo oral experimentaron una reducción significativa de los cólicos menstruales y un 13% de mejoría en el dolor menstrual. Si no hay mejoría significativa de la dismenorrea con el uso de los anticonceptivos orales combinados, después de tres meses de uso, pueden agregarse AINES, los cuales son el medicamento de primera elección. Si la mujer no mejora con los AINES y con los anticonceptivos orales combinados, es necesario en primera instancia, una revaloración para colocar en evidencia la posibilidad de alteraciones ginecológicas, o no ginecológicas, siendo el cuadro una dismenorrea secundaria.

MEJORÍA DEL DOLOR PÉLVICO CRÓNICO POR ENDOMETRIOSIS. El dolor pélvico crónico es frecuente motivo de consulta al Médico general y al Ginecólogo. Suele ser en muchas ocasiones un problema difícil y frustrante, en el cual puede no advertirse fácilmente la etiología. Dolor pélvico crónico puede ser la manifestación clínica de una patología orgánica o psicológica. Se considera que la prevalencia del dolor pélvico crónico es del 12%, es causa del 10% de la consulta externa ginecológica, del 33% de las Laparoscopias realizadas y del 12% de las histerectomías. Dolor pélvico crónico se define como la presencia de dolor pélvico cíclico o acíclico, constante o intermitente, de más de 6 meses de evolución. El dolor pélvico es causado por problemas inflamatorios, infecciosos,

tumorales o psicológicos. La paciente que consulta por dolor pélvico crónico, debe ser detalladamente interrogada sobre las características del dolor: duración, irradiación, lateralidad, tipo de dolor (cólico, lancinante, punzada, etc.), relación con respecto a los episodios menstruales, al coito (dispareunia) y con las posturas coitales, la correlación con las actividades rutinarias de la mujer y el impacto en la actividad física, precisando si el dolor es incapacitante. Se debe dejar clara la evolución y las modificaciones presentadas con el paso del tiempo. Interrogar sobre conflictos familiares, estados depresivos o cambios del comportamiento. Existe un aumento en la prevalencia de desordenes psiquiátricos o psicósomáticos en pacientes con dolor pélvico crónico. Existe interrelación entre dolor pélvico crónico y el antecedente de abuso sexual en la infancia. No atribuirle al dolor pélvico crónico una causa psicológica, hasta haber excluido a satisfacción todas las causas orgánicas. Se debe investigar sobre la vida sexual. Establecer si coexisten dolor pélvico crónico y sintomatología urinaria, gastrointestinal u osteomuscular de la columna vertebral. Luego proceder a un examen físico detallado, haciendo énfasis a nivel abdominal, genital y rectal, buscando anomalías palpables, presencia de tumoraciones, observando si se reproduce el dolor con el tacto, corroborando zonas dolorosas referidas en el interrogatorio [89]. Los anticonceptivos orales combinados son beneficiosos para el manejo del dolor pélvico crónico asociado al ciclo menstrual con ausencia de lesiones anatómicas, cuadro que es definido como dismenorrea primaria, y cuyas consideraciones ya se han señalado. El otro cuadro que produce dolor pélvico crónico que puede ser impactado favorablemente por los anticonceptivos orales combinados, es la endometriosis, que suele ser causal de dismenorrea secundaria. Jansen [43] señala estudios que avalan el concepto que las usuarias de anticonceptivos orales combinados tienen menor incidencia de endometriosis pélvica. Además se ha notado que las mujeres que tienen endometriosis se benefician con la disminución en la proliferación del endometrio ectópico, causado por el balance positivo hacia la progestina que tiene la píldora. Moore, Kennedy y Prentice [90] en una revisión Cochrane consideran que los anticonceptivos orales modernos son la primera línea de tratamiento para el dolor causado por endometriosis, pero dejan constancia de la

necesidad de más ensayos clínicos que evalúen completamente los alcances de éste uso terapéutico. Los anticonceptivos orales combinados no tienen acción sobre ninguna de las otras causas ginecológicas o no ginecológicas de dolor pélvico crónico.

CORRECCIÓN DE LOS CICLOS MENSTRUALES IRREGULARES. Los anticonceptivos orales combinados al inducir niveles hormonales equilibrados, estabilizan las modificaciones del tejido endometrial reduciendo la incidencia de menorragias y trastornos afines [43,85]. Los ciclos menstruales suelen ser regulares, presentándose el sangrado en los períodos de pausa en la toma de la píldora. El spotting y el sangrado intermenstrual por escape, son efectos pocos frecuentes que tienen relación con los bajos niveles hormonales presentes en las tabletas anticonceptivas orales, y generalmente sólo se presentan en los primeros ciclos de uso de la píldora [34]. El gestodeno parece establecer un mejor control del ciclo que el norgestimato y el desogestrel [84]. Los anticonceptivos orales combinados por sus beneficios sobre el control del ciclo son importantes para las mujeres que presentan discrasias sanguíneas [82]. Entre menor es la concentración hormonal aportada, menor la eficacia de la píldora en el control del ciclo. Cierta porcentaje de mujeres que reciben anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis presentan sangrado intermenstrual o spotting. Especialmente en los primeros seis ciclos de uso de la píldora. Debemos informar este hecho a la usuaria, el cual está relacionado con la baja dosis administrada, para evitar preocupaciones innecesarias en las pacientes, lo cual lleva a abandono en el uso del método [42,45]. El sangrado transhormonal suelen ser mucho más frecuente en los primeros ciclos de uso. Dusterberg [44] señala que se produce una disminución paulatina en la incidencia de estos episodios de sangrado. Short [45] ha comparado las tabletas de 20 Ug/día de etinilestradiol que incluyen al desogestrel con las que incluyen gestodeno, señalando que tanto el spotting como el sangrado intermenstrual se presentan con mayor frecuencia con el primero, pero en ambas combinaciones las frecuencias de estos episodios van disminuyendo paulatinamente. La toma irregular del preparado de muy baja dosis incrementa considerablemente las tasas de sangrado transhormonal, por lo tanto debemos insistir en

una correcta toma, amén de que la toma incorrecta también se relaciona con un incremento en las tasas de falla del método.

EFFECTO FAVORABLE EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO. El síndrome de ovario poliquístico es un desbalance endocrinológico que suele hacerse persistente. Hacen parte de dicho síndrome la irregularidad menstrual o la amenorrea, el hirsutismo, la obesidad, la infertilidad y la morfología ovárica anormal. Característicamente existe una producción aumentada de andrógenos dentro del ovario. El tratamiento efectivo es el que involucra la disminución de producción excesiva androgénica, y los anticonceptivos orales combinados han demostrado ser efectivos al respecto. Cuando la píldora anticonceptiva reduce la secreción de L.H., simultáneamente se reduce la producción de andrógenos por el estroma ovárico. Los anticonceptivos orales también reducen los niveles de testosterona libre al aumentar la globulina transportadora de hormonas sexuales [43]. Al conseguirse corrección en los niveles de las hormonas consideradas, se produce impacto favorable sobre las manifestaciones clínicas, dicho impacto permanece mientras se esté utilizando la píldora. Guido et al [91] realizaron un estudio con el objetivo de investigar el efecto de una píldora que incluía 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona por doce ciclos en 15 mujeres con hirsutismo y síndrome de ovario poliquístico, presentándose buena tolerancia y adecuado control del ciclo. El Hirsutismo mejoró significativamente desde el sexto ciclo de tratamiento. El peso corporal y la distribución de la grasa así como la presión arterial se mantuvieron estables durante el tratamiento. Los niveles plasmáticos de LH, testosterona y relación LH/FSH se redujeron progresivamente. La DHEAS y 17- hidroxiprogesterona se redujeron significativamente después de seis ciclos de tratamiento. No se modificaron los niveles plasmáticos de glicemia e insulina. Acorde a lo observado con otras píldoras anticonceptivas se produjo elevación en los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL-colesterol y LDL-colesterol, pero manteniéndose las cifras dentro el rango de la normalidad. El estudio [91] concluye que la píldora combinada de drospirenona, por la actividad antiandrogénica y antiminerlocorticoide de la progestina, conlleva marcados beneficios sobre los efectos bioquímicos y clínicos del

hiperandrogenismo, y viene a ser una válida opción terapéutica para el manejo del síndrome de ovarios poliquísticos y el hirsutismo de las mujeres que no desean concebir.

PREVENCIÓN DE LOS QUISTES OVÁRICOS FUNCIONALES. Los quistes ováricos funcionales ocurren muy frecuentemente en las mujeres que tienen ovulaciones. Al administrarse anticonceptivos orales combinados y estabilizarse los niveles hormonales se produce un efecto inhibitorio sobre la actividad ovárica, conllevando un descenso en la incidencia de la formación de quistes ováricos funcionales, incluyendo foliculares, granulosa-luteínicos y tecaluteínicos. Esta disminución del riesgo es sólo mientras se utiliza la píldora. En el estudio de Oxford/FDA, se pudo observar una disminución del 49% en la incidencia de quistes foliculares y disminución del 78% en la incidencia de cuerpo lúteo persistente, en comparación con pacientes no usuarias. En la década de los ochentas se calculó que los anticonceptivos orales combinados evitaban el 35% de las hospitalizaciones por quistes ováricos funcionales. Monterrosa [4] cita estudios de Caillouette y Koehler quienes sugirieron que los anticonceptivos orales multifásicos podrían aumentar el riesgo de quistes ováricos funcionales, más la Food and Drug Administration (FDA) para la misma época consideró que las pruebas eran insuficientes para tal relación y en contraposición presentó menos de 40 informes de quistes funcionales en mujeres que recibieron más de 56 millones de ciclos de preparados multifásicos entre 1982 y 1986. Debe tenerse presente que los anticonceptivos orales de muy baja dosis y de ultra baja dosis, suprimen la actividad folicular menos consistentemente que los preparados de otras concentraciones, por lo cual, la tasa de prevención y solución de quistes ováricos funcionales debe estar disminuida, comparada con los resultados obtenidos con anticonceptivos orales de macrodosis. Al respecto en un estudio de cohorte que involucró 7462 mujeres, se observó un 76% en la reducción de los quistes ováricos funcionales con el uso de las píldoras monofásicas de macrodosis, que ya no debemos utilizar en la práctica diaria. Con píldoras de muy bajas dosis se observó 48% en la reducción y del 9% con el uso de las trifásicas [92]. No obstante, se ha llegado a señalar que la prevención de los quistes ováricos

funcionales es un beneficio que no ofrecen los anticonceptivos orales combinados de muy bajas dosis [43].

PROTECCIÓN CONTRA EL CÁNCER EPITELIAL OVÁRICO. Debido a la falta de estrategias eficaces para el diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer de ovario, es de capital importancia la prevención. Esta patología es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Se estimó que para 1980 ocurrieron 137.600 casos nuevos en el mundo. La Sociedad Americana de Cáncer estimó que en Estados Unidos en 1999 se presentaron 25.200 casos de cáncer de ovario, estando localizada la enfermedad en sólo el 25% de los casos y el 50% de las mujeres murieron como consecuencia de la enfermedad. El cáncer de ovario es la enfermedad maligna ginecológica más fatal con supervivencias a 5 años de menos del 50% para raza blanca y del 46% para afro-americanas. Son factores de riesgo la nuliparidad y la historia familiar. Se ha sugerido la existencia de un factor hereditario en cáncer de ovario, evidenciado por la mutación de los genes BRCA-1 y BRCA-2, involucrados en el 10% de los cánceres invasivos ováricos. Recientes estudios, entre ellos el "Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group (HOCSG) [93], un gran estudio de casos - control transnacional que incluyó 207 mujeres con cáncer de ovario y 161 de sus hermanas sanas. De las mujeres con cáncer 179 tenían BRCA-1 y 28 tenían BRCA-2 positivos. Los principales resultados fueron publicados en 1998 y se señaló la relación entre herencia y cáncer de ovario. Portar la mutación BRCA-1 y BRCA-2 incrementan el riesgo en un 45% y 25% respectivamente [93]. El uso pasado de anticonceptivos orales confiere un 50% en la reducción del riesgo. OR: 0.5 (IC: 0.3-0.8). Después de seis o más años de uso, la protección llega a ser del 60%. OR: 0.4 (IC: 0.2- 0.7). Al restringir el análisis a controles positivos para ambas mutaciones BRCA, se observa igualmente reducción del 60%. OR: 0.4 (IC:- 0.2- 0.7), para la mutación BRCA-1 la reducción es del 50% y para la BRCA-2 del 60%. Estudios a gran escala realizados por el Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos y el Royal Collage of General Practitioners del Reino Unido (RCGP) indican que la supresión de la ovulación causada por los anticonceptivos orales protege contra el desarrollo del cáncer epitelial ovárico [10]. Este efecto benéfico es directamente proporcional al tiempo de uso y

persiste muchos años después de suspendida la planificación con este método [94]. The Cáncer and Steroid Hormona Study (CASH) o estudio sobre cáncer y hormonas, un estudio de casos y controles en mujeres con edades entre 20 y 50 años, conducido por el Centers for Disease Control (CDC) entre 1980 y 1982, que incluyó 494 mujeres con cáncer de ovario y 4.754 controles tomados de la comunidad, demostró que el uso de uno a cinco años de anovulatorios orales disminuye en un 50 a 70% el riesgo de cáncer ovárico [95]. Aunque la mayoría de las mujeres involucradas en el CASH utilizaron anticonceptivos orales combinados de Macrodozis, no se observa pérdida del efecto protector cuando se consideraron dosis de 30 o 35 ug/día de etinilestradiol [43]. Este efecto protector aumenta entre más sea el tiempo de uso y se extiende por lo menos hasta diez años después de interrumpido [81,83]. La Organización Mundial de la Salud también realizó un estudio multicéntrico confirmando el efecto protector de los anticonceptivos orales contra el cáncer epitelial ovárico. Dos estudios de Cohortes realizados en Gran Bretaña, confirmaron el efecto protector de la píldora al encontrar riesgos relativos de 0.3 y 0.6 en mujeres que habían usado el método en algún momento. El efecto protector es tanto para tumores malignos como para Bordenline y cada uno de los principales subtipos histológicos de cáncer epitelial [81]. No se ha observado efecto protector contra tumores mucinosos [81]. El riesgo relativo para mujeres que habían usado píldoras por 10 o más años, en comparación con quienes nunca la habían usado fue de 0.2 [95]. El menor riesgo de cáncer ovárico epitelial es tanto en mujeres jóvenes como en las demás edades, tanto en nulípara como en quienes han tenido uno o varios hijos [81]. Resultados del estudio de cáncer y hormonas esteroides sugieren que el efecto protector no depende de la dosis del estrógeno o de la progestina, aunque se necesitan nuevas evaluaciones utilizando microdosis y sobre todo los nuevos preparados trifásicos [812]. En 1992 se publica meta-análisis de Hankinson, Colditz, Hunter, et al [96] que incluye 17 estudios de casos y controles y 3 de cohorte, observándose en 18 estudios un efecto protector de los anticonceptivos orales combinados sobre el cáncer de ovario, un estudio señaló no encontrar efecto y otro una elevación no significativa en el riesgo. El resultado global del estudio establece un RR: 0.64 (IC: 0.57- 0.73). Tal como se había señalado, el

efecto protector se incrementa con la duración del uso, pasando del 12% en el primer año a aproximadamente el 50% a los cinco años de uso de la píldora, y la protección persiste al menos diez años después de finalizado el uso de los anticonceptivos orales. Iguales conclusiones se han señalado en estudios más recientes [97]. No existe protección contra el cáncer no epitelial del ovario. En el estudio sobre cáncer y hormonas [95] el riesgo relativo de cáncer de células germinales ováricas en mujeres que en algún momento habían usado anticonceptivos orales fue de 1.6 y de 1.0 en quienes habían usado anticonceptivos orales por cinco o más años. En mujeres con historia familiar de cáncer de ovario, se observa reducción en el riesgo, si la píldora es utilizada al menos por diez años. No se ha notificado relación entre el uso de anticonceptivos orales con el riesgo de Teratoma benigno del ovario, en el estudio realizado en Walnut Creek en Estados Unidos, ni en el realizado por la Asociación de Planificación de la Familia realizado en Oxford en el Reino Unido [98]. No se ha encontrado relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de Cistadenoma ovárico (120,132), sin embargo en la evaluación Británica [98] sugieren que el riesgo del Cistadenoma ovárico puede ser menor para las pacientes que recientemente han recibido anticonceptivos orales, que para las usuarias antiguas o las que nunca los han recibido. En una reciente publicación textualmente se señala [43] “los anticonceptivos orales combinados pueden ser continuados en las mujeres apropiadas durante los últimos años de la vida reproductiva y ser ofrecidos a mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario, como una indicación primaria, incluso cuando los beneficios de la contracepción no son necesarios”. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine en su publicación del año 2004 enfatiza que los anticonceptivos orales combinados ofrecen beneficios protectores frente al riesgo de cáncer ovárico hereditario y dejan por sentado que la protección aunque parece ser similar, no está plenamente definida con las combinaciones que incluyen nuevas progestinas, ni con las píldoras trifásicas, bifásicas y las dosis iguales o inferiores a 20 ug/día de etinilestradiol [10]. La siguiente tabla presenta un listado de los más importantes estudios donde se ha estimado el riesgo relativo estimado de cáncer de ovario en usuarias de anticonceptivos orales combinados, frente a mujeres que nunca habían utilizado la píldora.

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS
RELACIÓN CON CÁNCER DE OVARIO**

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROL	RR (IC)
Newhouse et al, (1977)	0.6 (0.3 - 1.1)
Casagrande et al, (1979)	0.7 (0.4 - 1.1)
Hildreth et al, (1981)	0.5 (0.2 - 1.7)
Weiss et al, (1981)	0.6 (0.4 - 1.0)
Cramer et al, (1982)	0.4 (0.2 - 1.0)
Rosemberg et al, (1982)	0.6 (0.4 - 0.9)
Tzonou et al, (1984)	0.4 (0.1 - 1.0)
La Vecchia et al, (1986)	0.6 (0.4 - 1.0)
CASH (1987)	0.6 (0.4 - 0.9)
Harlow et al, (1988)	0.4 (0.2 - 0.9)
Wu et al, (1988)	0.7 (0.5 - 1.1)
Booth et al (1989)	0.5 (0.3 - 0.9)
Hartge et al, (1989)	1.0 (0.7 - 1.7)
Shu et al, (1989)	1.8 (0.8 - 4.1)
OMS (1989)	0.8 (0.6 - 1.0)
Gwinn et al, (1990)	0.5 (0.5 - 0.7)
Harlow et al, (1991)	0.7 (0.4 - 1.2)
Parazzini et al, (1991)	0.7 (0.5 - 1.0)
Risch et al, (1994)	0.5 (0.4 - 0.7)
Rosemberg et al, (1994)	0.8 (0.6 - 1.0)
ESTUDIOS DE COHORTE	
Ramcharan et al, (1981)	0.4 (0.1 - 1.0)
Willett et al, (1981)	0.8 (0.4 - 1.5)
Beral et al, (1988)	0.6 (0.3 - 1.4)
Vessey & Painter (1995)	0.4 (0.2 - 0.8)

MEJORA DEL MITTELSCHMERZ. La píldora suele eliminar el cólico que se produce durante la ovulación [82]. Este efecto se consiguió fundamentalmente con los anticonceptivos orales combinados de macrodosis. Las recientes combinaciones de muy bajas dosis y ultra bajas dosis, que no suprimen completamente el ovario, permitiendo alguna actividad folicular no suelen relacionarse con mejoría en cólicos menstruales.

PROTECCIÓN CONTRA EL CÁNCER ENDOMETRIAL. Existen varios tipos histológicos de Carcinoma endometrial, de los cuales el

más común es el adenocarcinoma. En 1980 se calculó que se presentaron 149.000 casos nuevos de carcinoma de endometrio en el mundo. La tasa de incidencia de la neoplasia aumenta después de los cuarenta años de edad, siendo considerados factores de riesgo: obesidad, hiperglicemia, hipertensión arterial, anovulación crónica, síndrome de ovarios poliquísticos, la nuliparidad, menarquia precoz y menopausia tardía [81]. Se ha observado relación entre cáncer endometrial y el estímulo estrogénico endógeno, cuando hay una exposición cíclica inadecuada de progesterona, así mismo que los estrógenos exógenos aumentan el riesgo de cáncer endometrial en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos sin la administración cíclica de progestina, niñas con disgenesia ovárica tratadas durante la pubertad con sólo estrógenos y mujeres que recibieron anticonceptivos orales secuenciales, donde la preparación farmacológica incluía muchas tabletas con sólo estrógenos [81]. Un grupo de expertos reunidos en 1992 por la Organización Mundial de la Salud, revisó 11 estudios de casos - controles y 3 estudios de cohortes, observando un efecto protector de los anticonceptivos orales combinados contra el cáncer de endometrio. El estudio sobre el cáncer y las hormonas (CASH) [95], demostró que con sólo un año de uso de anticonceptivos orales combinados se reducía a la mitad el riesgo de cáncer de endometrio y el efecto protector permanecía por lo menos hasta 15 años, aseveran que tanto las píldoras de dosis alta como de dosis reducida tienen efecto protector. Algunas evidencias muestran que el efecto protector surge bastante pronto después del inicio del método [99]. Otro análisis conjunto de datos de varios estudios de casos - controles y de cohortes [100] mostró una tendencia importante a la disminución del riesgo de cáncer endometrial con la mayor duración del uso de anticonceptivos orales combinados. La reducción del riesgo se estimó así: al año 23%, a los dos años 38%, a los cuatro años 51%, a los ocho años 64% y a los doce años 70%. Los anticonceptivos orales combinados reducen el riesgo de cáncer de endometrio [82,94], ello es confirmado en el meta-análisis de Schlesselman [101] publicado en 1997, que incluyó diez estudios de casos y controles y un estudio de cohorte, donde también se encontró reducción del 50% en el riesgo. La protección se reduce ligeramente al 67% luego de cinco años de suspensión en el uso, y al

40% a los veinte años de suspendida. Esta protección de los anticonceptivos orales combinados es contra tres grandes tipos histológicos de cáncer de endometrio: adenocarcinoma, adenoacantoma y adenoescamoso. Jensen y Sperof [43] comentan que el estudio de casos y controles multicéntrico de los Estados Unidos, donde se observa una reducción del riesgo del 60%, permite evidenciar que el efecto protector sobre endometrio observado inicialmente en píldoras de macrodosis, continúa presente con las píldoras de 30 y 35 ug de etinilestradiol. El uso de anticonceptivos orales combinados es asociado a un bajo riesgo de cáncer endometrial [10]. La siguiente tabla presenta un listado de los más importantes estudios donde se ha estimado el riesgo relativo estimado de cáncer de endometrio en usuaria de anticonceptivos orales combinados, frente a mujeres que nunca habían utilizado la píldora.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS RELACIÓN CON CÁNCER DE ENDOMETRIO

ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROL	RR (IC)
La Vecchia et al, (1986)	0.6 (0.2 - 1.3)
Kaufman et al, (1980)	0.4 (0.2 - 0.8)
Weiss y Sayvetz (1980)	0.5 (0.2 - 1.0)
Hulka et al, (1981)	0.4 (0.2 - 1.2)
Kelsey et al, (1982)	0.6 (0.2 - 1.5)
Henderson et al, (1982)	0.5 (0.2 - 0.9)
CASH (1987)	0.5 (0.3 - 0.8)
OMS (1988)	0.5 (0.2 - 1.1)
Koumantaki et al, (1989)	0.5 (0.1 - 1.8)
Levi et al, (1991)	0.5 (0.3 - 0.8)
Shu et al, (1991)	0.4 (0.1 - 1.2)
Jick et al (1993)	0.5 (0.3 - 0.9)
Stanford et al, (1993)	0.4 (0.3 - 0.7)
Voigt et al, (1994)	0.4 (0.2 - 0.6)
ESTUDIOS DE COHORTE	
Ramcharan et al, (1981)	0.6 (0.3 - 0.9)
Trapido, (1983)	1.4 (0.9 - 2.4)
Beral et al, (1988)	0.2 (0.0 - 0.7)
Vessey & Painter (1995)	0.1 (0.0 - 0.7)

PROTECCIÓN CONTRA TUMORES BENIGNOS MAMARIOS. Las mamas pueden verse afectadas por patologías que consisten en proliferación benigna, afecciones que es preciso estudiar tanto por clínica como por anatomía patológica, para diferenciarlas del cáncer de mama. Existe una diversidad de clasificaciones de la enfermedad mamaria benigna. El cuadro más común es denominado Mastopatía fibroquística, aunque se usan muchos otros términos, se caracteriza por proliferación y regresión de los tejidos mamarios con interrelación anormal del epitelio con el tejido conjuntivo [81]. La segunda patología más frecuente perteneciente a la enfermedad mamaria benigna es el fibroadenoma, el cual consiste en una proliferación del tejido conjuntivo y del epitelio. La enfermedad mamaria benigna es frecuente causa de consulta y gran productora de ansiedad, ya que las mujeres afectadas suelen creer tener cáncer [82,84,102]. La tasa máxima de aparición del fibroadenoma es entre 20 y 39 años y la de la mastopatía fibroquística es entre 40 y 50 años. Se ha aseverado que los anticonceptivos orales de microdosis están relacionados con una menor incidencia de fibrosis quística de la mama RR: 0.6 (IC: 0.4 - 0.9) y fibroadenoma mamario RR: 0.35 (IC: 0.2 - 0.7), condiciones benignas que como se ha dicho, no deben confundirse con el carcinoma mamario. Al respecto el grupo reunido por la Organización Mundial de la Salud analizaron 15 estudios de casos - controles y 3 de cohortes, realizados la mayoría en la década de los setenta, donde se observa que los anticonceptivos orales tienen un efecto protector y reducen el riesgo de enfermedad mamaria benigna en un 25%. Dicha protección es cada vez mayor entre mayor sea la duración del uso de la píldora, y guarda relación con el contenido de progestina, existiendo mayor protección entre más elevada sea la potencia hormonal [81]. En virtud que los componentes y las dosis de los anticonceptivos orales combinados han cambiado con el tiempo y siguen modificándose, sería poco probable que se puedan aplicar resultados de estudios previos a las fórmulas de épocas modernas, por lo tanto, es preciso investigar la potencia de las diferentes clases de estrógenos y progestágenos, así como sus efectos sobre la glándula mamaria.

PROTECCIÓN CONTRA ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA. La Enfermedad pélvica inflamatoria (E.P.I.) suele producir como

secuelas: infertilidad, aumento en la tasa de embarazo ectópico y dolor pélvico crónico. Un estudio del RCGP demostró que el riesgo relativo de E.PI entre usuarias de anticonceptivos orales es la mitad que entre las no usuarias. Desde 1980 Senanayake y Kramen [103] analizando siete estudios habían aseverado igual conclusión. Este efecto protector es probable que sea debido a que el espesamiento del moco cervical producido por las hormonas presente en la tableta, impidan el ascenso y la diseminación bacteriana en el aparato genital interno, así como la disminución del flujo menstrual. No obstante se desconoce el mecanismo exacto del efecto protector. Los estudios señalan que la protección es limitada a las usuarias actuales de anticonceptivos orales y a las mujeres que las han usado al menos durante doce meses, desapareciendo la protección poco después de suspenderse el método. Basados en cifras del Women's Health Study, se calcula que los anticonceptivos orales combinados evitan al año 50.000 casos iniciales de E.PI. y 12.500 hospitalizaciones por sus complicaciones. En mujeres con E.PI. estudiadas por laparoscopia se demuestra que los anticonceptivos orales combinados además de disminuir la frecuencia, disminuyen la gravedad del compromiso inflamatorio pelviano. El uso de anticonceptivos orales combinados al menos por doce meses continuos disminuye el riesgo de hospitalización por enfermedad pélvica inflamatoria en el 60%. Esta estimación de la reducción del riesgo es muy similar para preparaciones de altas dosis como para píldoras de muy bajas dosis [43]. No está especificada la proporción de protección contra la enfermedad inflamatoria causada por el gonococo y la causa por otros gérmenes. En 1985, Washington y Colaboradores [104] citan estudios que sugieren que las usuarias de anticonceptivos orales tienen un riesgo doble o triple de infección por *Chlamydia Trachomatis* en el tercio inferior del aparato genital. Dicho evento estaría relacionado con la posibilidad de que las usuarias de anticonceptivos orales fueran sexualmente más activas que las no usuarias, o a una desviación producida por la mayor detección en mujeres con ectropión cervical, el cual está relacionado con el uso de anticonceptivos orales. El mayor riesgo aparente de infección del tercio inferior genital causado por *Chlamydia Trachomatis* en usuarias de anticonceptivos orales combinados, requiere más estudios, sobre todo ya que el aumento del riesgo de cervicitis no parece relacionarse con el riesgo de infección

del tracto genital superior [105]. La asociación estrógeno progestina presente en la píldora se asocian con una alta tasa de prevalencia de *Clamyea Trachomatis* en el tracto genital de mujeres jóvenes. La siguiente tabla presenta el riesgo relativo de hospitalización por enfermedad pélvica inflamatoria en usuarias de anticonceptivos orales combinados frente a nunca usuarias de píldora.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS RIESGO DE HOSPITALIZACIÓN POR ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA

INVESTIGADORES	RR (IC)
Rubin et al, (1982)	0.5 (0.4 - 0.6)
Wolner-Hansson et al, (1985)	0.2 (0.1 - 0.4)
Wolner-Hansson et al, (1990)	0.5 (0.3 - 0.9)

DISMINUCIÓN EN LA INCIDENCIA DEL EMBARAZO ECTÓPICO. El embarazo ectópico puede ser consecuencia de Enfermedad Pélvica inflamatoria previa. Se considera que uno, dos, tres o más episodios de E.P.I. pueden relacionarse con una tasa de embarazo ectópico en las gestaciones futuras del 4, 11 y 20%, respectivamente [106]. El uso de anticonceptivos orales reduce el riesgo de embarazo ectópico en más del 90% comparadas con mujeres que no utilizan ningún método de planificación familiar, esto es debido a que los anticonceptivos orales combinados son muy eficaces para prevenir el embarazo, principalmente por inhibir la ovulación. Entre menos óvulos estén disponibles para ser fertilizados, menor posibilidad de gestación y menor posibilidad de embarazo ectópico. El estudio de la Asociación de Planificación Familiar de Oxford (FPA) no encontró ningún caso de embarazo ectópico entre usuarias de anticonceptivos orales combinados, comparados con una incidencia del 6.9% entre usuarias de Dispositivo Intrauterino. El efecto protector parece estar limitado al tiempo de uso del anticonceptivo oral combinado. Mol y Col [107] recientemente realizaron un meta-análisis para evaluar el riesgo de embarazo ectópico causado por diversos métodos de planificación familiar y ratifican que los anticonceptivos orales presentan un efecto protector contra el embarazo ectópico. En mujeres con historia de embarazo ectópico que desean un método de planificación, el uso de anticonceptivos orales combinados se debe considerar en virtud de este beneficio [43].

PREVENCIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA. Los anticonceptivos orales combinados probablemente causarían un aumento en las reservas de hierro [84], ya que causan disminución en la cantidad de la sangre menstrual, producen regularización de los ciclos menstruales y disminuyen la incidencia de menorragias, todo ello por la reducción de la proliferación endometrial que causan los anticonceptivos orales combinados [43]. Se presenta una menor pérdida sanguínea menstrual con la consiguiente prevención de la anemia ferropénica, beneficio de gran valor, especialmente para las mujeres de los países en vías de desarrollo donde es frecuente la anemia ferropénica por los bajos aportes nutritivos. El efecto se aplica tanto a usuarias actuales como pasadas. En la década de los ochenta se calculó que el uso de anticonceptivos orales combinados evita casi 320 casos de anemia ferropénica por 100.000 usuarias al año en los Estados Unidos. Incluso en pacientes con miomatosis uterina que reciben anticonceptivos orales, se ha observado disminución en la duración de los días de flujo menstrual y elevación del hematocrito [75]. En un estudio [108] que involucró 268 mujeres danesas con 18 a 30 años de edad, en las que recibieron píldoras que contenían entre 20 a 35 $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinilestradiol, el promedio de días de sangrado menstrual fue de 4.8, mientras que en las que no eran usuarias de anticonceptivos orales combinados el promedio de sangrado menstrual fue de 5.4 días. Los niveles de ferritina sérica fueron notablemente más altos en las usuarias de la píldora. En otro estudio [109] realizado en 527 mujeres chinas que recibieron un anticonceptivo oral combinado trifásico por seis meses, se observa un efecto similar en la reducción de los días de sangrado [85].

MENOR INCIDENCIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. Estudios realizados en Gran Bretaña y Holanda a finales de la década de los setenta, informaron que los anticonceptivos orales tenían relación con una disminución de 40 al 50% de incidencia de Artritis Reumatoide. Estudios posteriores indicaron una ausencia de efecto protector. Desde entonces ha sido fuertemente debatido si los anticonceptivos orales combinados ejercen efecto protector contra la Artritis Reumatoide. Spector y Hochberg [110] realizaron meta-análisis de doce estudios y concluyen que los anticonceptivos orales combinados no han demostrado proteger contra la Artritis

Reumatoide, pero es muy probable que modifiquen o retarden la evolución de la misma. Jasen [43] cita los resultados de un reciente estudio de casos y controles publicado en 1997 donde encontraron reducción del 78% de riesgo, OR: 0.22 (IC: 0.06 - 0.85) en usuarias actuales, pero el beneficio no se asocia con el uso anterior de la píldora.

MENOR INCIDENCIA DE OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA. Cerca de 18 millones de mujeres norteamericanas tienen baja masa ósea y 10 millones tienen osteoporosis. El pico de la densidad de masa ósea se alcanza entre los 20 y los 40 años de edad y luego de la menopausia se produce una pérdida paulatina. Todos los factores que lleven a pérdida del nivel de los estrógenos pueden potencialmente incrementar la tasa de pérdida ósea. Desde 1986, Lindsay y colaboradores sugirieron que el uso de anticonceptivos orales combinados aumentaba la densidad ósea vertebral en mujeres jóvenes a razón de 1% por año de uso, sin aumento de la masa ósea periférica. Polatti y Col [111] aseveran que ese resultado es debido a que las píldoras por entonces utilizadas contenían más de 30 ug/día de etinilestradiol, y citan a Shargil quien reportó que la administración de un anticonceptivo oral trifásico (etinilestradiol 30-40-30 ug/día más levonorgestrel 0.05-0.07-0.12 ug/día) por más de tres años en mujeres perimenopáusicas, prevenía el 6% de la pérdida de densidad ósea observada en mujeres no tratadas. Más recientemente, no obstante, los mismos investigadores [49] demuestran que la administración de anticonceptivos orales combinados que contienen etinilestradiol 20 ug/día más desogestrel 150 mgs/día por cinco años a mujeres jóvenes, no modifica el contenido óseo mineral vertebral, al evaluar la excreción urinaria de OH-Prolina y la densidad de masa ósea. Beck Jr. [94] cita el estudio de Kritz-Silverstein quien encontró en 239 mujeres postmenopausicas con edad entre 55 y 69 años, que habían usado píldora por seis o más años, un aumento significativo en la densidad ósea en columna vertebral comparadas con mujeres que nunca fueron usuarias de la píldora. Jensen y Speroff [43] aseveran que datos recientes sugieren que el uso de anticonceptivos orales incrementa la densidad ósea y el uso pasado disminuye el riesgo de fractura. A su vez MacDougall J et al [112] sostienen que las mujeres

que presentan episodios repetidos de amenorrea tienen menor densidad de masa ósea que las mujeres que tienen ciclos menstruales normales. Es conocido que la severidad de la amenorrea está directamente relacionada con deficiencia estrogénica. Aseveran estos autores [112] que la densidad de masa ósea en mujeres con amenorreas frecuentes se puede mejorar administrando reemplazo estrogénico en forma de anticonceptivos orales combinados. Ya que se incrementa la densidad de masa ósea en este grupo específico de mujeres, para ellas la píldora puede ser interpretada como un importante beneficio no contraceptivo. Por otro lado el mismo equipo investigador [112] concluye en su trabajo que los anticonceptivos orales no proveen mayor masa ósea en mujeres que tienen menstruaciones normales y una adecuada y suficiente estrogenización. Willams [84] sentencia en un artículo publicado en el año 2000, que existe la mejor evidencia de los beneficios protectores que los anticonceptivos orales tienen sobre la densidad mineral ósea. Un año antes, Cromer [113] había sentenciado que el balance de las evidencias apunta a señalar que existe un efecto positivo de los anticonceptivos orales sobre la densidad mineral ósea en mujeres de todas las edades. Burkman [85] reproduce la siguiente tabla del estudio realizado por Michaelsson et al (1999), donde se observa el efecto de los anticonceptivos orales combinados sobre el riesgo de fracturas óseas.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS RELACIÓN CON FRACTURAS DE CADERA

VARIABLE EVALUADA	RR(IC)
Alguna vez uso	0.75 (0.59 - 0.96)
Alguna vez uso de altas dosis	0.56 (0.42 - 0.75)
Uso por mayores de 40 años de edad	0.69 (0.51 - 0.94)
Uso por mayores de 40 años de edad y por más de 5 años	0.56 (0.35 - 0.92)
Uso por menores de 30 años de edad	1.32 (0.76 - 2.09)

Burkman [85]

El uso por largo tiempo y al final de la vida reproductiva puede conllevar beneficios sobre la masa ósea en mujeres con alto riesgo de osteoporosis. No obstante, el uso de los anticonceptivos orales para

prevenir la osteoporosis sigue siendo controversial. Nuevos estudios son necesarios para clarificar el efecto de los anticonceptivos orales sobre el contenido óseo mineral [111]. Recientemente un meta-análisis de 13 ensayos clínicos señala que ninguno de los estudios encontró que se disminuyera la densidad mineral ósea y nueve de los estudios soportaron los efectos benéficos de los anticonceptivos orales combinados en la mineralización del hueso [114]. El beneficio protector sobre la densidad mineral ósea es dependiente del tiempo de uso de la píldora y de la concentración de estrógenos que ella aporta, es así como se ha reportado una reducción del 25% en fractura de cadera en mujeres en postmenopausia que tenían en sus antecedentes el uso de anticonceptivos orales combinados [1]. Al respecto American Society for Reproductive Medicine [10] señala los siguientes puntos. (1°) El efecto de los anticonceptivos orales combinados sobre la densidad ósea es poco conocido. (2°) Puntualizan que los estudios realizados a grupos de mujeres en postmenopausia permiten observar que las mujeres que previamente usaron anticonceptivos orales combinados tienen mejor densidad ósea y dicho impacto se correlaciona directamente con los años de uso. (3°) Correlación con reducción en riesgos de fractura se han observado con el uso de preparados de macrodosis, formulaciones que hoy día no deben utilizarse en anticoncepción oral. (4°) Estudios pequeños han señalado una ganancia pequeña o no significativa en la densidad mineral ósea. (5°) Una mayor ganancia de densidad mineral ósea se ha observado luego de doce meses de uso de la píldora que contiene noretindrona, frente a otra que incluye desogestrel. (6°) Ningún estudio ha mostrado que los anticonceptivos orales combinados causen detrimento de la densidad de masa ósea [10]. Las atletas de alta competición o rendimiento que a menudo presentan episodios de amenorrea y suelen tener bajo o muy bajo nivel de los estrógenos séricos, pueden beneficiarse con los anticonceptivos orales combinados quienes además de protegerlas contra un embarazo no deseado, les proveen soporte estrogénico contra la pérdida de la masa ósea [7].

MEJORÍA DEL SÍNDROME PREMENSTRUAL. Todavía no hay datos concluyentes sobre la etiología del síndrome premenstrual, no se conoce con precisión la fisiopatología y no existe explicación

específica para la diversidad de eventos que se presentan. El síndrome premenstrual que se instala los 7 a 10 días previos al inicio de la regla se caracteriza por la presencia de síntomas afectivos como: depresión, ataques de ira, irritabilidad, ansiedad, confusión o retraimiento social, y por síntomas somáticos como: mastalgia, tensión mamaria, hinchazón abdominal, cefalea y edema de las extremidades. Para realizar diagnóstico de síndrome premenstrual deben estar presentes al menos una de las manifestaciones afectivas y una de las manifestaciones somáticas. El cuadro cese con el inicio de la menstruación y afecta a un considerable número de mujeres durante la edad fértil. El síndrome premenstrual es menos frecuente entre usuarias de anticonceptivos orales que entre no usuarias [82], aunque no se ha demostrado de forma concluyente que reduzcan la incidencia o la severidad de una patología diferente denominada síndrome disfórico premenstrual [43]. Recientemente se ha publicado un estudio randomizado para comparar el efecto sobre los síntomas premenstruales de una píldora con 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona y de otra con 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de levonorgestrel, luego de seis ciclos de tratamiento. Los síntomas fueron medidos usando el Women's Health Assessment Questionnaire. Al final del estudio las usuarias de la píldora combinada que contenía drospirenona tuvieron menos síntomas premenstruales en todos los parámetros que las que recibieron la píldora combinada de levonorgestrel, por tanto la primera puede ser una importante recomendación para las mujeres susceptibles a las manifestaciones del síndrome premenstrual [116]. Borenstein Et al [115] analizaron 858 cuestionarios de mujeres que utilizaban 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona. La mayoría de las participantes (72%) declaró presentar síndrome premenstrual y la mitad utilizaba diferentes estrategias para aliviarlos. El 35% utilizaba fármacos de venta libre, el 11% diferentes hierbas y el 10% medicamentos de prescripción. Se observó mejoría significativa en la retención hídrica y salina, y en los aspectos afectivos negativos. Tanto la discapacidad vinculada con la actividad diaria como la sensación de bienestar mejoraron desde el inicio del estudio hasta el final del tratamiento. Los datos avalan la efectividad de dicha píldora para reducir la sintomatología del síndrome premenstrual contribuyendo a mejorar

la calidad de vida. En su artículo breve de revisión, Oelkers [63] señala que drospirenona tiene efecto favorable sobre el síndrome premenstrual.

PREVENCIÓN DE MIOMATOSIS UTERINA. Los miomas uterinos son tumores benignos que se forman a partir del miometrio, son comunes, alcanzan muy diversos tamaños y son frecuente causa de hospitalización [81]. Son los más comunes de los tumores pélvicos en la mujer. Los altos picos de los estrógenos endógenos normalmente circulantes durante el ciclo menstrual, actúan sobre los receptores en el miometrio y se considera que son factores relacionados con la formación de los miomas uterinos. Estos altos niveles de estrógenos endógenos podrían ser evitados con el uso simultáneo del estrógeno y la progestina presentes en los anticonceptivos orales combinados de microdosis, lo cuales reducirían la incidencia de miomas uterinos en un 17% por cada cinco años de uso [117]. El efecto protector parece limitarse al tiempo de uso del método. En el estudio realizado por la Asociación de Planificación de la Familia en Oxford y publicado por Ross et al, el análisis de 535 mujeres con miomas, reveló una tendencia de riesgo descendente, en comparación con el riesgo para las mujeres que nunca habían utilizado anticonceptivos orales. El riesgo relativo de miomas relacionados con el período de uso, determinado en el estudio fue: 1 a 24 meses 1.04, 25 a 48 meses 0.80, 46 a 96 meses 0.79, 97 a 144 meses 0.73, 145 y más meses 0.54. $P = 0.015$ en la tendencia lineal del modelo logístico [118]. En el estudio italiano [119] publicado en 1999, se demostró un 70% en la reducción del riesgo de fibromas entre usuarias de la píldora. OR: 0.3 (IC: 0.2 - 0.6). Para usuarias pasadas también el riesgo de fibromas uterinos disminuyó en la medida en que se incrementó la duración del uso de la píldora anticonceptiva, permaneciendo en el 50% de reducción del riesgo, si el anticonceptivo oral combinado fue usado por siete o más años. OR: 0.5 (IC: 0.3 - 0.9). Los anticonceptivos no están indicados en el tratamiento médico de la miomatosis uterina. Friedman y Thomas [75] en mujeres con miomatosis uterina, observaron que los anticonceptivos orales de microdosis no producen cambios significativos, sin aumento o disminución, en el tamaño uterino, al

evaluarlas por examen clínico y ultrasonido. Anotan haber observado una disminución en la duración del flujo menstrual y un aumento en el hematocrito.

MEJORÍA DEL ACNE Y DEL HIRSUTISMO. El acné se caracteriza por una hiperqueratinización del epitelio folicular con efectos secundarios sobre las glándulas sebáceas. La bacteria anaerobia *Propionibacterium acnes* está involucrada en la conversión de lesiones no inflamatorias a inflamatorias [120]. Se considera que una de cada dos mujeres tiene una producción excesiva de grasa facial después de la pubertad. Se ha documentado en Reino Unido la presencia de acné facial en el 54% de las mujeres mayores de 25 años de edad, así mismo en un estudio Francés se ha observado que en mujeres entre 25 y 40 años de edad la presencia de acné es en el 41% [120]. A su vez la existencia de seborrea puede ser una precondition para el acné. La piel, los folículos pilosos y las glándulas sebáceas son órgano blanco de las hormonas sexuales, y los andrógenos estimulan la producción de grasa por las glándulas sebáceas así como estimulan a los folículos pilosos, por tanto la potencia androgénica o antiandrogénica de la progestina puede ser el centro generador de las diferencias. Si la progestina tiene efecto androgénico suele existir agravamiento del acné, pero si la sustancia es antiandrogénica puede presentarse notoria mejoría en la lozanía de la piel [56]. La acción de los anticonceptivos orales combinados en los desórdenes androgénicos de la piel, depende en gran medida del balance estrógenos y progestina. Se agrava el acné si hay un marcado efecto estrógeno, a partir del predominio de una progestina con pobre efecto de tipo antiestrogénico o altas propiedades androgénicas [120]. Los anticonceptivos orales combinados que contienen gestodeno, desogestrel y especialmente el norgestimato, aumentan la concentración de la Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales (SHBG) en el suero, por lo tanto reducen la testosterona libre [54], produciéndose un efecto antiandrogénico, que se traduce clínicamente con una mejoría del acné [50]. Otro de los mecanismos por los cuales estos anticonceptivos orales proveen mejoría del acné es por el efecto antiestrogénico de las progestinas señaladas. La drospirenona, clormadinona, dienogest y ciproterona poseen actividad antiandrogénica [56]. A su vez el norgestimato no tiene

propiedades androgénicas [58]. Los desórdenes androgénicos en la piel de la mujer conllevan a hirsutismo, acné y alopecia, siendo causadas todas ellas fundamentalmente por el exceso de andrógenos. La actividad de la 5 alfa reductasa dérmica es el factor que más influye en las manifestaciones del exceso androgénico en la mujer. Los anticonceptivos orales combinados son provechosos en el tratamiento de los desórdenes androgénicos de la piel, ya que ellos pueden disminuir los niveles de andrógenos al inhibir la 5 alfa reductasa y pueden inhibir la actividad en el receptor androgénico [121]. Rabe y colaboradores [121] estudiando progestinas in vitro, encontraron el siguiente orden en la capacidad para bloquear la 5 alfa reductasa en piel: norgestimato, dienogest, ciproterona y gestodeno. Consideran [121] que estas progestinas, principalmente el norgestimato son de gran ayuda en el tratamiento del hiperandrogenismo en la mujer. Es bien conocida la acción antiandrogénica del Dienogest, progestina que induce disminución de la concentración de testosterona libre y de la androstenodiona, con efecto favorable sobre el folículo piloso y las glándulas sebáceas [56]. El desogestrel 150 ug/día más 30 ug/día de etinilestradiol es también eficaz en estos aspectos, en la opinión de Comporato et al [122]. Los anticonceptivos orales son frecuentemente utilizados en el tratamiento del acné por modificar el ambiente hormonal excesivamente androgénico y disminuir las lesiones. Incluso los anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis, siguen siendo beneficiosos para las mujeres que tienen condiciones androgénicas como el acné [84,123]. El desogestrel, desarrollado a mediados de la década de los setenta, hace parte de los gonanos y es derivado de la 19-nortestosterona. Escobar-Morreale et al [124] aseveran que los anticonceptivos orales de microdosis que incluyen 30 ug/día de etinilestradiol y 150 ug/día de desogestrel, son efectivos para controlar el hiperandrogenismo, el hirsutismo y mejoran el perfil metabólico anormal, así como el nivel de insulina y la resistencia a la insulina. Igual opinan Thorneycroft et al [50] y aseveran que el levonorgestrel reduce los niveles androgénicos en suprarrenales, ovarios y tejidos periféricos, mientras la noretindrona reduce solamente en suprarrenales. Los anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis que contienen 20 ug/día de etinilestradiol más 100 ug/día de levonorgestrel son muy efectivos para reducir los

andrógenos circulantes y el acné, sin causar aumento de peso [50]. La drospirenona tiene un efecto sensiblemente beneficioso frente al acné más el efecto antiandrogénico al bloquear los receptores androgénicos con lo cual se disminuye el exceso de secreción sebácea, se disminuye la colonización bacteriana de los conductos y se disminuye la inflamación. Mármol et al [120] hacen referencia al ensayo clínico multicéntrico, randomizado, comparado con placebo, doble ciego de Katz donde valoraron la eficacia de un anticonceptivo oral combinado trifásico que incluye etinilestradiol más desogestrel (Laurina) en 41 mujeres, con seguimiento por seis ciclos, donde se observa que la reducción relativa de producción de grasa sebácea por la píldora es del 61% en mejillas, 30% en frente y 15% en mentón con el uso de la píldora. Así mismo en otro estudio se había observado que la combinación etinilestradiol más desogestrel ofrecía una significativa disminución en la producción de seborrea facial luego de uno a tres ciclos de tratamiento, cuando se comparaban con placebo [120]. Recientemente se ha introducido la combinación de 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de la nueva progestina drospirenona y ya dos ensayos clínicos han sido publicados. Se ha realizado un estudio comparativo para medir el impacto sobre el acné y la seborrea, utilizando 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona frente a 35 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de acetato de ciproterona. Después de nueve ciclos de uso, ambas combinaciones redujeron efectivamente las lesiones faciales, la inflamación, la producción sebácea y el crecimiento del vello. La marcada reducción de la producción de grasa se pudo determinar desde el ciclo inicial de tratamiento. Al final de los nueve meses la reducción en la producción media con la píldora que incluía drospirenona fue del 25.1% comparada con el 39.3% que produjo la píldora que incluía ciproterona. La píldora con drospirenona indujo reducción del 56% en la concentración de testosterona mientras que la reducción inducida por la ciproterona fue del 66%. Ambas combinaciones también reducen favorablemente el sulfato de Dehidroepiandrostenodiona y el sulfato de androstenodiona. Se considera en la generalidad que la potencia antiandrogénica de la drospirenona es aproximadamente un tercio de la causada por la ciproterona [56]. En el otro ensayo se observó reducción en la incidencia de seborrea entre 3% y 12%

luego de trece ciclos de uso de píldora que contenía drospirenona, resultados similares a los obtenidos con píldoras que contienen desogestrel [120]. También de hace poco tiempo se viene utilizando acetato de clormadinona, nueva progestina antiandrogénica derivada hidroxiprogesterona, que está disponible en una preparación anticonceptiva combinada a razón de 2 mg/día más 30 ug/día de etinilestradiol. En un estudio abierto fase III se observó mejoría de la seborrea en el 68% de las mujeres que utilizaron dicha píldora por doce ciclos de tratamiento, el 58% de las mujeres que participaron fueron totalmente curadas de la seborrea. En el estudio multicéntrico Alemán se observó un significativo beneficio del etinilestradiol más clormadinona frente a etinilestradiol más levonorgestrel en mujeres con acné leve o moderado. El 59% de las mujeres que recibieron la primera píldora respondieron con mejoría de más del 50% de las pápulas y pústulas luego de doce ciclos de tratamiento comparadas con el 46% que produjo la segunda. Deterioro del acné se observó en el 11% de las mujeres que utilizaban píldora con levonorgestrel y en ninguna de las que recibían píldora con clormadinona. En otro estudio, comparando la píldora de drospirenona con una píldora de 30 ug/día de etinilestradiol más 150 mg/día de levonorgestrel se observó resolución de la seborrea en el 80% de las mujeres que recibieron la primera y en el 76% de las que recibieron la segunda, luego de doce ciclos de tratamiento [120]. Por su parte el acetato de ciproterona es una progestina antiandrogénica que bloquea el receptor de andrógeno, posee una potente acción progestacional y está disponible dentro de la píldora anticonceptiva a razón de 2 mg/tableta más 35 ug/tableta de etinilestradiol. Esta píldora está indicada solamente para mujeres que requieren terapia antiandrogénica por padecer acné, alopecia e hirsutismo, siendo su eficacia muy bien documentada, demostrándose marcada mejoría en el conteo de las lesiones y en la severidad de ellas. La terapia con anticonceptivos orales es de las opciones terapéuticas a aplicar a las mujeres con acné. La píldora de 35 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de ciproterona es considerado el “gold-standard” del uso de anticonceptivos orales en acné y es la única combinación que ha mostrado evidente eficacia en acné severo, condición en la cual también tienen cavidad desogestrel, drospirenona y clormadinona. Todos los

anticonceptivos orales modernos que incluyen nuevas generaciones de progestinas son generalmente benéficos para el acné moderado y la seborrea [120].

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER COLORECTAL. En un estudio Italiano [125] se ha documentado una reducción del 37% del riesgo de cáncer colorectal, asociado al uso de anticonceptivos orales combinados. OR: 0.63 (IC: 0.45 - 0.87), protección que se incrementa con el aumento en la duración del uso. Martínez et al [126] utilizando la base datos del Nurses Health Study señalan disminución del 40% en el riesgo de cáncer de colon entre mujeres que han usado píldoras anticonceptivas noventa y seis meses, encontrando al compararlas con no usuarias un RR: 0.6 (IC: 0.4 - 0.89). En una reciente publicación [10] se señala la publicación de un metanálisis que permitió establecer en mujeres usuarias de anticoncepción oral, un OR: 0.82 (IC: 0.74 - 0.93), lo cual permite corroborar que los estudios epidemiológicos vienen enfatizando el papel de los anticonceptivos orales sobre la prevención en el desarrollo del cáncer colorectal. Como explicación se ha planteado la hipótesis de los cambios que el estrógeno induce en la síntesis y excreción de la bilis, así como en la reducción en la concentración de bilis en el colon. Los efectos favorables de los anticonceptivos orales combinados se hacen extensivos a pólipos adenomatosos y a lesiones premalignas colónicas. En una revisión [43] se señala que hasta 1998 en tres de cuatro estudios de cohorte y en cinco de once estudios de casos y controles, se enfatizaba que las usuarias de anticonceptivos orales combinados tenían reducido el riesgo de cáncer colorectal.

IMPACTO EN EL METABOLISMO. Otra consideración de mucho interés, tiene que ver con el impacto que los anticonceptivos orales combinados causan sobre el metabolismo. Los anticonceptivos orales combinados deben producir escasos efectos sobre el metabolismo y sobre la condición femenina, para que sean mínimos los riesgos de enfermedad cardiovascular, otras afecciones y para la aceptación general. La Tabla siguiente presenta los efectos hormonales que poseen diferentes progestinas.

ACCIÓN DE LA PROGESTERONA Y LAS PROGESTINAS EN DIFERENTES RECEPTORES.

Grupo	Molécula	1*	2*	3*	4*	5*	6*	7*	8*
Grupo de Progesterona Natural	Progesterona	+	+	+	-	-	+-	+	+
	Didrogestrona	+	-	+	-	-	+-	-	+-
	Medrogestrona	+	+	+	-	+	+-	-	-
Derivados de progesterona Pregnanos	Clormadinona	+	+	+	-	-	+	+	-
	Ciproterona	+	+	+	-	-	++	+	-
	Megestrol	+	+	+	-	+-	+	+	-
	Medroxiprogesterona	+	+	+	-	+-	-	+	-
Derivados de Progesterona Nor-pregnanos	Nomegestrol	+	+	+	-	-	+-	-	-
	Promegestona	+	+	+	-	-	-	-	-
	Trimegestona	+	+	+	-	-	+	-	+-
Derivados de Testosterona Estranos	Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
	Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
	Noretindronel	+-	+	+-	+	+-	-	-	-
	Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Derivados de Testosterona Gonanos	Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-	-
	Desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
	Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+	+
Grupo Híbrido	Drospirenona	+	+	+	-	-	+	-	+
	Dienogest	+	+	+-	+-	-	+	-	-

1* Efecto progestagénico.

3* Efecto antiestrogénico.

5* Efecto androgénico.

7* Efecto glucocorticoide.

2* Efecto antigonadotropo.

4* Efecto estrogénico.

6* Efecto antiandrogénico.

8* Efecto antimineralocorticoide

Coll C. [56], Schindler A [251]

METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, relacionados con el uso de anticonceptivos orales, son temidos y siempre han creado preocupación por el posible incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular [13,127]. Las lipoproteínas plasmáticas son las siguientes: La VLDL-colesterol (lipoproteína de muy baja densidad) que llevan los triglicéridos a los tejidos periféricos. Las LDL-colesterol (lipoproteínas de baja densidad) que llevan el colesterol a los tejidos periféricos, siendo los excesos de lípidos depositados en las paredes

arteriales formándose de esa manera las placas de ateromas. Las HDL-colesterol (lipoproteína de alta densidad) llevan los excesos de colesterol de los tejidos periféricos al hígado. Normalmente existe un balance entre los componentes de este sistema de transporte. Las VLDL-colesterol y LDL-colesterol se consideran aterogénicas y favorecen las enfermedades cardiovasculares, mientras que las HDL-colesterol son protectoras y se relacionan con una disminución en el riesgo de enfermedades cardiovasculares [127]. Los estrógenos tienen un efecto benéfico al disminuir las LDL-colesterol y aumentar las HDL-colesterol [83]. Los andrógenos tienen un efecto lesivo realizando lo contrario y las progestinas tienen efectos importantes y variables al parecer relacionados con la dosis, la potencia androgénica y/o antiestrogénica y el tipo de progestina. Aquellas progestinas con actividad androgénica disminuyen los niveles séricos de las HDL-colesterol protectoras y si además aumentan las LDL-colesterol, afectarán adversamente el riesgo de aterogénesis y coronariopatía isquémica. El norgestimato posee una potente actividad progestacional sin androgenicidad a dosis terapéuticas, y su efecto progestacional y androgénico valorados en ensayos de laboratorio indican similitudes con la progesterona natural [54]. El norgestimato y la progesterona exhiben una afinidad similar para receptores uterinos de progesterona y débil afinidad por receptores androgénicos [128]. El desogestrel, norgestimato y gestodeno provocan un aumento ligero en la concentración de las HDL-colesterol, mientras que las píldoras monofásicos de levonorgestrel reducen mucho las HDL-colesterol e inducen incrementos en las LDL-colesterol [60], por lo tanto, estas últimas no se recomendarían a mujeres que presenten algún factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. El levonorgestrel es una progestina con mayor potencia androgénica y ocasionalmente asociado al desarrollo de acné [60]. Los anticonceptivos orales combinados con gestodeno tienen la dosis total más baja de progestina. Chapdelaine et al [129] compararon cambios en los niveles de la fracción HDL-colesterol en mujeres que recibieron norgestimato más etinilestradiol con norgestrel más etinilestradiol, también monofásico. A los dos años las mujeres que recibían el primer producto presentaban un incremento estadísticamente significativo, mientras que las usuarias del otro preparado tenían descenso apreciable. La elevación en la fracción

HDL-colesterol contribuye con una disminución de la relación LDL-colesterol/HDL-colesterol, lo cual se relaciona con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular. A su vez Patsch y colaboradores [130] aseveran que los cambios favorables observados en el nivel de HDL-colesterol, con el uso de norgestimato más etinilestradiol trifásico, no se había observado en mujeres que recibían otros preparados trifásicos que contenían levonorgestrel o noretindrona. Aunque son diversos los mecanismos que hacen que los anticonceptivos orales tengan un efecto protector sobre la aterogénesis, el aumento de las HDL-colesterol y la reducción de las LDL-colesterol pueden ser factores que juegan un papel importante. Lobo et Al [127] citan evaluaciones de Gordon y Col quienes sostienen que un incremento de 1 mg/dl de HDL-colesterol es acompañada por una reducción del 3.5% en el riesgo de enfermedad arterial coronaria. A la vez una disminución de 1 mg/dl de LDL-colesterol es asociado con una disminución del riesgo del 2%. El incremento en los niveles de HDL-colesterol asociado al uso de las píldoras de tercera generación, podrían hacer suponer que estas nuevas píldoras tendrían un efecto favorable cardiovascular en lugar de causar un incremento en el riesgo aterosclerótico [127]. La combinación 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de clormadinona luego de seis ciclos de uso, induce un incremento del 13% en las HDL-colesterol y una disminución del 17% de las LDL-colesterol. Los parámetros metabólicos no parecen ser afectados significativamente por los anticonceptivos orales combinados de 20 o 30 Ug/día de etinilestradiol [64]. El gestodeno, que posee mayor actividad antigonadotrófica que la noretindrona, norgestimato, desogestrel o levonorgestrel, que tiene una muy baja androgenicidad y por ende poco efecto deletéreo sobre lípidos, y muy mínima actividad estrogénica, al utilizarse en combinación con 20 Ug/día de etinilestradiol, proporciona un equilibrio hormonal muy cerca de lo ideal que lo hizo ser una interesante alternativa para finales del siglo XX. Se han realizado estudios comparando los efectos sobre el HDL-colesterol y triglicéridos, de preparados de 20 y 30 ug/día de etinilestradiol, teniendo la misma progestina en referencia. Brill et al [131] demostraron que los compuestos de 20 ug/día muestran un mejor comportamiento, ya que aumentan en un 3% la HDL-colesterol, mientras que los de 30 ug/día las disminuyen en un 9% al

cabo de doce ciclos de uso. Los anticonceptivos orales de microdosis aumentan los niveles de triglicéridos en un 64%, mientras los de 20 ug/día solo la aumentan en un 21% después de doce ciclos de uso. En un estudio [73] se observó que la administración de 15 ug/día de etinilestradiol más 60 ug/día de gestodeno, comparados con 20 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel, ambos preparados disminuyen significativamente los niveles promedio de colesterol y LDL-colesterol. En el grupo que recibía desogestrel se aumentó significativamente las HDL-colesterol y en ambos grupos se aumentó notablemente el nivel de triglicérido. No se presentaron cambios clínicamente importantes, y no es de esperar que la magnitud en la modificación en los niveles de lípidos, generen la aparición de algún riesgo cardiovascular en mujeres saludables. Con la administración de 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de dienogest, no se modifican los efectos que los estrógenos causan sobre los lípidos, osea el aumento de las HDL-colesterol y la disminución de las LDL-colesterol, ya que dichas modificaciones las realiza la progestina por la androgenicidad intrínseca, y el dienogest no tiene capacidad de fijación sobre los receptores de andrógenos [56]. En el año 2004 Gaspard et al [132] publican los resultados de un estudio abierto, randomizado adelantado en 50 mujeres que tenían 21.5 +/- 2.0 años de edad, 56.4 +/- 6.4 kilogramos de peso, talla de 165.1 +/- 5.6 centímetros de talla e índice de masa corporal de 20.5 +/- 2.0 kg/metro cuadrado, para estudiar y comparar la influencia sobre los lípidos y el metabolismo de las lipoproteínas luego de 13 ciclos de 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona con 30 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel. Se observó que la píldora con drospirenona indujo un incremento de las HDL-colesterol de +12.8%, mientras que la de desogestrel lo realizó en +11.8%, resultados que son muy congruentes con los encontrados en diversas evaluaciones. El HDL-colesterol juega un efecto positivo cardiovascular en el transporte del colesterol así como en los fenómenos de “vasomotion” a nivel endotelial por inhibición de la oxidación del LDL-colesterol al frenar la fijación de macrófagos, controlar la expresión de células vasculares de adhesión y regular el metabolismo del tromboxano y la prostaciclina. Diversos estudios han señalado que los niveles elevados de HDL-colesterol se asocian con un menor desarrollo de eventos cardiovasculares, por lo

tanto los dos anticonceptivos orales combinados tendrían un pequeño beneficio o al menos no ejercen una desventaja clínica [132]. En el mismo estudio [132] no se observaron cambios significantes al valorar HDL-2-colesterol, HDL-3-colesterol, LDL-colesterol y VLDL-colesterol comparando desde la basal hasta la finalización del estudio y tampoco entre las dos píldoras consideradas. Los triglicéridos se incrementaron en el 73.6% +/- 51.3 con la píldora que incluía drospirenona y 61.3 +/- 44.8% con la de desogestrel. La elevación de los triglicéridos se relaciona directamente con la dosis de estrógeno aportada. Si el incremento es grande y persistente se observa una mayor asociación con pancreatitis si los niveles sanguíneos son superiores a 500 mg/dl y fenómenos cardiovasculares cuando los niveles sanguíneos son superiores a 300 mg/dl. Todos los anticonceptivos orales combinados modernos ofrecen la discreta elevación observada en el estudio comentado [132], que carecería de impacto clínico, sobretodo por la necesidad de asociación de los triglicéridos elevados a la acumulación de VLDL-colesterol para inducir procesos aterogénicos. También se observó con ambas píldoras elevación de las lipoproteínas APO-A-1, APO-A-II, y APO B, mientras que se produjo disminución de APO-E y Lipoproteína (a). El incremento de las apolipoproteínas APO-A-1, y APO-B, así como la de los triglicéridos son características propias de la acción del etinilestradiol sobre la función hepática, es bien conocido que etinilestradiol inhibe la lipoprotein-lipasa hepática y estimula la síntesis de apolipoproteínas. La elevación de APO-A-1, en concordancia con el HDL-colesterol es considerado benéfico en términos de protección cardiovascular.

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS. Los esteroides sintéticos hormonales están relacionados con el riesgo de desarrollar deterioro en la tolerancia a la glucosa, al inducir resistencia a la insulina [83]. La intolerancia a la glucosa se caracteriza por valores de glicemia en ayunas normales más hiperglicemia post-prandial, más el riesgo de contraer diabetes parece ser insignificante. La intolerancia a la glucosa se ha asociado a enfermedad coronaria, hipertensión arterial, dislipoproteinemia y obesidad. Los anticonceptivos orales combinados, fundamentalmente los viejos de macrodosis, pueden

causar intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de las LDL-colesterol, hipertrigliceridemia, disminución de las HDL-colesterol, hipertensión y aumento del tejido graso. La progestina es el principal responsable de las alteraciones sobre el metabolismo de los carbohidratos, pero el componente estrogénico puede modular esa influencia adversa, siendo diferente el impacto. Es importante la dosis hormonal aportada y los esteroides utilizados. Las progestinas de tercera generación: gestodeno, norgestimato y desogestrel, inducen cambios leves en los tres primeros ciclos, que carecen de significado clínico [83] y tienden a desaparecer con el uso continuo y, por lo tanto, no deben aumentar el riesgo de aterogénesis [13,33]. Burkman et al [128] en usuarias de norgestimato más etinilestradiol trifásico estudiaron la glicemia, insulina y la sub-unidad A-10 de la hemoglobina glicosilada, antes de empezar el anticonceptivo y al final de los ciclos tercero, sexto, duodécimo y segundo y vigésimo cuarto. Los datos de glicemia e insulina señalan alguna evidencia de la alteración en el metabolismo de los carbohidratos en los primeros 12 ciclos, pero posteriormente parece existir un efecto muy mínimo. No se observaron cambios en la hemoglobina glicosilada lo cual permite pensar que el norgestimato produce un efecto muy escaso sobre el metabolismo de los carbohidratos [13,128]. Igual asevera Dueñas Díez [86] al anotar que los anticonceptivos orales con dosis inferiores a 50 Ug/día de etinilestradiol, combinados con pequeñas cantidades de progestinas y sobre todo de tercera generación (gestodeno, desogestrel), modifican levemente la tolerancia a la glucosa y la respuesta a la insulina, sin modificar las concentraciones de hemoglobina glicosilada. Estas variaciones carecen de significación clínica en una mujer normal sin riesgo previo. No deben administrarse anticonceptivos orales a pacientes con diabetes establecida y deben tomarse precauciones en pacientes con antecedente de diabetes gestacional, existencia de obesidad y familiares en primer grado con diagnóstico de diabetes mellitus, sin embargo Petersen et al [133] consideran que las opiniones sobre el uso de anticonceptivos orales en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) son encontrados. Ellos compararon pacientes con DMID bien controladas que recibieron desogestrel/etinilestradiol con otras pacientes con igual patología que utilizaron métodos no hormonales. Evaluadas al primero,

tercero, sexto y duodécimo ciclo de uso del anticonceptivo oral combinado, no encontraron cambios en la tensión arterial, índice de masa ósea y controles de glicemia. Sugieren [133], que por no haber observado alteraciones adversas relacionadas con riesgos cardiovasculares, las pacientes diabéticas bien controladas podrían recibir anticonceptivos orales de microdosis, muy baja dosis o ultra baja dosis. Con respecto a las pacientes con antecedentes recientes de diabetes gestacional, que no dan lactancia, Kjos et al [134] a partir de un estudio realizado en mujeres latinas, sentencia que a largo plazo el uso de anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis no incrementa el riesgo de diabetes tipo 2, comparadas con mujeres que usan anticoncepción no hormonal, igual asevera Dueñas Díez [86]. Luego de seis ciclos de uso de 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de dienogest, los estudios señalan que no existen cambios significativos en la glicemia, insulina y en la hemoglobina glicosilada. El test de tolerancia a la glucosa oral tampoco suele modificarse. Todo ello se explica por la carencia de afinidad del dienogest al receptor de andrógeno. La capacidad androgénica de la progestina es la que suele inducir resistencia a la insulina por medio de la disminución de insulina o una reducción de la sensibilidad de los receptores [56,135].

SISTEMA DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA. En su libro de endocrinología ginecológica, León Speroff [7], señala que el objetivo final del sistema de coagulación sanguínea es la producción de la trombina, la cual se encarga de convertir al fibrinógeno en un coagulo de fibrina. La trombina se produce a partir de protrombina por acción del factor Xa de la coagulación en presencia del factor V, calcio y fosfolípidos. La antitrombina III es uno de los anticoagulantes naturales ya que inhibe la trombina. La proteína C y la proteína S son otros dos importantes inhibidores de la formación del coagulo, siendo dependientes de la vitamina K. El sistema hemostático mantiene la integridad del sistema vascular [136]. Normalmente, el sistema de la coagulación se mantiene en un equilibrio dinámico dado por los sistemas procoagulante y anticoagulante. El mecanismo de la hemostasis protege la integridad del sistema vascular, pero el proceso de la reparación de los tejidos y la hemostasis misma son procesos complejos en la cual participan muchos componentes

celulares (endotelio vascular, plaquetas) y humorales (procesos de la coagulación sanguínea, inhibición de la coagulación y fibrinolisis). El desbalance entre el sistema de coagulación y el sistema fibrinolítico (anticoagulante), causa alteraciones de la hemostasis, facilitando eventos hemorrágicos, enfermedades trombo-embolicas y cardiovasculares [136,137]. El incremento del fibrinógeno y de los factores VII, VIII y X, así como el incremento del Plasminógeno y del inhibidor del activador del Plasminógeno-1, van a favorecer condiciones de coagulabilidad, lo mismo sucederá si se presenta disminución de antitrombina III, proteína C, proteína S y antiplasmina [7]. Los anticonceptivos orales combinados producen modificaciones tanto en el sistema procoagulante como en el anticoagulante [41,27,136,137,138]. Entre los mecanismos procoagulantes el más importante es la depresión del anticoagulante natural, la Antitrombina III, con los que se produce una elevación leve en los niveles de Protrombina, Factor VII, Factor IX y factor X, que dependen de la Vitamina K. Se produce aumento del recuento plaquetario, afectándose la interacción entre las plaquetas y la pared de los vasos sanguíneos, aumentándose la agregabilidad plaquetaria y presentándose un aumento en la actividad total del sistema de coagulación [33]. La proteína C y la proteína S son otros dos inhibidores mayores de la coagulación, son dependientes de la vitamina K y son disminuidas por los anticonceptivos orales combinados [83,138]. Existe un sistema compensatorio anticoagulante, al aumentarse los niveles del Plasminógeno sin efecto sobre su inhibidor, la alfa-antiplasmina. Se ha evidenciado una rápida destrucción de la fibrina, ya que se han detectado productos de su degradación. La hiperinsulinemia se correlaciona con el factor Activador Inhibidor-1 del Plasminógeno, lo cual lleva a hipofibrinolisis, aumento del depósito de fibrina y desarrollo de aterotrombosis. Los cambios en las variables hemostáticas producidas por los anticonceptivos orales combinados son debidos a los estrógenos, ya que no se observan dichas modificaciones con preparados de progestágenos solos [138]. Los anticonceptivos orales combinados que contienen 50 ug/día de etinilestradiol provocan aumento de la producción de factores de coagulación, como factor V, factor VIII, factor X y fibrinógeno [7]. Weinges et al [136] citan varios estudios que sustentan que en usuarias saludables de anticonceptivos

orales combinados, sin factores de riesgo cardiovascular y no fumadoras, se ha reportado activación de los sistemas procoagulantes, usualmente compensados por una actividad similar del sistema profibrinolisis, sin disturbios en el equilibrio hemodinámico. Igual sentencia Fruzzeti [139]. Winkler et al [41] aseveran que los anticonceptivos orales combinados de microdosis tiene un efecto menos medible sobre el sistema de coagulación que los viejos preparados, y los factores que inhiben la coagulación parecen aumentar tanto como los factores procoagulantes. Los anticonceptivos orales combinados con bajas dosis, tanto monofásicos como multifásicos, no tienen impacto clínico significativo sobre el sistema de coagulación sanguíneo, donde el leve aumento de la formación de trombina es compensado por un ligero aumento de la actividad fibrinolítica [7]. Las píldoras de microdosis de uso actual parecen mantener el equilibrio hemostático [27,139], no obstante están contraindicadas en mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica [41]. El uso del tabaco conlleva un estado de hipercoagulación [7]. Las mujeres fumadoras que utilizan la píldora de microdosis por largos períodos, tienen una activación más notoria del sistema de coagulación, evidenciada por acortamiento del tiempo de protrombina, aumento del fibrinógeno, antitrombina III disminuida y actividad del plasminógeno elevada. Fruzzeti [139] a partir de conceptos que definen que los anticonceptivos orales combinados de muy baja dosis, tienen un efecto insignificante o no tienen efecto sobre los factores procoagulantes, sugiere que estas formulaciones pueden ser adecuadas para mujeres fumadoras que ansían utilizar anticonceptivos orales combinados. También pueden ser adecuados entonces los de ultra baja dosis, pero deben esperarse estudios que avalen este proceder. Speroff [7] cita estudios que señalan que los anticonceptivos orales combinados que incluyen 20 ug/día de etinilestradiol no ejercen efectos algunos sobre los parámetros de la coagulación, incluso en fumadoras. Coata et al [27] aseveran que los anticonceptivos orales trifásicos de microdosis, que contienen etinilestradiol y gestodeno no afectan significativamente el sistema de coagulación, el metabolismo de los lípidos ni la viscosidad sanguínea, concluyendo que hay ausencia de efectos significativos que puedan representar un posible factor que incremente el riesgo de

enfermedad cardiovascular en la mujer joven y saludable. Se deben tener en cuenta las recientes observaciones epidemiológicas relatadas en el Estudio Colaborativo de la Organización Mundial de Salud, publicadas en 1995 [140,141] en relación a anticonceptivos orales combinados de última generación y enfermedad tromboembólica, que serán comentadas más adelante y que han generado un cúmulo grande de investigación así como de posiciones encontradas [137,142,143,144,145,146,147,148] Middeldorp et al [144] realizaron un estudio randomizado, cruzado y ciclo controlado que incluyó 27 mujeres voluntarias sanas, para establecer diferencias en los factores de la coagulación y en los marcadores de formación de protrombina, cuando se administraron anticonceptivos orales combinados de segunda generación (etinilestradiol 30 ug/día más levonorgestrel 150 ug/día) y anticonceptivos orales combinados de tercera generación (etinilestradiol 30 ug/día más desogestrel 150 ug/día. Con el uso de ambas combinaciones se incrementaron significativamente los niveles de factores II, VII, X y el fibrinógeno. El factor VIII se incrementó y el Factor V disminuyó durante el uso de la píldora que incluía desogestrel. Sólo un marcador para aumento en la coagulación, la protrombina, experimentó un aumento significativo mientras se utilizaban ambos anticonceptivos orales combinados. El complejo trombina/antitrombina y la fibrina resultaron sin cambios. Concluyen estos investigadores [144] que hay diferencias en los efectos que sobre algunos factores de la coagulación producen los anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel y desogestrel, pero es desconocido si estos cambios son las explicaciones para las diferencias reportadas en cuanto a riesgos de tromboembolismo venoso. En una publicación de julio del 2000, Tans et al [Ñ-4] a partir del concepto de que los anticonceptivos orales combinados causan disturbios o modificaciones en los patrones procoagulantes, anticoagulantes y pueden contribuir a incrementar el riesgo de fenómenos trombóticos y embólicos, realizaron estudio cruzado, randomizado para determinar el efecto producido por anticonceptivos orales de segunda generación: etinilestradiol 30 ug/día más levonorgestrel y un anticonceptivo oral de tercera generación: etinilestradiol 30 ug/día más 150 ug/día de desogestrel. Los parámetros de evaluación fueron: antitrombina, alfa 2 macroglobulina, alfa 1 antitripsina, inhibidor de la proteína C,

proteína C, proteína S libre y proteína S total. El estudio [145] permite concluir que la actividad anticoagulante plasmática en usuarias de anticonceptivos orales combinados que incluyen desogestrel esta más intensamente deteriorada que la de las usuarias de anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel. Carter [146] opina que en el aumento en el riesgo del tromboembolismo venoso está dado por la inducción de resistencia a proteína C activada, la cual es anticoagulante. Rosing et al [149] sostienen que todas las combinaciones de los anticonceptivos orales minimizan la eficacia con la cual la proteína C activada regula in vitro la formación de trombina. Este fenómeno designado como resistencia adquirida de la proteína C activada es más pronunciada en mujeres que usan anticonceptivos orales combinados de tercera generación, que de segunda generación. Rosing y colaboradores [149] consideran que la resistencia adquirida a la proteína C activada explica el incremento en el riesgo de tromboembolismo venosos en usuarias de anticonceptivos orales aunque resta confirmarlo. Winkler et al [41] a su vez han estudiado los efectos en el sistema hemostático de la combinación gestodeno 75 ug/día más 20 ug/día de etinilestradiol y concluyen que tiene un efecto balanceado sobre la hemostasis, estimulando tanto el sistema procoagulante, anticoagulante y la actividad fibrinolítica. Cuando sus resultados los compararon con la combinación 75 ug/día de gestodeno y 30 ug/día de etinilestradiol, obtuvieron consideraciones similares, con diferencias estadísticas no significativas. Van der Mooren et al [73] realizaron un estudio randomizado, multicéntrico y comparativo por seis ciclos en 62 usuarias de anticonceptivos orales de ultra baja dosis (15 ug/día de etinilestradiol más 60 ug/día de gestodeno), comparadas con 62 usuarias de anticonceptivos orales de muy baja dosis (20 ug/día de etinilestradiol más 150 ug/día de desogestrel) y encontraron que ambos preparados de forma asimilar ejercieron un efecto procoagulante acompañado por un aumento compensatorio en el plasminógeno y en la actividad fibrinolítica, cambios consistentes con estudios previos y realizados por otros anticonceptivos orales [150,122,112]. No se han encontrado cambios en los parámetros de la coagulación y fibrinolisis, como factor VII, fibrinógeno, complejo plasmina-antiplasmina, factor activador tisular del plasminógeno, antitrombina III, proteína C y proteína S, luego de varios ciclos de 30

ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de dienogest [56]. En el año 2004 se publican resultados del estudio doble ciego, controlado, randomizado realizado en dos centros de Alemania por Wiegatz et al [151] donde se valora el efecto de cuatro preparados de anticoncepción oral en parámetros hemostáticos. 25 mujeres fueron ingresadas a cada grupo y recibieron seis ciclos de anticoncepción. Un grupo recibió píldoras de 30 ug/día de etinilestradiol más 2 mg/día de dienogest, otro grupo píldoras de 20 ug/día de etinilestradiol más 2 mgs/día de dienogest, un tercer grupo 20 ug/día de etinilestradiol más 100 ug/día de Levonorgestrel y el cuarto grupo una novedosa formula que incluía 10 ug/día de etinilestradiol más 2 mgs/día de valerato de estradiol más 2 mgs/día de dienogest. En los cuatro grupos se observó incremento en los niveles de los siguientes factores procoagulantes: fibrinógeno, protrombina, plasminógeno, complejo plasmina antiplasmina y del factor anticoagulante: proteína C activada. Todas las cuatro píldoras generaron disminución de los factores anticoagulantes: actividad antitrombina, en el factor inhibidor del plasminogeno activado y redujeron suavemente la sensibilidad a la proteína C activada, mientras no modificaron significativamente el complejo trombina antitrombina. Notoria diferencia se observó en la proteína S tanto libre como total entre las píldoras de dienogest y levonorgestrel, causando la primera una disminución sensible de ésta proteína tanto libre como total, efecto que fue dosis dependiente del etinilestradiol administrado, siendo mayor el porcentaje de disminución entre mayor concentración de etinilestradiol contenía el preparado en la tableta. La píldora que incluía levonorgestrel indujo una mínima reducción de la proteína S total que no fue significativa y un incremento significativo en los niveles de proteína S. Las cuatro píldoras también modificaron los parámetros de fibrinólisis al incrementar los niveles de Dimer-D en el 12-38%, incrementaron significativamente el plasminógeno y redujeron entre 44 78% el inhibidor del plasminógeno activado [151]. Tal como se ha señalado los anticonceptivos orales combinados en su acción sobre los parámetros hemostáticos causan incremento tanto de la actividad procoagulante como de la actividad fibrinolítica, siendo muchos de los cambios causados por el estrógeno y llegando a ser dosis dependientes. Al disminuir sensiblemente la dosis de estrógeno se ha buscado en las píldoras

modernas, reducir o eliminar el incremento de la actividad procoagulante. El efecto de las distintas progestinas es todavía poco claro, pero ellas pueden en alguna medida modular los cambios inducidos por el estrógeno. Wiegatz et al [93] finalizan su artículo anotando que los cambios en la coagulación y en la fibrinólisis que inducen los anticonceptivos orales combinados en mujeres saludables no explican suficientemente los riesgos incrementados de enfermedad tromboembólica que con ellos se han establecido. No existen evidencias de aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres que usaron anticonceptivos orales combinados en el pasado.

EFFECTO SOBRE LA FERTILIDAD SUBSECUENTE Y PERINATAL. No existe un aumento de la incidencia de infertilidad después de finalizado el uso de la píldora [120,152], aunque sí se ha observado un ligero retraso para alcanzar la gestación [7]. En aquellas mujeres que suspenden los anticonceptivos orales para quedar en embarazo, el 50% han concebido a los tres meses. A los dos años el 15% de las mujeres nulíparas y el 7% de las mujeres que ya tenían hijos, no consiguen quedar en embarazo, cifras comparables a las definidas para la infertilidad espontánea. En la generalidad no existe un deterioro expreso y significativo en el retorno de la fertilidad después de suspenderse el uso de los anticonceptivos orales combinados, ellos no son causa de infertilidad en ninguno de los grupos etáreos, son de reversibilidad rápida y segura, no obstante Vessey [153] señala, basado en estudios y en un nuevo análisis de datos de la Oxford-FDA, que la disminución temporal de la fertilidad es en usuarias de más de 30 años de edad que intentan quedar en embarazo por primera vez. La incidencia de aborto espontáneo no aumenta después de la interrupción de los anticonceptivos orales combinados, no existen evidencias que los anticonceptivos orales causen cambios o daños en las células germinales individuales que más tarde puedan provocar anomalías, no se modifica la relación entre sexos, no se modifica el riesgo de morbimortalidad perinatal, nacimiento prematuro o bajo peso al nacer, se ha observado un aumento de casi dos veces la posibilidad de gemelares dicigóticos en mujeres que se embarazan de inmediato después de suspender la píldora y no se han hallado diferencias en los niños nacidos de

madres que habían dejado de tomar anticonceptivos orales con respecto al peso, niveles de hemoglobina, puntuación en pruebas de inteligencia y en valoraciones del crecimiento y desarrollo [7].

EFFECTO SOBRE EL PESO CORPORAL. La drospirenona comparte la propiedad antiminerlocorticoide de la progesterona endógena natural, lo cual contrarresta el efecto positivo sobre la aldosterona que causa el estrógeno. Esta propiedad específica de la drospirenona no está en ninguna de las otras progestinas y puede tener un impacto clínico favorable en lo referente a peso corporal y al efecto sobre la tensión arterial [56]. El incremento del peso suele ser una de las manifestaciones indeseables más frecuentes referidas por las mujeres usuarias de anticonceptivos orales combinados, dicho incremento es debido fundamentalmente, a la retención de líquido generada por el estímulo que los estrógenos inducen sobre el sistema renina angiotensinaaldosterona, y que la mayoría de las progestinas no son capaces de neutralizar. Debe puntualizarse que todas las progestinas usadas en los anticonceptivos orales combinados, excepto la drospirenona y en menor magnitud el gestodeno, carecen de efecto antiminerlocorticoide. Oelkers et al [154] en un estudio fase II, aleatorizado y controlado en 20 mujeres con seguimiento de seis ciclos en quienes se evaluaba la influencia de 30 ug/día de etinilestradiol más 150 mgs/día de levonorgestrel en comparación con varias combinaciones de etinilestradiol más drospirenona, se observó que con el primero se producía un incremento de 0.68 kilogramos de peso promedio mientras que el peso corporal medio disminuyó 0.78 kilogramos en el grupo de 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona. En el mismo estudio se observa que es mejor el impacto sobre la disminución del peso si la combinación es 15 ug/día de etinilestradiol más 3 mg/día de drospirenona, lo cual puede sugerir una mayor actividad de tipo antiminerlocorticoide que mineralocorticoide. Hoy día se señala en la generalidad clínica, que el etinilestradiol más drospirenona conlleva una reducción ligera en el peso corporal de la usuaria [56]. Huber [77] y Foidart [78] han comparado la respuesta a píldoras de 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona con 30 ug/día de etinilestradiol más 150 mg/día de desogestrel y evaluaron el impacto sobre el peso de la usuaria. Luego de 26 ciclos de uso [78] se observa que con el

desogestrel después de una ligera reducción del peso en los cuatro primeros ciclos, se sucede un aumento del peso corporal medio, que se hace persistente a todo lo largo del seguimiento, hasta alcanzar al final del estudio un incremento de 0.80 kilogramos de peso. Con la píldora de drospirenona el peso corporal promedio disminuye en forma sostenida los primeros tres ciclos, para alcanzarse disminución de 0.6 kilogramos de peso a los trece ciclos de seguimiento, para luego producirse un paulatino incremento y a los 26 ciclos de seguimiento el efecto es nulo con respecto a variación en el peso corporal. Los datos de estos estudios [77,78] permiten apreciar que debido al efecto antimineralocorticoide específico de la drospirenona, se produce una disminución ligera inicial del peso corporal y a largo plazo estabilización en la mayoría de las mujeres. Las modificaciones en el peso corporal alcanzadas con las píldoras que incluyen drospirenona, frente a las generadas por otras progestinas, suelen ser diferentes y con significancia estadística. Debe enseñarse a las usuarias que la ligera disminución del peso no es por adelgazamiento, ni pérdida de la grasa corporal, es debido a la reducción en la capacidad de retención de líquido que ejerce la drospirenona. Ese impacto favorable sobre el peso se hace extensivo a una disminución en la tumefacción y sensibilidad mamaria, menor tumefacción en dedos y manos y menor incidencia de dolor abdominal. Puede ser muy apropiado enunciar que la drospirenona previene el incremento en la retención de líquidos corporales que causan los estrógenos, que señalarse un papel fundamental en la reducción del peso corporal. [56]. La tendencia al cambio de peso corporal tiene propiedades individuales y la sensibilidad a la retención de líquidos también puede ser muy individual. Los estudios señalados [77,78] muestran que aumento de peso superior a los 2 kilogramos al final del décimo tercer ciclo se observaron en el 14% de las mujeres que recibieron drospirenona y en el 17% de las que recibieron desogestrel, y la pérdida corporal superior a 2 kilogramos se presentó en el 24% de las que recibieron drospirenona y en el 21% de las que recibieron desogestrel. Con estas cifras puede valorarse el efecto clínico.

EFFECTOS SOBRE LA TENSIÓN ARTERIAL. Al final de la década de los sesenta se realizó la primera mención de asociación entre hipertensión arterial y anticonceptivos orales combinados [18].

Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos y también se demostró la existencia de una susceptibilidad individual [155]. Con los anticonceptivos orales antiguos se producía una elevación de la tensión arterial promedio en la mayoría de las usuarias, incrementándose en 5-7 mm/Hg. la sistólica y 1-2 mm/Hg. la diastólica [156], no obstante en un pequeño grupo el aumento era clínicamente importante cuando la usuaria llevaba varios meses de uso. El 5% de las usuarias de macrodosis presentaban tensión arterial por encima de 140/90. Los anticonceptivos orales de microdosis ejercen efectos mínimos sobre la tensión arterial, la cual se mantiene estable entre los límites normales [83,122], pero es menester realizar la toma periódica de la tensión arterial en toda usuaria de anticonceptivos orales. Godsland et al [155] evaluaron cambios en las cifras de tensión arterial en usuarias de anticonceptivos orales de microdosis tanto monofásicos y trifásicos, que incluyeron levonorgestrel, noretindrona y desogestrel, y concluyen que es muy mínimo el impacto sobre la tensión arterial. Los anticonceptivos orales, dependiendo de su componente progestacional, pueden inducir un estado metabólico semejante al síndrome de resistencia a la insulina [155]. Este hiperinsulinismo tiene importancia en el desarrollo de la tensión arterial, ya que causa aumento en la reabsorción de sodio y agua con aumento de la actividad de las Na-K-ATP en los tubulos distales renales y aumento del tono simpático producido por el aumento de la noradrenalina. El contenido estrogénico incrementa a la renina, estimulándose el sistema renina-angiotensina-aldosterona, incrementándose la retención de agua y sodio, lo cual llevará a aumento en la tensión arterial. Fuchs et al [156] reportaron no haber encontrado cambios clínicos significativos en las cifras de tensión arterial al estudiar mujeres que recibieron 75 ug/día de gestodeno más 30 ug/día de etinilestradiol. Arangino et al [157] a partir del estudio realizado en Italia, sostienen que la tensión arterial medida en posición acostada y supina es similar en usuarias jóvenes y saludables que usan anticonceptivos orales combinados de microdosis o de muy baja dosis así como en las no usuarias. La drospirenona [76,158], por ser progestina antiminerlocorticoide, derivada de la espironolactona, en combinación con 30 ug/día de etinilestradiol, se asocia a un ligero descenso en la tensión arterial [83]. En estos estudios [77,

78] se ha señalado que un número mayor de mujeres que utilizan drospirenona tuvieron disminución de la tensión arterial sistólica mientras que un número mayor de mujeres que utilizaban desogestrel presentaron aumento de la tensión arterial sistólica. Se considera para la práctica diaria que no existen variaciones significativas en la tensión arterial sistólica que se puedan relacionar con las características antiminerlocorticoide que posee la drospirenona [56].

TERATOGENICIDAD DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS. Desde siempre se ha especulado sobre la relación entre anticonceptivos orales y defectos congénitos esqueléticos, pero se ha señalado que era un estudio estadísticamente no significativo y que no se han confirmado en otras evaluaciones sus resultados [6]. En estudios prospectivos no se ha observado ninguna relación entre esteroides sexuales y la aparición de anomalías del complejo VACTERL (malformaciones vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de las extremidades, así como tampoco se han relacionado con hipospadias y con efectos mutagénicos que pudiesen ser los responsables de fetos cromosómicamente anormales [7]. Se ha señalado una muy pequeña asociación positiva entre los anticonceptivos orales y defectos cardíacos, cuando la píldora es tomada en el período inicial del desarrollo embrionario, incrementándose el riesgo relativo en 2, no obstante Bracken en 1990 [159] comunicó en un meta-análisis de 26 estudios prospectivos, donde compararon 6.102 expuestos a los anticonceptivos orales combinados y 85.167 no expuestos, no observando aumento en el riesgo global de malformaciones, cardiopatías congénitas ni defectos en las extremidades. El tema parece quedar limitado al uso de la píldora en época precoz del embarazo, no se han observado malformaciones en los nacimientos subsiguientes en mujeres que interrumpieron la anticoncepción oral. No hay aumento en las tasas de anomalías cromosómicas ni abortos espontáneos. Bukvic et al [160] a partir de estudios in-vitro establece que la aplicación de etinilestradiol más norgestrel en una proporción de 1:5, no induce aberraciones cromosómicas estructurales en cultivos de linfocitos y fibroblastos humanos. No hay razón para recomendar a las mujeres diferir sus intentos de concebir, hasta uno o

dos meses después de suspendido el uso de la píldora. Se debe informar suficientemente a las usuarias de anticonceptivos orales combinados que se embarazan mientras la están tomando o a las que por accidente la toman en el inicio de un embarazo, que el riesgo de anomalías congénitas no es significativamente superior a la tasa general de la población, o sea del 2 - 3% [7].

OTROS EFECTOS VARIOS. Los anticonceptivos orales combinados no se asocian con el desarrollo de ulcera gástrica o duodenal y tampoco con enfermedad inflamatoria intestinal, no se deben recomendar en mujeres con trastornos de mala absorción intestinal por el posible fracaso contraceptivo [7]. Muy recientemente Gardyn et al [161] han colocado en consideración, al evaluar una pequeña cantidad de usuarias de anticonceptivos orales, que la píldora reduce los niveles sanguíneos de vitamina B12, sin que se alcance significancia clínica y con un retorno al rango normal en todas las mujeres después de un mes de suspendido el anticonceptivo oral combinado. Muy raramente se han asociado los anticonceptivos orales combinados a reducción en la libido y a depresión, esta última situación se presenta sobre todo con anticonceptivos orales de dosis elevadas, ya que el estrógeno en altas dosis puede generar una inhibición de la síntesis del triptófano. De presentarse episodios de depresión relacionados con el uso de la píldora, el fenómeno se puede revertir con la administración de pidridoxina [7]. Estudios previos han encontrado asociación entre la laxitud de los ligamentos articulares y cambios en los niveles de estrógenos, progesterona y relaxina. Otros autores valorando modificaciones en la laxitud de los ligamentos articulares en mujeres en edades entre 20 y 21 años, usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales, llegan a la conclusión que el uso de la píldora no se asocia con una mayor o menor laxitud en los ligamentos articulares. El uso de anticonceptivos orales combinados en pacientes afectados de anemia de células falciformes ha sido de tiempo atrás controversial, al considerarse que los efectos de la píldora pueden ser sinérgicos con los trastornos hematológicos y llegar a producir efectos indeseables sobre la coagulación sanguínea. Yoong y colaboradores [F-5] diseñaron un estudio comparativo para estudiar la influencia que los anticonceptivos orales ejercen sobre los eritrocitos de

pacientes con anemia de células falciformes, y concluyen al no encontrar modificaciones significativas en diferentes grupos, con diferentes métodos de planificación familiar, que no parece que los componentes hormonales presentes en los anticonceptivos orales empeoren la deformidad de los eritrocitos en mujeres que padecen esta enfermedad. La anemia de células falciformes es una patología incurable que afecta principalmente a la población afrocaribeña. El cloasma, una pigmentación de partes del rostro fue un efecto colateral observado con los anticonceptivos orales de macrodosis. Es una rareza con los anticonceptivos orales modernos, pero se debe tener presente que se desvanece gradualmente al suspender la píldora, sin desaparecer totalmente, siendo útiles los blanqueadores de la piel [7]. Poco se ha estudiado sobre el bienestar general y síntomas relacionados con la retención de líquidos. Apter et al [163] han realizado un estudio abierto, multicéntrico, no controlado para evaluar la píldora que contiene 30 ug/día de etinilestradiol más 3 mgs/día de drospirenona sobre el bienestar general en 336 mujeres a lo largo de seis ciclos de tratamiento, utilizándose por primera vez el PGWBI, Psychological General Well Being Index (Índice de bienestar psicológico general), un instrumento adecuado para medir el bienestar subjetivo y el distrés psicológico, porque cubre aspectos relevantes de los cambios emocionales relacionados con las fluctuaciones hormonales, como el estado de ánimo depresivo, la ansiedad, la irritabilidad y la falta de energía. Hubo incremento significativo en los marcadores globales, lo que significa mejoría en el bienestar general. También se presentó mejoría en diversos parámetros como bienestar positivo, ansiedad, humor depresivo, autocontrol, salud general y vitalidad. Paralelamente se observó reducción en la incidencia y la severidad de los síntomas somáticos asociados con el ciclo menstrual, lo que se relaciona con el efecto favorable natural antiminerlocorticoide de la drospirenona. A la fecha es el primer estudio [163] que utiliza PGWBI en la valoración de un anticonceptivo oral. Ya que la calidad de vida es uno de los aspectos menos investigados de los anticonceptivos orales se hace necesario la realización de otros estudios, tomando en consideración otras dosis y otras combinaciones, para establecer el impacto que tienen los anticonceptivos orales combinados sobre la calidad de vida y el bienestar general.

LOS POTENCIALES RIESGOS. Las mayores preocupaciones del personal de salud y de la comunidad en general, causadas por los anticonceptivos orales combinados tienen que ver con temor al cáncer y a los riesgos cardiovasculares. Las evidencias demuestran en forma cada vez más concluyente que los riesgos relacionados con el uso de los anticonceptivos orales combinados dependen de la dosis y tiempo de uso. La siguiente tabla presenta el riesgo relativo de cáncer invasivo asociado con cuatro y ocho años de uso de anticonceptivos orales combinados.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS RIESGO RELATIVO DE CÁNCER INVASIVO

	Riesgo relativo	
	Uso por 4 años	Uso por 8 años
Seno (Edad:20-34)	1.50	1.73
Seno (Edad:35-44)	1.08	1.10
Seno (Edad:45-59)	1.02	1.03
Cuello Uterino	1.33	1.48
Ovario	0.60	0.49
Endometrio	0.46	0.34
Colorectal	0.83	0.83
Hepático	2.04	2.64

Burkman R [85]

Ya que la concentración de estrógeno y progestina presentes en la píldora se han ido reduciendo y están disponibles nuevas moléculas de impacto más favorable, es de pensar que los riesgos y los efectos adversos también se puedan ir disminuyendo. Ya se dispone de amplia evaluación de los preparados de microdosis y de las nuevas progestinas, los cuales son los indicados dentro de la anticoncepción hormonal por vía oral [5,13,41,54,83,155]. Desde un punto de vista muy general y siguiendo planteamientos de Lisa Edwards [1] la Tabla siguiente presenta un listado de síntomas de alarma de potenciales eventos adversos serios que se han relacionado con los anticonceptivos orales.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS SIGNOS DE ALARMA DE LOS EVENTOS ADVERSOS SERIOS

Síntomas de alarma	Potencial complicación
Dolor abdominal (severo y persistente)	Enfermedad hepática. Infarto miocárdico. Enfermedad de vesícula biliar.
Dolor torácico severo con tos. Respiración acortada. Dolor inspiratorio.	Enfermedad isquémica coronaria. Infarto miocárdico. Embolismo pulmonar.
Perdida visión o visión borrosa. Dificultad motora o lenguaje. Cefalea. Vértigos. Cansancio. Debilidad.	Accidente cerebro vascular. Hipertensión arterial. Isquemia cerebral transitoria.
Dolor severo en la pierna Masa en mama. Dolor y/o inflamación	Trombosis venosa profunda. Cáncer de mama
Hiperglicemia. Glucosuria. Poliuria. Dolor abdominal severo. Ictericia. Elevación pruebas de función hepática.	Exacerbación de diabetes mellitus Adenoma hepático. Enfermedad de la vesícula biliar.

CÁNCER DE MAMA. El riesgo de cáncer de mama en usuarias de anticonceptivos orales es uno de los temas de mayor controversia [102,164,165,166,167]. La mayoría de los casos de cáncer de mama se producen en la unidad formada por los lóbulos y los conductos excretores de la glándula mamaria [81]. Se estimó que en 1980 se presentaron 572.000 casos nuevos de cáncer de mama en el mundo. La curva de incidencia aumenta de los 30 a los 70 años con una ligera inflexión de los 45-54 años [81]. Son factores de riesgo a cáncer de mama: alto nivel socio-económico, nuliparidad, primer parto tardío, menarquia temprana, menopausia tardía, antecedente de enfermedad mamaria benigna y antecedente familiar de cáncer de mama. Las principales causas del cáncer de mama siguen siendo desconocidas, no obstante las hormonas endógenas parecen tener un importante papel en la patogénesis [81]. La dependencia hormonal del cáncer de mama está hoy fuera de duda y es punto de mira fundamental dentro de la investigación sobre su etiología. Al parecer el cáncer de seno es multifactorial. Hoy se acepta que ambos

componentes de los anticonceptivos orales combinados, constituyen factor hormonal de riesgo para cáncer de mama y no solo el estrógeno como antes se pensaba [83,102,164]. En 17 de 18 estudios de casos - controles y en 5 de cohortes, analizados por expertos de la Organización Mundial de la Salud [81] no se observaron cambios importantes del riesgo de cáncer de mama, cuando se comparaban mujeres que habían usado anticonceptivos orales alguna vez con mujeres que nunca los habían recibido. Estudiando las usuarias por sub-grupos etáreos se han obtenido informes poco coherentes. Cuando el cáncer de mama es diagnosticado en mujeres jóvenes, antes de los 35 años de edad, se ha encontrado un ligero aumento en la relación con el antecedente de uso de anticonceptivos orales combinados, especialmente por períodos prolongados [13,165], así fue evidenciado en el Estudio Nacional de casos y testigos realizado en el Reino Unido y publicado en 1989, donde estimaron que el riesgo relativo es 1.4 con 4 a 8 años de uso y de 1.7 con más de 8 años de uso. Los estudios que relacionan el riesgo de cáncer de mama con el uso de anticonceptivos orales combinados iniciados antes de los 25 años de edad, o antes del primer embarazo llegado al término, son contradictorios [81]. No obstante Balasch y Calaf [83] sugieren que para intentar reducir el riesgo de cáncer de mama asociado al empleo de anticonceptivos orales, debería desaconsejarse el uso prolongado en adolescentes, las cuales suelen posponer su primera gestación hasta después de los 30 años. Muchos estudios de casos y controles han demostrado que en la mitad y al final de la vida reproductiva, el uso de este método no influye en el riesgo de cáncer de mama. En mujeres mayores de 35 años de edad o en aquellas que no han llevado un embarazo a término, los resultados son contradictorios. Mientras algunos no demuestran impacto alguno, otros señalan un aumento en la incidencia del carcinoma de mama [166,167]. Existen indicios de que el riesgo asociado al consumo de anticonceptivos orales de microdosis es inferior al atribuido a anticonceptivos de 50 o más ug/día de etinilestradiol. En 1996 el Colaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer [166] reunió datos de 54 estudios, casi el 90% de los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo, agrupando 53.297 mujeres con cáncer de mama y 100.239 controles sin cáncer de mama y concluyeron que las usuarias de anticonceptivos orales actuales están en un riesgo ligeramente más

alto de cáncer de mama, riesgo relativo de 1,24 (IC: 1.15 - 1.33). Cuando se discontinúa el uso de la píldora, el RR se disminuye progresivamente a 1,16 después de 1- 4 años, a 1,07 después de 4-9 años y desaparece al cabo de 10 años. Este patrón es independiente a la duración del uso. El mismo comportamiento se observó entre mujeres con factores de riesgo como nuliparidad o historia familiar de cáncer de mama, entre mujeres de países desarrollados o en desarrollo y en diferentes etnias [168]. En este mismo estudio [166] determinaron que las mujeres que empezaron a utilizar anticonceptivos orales antes de los 20 años de edad, tienen riesgos más altos que aquellas que empezaron más tarde. El riesgo relativo de cáncer de mama para uso actual es de 1,59. El RR disminuye a 1.4 a los 1-4 años de discontinuado el uso y a los 5 años la diferencia entre las mujeres que empezaron el uso temprano o más tarde ha desaparecido [168]. A la vez, a los diez o más años de suspendido los anticonceptivos orales no existen diferencias en el riesgo acumulado de cáncer de seno entre mujeres que alguna vez utilizaron anticonceptivos orales combinados y aquellas que nunca lo han utilizado [164]. En su portal electrónico, el National Cancer Institute considera que el riesgo ligeramente elevado mientras se utiliza la píldora puede ser el resultado de la capacidad del estrógeno para promover el crecimiento de células cancerosas ya presentes en el seno, en vez de una potencial capacidad para iniciar nuevos puntos malignos. No obstante, asevera National Cancer Institute que es más típico que el riesgo de cáncer llegue a su punto máximo, décadas después de estar expuesta, y no inmediatamente después. Generalmente es más probable que el cáncer ocurra debido a una duración prolongada y/o grado elevado de exposición a un carcinógeno. En el estudio antes citado [166] ni la concentración hormonal ni la duración del uso afectaron el resultado. En muchas circunstancias los peligros del embarazo indeseado superan con creces el pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado al uso de los anticonceptivos orales [168]. Dueñas Díez [86] considera que el incremento en el riesgo de cáncer de mama derivado del uso de los anticonceptivos orales, observado en algunos meta-análisis es despreciable por dos razones: la primera, porque cuando este supuesto incremento se traduce en número de mujeres, éste es insignificante, y en segundo lugar, porque el margen de error de la

propia técnica del meta-análisis llega a ser hasta de un 25%. Asevera además Dueñas Díez [86] que no parece justificado afirmar que el empleo de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de cáncer de mama. Marchbanks et al publican en el año 2002 [169] los resultados del Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (Women's CARE), un estudio realizado en mujeres entre 35 y 64 años para establecer riesgo de cáncer de mama con los anticonceptivos orales y se observa que el riesgo relativo obtenido fue de 1.0 (IC: 0.8 - 1.3) para usuarias actuales y de 0.9 (IC: 0.8 - 1.0) para usuarias pasadas, resultados que son similares a los obtenidos en el estudio publicado en 1986 por "The Cancer and Steroid Hormone" (CASH), donde se demostró que no existía asociación entre el uso de anticonceptivos orales combinados y cáncer de mama [1]. En su libro de texto, Speroff [7] señala tres aspectos que es valioso reproducir: (1°) El uso anterior de anticonceptivos orales combinados se puede asociar con una disminución del riesgo de cáncer de mama metastático más adelante en la vida y posiblemente con una disminución del riesgo de cáncer de mama en la postmenopausia. (2°). Los anticonceptivos orales combinados no incrementan el riesgo de cáncer de mama en mujeres con familiares afectadas ni en mujeres con enfermedad benigna comprobada. (3°) La usuaria debe recibir con detalles toda la información disponible sobre los diversos factores de riesgo relevantes que están en relación con cáncer de mama, siempre enfatizando la necesaria modificación hacia hábitos y estilo de vida saludables. Es pieza central motivar la realización del autoexamen de las mamas y fomentar las evaluaciones clínicas periódicas, acciones preventivas que deben desarrollar todas las mujeres.

NEOPLASIA DEL CUELLO UTERINO. El cáncer de cuello uterino es el tercer más común cáncer en la mujer, aconteciendo en el 9.8% de todos los nuevos casos de cáncer en el mundo. En los países en desarrollo alcanza una frecuencia del 15% de todos los cánceres en la mujer [170,171,172,173,174]. La mayoría de los cánceres cervicales son carcinomas escamo-celulares. Se estimó que en 1980 se diagnosticaron 465.000 casos nuevos de cáncer de cuello uterino en el mundo, ocurriendo el 80% en países en desarrollo. La incidencia de cáncer del cuello uterino es particularmente alta en África, América central y del Sur [81]. Los siguientes son considerados los

factores de riesgo para cáncer de cuello uterino: comienzo del coito a temprana edad, alta tasa de paridad, varias parejas sexuales, consumo de cigarrillos y la infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV). Las tasas de NIC son difíciles de determinar, ya que para la detección de estas lesiones se depende de la intensidad del examen citológico. Las publicaciones relativas al riesgo de cáncer de cuello uterino y uso de anticonceptivos orales son extensas y difíciles de interpretar [81,165]. Esta relación no se ha precisado a satisfacción, por la existencia de factores de confusión, especialmente el comportamiento sexual y la infección por el Virus del Papiloma Humano [83]. El virus del Papiloma Humano es un grupo de más de 70 tipos de virus, algunos conocidos como factores de riesgo de cáncer de cuello del útero. Se ha señalado que la presencia del virus del papiloma humano es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical escamocelular. La probabilidad de que las mujeres que toman píldora utilicen otros métodos de planificación como los condones es menor comparada con las que no la toman. Dado que los condones pueden prevenir la transmisión del virus del Papiloma Humano, las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados puedan tener un mayor riesgo de ser infectadas por ese virus. Por consiguiente, el riesgo de desarrollar cáncer del útero, que algunos estudios han considerado ser causado por el uso prolongado de la píldora, puede en realidad ser el resultado de una infección del virus Papiloma Humano que no ha sido detectado, asevera en su portal de Internet el National Cancer Institute. Ya que las usuarias de anticonceptivos orales, por la vigilancia periódica, se someten a un número mayor de citologías cervicales rutinarias, se reducen en ellas el riesgo de contraer cáncer invasivo y se aumenta la posibilidad de detectarle las lesiones en estadio pre-malignos, las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales, NIC. Como se considera que el epitelio normal pasa a NIC, a cáncer in-situ, y luego a cáncer invasor, se debe definir si los anticonceptivos orales influyen en alguno de estos estados, en todos o en ninguno. El adenocarcinoma del cuello uterino es raro y tiene patogénesis distinta, sin embargo se ha sugerido que existe relación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y adenocarcinoma cervical. Briton Et al [175] en estudio de casos y controles encontraron que el riesgo relativo de adenocarcinoma fue incluso mayor que el de células escamosas. No obstante en trabajos

de la década de los ochentas de Persson, Parazzini y Jones, citados por Monterrosa, [4] no se notó esa diferencia. Problemas metodológicos afectan la adecuada interpretación de la relación cáncer cervical y anticonceptivos orales combinados [165]. Se necesitan más investigaciones para precisar la importancia del uso prolongado como factor de riesgo [81], aunque Delgado et al [176] basados en su meta-análisis concluyen que los anticonceptivos orales son factores de riesgo para todos los estadios de la historia natural de la enfermedad, existiendo una relación directa entre la duración del uso de la píldora y la presencia de enfermedad. Balasch y Calaf [83] aseveran, sustentados en revisión de la literatura que incluye estudios recientes bien controlados con corrección de las variables de confusión, que el uso de anticonceptivos orales combinados durante mediano y largo plazo se asocian con un incremento del riesgo de NIC, cáncer invasivo y de la progresión del NIC a enfermedad invasiva. En algunos estudios en que se han controlado el número de parejas sexuales, se ha observado un aumento ligero en el riesgo de cáncer cervical, especialmente cuando el uso es prolongado [13]. El riesgo relativo establecido para las mujeres que han usado anticonceptivos orales por 5 o más años osciló entre 1.3 y 1.8. En la revisión de Briton [177] se concluye que el riesgo relativo de neoplasia cervical es casi 2.0 para las usuarias de píldoras por 5 o más años. Delgado y colaboradores [176] realizaron un meta-análisis de 51 estudios y estiman que el riesgo relativo de displasia a los 5 años de uso de los anticonceptivos orales combinados es de 2.2 y a los 10 años de 4.7, para el cáncer in-situ: 1.9 y 3.1, para cáncer invasivo: 1.5 y 2.0 respectivamente. El estudio de Oxford/FPA encontró una incidencia de 0.9 X 1.000 años/mujer en usuarias de 2 años de uso, y una incidencia de 2.2 por 1.000 años/mujer después de 8 años de uso. También se asevera que existe un aumento en la tasa de cáncer de cuello uterino con la duración del uso de anticonceptivos orales [178]. Estudios del Royal Collage of General Practitioners (RCGP), ajustados según grupos étnicos, estados socio-económicos, paridad, consumo de cigarrillos y antecedentes de enfermedad de transmisión sexual, encontraron que el riesgo de cáncer in-situ y cáncer invasor del cuello uterino aumenta con la duración del uso de la píldora. La incidencia en mujeres que habían usado anticonceptivos por 10 años o más fue 4 veces superior a la observada en mujeres que nunca la

habían utilizado. El grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud [81], revisaron los trabajos de Parazzini et al quienes observaron que el riesgo relativo de cáncer de cérvix fue mayor en usuarias de anticonceptivos orales que tenían varias parejas sexuales, y un estudio colaborativo de la OMS, donde concluyeron que los riesgos son mayores si las usuarias tienen infección genital. Por otro lado se ha notificado una relación más intensa entre neoplasia cervical con el uso de anticonceptivos orales combinados en mujeres con alta tasa de paridad. En el año 2002 se publica un estudio multicéntrico de casos y controles adelantado por la International Agency for Research on Cancer (IARC) [179], realizado en Tailandia, Filipinas, Marruecos, Brasil, Paraguay, Colombia y España, donde se evaluó el efecto de los anticonceptivos orales en el riesgo de cáncer cervical en mujeres con infección con el virus del papiloma humano, observándose un incremento en el riesgo de cáncer del cuello uterino en las mujeres que tomaron la píldora durante 5 a 9 años, OR: 2.8 (IC: 1.46 - 5.42), y si el uso fue igual o superior a 10 años también se observó incremento, siendo el OR: 4.03 (IC: 2.09 - 8.02). Se ha enfatizado la relación entre el incremento en el tiempo de uso de la píldora con el incremento en el riesgo, así mismo se ha señalado que la disminución en el riesgo se relaciona con la discontinuación del método [1]. Ambos conceptos han sido reafirmados con los hallazgos de la revisión de Smith et al [178] publicada en el 2003, quienes evaluaron 28 investigaciones, 4 de cohorte y 24 casos-control, realizados entre 1986 y el 2002, para definir relación entre anticonceptivos orales combinados y cáncer de cuello uterino. El uso de anticoncepción oral puede ser un cofactor dentro del desarrollo del cáncer del cuello uterino, y la Organización Mundial de la Salud no ha considerado la necesidad de modificación en la prescripción de los anticonceptivos orales, sugiriendo tener en cuenta todos los beneficios que aporta, para una selección adecuada y no olvidar la puesta en práctica de amplios programas de detección temprana con la ayuda de la citología cervical y vaginal [170]. Se ha propuesto como mecanismo para la asociación entre el cáncer de cuello uterino y el uso de anticonceptivos orales, el efecto de estos sobre el cuello al incrementar la concentración de receptores de estrógenos, hecho que tiene relación con el incremento en el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado [10].

CARCINOMA Y OTROS TUMORES HEPÁTICOS. Las neoplasias hepáticas son patologías raras en mujeres en edad reproductiva. La gran mayoría de los casos de cáncer primario del hígado cursan en forma de carcinoma celular hepático. Se estimó que en 1980 ocurrieron 250.000 casos nuevos de cáncer de hígado en el mundo, siendo más frecuente en varones que en mujeres con una relación 3:1. Existe relación entre cáncer hepático y el virus de la hepatitis B y el alcohol. Por su parte los tumores benignos del hígado pueden presentarse como una masa hepática que puede causar hemorragia grave en la cavidad peritoneal si llega a perforarse. Desde la década de los setenta se ha sugerido una relación entre tumores hepáticos benignos y anticonceptivos orales combinados, posteriormente se han publicado informes de casos, sobre todo de adenoma, mas dichos informes no proporcionan pruebas absolutas de que exista una relación causal entre anticonceptivos orales y tumores hepáticos benignos [81]. Se ha notificado regresión de adenoma hepático y de hiperplasia nodular focal cuando se suspende el uso de anticonceptivos orales. La incidencia de adenoma hepático es de 1 a 2 por 100.000 usuarias y parece relacionarse más con el uso prolongado de anticonceptivos orales de macrodosis. Los expertos de la OMS reunidos en 1992 [W-2] estimaron que datos disponibles no permiten determinar una relación entre tumores hepáticos benignos, edad de la usuaria, potencia hormonal del anticonceptivo oral combinado utilizado y el tiempo de uso. Prentice y Thomas en la década de los ochenta informaron casos de carcinoma celular hepático en usuarias de anticonceptivos orales, aunque no hay pruebas de la existencia de una relación causal. El análisis de siete estudios de casos y controles [81], realizados para examinar la relación anticonceptivos orales y cáncer del hígado, concluye que en poblaciones en que el carcinoma celular hepático es poco común, esta enfermedad es una consecuencia rara del uso de la píldora. En poblaciones en que es común la infección por el virus de la hepatitis B y el carcinoma celular hepático, el uso de anticonceptivos orales no parece guardar relación con un riesgo mayor. Son escasos los datos sobre el efecto que produce el uso prolongado de la píldora. Aunque raros casos de tumores hepáticos se han reportado con la asociación de ciproterona, en grandes estudios no ha confirmado dicha interrelación. Mármol et al enfatiza que el Multicenter International

Liver Tumor Study (MILTS) falló en demostrar en más de 2.000 mujeres, un incremento en el riesgo de cáncer celular hepático con píldoras anticonceptivas que incluían acetato de ciproterona a la dosis de 2 mg/día. Los estrógenos tienen propiedades litogénicas, es así como aumentan la secreción de colesterol biliar y el índice de saturación del colesterol.

OTRAS NEOPLASIAS. No se ha confirmado la suposición de la relación entre anticonceptivos orales combinados y melanoma maligno cutáneo. La tasa de incidencia del melanoma maligno se ha aumentado notablemente en los últimos decenios, tanto en varones como en mujeres. Uno de los factores de riesgo para melanomas es el número de nevos melanocíticos benignos (lunares comunes) de la piel. En los estudios realizados para relacionar uso de anticonceptivos orales y desarrollo de melanoma maligno, no se han realizado ajustes sobre posibles factores de confusión como: clase de piel o exposición a la luz solar. Holly [180] no encontró una asociación consistente entre el riesgo de melanoma cutáneo y el uso de anticonceptivos orales cuando fue examinado la edad del diagnóstico, la edad de inicio y el tiempo de uso de la píldora. En los años ochenta McMichael y Potter expusieron que las hormonas sexuales exógenas podían reducir el riesgo de cáncer del colon al alterar la producción y metabolismo de los ácidos biliares. Si bien se han descubierto receptores de estrógeno en diversas clases de cáncer del colon en humanos [81], los estudios son pocos, pequeños y no se ha definido si los anticonceptivos orales guarden relación con un aumento en la incidencia del cáncer del colon. Recientemente se ha venido señalando todo lo contrario al plantearse en un estudio Italiano [125] una reducción del 37% del riesgo de cáncer de colorectal, asociado al uso de anticonceptivos orales combinados, OR: 0.63 (IC: 0.45 - 0.87), protección que se incrementa con el aumento en la duración del uso. No existen pruebas claras y documentadas de la relación entre la píldora y el aumento del cáncer de vesícula biliar y de los conductos biliares extra hepáticos, tampoco con cáncer de riñón, ni tumores de la hipófisis. El uso prolongado de anticonceptivos orales combinados puede incrementar ligeramente el riesgo de mola, pero no existen evidencias convincentes de una relación causa efecto [7].

LOS RIESGOS CARDIOVASCULARES. El efecto de los anticonceptivos orales sobre el sistema cardiovascular de la mujer ha sido motivo de grandes controversias, especulaciones, investigaciones epidemiológicas y fisiológicas por cerca de cuarenta años. Se ha aseverado que los mayores riesgos para la salud, que presenta la píldora anticonceptiva tienen que ver con patologías del aparato circulatorio [K]. Fenómenos de tipo tromboembolismo, hipertensión arterial, accidente cerebro-vascular tanto trombótico como hemorrágico e infarto agudo de miocardio, se han enunciado [181]. Los mecanismos por los cuales la píldora puede causar enfermedad cardiovascular son: (A) Acción de los estrógenos sobre el sistema de la coagulación. (B) Acción de las progestinas sobre el metabolismo de los lípidos. (C) Efectos de la combinación estrógeno progestina sobre la presión arterial y sobre el metabolismo de los carbohidratos [54,72,83,137,139,182]. Existen diferencias entre la coagulación sanguínea arterial y venosa, mientras en la primera el flujo es rápido, con fibrinógeno bajo y plaquetas altas, en el venoso el flujo es lento, con fibrinógeno alto y plaquetas bajas, por lo tanto es de esperar que los dos sistemas respondan de manera diferente [7]. En la década de los sesenta se sospecho por primera vez que los anticonceptivos orales eleva el riesgo relativo de enfermedades vasculares venosas y arteriales [72]. Mientras los estrógenos sintéticos aumentan la producción de factores de coagulación, las progestinas no pueden afectarlos significativamente. Además las investigaciones adelantadas en los años siguientes evidenciaron una relación directa de estos accidentes con las elevadas dosis de estrógeno y progestina hasta esa fecha presentes en la píldora anticonceptiva. Alteraciones en el endotelio y proliferación de la capa íntima vascular ha sido bien relacionada con las altas concentraciones de estrógeno sintéticos circulantes en el plasma y estas lesiones estén asociadas con oclusiones trombóticas. Diversos cambios estructurales pueden llevar a incremento en la permeabilidad vascular, disminución del tono vascular y estasis venosa [183]. Posteriormente se señaló que el riesgo cardiovascular no está relacionado con la duración del uso del anticonceptivo oral y que dicho riesgo persiste pocas semanas después de interrumpirse el uso. En las mujeres que utilizaron anticonceptivos orales en el pasado no se observa aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular [7]. A la vez se puso en

evidencia que aquellas usuarias que a la vez eran fumadoras, tenían un riesgo aún más elevado de presentar un accidente circulatorio, así como aquellas que tenían algunas características que la exponían a contraer esas enfermedades. Existen ahora pruebas que demuestran que las microdosis presentan un menor riesgo de alteraciones cardiovasculares, si la mujer es sana y no fumadora [72,182], así está demostrado en el estudio publicado por Gerstman et al en 1991 y en otro publicado por Lobo en 1996 [127]. Los estudios epidemiológicos hacen pensar que muy probablemente los anticonceptivos orales combinados no están asociados con un incremento en el riesgo de aterosclerosis o de infarto de miocardio. La hipertensión arterial es un factor importante que incrementa el riesgo de accidente vascular cerebral en mujeres usuarias de anticonceptivos orales. Basados en el impacto positivo sobre la HDL-colesterol y LDL-colesterol, Lobo et al [127] sugieren que un posible efecto protector cardiovascular, puede ocurrir con el uso prolongado de la píldora. Ya que las mujeres jóvenes, no fumadoras, tienen una baja incidencia de enfermedad cardiovascular, su hipótesis puede ser difícil de probar. No existen al parecer evidencias de que las usuarias de píldoras de microdosis, que son mayores de 35 años, que no fuman, ni presentan riesgos para contraer enfermedades del sistema circulatorio, enfrenten un grado mayor de oportunidad para tener un accidente cerebro vascular o un infarto que las usuarias más jóvenes [58,139,148,184,185]. El análisis del Royal Collage of General Practitioners adelantado entre 1977 y 1981 determinó que el etinilestradiol es el responsable de las complicaciones en el sistema venoso como la trombosis y las embolias, mientras que la progestina es de las complicaciones arteriales y especialmente del desarrollo de la hipertensión arterial. Las combinaciones actualmente disponibles, ya sea en muy bajas dosis o ultra bajas dosis, que son los anticonceptivos orales combinados modernos, no son causa de enfermedad arterial [183].

TROMBOEMBOLISMO VENOSO. La enfermedad tromboembólica es una entidad de diagnóstico difícil, rara en mujeres jóvenes saludables y de expresión clínica muy variable [10,186]. La incidencia se sitúa en 32 casos por millón por año en mujeres con edades entre 20-24 años de edad, pasa a ser 46 casos por millón de mujeres por

año cuyas edades están entre 30 y 34 años y es de 59 casos por millón por año para mujeres con edad entre 40 y 44 años. Siendo el tromboembolismo la obstrucción de un vaso sanguíneo venoso por un coágulo. Se consideró que el tromboembolismo más frecuente entre usuarias de anticonceptivos orales combinados, es el originado en las venas de los miembros inferiores, llegando los coágulos a los pulmones, convirtiéndose en embolias pulmonares potencialmente mortales. En 1996 Darney [187] aseveró que la embolia es una rara consecuencia inducida por los anticonceptivos orales combinados y comunica que no hay evidencias que demuestren que las venas varicosas tengan alguna influencia en la trombosis profunda asociada con el uso de la píldora. Con los primeros estudios de casos y controles, realizados en Estados Unidos y en Gran Bretaña, entre usuarias de píldoras de más de 50 ug/día de estrógeno, se encontró que el riesgo de desarrollar tromboembolismo era 4.4 a 9 veces mayor que las no usuarias. Los estudios de la Universidad de Oxford - Asociación de Planificación Familiar (oxford/FPA), del Royal Collage of General Practitioners (RCGP) y los estudios de cohortes de Walnut Creeek , entre otros [41], evidenciaron que con una dosis más baja de estrógenos se corría un menor riesgo de desarrollar tromboembolia. El riesgo relativo entre usuarias de los nuevos anticonceptivos en comparación con no usuarias, bajaba del 8.3 al 2.8. La siguiente tabla es basada en una gráfica presentada por Burkman [85].

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS
RATA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO
Y DOSIS DEL ETINILESTRADIOL**

Mas de 50 ug/día de etinilestradiol	10.0 x 10.000 años/mujer
50 ug/día de etinilestradiol	7.0 x 10.000 años/mujer
Menos de 50 ug/día de etinilestradiol	4.2 x 10.000 años/mujer

La píldora de bajo contenido estrogénico tiene menos efectos en la coagulación de la sangre y los factores anticoagulantes, que las píldoras de más de 50 ug/día de estrógeno [181]. Al menos 11 estudios de casos y testigos, indican que el uso de anticonceptivos orales incrementa la oportunidad de tromboembolismo venoso, siendo el riesgo mucho mayor en usuarias que fuman. Estos estudios sugieren

que el riesgo se mantiene constante aunque se prolongue el tiempo de uso y no persiste al suspender el método [4]. Diversas publicaciones en las cuales se evalúan la asociación de bajas dosis de estrógenos a un progestágeno de tercera generación, consideran un progreso mayor el hecho de disminuir el riesgo del tromboembolismo y sus complicaciones [41,54,83], más en Octubre de 1995 el Committee on Safety of Medicines (CSM) del Reino Unido, basado en tres estudios epidemiológicos [140,141,188] no publicados aún en esa fecha, alertó e informó a los Médicos y Farmaceutas de Gran Bretaña, que el riesgo de enfermedad tromboembólica era cuatro veces más alto en mujeres usuarias de anticonceptivos orales combinados que en no usuarias. Además comunicaba que se había observado un posible incremento en el riesgo de tromboembolismo, hasta tres veces mayor en las usuarias que utilizaban píldoras que contenían gestodeno o desogestrel, al ser comparadas con usuarias de píldoras que contenían levonorgestrel [11,127,141,189]. Comunicaciones similares fueron distribuidas en Alemania y Noruega por las autoridades de Salud. La Organización Mundial de la Salud, autora de dos de los estudios [140,141], en su "News Release" N° 2/95 del 23 de octubre de 1995 aconseja que hasta que una más amplia información estuviese disponible, deberían preferirse los anticonceptivos orales de microdosis diferentes a los que contienen desogestrel y gestodeno. Otros investigadores [188] analizando datos médicos en el Reino Unido observaron que las usuarias de gestodeno y desogestrel eran casi el doble más propensas de sufrir tromboembolismo fatal que las usuarias de levonorgestrel. Los resultados de estos tres estudios eran contrarios a lo esperado, basado en los efectos conocidos sobre el metabolismo materno [83], no eran congruentes con los conceptos fisiopatológicos establecidos [43]. Estas informaciones crearon un nuevo revuelo en la investigación de los anticonceptivos orales combinados, evento que se ha denominado el Pill Scare II (segundo susto de la píldora). Las conclusiones de los tres estudios [140,141,188] siguen siendo fuertemente debatidos y fueron profundamente analizados por Balash y Calaf [83]. A la fecha las posiciones siguen siendo muy encontradas. En Human Reproduction en su Volumen 11 N° 4 de 1996, se presentó en la sección debates, la opinión de seis autores sobre la asociación anticonceptivos orales combinados y enfermedad tromboembólica [191]. Está vigente y

planteado lo controversial de los estudios y los resultados. Spizer [189] en publicación de *Contraception* del 2000, señala que la presencia de sesgos y factores de confusión han sido identificados al momento de analizar la comparación entre anticonceptivos orales combinados de segunda generación con los de tercera. Asevera el mismo autor [189] que recientes evaluaciones con un mejor diseño y un empleo adecuado de controles para evitar los sesgos, han mostrado ausencia de diferencias en el riesgo de enfermedad vascular tromboembólica con anticonceptivos de segunda y tercera generación. Comenta además el estudio Danés realizado entre 1994 - 1996, que demuestra un bajo riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad tromboembólica con ambas píldoras. A su vez, Winkler [43] realiza y publica en el mismo año 2000, un análisis grupal de 17 estudios, en donde se evalúan los efectos hemostáticos del gestodeno, desogestrel, levonorgestrel, norgestimato y consideran que la única diferencia entre desogestrel o gestodeno, frente al levonorgestrel o norgestrel, es una ligera elevación en los niveles del factor VII que ocasionan los dos primeros. Es digno resaltar que el factor VII no es un marcador de riesgo para enfermedad tromboembólica. Concluye el autor [43] aseverando que no existe una razón plausible para diferencias según riesgo trombóticos o embólicos a los anticonceptivos orales combinados que contienen desogestrel o gestodeno, frente a los que contienen levonorgestrel. Lawrenson y Farmer [52] de la Universidad de Surrey para reexaminar el riesgo trombosis y/o embolia venosa entre usuarias de anticonceptivos orales combinados de segunda y tercera generación, realizan un estudio de casos controles, usando el mismo General Practice Research Database, ajustando diferentes variables de confusión, de las cuales consideraron entre otras: índice de masa ósea, fumar, asma y presión arterial diastólica. Con el análisis mostraron que no existe diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de tromboembolismo venoso entre usuarias de anticonceptivos orales de tercera generación, comparadas con usuarias de anticonceptivos orales de segunda generación que contienen 150 ug/día de levonorgestrel y 30 ug/día de etinilestradiol. A la par de estas recientes publicaciones, e insistiendo en todos sus resultados previos [188], Jick et al [142] en *BMJ* del 2000, comparan el riesgo de enfermedad tromboembólica idiopática entre mujeres jóvenes (15 a 39 años de edad) que toman anticonceptivos orales incluyendo

gestodeno o desogestrel, con mujeres que toman anticonceptivos orales que incluyan levonorgestrel. Los valores estimados ajustados para riesgo relativo de enfermedad tromboembólica asociada con progestinas de tercera generación comparados con anticonceptivos que incluían levonorgestrel fue de 1,9 en el análisis de cohorte y 2.3 en el estudio de casos y controles. Sostienen estos autores [142], ratificando sus conclusiones que los hallazgos son consistentes con estudios previamente informados, y aseveran al igual que en 1995 [188] los anticonceptivos orales combinados de tercera generación que incluyen en su preparación gestodeno o desogestrel, están asociados con el doble riesgo de tromboembolismo venoso, que los anticonceptivos orales que incluyen levonorgestrel. A su vez, Suissa et al [143] de la Universidad de Montreal, en un papel publicado en *Human Reproduction* del 2000, sostienen a partir de datos del estudio Transnacional de casos y controles, que los altos riesgos para tromboembolismo venoso observados con los nuevos anticonceptivos orales pueden ser el resultado de una inadecuada comparación de las usuarias de la píldora, y sentencian al realizar el odds ratio, que los agentes anticonceptivos de segunda y tercera generación poseen equivalente riesgo para tromboembolismo venoso. “Hoy es evidente que las supuestas diferencias asociadas con las nuevas progestinas se debieron al marketing y a la prescripción preferencial, que influyeron sobre las características de las usuarias que las recibieron. Lo más destacado e importante es que no existen evidencias de aumento de mortalidad y morbilidad real por tromboembolismo venoso con las nuevas progestinas”, sentencia Speroff [7]. No obstante, debe profundizarse en la investigación sobre los efectos de los anticonceptivos orales sobre el sistema de coagulación. Se debe ser muy riguroso en la evaluación clínica de los posibles factores de riesgo para enfermedad tromboembólica que tenga la mujer, de allí que es fundamental el correcto interrogatorio semiológico antes de prescribir un anticonceptivo oral, cualquiera que éste sea. Es recomendable incrementar la atención en la selección de las mujeres que serán usuarias de anticonceptivos orales, y en lo posible ir paulatinamente incorporando en el proceso algunos de los más recientemente descubiertos marcadores de hipercoagulabilidad [18]. Uno de dichos marcadores es el factor V de Leiden. La determinación In-vitro del factor V de Leiden, se está utilizando para intentar identificar a todas

aquellas pacientes que genéticamente están predispuestas a fenómenos trombóticos y embólicos. El factor V de Leiden es una mutación que es identificada por análisis de genotipo y se ha señalado que las mujeres que tienen esta mutación tienen 30 veces más riesgo de padecer accidentes tromboembólicos venosos. Cuando la mujer es homocigota, el riesgo es superior a las 100 veces. Spannaag et al [147] evaluaron 80 mujeres con diagnóstico de tromboembolismo venoso y las comparó con 406 mujeres normales. Ellos establecieron que el odds ratio ajustado para tromboembolismo venoso en mujeres que no tiene mutación V de Leiden y que usan anticonceptivos orales es de 4,1. Para las mujeres con factor V de Leiden presente y uso de anticonceptivos orales el odds ratio es 10,2. El Odds ratio para portadora del Factor V de Leiden es 2. El odds ratio para mujeres con factor de Leiden y uso de anticonceptivos oral contra mujeres no portadoras y no usuarias de anticonceptivos orales combinados es de 10,2. Dicho estudio [147] confirma al igual que otros previos, el incremento en el riesgo relativo de enfermedad tromboembólica idiopática en usuarias de píldoras y que son portadoras de la mutación. Se puede inferir que las mujeres portadoras del factor de Leiden pueden ver incrementado su verdadero riesgo de enfermedad tromboembólica desde 2 hasta 7 veces, y el riesgo para mujeres portadoras que usan anticonceptivos orales es del orden de 15 a 30 veces. La masificación en la disponibilidad del estudio del factor V de Leiden, así como la accesibilidad a la población, puede llegar a ser importante estrategia para disminuir los riesgos de enfermedad tromboembólica en usuarias de píldora. A su vez puede ser importante para establecer los riesgos de la relación anticonceptivos orales combinados y accidente cerebro vascular [148]. No obstante, Dueñas Díez [86] considera, citando estudios de Winkler, que habiéndose estimado que sólo en 10 entre un millón de usuarias de anticonceptivos orales puede ser positivo detectar el factor V de Leiden, no parece razonable y práctico plantear un tamizaje para la población general potencialmente usuaria de anticonceptivos orales. Para el presente no es necesario investigar rutinariamente la presencia de factor V de Leiden antes de prescribir un anticonceptivo oral combinado. Debe recordarse que los anticonceptivos orales combinados sí están formalmente contraindicados en mujeres con historia de desórdenes trombóticos o embólicos [1]. Un defecto

genético en la molécula de protrombina está también asociado con incremento en el riesgo de eventos tromboticos y/o embólicos venosos. Otros factores conocidos involucran a las deficiencias de la proteína C, proteína S y las deficiencias de antitrombina III. El riesgo aparentemente es proporcional a la dosis de estrógeno suministrado y se correlaciona con la presencia de otros condicionantes favorecedores de eventos tromboticos venosos [10]. Recientemente Sidney et al [192] han publicado los resultados de un estudio de casos y controles conducido entre 1998 y 2000, realizado en mujeres con edades entre 15 y 44 años. El Odds Ratio ajustado para raza/etnicidad, ingresos económicos e índice de masa corporal, con respecto a enfermedad tromboembólica venosa asociado al uso actual de anticonceptivos orales combinados, frente a no usuarias actuales fue OR: 4.07 (IC: 2.77 - 6.00). Cuando usuarias actuales fueron comparadas con nunca usuarias de anticonceptivos orales combinados se observa OR: 3.22 (IC: 1.89- 5.49). Usuarias pasadas comparadas con nunca usuarias se observa OR: 0.73 (IC: 0.44 - 1.21), señalando la perdida de la elevación del riesgo de enfermedad tromboembólica cuando se suspende el uso de los anticonceptivos orales combinados. Cuando el uso actual de la píldora es menor a 12 meses el OR: 5.43 (IC: 2.12 -13.94), si el uso actual es entre 12 y 59 meses el OR: 5.73 (IC: 2.98 -10.99) y si el uso actual es superior a 60 meses se disminuye a OR: 3.12 (IC: 1.99 - 4.88). En mujeres usuarias actuales de píldoras con índice de masa corporal entre 25 y 30 kg/metro cuadrado el OR: 1.78 (IC: 1.14 - 2.77), que se incrementa notablemente si la mujer es obesa, obteniéndose OR: 3.47 (IC: 2.35 - 5.10). Es prudente señalar que en todas las consideraciones anotadas existe suficiente significado estadístico, ya que el intervalo de confianza nunca atraviesa la unidad. Este estudio [192] también deja observar el incremento en el riesgo en mujeres que tienen factor V de Leiden positivo, siendo todos estos hallazgos consistentes con los aportados por otras investigaciones que señalan un incremento entre tres y cuatro veces el riesgo de tromboembolismo venoso en las usuarias de anticonceptivos orales combinados, riesgo que es más elevado en el primer año con tendencia a disminuir con la duración del uso. La siguiente tabla presenta de una forma gráfica y representativa cual es el riesgo relativo y la incidencia real del tromboembolismo venoso.

RIESGO RELATIVO E INCIDENCIA REAL DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Población	RR	Incidencia
Mujeres Jóvenes	1	4-5 /100.000/año
Mujeres Embarazadas	12	48-60/100.000/año
Uso anticonceptivos orales de altas dosis	6-10	24-50/100.000/año
Uso anticonceptivos orales de bajas dosis	3-4	12-20/100.000/año
Portadoras de mutación de Leiden	6-8	24-40/100.000/año
Uso anticonceptivos y portadoras Leiden	30	120-150/100.000/año

Speroff [7]

ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR. Son muy raros los episodios de accidente cerebro vascular en mujeres saludables en edad reproductiva. Se ha establecido que anualmente se suceden seis accidentes vasculares isquémicos por millón en mujeres entre 20 y 24 años de edad, 10 eventos por millón en edades entre 30 y 34 años de edad y 16 eventos por millón por año para mujeres entre 40 y 44 años de edad. En cuanto a accidente vascular cerebral de tipo hemorrágico se observan 13 eventos por millón para mujeres entre 24 y 24 años de edad, 24 eventos por millón para el rango etáreo 30 a 34 años de edad y 46 casos por millón para las edades comprendidas entre 40 y 44 años de edad [10]. En 1968 se realizó la primera publicación que indicaba asociación entre anticonceptivos orales combinados y accidente cerebro vascular isquémico, mientras que en 1973 se informó la existencia de relación entre anticonceptivos orales combinados y accidente cerebro vascular hemorrágico [181]. Existe un aumento en el riesgo de accidente cerebro vascular trombótico y hemorrágico en usuarias de anticonceptivos orales, evento modificado por la edad y los factores de riesgo predisponentes, especialmente el consumo de cigarrillos [190]. La patogenia puede relacionarse con el sistema de coagulación, los cambios metabólicos y el aumento de la tensión arterial. Algunas pruebas sugieren que la trombosis y no la aterosclerosis es causa de muchos o casi todos los riesgos cardiovasculares inherentes al uso de los anticonceptivos orales combinados. Ya que los eventos trombóticos guardan relación con la cantidad de estrógenos recibidos, con los preparados de bajo

contenido estrogénico se puede disminuir bastante el riesgo de accidente cerebro vascular [193]. De ser cierto lo anterior, las usuarias de microdosis tendrían un riesgo menor de accidente cerebro vascular que lo que los informes sugieren. Los datos disponibles no señalan diferencias en cuanto a riesgos de accidentes cerebro vascular isquémico entre los diferentes preparados disponibles [185]. La siguiente tabla presenta el riesgo relativo de accidente vascular cerebral isquémico con el uso de anticonceptivos orales combinados frente a no usuarias y en consideración a la dosis de estrógenos.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS RIESGO RELATIVO DE ACCIDENTE VASCULAR ISQUÉMICO		
	Riesgo Relativo (IC)	
	Igual o más de 50 ug/día Etinilestradiol	Menos de 50 ug/día etinilestradiol
Lidegaard (1993)	2.9 (1.6 - 5.4)	1.8 (1.1 - 2.9)
OMS (1996)	5.3 (2.6 - 11.0)	1.5 (0.7 - 3.3)
Heinemann (1997)	3.5 (1.8 - 7.4)	2.6 (1.7 - 3.9)

Burkman [85]

La Organización Mundial de la Salud en un estudio multicéntrico, internacional de casos y controles, estableció que la incidencia de Accidente cerebro vascular isquémico es bajo en mujeres en edad reproductiva y que el riesgo atribuible al uso de anticonceptivos orales también es bajo. Este riesgo puede reducirse más, si la mujer no es fumadora y no tiene historia de hipertensión arterial [148,194,195]. El mismo grupo estableció que el riesgo de accidente cerebro vascular hemorrágico atribuible al uso de la píldora no se encuentra en la mujer joven y sólo ligeramente en la mujer mayor [190]. El exceso de riesgo estimado para ambos tipos de accidente cerebro vascular, asociado a anticonceptivos orales de microdosis y macrodosis es 2 y 8 respectivamente por 100.000 años-mujer [190]. A su vez Jick [195] en una carta publicada en Lancet de 1999, comenta que no hay aumento en el riesgo de hemorragia cerebral con anticonceptivos orales combinados de tercera generación comparados con los de segunda generación, sustentando su afirmación en un estudio que tomó datos

del General Practice Research Database. En esa misma revista, Poulter et al [194] en una carta comunican que si bien el estudio Colaborativo de la Organización Mundial de la Salud para el estudio de las Enfermedades Cardiovasculares y las Hormonas Esteroides Contraceptiva, tiene una fuerza limitada para diferenciar el riesgo de hemorragia cerebral dada por las progestinas presentes en los anticonceptivos orales de baja dosis, los odds ration para accidente cerebro vascular isquémico, accidente cerebro vascular hemorrágico y ambos, son muy similares para los anticonceptivos orales que incluyen desogestrel, gestodeno y levonorgestrel. Donde sí es evidente la asociación con un elevado riesgo de accidente cerebro vascular es con los anticonceptivos orales de 50 o más $\mu\text{g}/\text{día}$ de etinilestradiol, macrodosis, que ya no deben utilizarse como anticonceptivos orales [10]. Se debe tener en cuenta que el cigarrillo es un factor de riesgo aditivo muy importante especialmente en mujeres mayores de 45 años. No existen evidencias que demuestren que el uso de anticonceptivos orales que incluyen etinilestradiol a 30 o menos $\mu\text{g}/\text{día}$, en ausencia del hecho de fumar, esté asociado con un incremento en el riesgo de accidente cerebro vascular. Zeitour y Carr [148] sostienen que los datos relacionados con las diferentes progestinas son inconsistentes, controversiales y ameritan mayor investigación. En el momento actual no hay razones para relacionar los preparados modernos de microdosis, muy bajas dosis y ultra bajas dosis con el accidente cerebro vascular. Esta relación es rara y debe ser mirada dentro del contexto de los beneficios de los anticonceptivos orales combinados. Se suelen subordinar los factores de riesgo, como presencia de Factor V de Leiden y otros marcadores de trombofilias, al papel que pudiesen tener los anticonceptivos en la inducción de accidente cerebro vascular [148]. No obstante, recientemente se ha publicado un meta-análisis [196] de 16 estudios, donde en 11 se encontró que las usuarias actuales de anticonceptivos orales combinados tuvieron un incremento significativo en el riesgo relativo de accidente cerebral isquémico, RR: 2.75 (IC: 2.24 - 3.38) comparadas con no usuarias. En el mismo meta-análisis se puede observar que con los anticonceptivos orales de muy bajas dosis sólo existe un pequeño incremento en el riesgo de accidente vascular cerebral isquémico cuando se controlan factores como la hipertensión arterial y el habito de fumar, presentándose cuatro

eventos por 100.000 usuarias de anticonceptivos orales [1,196]. En un estudio de Petitti et al [197] se observó que anticonceptivos orales combinados de baja dosis no incrementan significativamente el riesgo de accidente cerebro vascular y la combinación de la píldora con el hábito de fumar, si causa un incremento significativo en el riesgo. No se deben administrar anticonceptivos orales combinados a mujeres con cambios visuales o déficit neurológicos focales asociados a migraña. El riesgo de accidente vascular hemorrágico para mujeres mayores de 35 años de edad que utilizan anticonceptivos orales llega a ser de 2.2 (IC: 1.5 - 3.3). La siguiente tabla presenta la incidencia de accidente vascular cerebral en mujeres en edad fértil, la hipertensión arterial debe ser la preocupación mayor al intentar establecer interrelación entre anticonceptivos orales combinados y el riesgo de accidente vascular cerebral.

INCIDENCIA DE ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL	
Incidencia global de ACV isquémico	5/100.000/año
Incidencia ACV isquémico, menores de 35 años	1-3/100.000/año
Incidencia ACV isquémico, mayores de 35 años	10/100.000/año
Incidencia global ACV hemorrágico	6/100.000/año
Exceso de casos usuarias anticonceptivos oral bajas dosis. Incluidas fumadoras e hipertensas	2/100.000/año
Exceso de casos usuarias anticonceptivos oral altas dosis. Incluidas fumadoras e hipertensas	8/100.000/año

Speroff [7]

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO. El infarto de miocardio es extremadamente raro en mujeres en edad reproductiva, considerándose que el riesgo de infarto de miocardio en mujeres saludables de 30 a 34 años de edad es de 2 por millón de mujeres. A su vez el riesgo es de 20 por millón de mujeres cuando ellas están entre los 40 y 44 años de edad [10]. American Heart Association ha señalado la importancia de los factores de riesgo en el desarrollo del infarto del miocardio. Cuanto más factores están presentes, mayor es la posibilidad de desarrollar una enfermedad vascular coronaria. Los

factores no modificables son la edad avanzada, el sexo masculino y el antecedente familiar de patología coronaria. Los factores de riesgos modificables o controlables son todos los relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo, la ingesta elevada de grasas y sal, el consumo elevado de alcohol, el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad, el estrés, la diabetes y la hipertensión arterial. En 1963 se publicó por primera vez la asociación entre anticonceptivos orales combinados e infarto de miocardio [181]. El infarto agudo de miocardio es un evento extremadamente raro en mujeres usuarias de anticonceptivos orales y usualmente se limita a mujeres mayores de 35 años que fuman, concepto ampliamente conocido desde 1981, gracias al análisis prospectivo del Royal College of General Practitioners del Reino Unido. En 1987 el estudio de Oxford de Planificación Familiar no encontró asociación directa entre anticonceptivos orales e infarto de miocardio. Monterrosa [4] cita el estudio de Croff y Hannaford quienes identificaron varios factores que incrementan el riesgo de infarto de miocardio en mujeres jóvenes, y es así como fumar tiene un riesgo significativo. En usuarias de anticonceptivos orales combinados el consumo de menos de 15 cigarrillos/día conlleva un aumento del riesgo de 1.7 veces, más de 15 cigarrillos/día lo eleva a 4.3 veces y fumar 25 o más cigarrillos por día eleva el riesgo de infarto de miocardio en más de cuarenta veces, al compararlas con mujeres que utilizan la píldora pero no fuman [1]. Para considerar que la mujer es ex-fumadora debe haber dejado el hábito por lo menos en los doce meses previos, si se llega a la evidencia de la presencia de nicotina en sangre, liberada desde parches dérmicos o desde goma de mascar, la mujer debe seguir considerándose fumadora [7]. El antecedente de hipertensión inducida por el embarazo tiene un riesgo relativo de 2.8, la presencia de hipertensión arterial tiene un riesgo relativo de 2.4 y el padecimiento de diabetes un riesgo relativo de 6.9. Estos datos y otros confirman ampliamente que el riesgo real para infarto de miocardio en usuarias de anticonceptivos orales es el consumo de cigarrillos. Son mecanismos posibles: aumento de la aterogénesis, aumento de la trombosis coronaria y espasmo arterial coronario. Los antiguos anticonceptivos con dosis elevada de progestina se asociaban a un cambio adverso en el perfil lipídico, disminución de las HDL-colesterol y elevación de las LDL-colesterol, creándose una condición

aterogénica. De por sí los estrógenos elevan las HDL-colesterol y disminuyen las LDL-colesterol, por lo tanto el perfil lipídico depende del equilibrio entre el efecto estrogénico y de la progestina. Muy probablemente el etinilestradiol de los anticonceptivos orales combinados puede proteger a las arterias coronarias de la aterogénesis, inhibiendo el LDL-colesterol de las paredes de los vasos sanguíneos. Se considera que las progestinas de tercera generación son de acción neutra en los lípidos, por lo tanto los anticonceptivos orales combinados que los contienen, causarían cambios lipídicos favorables [182], lo cual lleva a pensar que no son aterogénicos ni aumentan el riesgo de infarto de miocardio en la usuaria no fumadora [13]. Una publicación [127] cita un estudio que asevera que el riesgo relativo de infarto de miocardio entre usuarias jóvenes de anticonceptivos orales combinados de microdosis es de 0,2. Por tanto el uso de estas nuevas fórmulas por mujeres no fumadoras podría estar asociado a un efecto protector cardiovascular. No hay evidencias concluyentes a este respecto [72]. El estudio trasnacional que compara anticonceptivos orales combinados de segunda y tercera generación, ha señalado claramente que las usuarias de anticonceptivos orales de tercera generación tienen una significativa reducción en el riesgo relativo de infarto de miocardio RR: 0,3, comparadas con las usuarias de píldoras que incluyen levonorgestrel [189]. El riesgo de infarto de miocardio en usuarias de anticonceptivos orales combinados es elevado si las mujeres son fumadoras y simultáneamente utilizan preparados de macrodosis, 50 ug/día de etinilestradiol, preparados que en el presente no deben utilizarse en planificación hormonal [1]. Rosember y colaboradores [198] concluyen que los anticonceptivos orales modernos son seguros y con nulo o mínimo efecto de riesgo para lesiones de tipo cardiovascular. Enfatizan además que estas patologías son raras en la mujer joven. A su vez Lewis et al [199] en un estudio multicéntrico que incluyó instituciones de Alemania, Francia, Austria y Suiza, componentes del estudio Transnacional de anticonceptivos orales en mujeres saludables, evaluaron el riesgo de infarto cardiaco en mujeres jóvenes. Estudiaron 182 mujeres que tuvieron infarto de miocardio y 635 controles sin infarto de miocardio. El odds ration para infarto de miocardio en usuarias de anticonceptivos orales de segunda generación (píldoras que incluían 150 ug/día de

levonorgestrel más 30 ug/día de etinilestradiol) frente a no usuarias fue de 2.35 y de 0.82 para usuarias de anticonceptivos orales de tercera generación, píldoras que incluían 20 o 30 ug/día de etinilestradiol más desogestrel o gestodeno. La comparación directa de usuarias de tercera generación con segunda generación fue de 0.28. El riesgo independiente de infarto de miocardio entre fumadoras y usuarias de todos los preparados anticonceptivos fue de 7.21. En fumadoras y usuarias de segunda generación fue de 9.5, mientras que fumadoras y usuarias de tercera generación fue de 3.75. Los anticonceptivos orales de tercera generación son las píldoras que están relacionadas con disminución en el riesgo de infarto de miocardio. Si bien esto se debe a cambios en la formulación, en la práctica clínica una más acuciosa selección de las mujeres que serán usuarias y una mejor selección del preparado, será fundamental. El norgestimato, desogestrel y gestodeno, causan aumento de las HDL-colesterol, lipoproteínas protectoras, pero no se sabe si estos cambios bioquímicos son importantes desde el punto de vista clínico. Engel Et al en la década de los ochenta realizando angiogramas coronarios en mujeres que habían sufrido infarto de miocardio encontraron, que el 36% de las que usaban anticonceptivos orales tenían aterosclerosis difusa, mientras que el 79% de las que no lo usaban también la tenían, sosteniendo que las mujeres con previo infarto de miocardio y tomando anticonceptivos orales, el infarto no era de origen aterosclerótico sino trombótico. Este punto de vista apoya la hipótesis de protección cardiovascular de los anticonceptivos orales de microdosis que incluyen progestina de última generación, enunciada por Lobo y Col [127]. A finales de los noventa se publica el "Myocardial Infarction and Oral Contraceptive" (MICA) [200], un estudio que se basó en datos aportados a través de entrevistas e historias clínicas de mujeres de 16 a 44 años de edad que habían tenido el antecedente de un infarto de miocardio. Las mujeres involucradas residían en Inglaterra, Escocia y Gales. En el estudio se encontró que el riesgo relativo de infarto de miocardio entre usuarias de todas las combinaciones de anticonceptivos oral fue RR: 1.4 (IC: 0.78 - 2.52) no siendo significativo ya que el intervalo de confianza cruza la unidad, por tanto no sustentando la existencia de relación entre infarto de miocardio y la píldora. La siguiente tabla presentada por Burkman [85] y adaptada del reporte técnico de la OMS N° 877 de

1998 que establece el riesgo relativo de infarto de miocardio en usuarias de anticonceptivos orales combinados, según el hábito de fumar, permite observar lo señalado.

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS
RIESGO RELATIVO DE INFARTO DE MIOCARDIO
EN USUARIAS SEGÚN HABITO DE FUMAR**

Estudios	Uso	Fumadoras	Gran fumadora
Croft (1989)	Nunca	1.0	3.3 (1.6 - 6.7)
	Actualmente	0.9 (0.3 - 2.7)	20.8 (5.2 - 83.1)
Rosemberg (1990)	Nunca	1.0	8.7 (5.2 - 15.0)
	Actualmente	=	30.0 (4.91 - 82.0)
OMS (1997)	Nunca	1.0	11.1 (5.7 - 21.8)
	Actualmente	4.0 (1.5 - 10.4)	87.0 (29.8 - 254.0)

Burkman [85]

El estudio RATIO (The Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptive) [201] fue realizado en Holanda en mujeres con edades entre 18 y 49 años, que habían sido hospitalizadas por infarto agudo de miocardio y comparadas con 925 mujeres que respondieron un cuestionario y no tenían antecedente de enfermedad cardiovascular. Las pacientes tuvieron una mayor prevalencia de factores de riesgo que los controles y el riesgo de infarto del miocardio fue el doble en las usuarias de anticonceptivos oral que en las no usuarias. Se encontró un riesgo de infarto en las no usuarias pero fumadoras de RR: 7.9 (IC: 4.9 - 12.9), en las hipertensas el RR: 5.1 (IC: 2.9 - 8.8), en las portadoras de desórdenes en los lípidos el RR: 3.3 (IC: 1.6 - 6.8), en las diabéticas el RR: 4.2 (IC: 1.6 - 10.9) y para las obesas RR: 3.4 (IC: 2.2 - 5.3). En las usuarias de anticonceptivos orales que fumaban el RR: 13.6, en las que tenían diabetes el RR: 17.4 y las que padecían dislipidemias el RR: 24.4, estas cifras puntualizan la necesidad de una adecuada selección de las mujeres que van a ser usuarias de los anticonceptivos orales combinados. La siguiente tabla presenta la incidencia de infarto de miocardio en mujeres en edad fértil, donde se puede observar claramente que el riesgo de infarto de miocardio se aumenta sólo en las mujeres fumadoras.

INCIDENCIA DE INFARTO DE MIOCARDIO EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Incidencia global	5/100.000/año
Menores de 35 años, no fumadoras	4/100.000/año
Menores de 35 años, no fumadoras, usuarias píldora	4/100.000/año
Menores de 35 años, fumadoras	8/100.000/año
Menores de 35 años, fumadoras, usuarias píldora	43/100.000/año
Mayores de 35 años, no fumadoras	10/100.000/año
Mayores de 35 años, no fumadoras, usuarias píldora	40/100.000/año
Mayores de 35 años, fumadoras	88/100.000/año
Mayores de 35 años, fumadoras, usuarias píldora	485/100.000/año

Speroff [7]

Los anticonceptivos orales combinados en bajas dosis son muy seguros desde el punto de vista cardiovascular, para las mujeres jóvenes y sanas. En mujeres mayores, se ha utilizado de forma convencional la edad de 35 años, es menester realizar una investigación clínica más detallada con respecto a la presencia o a los antecedentes personales y familiares de factores de riesgo de tipo cardiovascular, especialmente hipertensión arterial y tener en cuenta los hábitos de estilo de vida, sobre todo el de fumar. Se debe finalizar este aparte señalando que el uso prolongado en el tiempo de anticonceptivos orales combinados no incrementa el riesgo de episodios cardiovasculares.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD. En 1995 la Organización Mundial de la Salud definió los criterios de elegibilidad médica, para el inicio y continuación del uso de los diferentes métodos contraceptivos, estableciendo la existencia de cuatro categorías, las cuales son explicitadas en la próxima Tabla. En el año 2004 [17] se ha publicado una actualización de los criterios de elegibilidad.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS MÉTODOS DE PLANIFICACIÓN FAMILIAR CATEGORÍAS

Primera Categoría	Sin restricciones para el uso.
Segunda Categoría	Puede utilizarse el método con seguridad Los efectos benéficos superan los riesgos. Generalmente pueden utilizarse el método.
Tercera Categoría	Los riesgos superan las ventajas. Usar el método puede no ser lo aconsejado, otros métodos pueden ser más apropiados
Cuarta Categoría	Existe restricción total para el uso. El método no debe ser utilizado.

Desde un punto de vista general, en la clase primera categoría, sin restricciones para el uso de la píldora se encuentran: la edad desde la menarquia a los 40 años, historia previa de hipertensión inducida por el embarazo, ectropión cervical, antecedente de embarazo ectópico o mola hidatiforme o enfermedad benigna de la mama, miomatosis uterina, sangrado menstrual irregular, dismenorrea, enfermedades crónicas como: epilepsia, malaria, tuberculosis y enfermedades tiroideas. En la segunda categoría, cuando los efectos benéficos superan los riesgos, fumadoras menores de 35 años, mujeres sanas mayores de 40 años, obesas, migrañas sin síntomas neurológicos focales, enfermedad de células falciformes, flebitis superficial y lesiones pre-cancerosas del Cuello uterino. En la tercera categoría, los riesgos superan las ventajas: grandes fumadoras menores de 35 años, historia de cáncer de seno o hipertensión arterial lábil, uso de anticonvulsivantes y algunos antibióticos. Para las condiciones incluidas en las clases segunda y tercera la decisión de usar anticonceptivos orales puede ser difícil. Se deben incluir en la consejería el recurso de otros métodos de planificación y si los anticonceptivos son prescritos se debe realizar una cuidadosa vigilancia médica. En la cuarta categoría están las condiciones en las cuales los anticonceptivos orales están contraindicados absolutamente. La primera y obvia contraindicación es la sospecha o evidencia de embarazo. Contraindicación formal al uso de los estrógenos, mujeres grandes fumadoras de más de 20 cigarrillos/día, y sobre todo si son mayores

de 35 años, diabéticas, hipertensas, con desórdenes del metabolismo lipídico, enfermedad hepática, cáncer de mama comprobado o sospechado, sangrado vaginal anormal no diagnosticado. Se deben evitar los anticonceptivos orales combinados en mujeres con migrañas acompañadas de auras complejas o prolongadas. Están contraindicados en quienes padezcan patologías cardiovasculares: cardiopatía reumática, miocardiopatía o arteriopatía coronaria [4], en quienes tengan antecedentes de fenómenos trombo-embólicos, infarto de miocardio, tromboflebitis, accidente cerebro vascular o factores relacionados con ellos como la edad avanzada, el tabaquismo y la hipertensión, anomalías sanguíneas (policitemia o leucemia) o afecciones que predispongan a estos problemas [33]. Aunque existen posiciones encontradas, no se deben utilizar anticonceptivos orales en pacientes lactantes ni en mujeres con antecedentes de cáncer del tracto genital. Cuando en la consulta de consejería anticonceptiva se detecte la presencia de episodios de sangrado genital anormal, debe realizarse un estudio adecuado y alcanzarse un diagnóstico etiológico antes de recomendar la píldora. El inicio de migraña, exacerbación de migraña pre-existente, cefaleas severas e inusualmente frecuentes, disturbios visuales o auditivos agudos, incrementos significativos de la tensión arterial o ictericia, son razones para suspender el uso de los anticonceptivos orales [17,33]. Speroff [7] señala que son contraindicaciones relativas, que requieren la aplicación de un estricto juicio clínico, realizar consentimiento informado y sugerir seguimiento clínico, las siguientes situaciones: (1°) Cefaleas migrañosas, ya que no se ha documentado si las píldoras de bajas dosis en mujeres que presentan cefaleas migrañosas tienen un aumento en el riesgo de accidente vascular cerebral. (2°) La hipertensión arterial adecuadamente controlada con la medicación antihipertensiva, en mujeres menores de 35 años de edad, pudiese considerarse, utilizando anticonceptivos orales de muy bajas dosis o ultra bajas dosis. (3°) Mujer con antecedente de diabetes gestacional, pudiesen recibir anticonceptivos de bajas dosis, realizando control anual de la glicemia en ayunas. (4°) La píldora no provoca la formación de cálculos biliares, pero puede acrecentar las manifestaciones clínicas cuando los cálculos ya existen.

Para una mejor apreciación la siguiente Tabla presenta la categorización y algunos comentarios adicionales de los criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos orales combinados, señalada por la organización mundial de la salud [17].

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD		
Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Desde menarquia a los 18 años de edad	1	
Desde 18 a 40 años de edad	1	
Edad superior a 40 años de edad	2	Mujeres Sanas
Nuliparidad	1	
Primíparas o Multíparas	1	
Posparto y lactancia: Menos de 6 semanas de posparto	4	Preferir métodos sin estrógenos.
Más 6 semanas y menos 6 meses	3	
Más de 6 meses de posparto	2	
Posparto sin lactancia: Menos de 21 días	3	
Más de 21 días	1	
Posterior a aborto: Del primer trimestre	1	Los anticonceptivos orales combinados pueden ser iniciados inmediatamente después del aborto.
Del segundo trimestre	1	
Séptico	1	
Embarazo ectópico pasado	1	
Antecedente de cirugía pélvica	1	
Fumadoras Menores de 35 años de edad	2	Fumadoras que utilizan píldora tienen aumento en riesgo de enfermedad cardiovascular sobre todo infarto miocardio. Entre mayor número de cigarrillos mayor es el riesgo.
Mayores de 35 años de edad:		
Fuman menos de 15 cigarrillos/día	3	
Fuman más de 15 cigarrillos/día	4	

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Índice de masa corporal Superior a 30 (Obesidad) (Existen datos limitados sobre el impacto que la obesidad tiene sobre efectividad de la píldora)	2	Mujer obesa que utiliza píldora puede tener elevación en el riesgo de Tromboembolismo venosos
Presencia de múltiples Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular	3/4	Ya existe riesgo elevado. La combinación con píldora puede llevar a riesgos inaceptables.
Hipertensión arterial controlada	3	Mujeres con hipertensión que utilizan píldora pueden tener aumento en riesgo de infarto del miocardio, enfermedad arterial y ACV comparadas con no usuarias
Tensión arterial sistólica: 140/150	3	
Tensión arterial diastólica: 90/99	3	
Tensión arterial sistólica: Más de 160	4	
Tensión arterial diastólica: Más de 100	4	
Historia de Hipertensión en el embarazo	2	Vigilancia
Historia Trombosis venosa profunda	4	No Utilizar
Historia Embolismo Pulmonar	4	
Trombosis venosa profunda actual	4	
Embolismo pulmonar actual	4	
Historia familiar trombosis venosa	2	Precaución
Historia familiar embolismo pulmón	2	
Cirugía e inmovilización prolongada	4	No Utilizar
Cirugía sin inmovilización prolongada	2	
Cirugía menor sin inmovilización	1	

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Mutaciones trombogénicas	4	No Utilizar
Venas varices superficiales	1	
Tromboflebitis superficial	2	
Historia de enfermedad coronaria	4	
Enfermedad coronaria actual	4	No Utilizar
Historia accidente vascular cerebral	4	
Accidente vascular cerebral actual	4	
Elevación de lípidos sanguíneos	2/3	
Enfermedad valvular cardíaca	4	No Utilizar
Cefaleas no migrañosas	1	Para iniciar método
Cefaleas no migrañosas	2	Para continuar el método
Migrañas sin aura, menores 35 años	2	Para iniciar método
Migrañas sin aura, menores 35 años	3	Para continuar método
Migrañas sin aura, mayores 35 años	3	Para iniciar método
Migrañas sin aura, mayores 35 años	4	Para continuar método
Cefaleas migrañosas con auras	4	Para iniciar método
Cefaleas migrañosas con auras	4	Para continuar método
Epilepsia	1	
Desordenes depresivos	1	
Patrón menstrual irregular	1	La píldora corrige dichos efectos
Patrón menstrual prolongado	1	

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Sangrado genital no explicado	2	
Endometriosis	1	
Tumores ováricos benignos.	1	Hacen parte de los beneficios no contraceptivos
Dismenorrea	1	
Enfermedad trofoblástica benigna	1	
Enfermedad trofoblástica maligna	1	
Ectropión cervical	1	
Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC)	2	Mujeres con HPV persistente el uso de más de 5 años de la píldora puede aumentar el riesgo de cáncer insitu y cáncer invasivo del cervix.
Cáncer cervical	2	
Masas en senos no diagnosticadas	2	Evaluación más pronto posible
Enfermedad mamaria benigna	1	Es beneficio no contraceptivo
Historia familiar de cáncer de seno	1	
Cáncer de seno en el presente	4	
Sin recurrencia luego de cinco años	3	
Cáncer endometrial	1	Es beneficio no contraceptivo
Cáncer ovárico	1	
Mioma con distorsión cavidad útero	1	
Mioma sin distorsión cavidad útero	1	
Antecedente de Enfermedad pélvica	1	
Enfermedad pélvica actual	1	Es beneficio no contraceptivo
Cervicitis mucopurulenta actual	1	

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Gonococia actual Infección por chlamydea	1	Es beneficio no contraceptivo
Vaginitis y Vaginosis	1	
En Riesgo elevado para adquirir VIH	1	Aunque hay inconsistencias, la píldora pudiese incrementar el riesgo de adquirir VIH
Infectadas de VIH	1	
SIDA en terapia retrovirales	2	
Tuberculosis	1	
Malaria	1	
Historia de Diabetes gestacional	1	
Diabetes no insulina dependiente	2	
Diabetes insulina dependiente	2	
Diabetes de más de 20 años	3/4	
Diabetes con daño vascular	3/4	Evitar su uso preferiblemente
Diabetes con neuropatía/neuropatía	3/4	
Bocio tiroideo	1	
Hipotiroidismo	1	
Hipertiroidismo	1	
Colecistectomía previa	2	
Colecistitis. Colelitiasis	3	
Colestasis - relación con embarazo	2	
Colestasis relación con píldora	3	
Hepatitis viral activa	4	No Utilizar
Portador de Hepatitis viral	1	

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Cirrosis Moderada/compensada	3	
Cirrosis severa/descompensada	4	
Tumores hepáticos benignos	4	No Utilizar
Tumores hepáticos malignos	4	
Talasemia	1	
Anemia de células falciformes	2	
Anemia ferropénica	1	

Se debe tener presente que algunos fármacos reducen la eficacia de los anticonceptivos orales y a su vez los anticonceptivos orales pueden aumentar o disminuir la acción o los efectos de otros preparados. Los anticonvulsivantes: carbamazepina, primidona, fenobarbital y fenitoina inducen la síntesis de las enzimas citocromo P-450 en el hígado, acelerando el metabolismo de las hormonas esteroideas y, por lo tanto, reducen los niveles de etinilestradiol plasmático, bajándose la eficacia anticonceptiva [202]. Existen publicaciones que establecieron un aumento en las tasas de embarazos en usuarias de anticonceptivos orales que recibían antibióticos [203]. La rifampicina disminuye la eficacia anticonceptiva por ser un potente inductor de la citocromo P-450, la cual reduce los niveles sanguíneos de etinilestradiol y de noretindrona. La ampicilina y la tetraciclina reducen la flora bacteriana del tubo digestivo, especialmente de clostridium, responsables de la hidrólisis de los glucoramos de esteroideas en el intestino, evento que permite la reabsorción del esteroide por la circulación entero-hepática. Csemiczky et al [203] evaluaron la posibilidad de escape de ovulación en usuarias de anticonceptivos orales (150 ug/día de levonorgestrel más 30 ug/día de etinilestradiol) durante el tratamiento con ofloxacina. Los autores concluyen que no se necesitan precauciones anticonceptivas

adicionales cuando las usuarias reciben ésta quinolona. Las usuarias de anticonceptivos orales que ingieren ácido ascórbico, acetaminofen, presentan un incremento en las cifras de etinilestradiol plasmático, aunque recientemente Huhn et al [204] aseveran que la vitamina C no causa interacción con la farmacocinética de la píldora. Los anticonceptivos orales reducen la depuración metabólica y aumentan la vida media de las benzodiazepinas, imipramina y prednisona. A su vez disminuyen la depuración de la cafeína, teofilina y etanol, mientras que aumentan la depuración del ácido acetyl salicílico y la morfina, bajando los niveles plasmáticos de ellos, necesiéndose dosis más altas para un efecto terapéutico adecuado. Es importante señalar que las drogas antiretrovirales pueden potencialmente disminuir o incrementar la biodisponibilidad de las hormonas presentes dentro de la píldora anticonceptiva. Existen datos que permiten sugerir la potencial interacción entre muchos antiretrovirales, particularmente algunos no nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NNRTIs) y los inhibidores de la proteasa (PIs) con los anticonceptivos orales combinados, con lo cual se altera la seguridad y la eficacia tanto de los antiretrovirales como de los anticonceptivos orales combinados. La Organización Mundial de la Salud [17] recomienda que las mujeres que reciben antiretrovirales, si deciden iniciar o continuar anticonceptivos orales combinados debe concomitantemente utilizar condón para prevención de la transmisión del VIH y para compensar la disminución en la efectividad de la píldora. Todas las mujeres deben ser informadas del riesgo potencial de interacción entre los distintos fármacos y los anticonceptivos orales, y la potencialidad en la disminución en la eficacia anticonceptiva. Debe recomendarse e informarse acerca de la necesidad de utilizar métodos de barrera durante los días de terapia concomitante y por los siete días subsiguientes. Aquellas mujeres que previamente han tenido fallas contraceptivas, o cuando presentan sangrado irregular durante el uso concomitante de los fármacos, son las que más deben tomar precauciones. La siguiente Tabla presenta las recomendaciones en cuanto a interacciones farmacéuticas dadas por la organización mundial de la salud en sus criterios de elegibilidad del año 2004 [17].

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Uso concomitante	Categoría	Comentario Adicional
Rifampicina	3	Se observa disminución en la eficacia contraceptiva de los anticonceptivos orales combinados
Fenitoínas	3	
Carbamazepina	3	
Barbitúricos	3	
Primidona	3	
Topiramate	3	
Oxcarbazepina	3	
Griseofulvina	2	
Otros antibióticos no señalados	1	
Terapia con antiretrovirales	2	

EFFECTOS EN LOS EXTREMOS DEL PERIODO REPRODUCTIVO. Cada día se hace más necesario tener en cuenta a los anticonceptivos orales combinados, cuando se discute la problemática de salud de los adolescentes, ya que el inicio de los coitos suele suceder cada vez a menor edad. En Colombia la edad promedio de los adolescentes que acuden solicitando consejos en anticoncepción o para realizarse una prueba de embarazo son los 17 años de edad y usualmente tienen más de seis meses de coitos, la gran mayoría de las veces sin planificación. Se ha observado que el 80% de los adolescentes, con vida coital activa, no utilizan métodos contraceptivos eficaces. Es el método del ritmo o los coitos interruptus los más utilizados, cuando sabemos la baja efectividad contraceptiva que tienen. La educación secundaria contempla la enseñanza básica de la fisiología de la reproducción, más dicha ilustración suele ser inadecuada o insuficiente. El 68% de adolescentes que solicitan pruebas de embarazo ya han cursado el 9° grado y sus conocimientos sobre reproducción suelen ser muy distantes a los que mínimamente pueden ser aceptados [205,206]. Los adolescentes conocen la existencia de los métodos contraceptivos, pero carecen del conocimiento integral para utilizarlos. Usualmente la información incorrecta suministrada, les genera temores infundados [207]. Se

hacen necesarias estrategias educativas que lleven efectivamente el conocimiento, formando una visión integral de la sexualidad, donde el adolescente se motive para ejercer su sexualidad con responsabilidad para con su pareja, la sociedad y consigo mismo, evitando consecuencias que puedan comprometer su vida futura [206,208]. El método ideal y más eficaz de anticoncepción entre adolescentes es la abstinencia coital. La abstinencia es algo bueno, posible, natural y sano. Para alcanzar un adecuado nivel de aceptación de este concepto, es básica y fundamental la correcta educación sexual, iniciada desde la infancia y desde el seno de la familia. No obstante, cuando la consulta en asesoría contraceptiva es tardía - post parto o post aborto por ejemplo -, o cuando los coitos hacen parte de la vida de los adolescentes, los anticonceptivos orales combinados pueden con tranquilidad recomendarse. Los anticonceptivos orales de muy baja dosis y ultra baja dosis son los que deben utilizarse. La menor concentración hormonal disminuye los efectos adversos, aumentan las tasas de cumplimiento y disminuye los riesgos, pero continuando los efectos benéficos contraceptivos y no contraceptivos. No deben utilizarse anticonceptivos orales combinados en adolescencia temprana con pobre desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios. Tampoco en jóvenes con ciclos irregulares secundarios a inmadurez del eje hipotalámico. Evitarse cuando las relaciones coitales sean muy ocasionales. No está demostrado con los anticonceptivos orales produzcan retardo de la fertilidad ni afecten la capacidad reproductiva futura de la adolescente. Se consideran inocuos en adolescencia, sobre todo tardía. Gold [184] asevera que los anticonceptivos orales son seguros y efectivos pudiendo prevenir embarazos no deseados en adolescentes, si son utilizados adecuadamente. Debe enfatizarse e ilustrarse a los adolescentes sobre los beneficios no contraceptivos y deben buscarse estrategias para minimizar el pobre cumplimiento. No existe tiempo límite para su uso, pero no aconsejamos más de tres años continuos, ya que se ha descrito un aumento en el riesgo de cáncer de mama cuando son utilizados por largos períodos durante la adolescencia [167]. Lloyd et al [209] consideran que los anticonceptivos orales pueden utilizarse en adolescentes sanas y no afecta la adquisición del pico de masa ósea. Si se presentan episodios de amenorrea debe pasarse a un método no hormonal. Las

adolescentes deben tener control y seguimiento por el personal de salud, para despejar dudas en la usuaria que emergerán como producto de mitos mal fundamentados en la población. Parece ser que la indicación más certera para el uso de los anticonceptivos orales en la adolescencia, es en aquellas con embarazos previos, o en las que sin embarazos previos con reglas regulares, tienen altas probabilidades de embarazos por coitos frecuentes y estables [205,206,207,208]. Es siempre prudente tener presente y enfatizar los beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos orales combinados, que puedan tener un mayor impacto a estas edades. Williams [84] sentencia que la mejor evidencia disponible es en el área de la prevención del cáncer, en el mantenimiento de la densidad de masa ósea y en el tratamiento del acné vulgar. Con los anticonceptivos orales se pueden manejar desórdenes menstruales, dismenorrea, quistes funcionales ováricos y enfermedad benigna de la mama, cuadros que son frecuentes en adolescentes. Este mismo autor [84] considera que en jóvenes, iniciando la vida reproductiva y con condiciones de hipoposterogénismo, el uso de anticonceptivos orales combinados provee efectos protectores sobre la densidad de masa ósea.

En el período de la vida entre los 45 y 50 años de edad, definido como premenopausia, se produce disminución de la función ovárica con disminución natural de la fertilidad y una progresiva atrofia de los tejidos estrógenos dependientes [210]. Esta etapa suele ser sintomática para muchas mujeres: se intensifica el síndrome premenstrual, aparecen oleadas de calor, retorna la dismenorrea, se establecen estados de ánimo cambiantes o fuera de control, los ciclos menstruales se hacen impredecibles y los sangrados menstruales llegan a ser abundantes o prolongados. Esta sintomatología suele ser intolerable y afectar adversamente la vida de la mujer. William Beck Jr [94] sentencia que una solución segura, efectiva para muchos de estos síntomas en mujeres saludables, no hipertensas ni fumadoras en riesgo de embarazo, es el uso de anticonceptivos orales de microdosis. Además la píldora mejora la vaginitis hipotrófica, al parecer evita en parte la pérdida de masa ósea que se inicia a partir de los 35 años y evita en parte la disminución del colágeno cutáneo. La declaración del Grupo Internacional para Asesoramiento Médico de

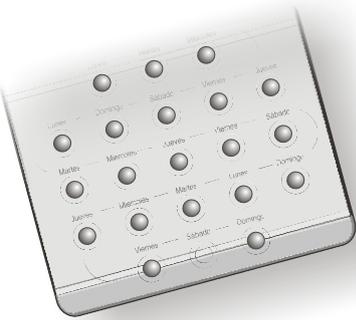
la IPPF de 1995 [211] considera que las mujeres mayores de 35 años son al menos el 20% de las usuarias de anticoncepción. Este grupo etáreo requiere especial atención ya que el embarazo en estas mujeres puede conllevar mayores riesgos tanto para la salud de la madre como la de su hijo [53]. El control de la fertilidad durante los años del climaterio es altamente recomendado [210]. Además entre ellas suele existir una mayor incidencia de obesidad, diabetes, hipertensión arterial e incluso hábito de fumar, características que inciden al momento de seleccionar la metodología contraceptiva. Deben considerarse todos los métodos contraceptivos, realizarse una evaluación amplia discutiendo los beneficios y los riesgos [207]. Es importante informar sobre los métodos quirúrgicos definitivos como la salpinguectomía y la vasectomía. La anticoncepción quirúrgica voluntaria puede considerarse el mejor método para algunas parejas bien informadas, el cual dicho sea de paso, es el método que goza de mayor popularidad en este grupo etáreo [207]. Es muy probable que la terminación de la fecundidad, al considerar la pareja completado su deseo reproductivo, sea el objetivo de las parejas de mayor edad [211]. El uso de la píldora en mujeres mayores de 35 años se redujo notablemente en la década de los setenta, al informarse la asociación del uso de anticonceptivos orales con patologías cardiovasculares [212]. Observaciones epidemiológicas ahora indican que el riesgo excesivo de enfermedad vascular se limita a las usuarias que fuman, y la edad por sí sola puede no ser un factor de riesgo. Por lo tanto el uso de los anticonceptivos orales está aumentando entre mujeres de mayor edad. La reducción del contenido hormonal y el bajo efecto adverso sobre lípidos de las nuevos gestágenos, son dos eventos a considerar [212]. Rugert et al [213] encontraron que en Estados Unidos el 13% de las mujeres mayores de 35 años de edad son usuarias de anticonceptivos orales, que el 46% de las mujeres de ese grupo etáreo son fumadoras y que el 21% de las usuarias de anticonceptivos orales poseen el hábito de fumar. Conocidos los elevados riesgos cardiovasculares que conlleva la asociación anticonceptivos orales combinados y hábito de fumar, se deben enfatizar esos riesgos a las mujeres en general y ofrecer tratamientos que contribuyan a desalentar el consumo del tabaco. Los anticonceptivos orales combinados, monofásicos de microdosis, muy baja dosis y los de ultra baja dosis, así como los trifásicos, pueden ser

usados en mujeres mayores de 35 años [211]. En los últimos años se prefieren las píldoras que contienen progestinas neutras desde el punto de vista metabólico como gestodeno, desogestrel o norgestimato. Se recomiendan muchos los trifásicos, que suelen aportar igual concentración o un 8% más de estrógeno, pero hasta un 40% menos de progestina, así como los anticonceptivos orales monofásicos que aportan menos de 20 ug/día de etinilestradiol. Existen evidencias que el riesgo cardiovascular es mínimo en estas mujeres, siempre y cuando no fumen y no tengan otros factores de riesgo como hipertensión arterial, obesidad, antecedente de alteraciones del sistema de la coagulación, fenómenos trombóticos y embólicos, accidentes cerebro vasculares, diabetes, sedentarismo, hipercolesterolemia o historia familiar de infarto de miocardio en edades jóvenes [211]. Si cualquiera de estas condiciones está presente, se debe contraindicar el uso de los anticonceptivos orales combinados en mujeres mayores de 35 años. En caso de no utilizarse anticoncepción de alta eficacia, la mortalidad materna global es de 22,6 por cada 100.000 mujeres por año. Esta proporción se reduce al tercio, a 7,1 por cada 100.000 mujeres al utilizarse anticonceptivos orales combinados en no fumadoras. Si es fumadora el riesgo de muerte se incrementa 8 veces, o sea 58,9 por 100.000 mujeres al utilizarse píldoras. Pero aún así esta mortalidad es más baja que la mortalidad materna en mujeres de más de 40 años que se embarazan por no utilizar ningún método anticonceptivo. La fertilidad prácticamente se pierde alrededor de 5 años antes de la menopausia y la posibilidad de embarazo es muy baja en mujeres con francos signos de déficit estrogénico como oligomenorreas y oleadas de calor. No obstante, se presenta dificultad para precisar con exactitud el momento en que desaparece la capacidad fértil de la mujer. Los anticonceptivos orales se pueden utilizar hasta que la usuaria presente episodios de amenorrea [210]. Entonces se realizará determinación de F.S.H y L.H. Si los niveles son compatibles con menopausia, se finalizan los anticonceptivos orales combinados y se cambia a terapia de suplencia hormonal si existen indicaciones [94]. Otra alternativa es que alrededor de los 40-45 años se realiza suspensión del método por período de seis semanas, se utiliza un método de barrera en ese lapso de tiempo y se definen títulos de F.S.H. y L.H., si están aumentados, se cambiará tratamiento a Terapia

de suplencia hormonal [212]. La Food Drug Administration (FDA) de Estados Unidos recomienda que no sea necesario indicar un límite máximo de edad para ordenar anticonceptivos orales combinados a una mujer con tensión arterial normal, que no fuma y que no presenta riesgo para enfermedad cardiovascular. Esta práctica se está difundiendo en Gran Bretaña. Las progestinas de tercera generación combinados con 20 ug/día o con 15 ug/día de etinilestradiol, son importante alternativa para las usuarias premenopáusicas [57,210]. Una combinación etinilestradiol 20 ug/día más desogestrel 150 ug/día fue utilizada por Trossarelli et al [210] en 58 mujeres saludables entre 35 y 49 años, observando mejoría estadística significativa en los síntomas climatéricos como oleadas de calor, insomnio, artralgias, palpitaciones, parestesias, nerviosismo, fatiga y vértigos. No se presentaron embarazos durante el año de seguimiento, se presentó un adecuado control del ciclo, una buena tolerancia, sin cambios significativos en la tensión arterial y en el índice de masa corporal. Numerosos beneficios no contraceptivos de los anticonceptivos orales combinados específicos para las mujeres mayores han sido identificados. Las mujeres en el fin de la vida reproductiva, con declinación en la función ovárica, pueden potencialmente, aunque sea muy controversial, obtener protección en la densidad de masa ósea con la píldora. Se debe tener presente que el uso por largo tiempo, mayor de cinco años, incrementa dicha protección [84].

En resumen, con los anticonceptivos orales combinados hay pruebas suficientes que demuestran los beneficios importantes que tienen para la salud de la mujer. La combinación estrógeno más progestina es una herramienta muy efectiva para regular la fertilidad.[214] Es el método contraceptivo femenino reversible más popular y probablemente son los agentes farmacológicos más ampliamente investigados y controlados [4]. En mujeres sanas, los beneficios superan los riesgos, especialmente en países en desarrollo. Desde 1980 fue demostrado que los efectos más peligrosos, los trastornos cardiovasculares como el infarto de miocardio, el accidente cerebro vascular y los fenómenos tromboticos y embolicos, podían disminuirse notablemente disminuyendo la dosis del estrógeno y consiguiendo que la paciente no fuese fumadora [12,13,150]. Incluso se ha aseverado que la píldora de microdosis pudiese ser protectora

contra el infarto del miocardio [187]. Estudios [215,216] evalúan el efecto de las nuevas progestinas. Sigue existiendo controversia en cuanto al posible riesgo de cáncer de mama, sobre todo en algunos sub-grupos etéreos, no obstante, después de grandes estudios que analizan más de 20 años de uso de los anticonceptivos orales, no se demuestra de forma irrefutable que se presente un aumento en el riesgo de cáncer mamario [164,167]. Aunque los efectos benéficos no contraceptivos fueron colocados en evidencia con las viejas macrodosis, hay razones para creer que se siguen presentando con preparados que contienen menos de 50 ug/día de etinilestradiol [82]. Existen estudios con microdosis que demuestran disminución en la incidencia de cáncer de ovario y cáncer de endometrio. Tenemos disponibles una gran gama de combinaciones de esteroides y una amplia variedad en concentraciones, lo que permite y a la vez obliga a tratar de individualizar las características femeninas al momento de recomendar el uso de la anticoncepción oral [214]. Debemos informar a las usuarias de los efectos benéficos que lleva implícito el hecho de utilizar los anticonceptivos orales. Debemos ser acuciosos en la búsqueda clínica de factores o conductas que puedan plantar futuros riesgos sobre todo desde el punto de vista cardiovascular. Monterrosa [4] señala que Guillebaud dijo: “Las tabletas anticonceptivas son seguras, pero algunos hábitos de la vida de la mujer no lo son”. Ya que los embarazos no deseados pueden ejercer serios efectos negativos sobre la salud y el bienestar de la mujer y sus familias, el uso de una anticoncepción eficaz y segura es de fundamental importancia.



CAPITULO TERCERO

ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SOLO PROGESTINA

*“Si quieres el arco iris,
debes aceptar la lluvia que lo crea”*

Dolly Parton

Los anticonceptivos orales de sólo progestina son también denominados minipíldoras, por la baja concentración hormonal sintética que aportan y se encuentran disponibles en Colombia desde el año 2000. Contienen pequeñas dosis de progestina, que actúan especialmente alterando las características biofísicas del moco cervical [1]. Al ser hostil el moco cervical, se convierte en una barrera efectiva que impide el ascenso de los espermatozoides al canal cervical y a la cavidad uterina [217]. Cuando predomina la influencia de los estrógenos el moco cervical es fluido, claro, transparente, filante y acelular, lo que facilita la viabilidad, penetración y migración de los espermatozoides [218]. Por lo contrario cuando existe predominio de efecto de las progestinas, se disminuye la cantidad de moco, se aumenta la viscosidad, se hace grueso, denso, opaco y con alta densidad de células, todo lo cual contribuye a dificultar la migración espermática [1]. Administrar sólo progestina modifica el endometrio haciéndolo secretor, delgado e incluso atrófico, que son aspectos poco o nada favorables para la implantación del óvulo fecundado. La minipíldora no inhibe necesariamente la ovulación, siendo la expectativa de presentarse crecimiento y ruptura folicular, pese al uso correcto de la minipíldora, del 50% de los ciclos. No obstante, el uso continuo de progestina a lo largo del ciclo menstrual se asocia a mala conformación biológica y funcional del cuerpo lúteo, afectándose adversamente la morfología del endometrio y los mecanismos intracrinos y endocrinos relacionados con el proceso de implantación. También la administración de píldoras de sólo

progestina puede disminuir la motilidad de las ciliadas de las trompas de Falopio, así como la fuerza contráctil muscular de las trompas, con lo cual se retarda el desplazamiento del óvulo desde el ovario hasta la cavidad uterina [219,220]

La minipíldora tiene menor efectividad contraceptiva y mayor tasa de alteraciones del ciclo menstrual, incluyendo períodos de amenorrea, que los anticonceptivos orales combinados, pero pueden utilizarse en usuarias con patologías que contraindican la administración de estrógenos [1]. Tienen su principal aplicación en madres lactantes. Deben administrarse diariamente sin períodos de pausa. Están en el comercio minipíldoras de 75 ug/día de desogestrel y de 30 ug/día de levonorgestrel. También está disponible la minipíldora de 350 ug/día de noretisterona, 75 ug/día de norgestrel, 50 ug/día de etinodiol y 50 ug/día de linestrenol [217]. Las píldoras anticonceptivas de sólo progestina no son tan conocidas y su uso no es tan generalizado como lo son los anticonceptivos orales combinados, como se ha señalado son preparados libres de estrógeno e incluso tienen una menor concentración de progestina que la presente en la píldora combinada de estrógeno más progestina [219,221].

La píldora de sólo progestina que incluye levonorgestrel, es un preparado de elevado nivel de seguridad, bajos efectos secundarios, con un mal control del ciclo y por tanto una elevada tasa de sangrados irregulares, con una muy buena eficacia anticonceptiva durante la lactancia, pero una mala acción al inhibir la ovulación lo que les permite tener, por ser especialmente su efecto en el moco cervical, un índice de Pearl 1.17 (0.7 - 3.0 según los estudios) lo cual es muy superior e inaceptable al compararlo con el que ofrecen los anticonceptivos orales combinados [220]. Se ha señalado que la edad de la mujer, el peso corporal, la presencia de condicionantes para mala absorción intestinal, las interacciones farmacológicas, el incumplimiento y la mala administración son factores que participan dentro de la eficacia anticonceptiva de la minipíldora. Desde un punto de vista general la probabilidad de embarazo con el uso correcto de la minipíldora de levonorgestrel es del 0.5%, lo cual se suele aplicar para mujeres con menos de 60 kilos. Cuando la mujer supera dicho peso, la

tasa puede llegar a ser del 1.3%. Las mujeres que tienen niveles más bajos de progesterona en sangre tienen más probabilidad de ovular, y cuanto mayor sea la grasa corporal de la mujer, más progesterona se requiere para lograr el mismo nivel de eficacia anticonceptiva. Por tanto, cuando todas las mujeres reciben la misma dosis de progesterona diaria y continua, la eficacia será menor en las mujeres que tienen mayor peso [222]. No obstante no hay estudios que confirmen esta observación. Un índice de Pearl de 2.1 se ha estimado para mujeres de 25 a 29 años de edad, mientras que un índice de Pearl de 0.3 se ha señalado para mujeres mayores de 40 años. La eficacia se suele reducir a consecuencia de la diarrea y/o vómitos, por lo tanto, deben hacerse las recomendaciones necesarias al instante de la prescripción. Es importante señalar que si las tabletas no se toman a la misma hora o si hay olvidos de tabletas, se ha señalado que la probabilidad de falla puede llegar a ser del 5%. Debido a que el efecto suele desaparecer hacia las 20 horas de administrado, vida media breve de la progesterona en plasma, se hace necesaria e imprescindible la toma diaria y de forma puntual en cuanto a la hora seleccionada. El efecto sobre moco cervical disminuye notoriamente a las 22 horas después de administrada una dosis [1]. El atraso en horas de la toma, así como el olvido de una sola dosis, suelen reducir significativamente la efectividad, por lo cual se recomienda en estas circunstancias emplear adicionalmente un método de barrera. Por el índice de Pearl alcanzado y la necesidad de la toma horaria puntual, desde siempre los anticonceptivos de sólo progesterona que contienen levonorgestrel, se han propuestos únicamente como anticoncepción oral hormonal durante la lactancia. La lactancia por sí, puede llegar a ofrecer condiciones endocrinológicas que elevan la seguridad contraceptiva de la minipildora, llevándola a niveles aceptados [218]. Al finalizarse la lactancia, si se desea continuar anticoncepción hormonal, debe cambiarse a orales combinados, combinados inyectables o a los parches. Si se desea utilizar hormonales libres de estrógenos se dispone de los inyectables de depósito, los implantes subcutáneos biodegradables y no biodegradables y los sistemas intrauterinos liberadores de progesterona. Se ha señalado que un anticonceptivo oral de sólo progesterona que contiene desogestrel puede ser utilizado fuera de la lactancia con buena efectividad. Todos los otros métodos no hormonales deben igualmente ofrecerse, sin olvidar puntualizar los

diferentes criterios de elegibilidad, los cuales fueron actualizados en el año 2004 por un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud [17].

Las píldoras de sólo progestina son seguras e inocuas durante la lactancia materna, no reducen la producción de leche y sólo una cantidad reducida de progestina está presente en ella, sin que genere algún efecto negativo en el crecimiento o en el desarrollo del lactante. No se han observado modificaciones en la adquisición del peso, circunferencia del brazo, ni en el desarrollo de las capacidades auditivas, motoras y de lenguaje. Se recomienda iniciar los anticonceptivos orales de sólo progestina a la sexta semana de posparto, aunque no se han registrado efectos adversos en los lactantes que han sido expuestos a progestinas a una edad más temprana. La razón para esperar la sexta semana de posparto en mujeres lactantes, es el efecto anticonceptivo natural de la lactancia materna exclusiva o casi exclusiva, asociada a amenorrea. Dicha estrategia de planificación familiar denominada MELA (Método de Lactancia y amenorrea), que puede ofrecer protección temporal, en las primeras semanas, de estar presentes lactancia exclusiva más amenorrea [222]. La anticoncepción oral de sólo progestinas tiene un importante espacio dentro de la anticoncepción en el posparto [217].

Se ha observado que de los embarazos que se producen mientras se utilizan anticonceptivos orales de sólo progestinas, cerca del 10% son extrauterinos, situación que se ha relacionado con la disminución de la motilidad de las cilias de las trompas de Falopio. Se ha señalado que la minipíldora es más eficaz para prevenir embarazos intrauterinos que extrauterinos. Por lo contrario algunos autores señalan que la incidencia de embarazo ectópico es similar a la de otros métodos, siendo del 0.095 por cada 100 mujeres/año que utilizan correctamente la píldora de sólo progestina [219].

Son infundadas y carecen de soporte científico las creencias populares sobre el retraso o la disminución en el retorno de la fertilidad. Se ha enfatizado que las usuarias previas de minipíldora tienen las mismas probabilidades de gestación que las presentes en

las parejas fértiles, siendo por tanto del 25% en el primer mes de coitos sin protección, del 60% luego de seis meses, del 90% posterior al primer año y del 95% en los dos primeros años.

Por otra parte el desogestrel también denominado etonogestrel, una progestina potente del grupo de los gonanos, muy selectiva, con baja actividad androgénica, que se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y a su paso por el hígado es transformada en el metabolito activo: 3-ceto-desogestrel, está disponible para uso en anticoncepción de sólo progestina [217]. Se ha estudiado la administración de sólo desogestrel a 30 ug/día, 50 ug/día y 75 ug/día, observándose inhibición de la ovulación con todas las dosis y en todos los ciclos. Se prefirió para uso clínico la dosis de 75 ug/día por mostrar el grado más bajo de desarrollo folicular y patrón de sangrado más aceptable [217]. La administración diaria de desogestrel a 75 ug/día inhibe de forma muy consistente la ovulación, sin incrementar la incidencia de efectos androgénicos adversos, alcanzándose un satisfactorio índice de Pearl de 0.14, igual al alcanzado con los anticonceptivos orales combinados (0.05 - 0.4 según los estudios), por lo cual se convierte en una alternativa muy importante y confiable para utilizar en mujeres que desean anticoncepción oral, que no están en fase de lactancia, son de cualquier edad, no pueden tomar estrógenos, no desean aumentar de peso, padecen dismenorrea y desean la posibilidad de sangrar menos. En mujeres que no están en lactancia, la eficacia anticonceptiva de la minipíldora que contiene desogestrel es superior a la que ofrecen todas las otras minipíldoras. Lógicamente también tiene indicación cuando se está en período de lactancia. Con la minipíldora de desogestrel se observa una reducción notable del pico de L.H., una menor producción de hormonas ováricas y un menor desarrollo folicular, considerándose que la anovulación suele suceder en el 97% de los ciclos, sin efecto clínico sobre lípidos, metabolismo de los carbohidratos y hemostasia [219]. En un estudio aleatorio controlado doble ciego sobre los efectos de la hemostasis de dos píldoras de sólo progestinas con 75 ug/día de desogestrel comparados con 30 ug/día de levonorgestrel y publicado en 1998 [219] se observa que ambas preparaciones tienen efectos muy comparables y potencialmente benéficos sobre la hemostasia. Se observa que los niveles plasmáticos de parámetros de la coagulación

como el fibrinógeno y el complejo trombina antitrombina III no presentan cambios con ninguno de los dos productos. No se produce modificaciones en los parámetros de anticoagulación como antitrombina III y la Proteína C. En general se observaron pequeños cambios en los parámetros bioquímicos de fibronólisis y antifibrinólisis, en dirección a reducir la actividad a favor de la procoagulación, lo cual contrasta con el incremento relativo que inducen los anticonceptivos orales combinados, por lo que se enfatiza como la predominancia o presencia del estrógeno puede mediar significativamente sobre los efectos de la hemostasis. Se señala la ausencia de efecto deletéreo de los anticonceptivos de sólo progestagenos sobre la hemostasis, hallazgos que concuerdan con los estudios de décadas anteriores donde no se encontró evidencia de los fenómenos trombóticos o embólicos con el uso de la minipíldora. Además del efecto beneficioso sobre la enfermedad venosa, este mismo estudio [219] presenta datos relevantes con respecto a enfermedad arterial. Ambas preparaciones estudiadas inducen una reducción significativa sobre la actividad del factor VII, un factor de riesgo independiente para enfermedad arterial. Además ambos preparados conllevan reducción en el fibrinógeno y en el PAI-I los cuales al elevarse plantean riesgo de enfermedad arterial. La conclusión más importante del estudio [219] es que los anticonceptivos de sólo progestina, sean de levonorgestrel o de desogestrel tienen influencia sobre el sistema de hemostasis hacia una menor coagulación, por lo cual se reafirma que la minipíldora no aumenta el riesgo de fenómenos trombóticos o embólicos venosos. Ninguno de los dos grupos registró embarazos en el estudio, no se encontraron cambios significativos en la tensión arterial sistólica o diastólica, en el peso corporal, en el índice de masa corporal o en la frecuencia cardíaca.

Las píldoras de sólo progestinas no disminuyen la producción ni la calidad de la leche materna y se eliminan por ella en muy poca cantidad [217]. Varios estudios liderados por la Organización Mundial de la Salud, permiten concluir que la minipíldora no parece tener efecto negativo sobre el lactante en los que tiene que ver con crecimiento, ya que no se presentan modificaciones en el peso y en la circunferencia del brazo. Tampoco se producen efectos deletreos en

cuanto al desarrollo, al evaluarse capacidades auditivas, motoras y lenguaje [218]. El estrógeno presente en píldoras combinadas puede aparecer en la leche materna y aunque existe controversia, se ha señalado que esas concentraciones de estrógeno no debiesen permitirse. Además también se ha señalado que los anticonceptivos orales combinados pueden reducir la producción y alterar la composición de la leche materna, por tanto hoy día se puede recomendar la no utilización de anticonceptivos orales combinados durante la lactancia, dejando ese sitio para los anticonceptivos orales de solo progestina, los libres de estrógenos, recordando enseñarse y enfatizarse siempre a la mujer, la importancia de la toma de la tableta de forma diaria, fundamentalmente a la misma hora, sin que se presente un atraso más allá de tres horas con el levonorgestrel. El desogestrel también debe administrarse siempre a la misma hora, pero por tener un efecto inhibitorio de la ovulación, donde la restauración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario toma más tiempo, puede esperarse que un atraso de hasta doce horas no llegue a afectar la eficacia anticonceptiva, así es señalado en una publicación del 2005 [223], el mismo trabajo señala que el tiempo mínimo para la primera ovulación es al menos los siete días después de suspendido el uso de la minipíldora de desogestrel. No obstante, con la minipíldora de desogestrel es también importante insistir en la toma a una hora fija y de forma diaria. Debe enfatizarse que la eficacia de la minipíldora en mujeres lactantes es superior a mujeres no lactantes, siendo en las primeras del 100% [217].

“The Collaborative Study Group on the Desogestrel Containing Progestogen Only Pill”, ha publicado los resultados de un estudio multicéntrico realizado en 44 instituciones de seis países europeos, Alemania, Reino Unido, Holanda, Noruega, Finlandia y Suecia, reclutadas las mujeres sanas al azar, doble ciego, comparativo de la eficacia anticonceptiva, aceptabilidad y seguridad de minipíldora de desogestrel a 75 ug/día y de levonorgestrel a 30 ug/día [217]. 989 participantes recibieron desogestrel y 331 recibieron levonorgestrel, realizándose trece periodos consecutivos de tratamiento de 28 días. El índice de Pearl para el desogestrel fue de 0.14 y para el levonorgestrel de 1.17, diferencia que es significativa. El desogestrel a 75 ug/día muestra tener una supresión más pronunciada del eje

hipotálamo hipófisis ovario y una inhibición ovulatoria más consistente [224], ello puede explicar el índice de Pearl alcanzado y la diferencia con la otra progestina. Si el desogestrel posee una mejor acción inhibitoria sobre la ovulación se puede esperar que ocurran menos embarazos ectópicos que los esperados con el levonorgestrel. En el estudio citado [217] se observó un embarazo ectópico con levonorgestrel y ninguno con desogestrel. Con ambos productos se observó una proporción relativamente elevada de variaciones en el patrón de sangrado como amenorrea, sangrado infrecuente, sangrado frecuente y sangrado prolongado, existiendo una aceptación similar.

Desde la década de los noventa se señaló que al inhibirse la ovulación se puede llegar a mejorar los episodios dolorosos relacionados con la menstruación, evento denominado dismenorrea. Las progestinas causan inhibición y decidualización de las capas funcionales del endometrio, impidiendo su crecimiento y maduración, con lo cual se reduce el sustrato de producción de las prostaglandinas que juegan un importante papel en la patogénesis de la dismenorrea [218]. Ya existen estudios señalando que las píldoras de sólo Desogestrel pueden mejorar la dismenorrea en magnitud similar a como lo realizan los anticonceptivos orales combinados [224].

Los anticonceptivos orales combinados de microdosis y los de bajas dosis se administran durante 21 días continuos. Los de ultra baja dosis por 24 días continuos. Durante los 7 días libres de píldoras de los primeros y los 4 días de los últimos, se produce una supresión hormonal que desencadena un sangrado endometrial que crea un ciclo artificial, por lo cual los episodios suelen ser predecibles. Con los anticonceptivos de sólo progestinas, que son administrados continuamente, sin periodos libres de píldora, no existe supresión hormonal y no se presenta sangrado cíclico programado, por lo tanto los sangrados y los manchados suelen ser impredecibles tanto en el momento de aparición como en la magnitud del sangrado, y ese es el principal efecto adverso, el cual siempre debe señalársele a las usuarias. Las alteraciones menstruales son la principal causa de abandono del método y por ende el principal responsable de la baja

tolerabilidad. Diferentes medidas terapéuticas recomendadas han resultado ser ineficaces para la corrección de los episodios de sangrado. Por tanto es innecesaria la intervención medicamentosa, tranquilizar a la usuaria por medio de la consejería adecuada es la mejor estrategia en todos los casos. Un buen grupo de usuarias de desogestrel pueden presentar amenorrea desde el inicio lo cual puede carecer de valor si la usuaria está de acuerdo con el hecho y si ha sido adecuadamente informada. Debe enfatizarse que a lo largo del tiempo de uso de la minipildora de desogestrel se sucede: (1) Los episodios de amenorrea se hacen más frecuentes. (2) Los manchados infrecuentes y espaciados también se hacen más frecuentes. (3) Los episodios de sangrados abundantes y repetidos tienden a ser menos comunes.

Los anticonceptivos orales combinados son la forma de anticoncepción reversible que más se utiliza en la actualidad, preparados que han sido ampliamente estudiados, con nuevas y novedosas propuestas en cuanto a las dosis y los esquemas, que buscan minimizar los efectos secundarios y los riesgos [4]. Sin embargo, el componente estrogénico puede hacer que estén contraindicados en algunas circunstancias. Es conocido el papel del estrógeno como factor pro coagulante, y su vinculación con el tromboembolismo venoso, los riesgos cardiovasculares y accidentes vasculares cerebrales, fundamentalmente en mujeres mayores y esencialmente fumadoras. El estrógeno pueden relacionarse con cefalea, náuseas e hipersensibilidad mamaria, las cuales en algunas mujeres pueden ser intensas. En estas circunstancias puede llegar a necesitarse evitar la administración de estrógeno dentro de la anticoncepción hormonal oral.

La disponibilidad de la minipíldora de desogestrel, libre de estrógenos y equiparable en eficacia anticonceptiva a los anticonceptivos orales combinados, es una excelente noticia, una oportuna y nueva alternativa de anticoncepción oral para las mujeres que no están en lactancia, y debe colocarse dentro de las opciones a que tiene derecho la pareja [218,219].

Existen circunstancias en que los anticonceptivos orales combinados están contraindicados por los efectos indeseables debidos al estrógeno, como mujeres fumadoras, mujeres con enfermedades

vasculares asociadas con diabetes o lupus sistémico, con enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, en riesgo o con antecedentes de trombosis o embolias venosas, en mujeres diabéticas, en el posparto inmediato, en mujeres que padecen cefaleas migrañosas y cuando se ha presentado intolerancia a los estrógenos, en estos casos si se desea anticoncepción hormonal oral, la píldora de sólo progestina con Desogestrel tiene total cabida, se esté o no en lactancia [219]. También se puede considerar en aquellas mujeres que definitivamente no desean utilizar estrógenos o incluso considerarse como método anticonceptivo de primera línea para todas las mujeres, a la par de los anticonceptivos orales combinados [17].

Los anticonceptivos orales de sólo progestina o minipíldora ofrecen la ventaja de estar libres del efecto colateral relacionados con el estrógeno y pueden estar indicados cuando existe una contraindicación formal al uso de estrógeno como en mujeres con predisposición a fenómenos tromboticos, embólicos, hipertensión arterial o diabetes [221]. La minipíldora puede ser apropiada para mujeres mayores de 35 años de edad que fuman. Debido a que la concentración de progestina es sumamente reducida existe una baja frecuencia de efectos secundarios menores como nauseas, vómitos, cefalea, tensión mamaria. El retorno de la fertilidad suele ser más rápido que en usuarias de anticonceptivos orales combinados. La ventaja más importante es que no afectan la lactancia, concepto plenamente demostrado desde la década de los ochenta. Y es ampliamente señalado que la cantidad y calidad de la leche materna así como la duración de la lactancia no se afectan con el uso de la minipíldora [218].

Debido a las bajas concentraciones de progestina y a la ausencia de estrógeno dentro de la tableta, la minipíldora tiene un bajo control del ciclo, siendo mayor la incidencia de sangrado intermenstrual o spotting cuando se comparan con los anticonceptivos orales combinados. La duración y el volumen del flujo sanguíneo así como la longitud de los ciclos menstruales suelen variar ampliamente. Estos fenómenos de sangrado irregular e impredecible, e incluso los ciclos de amenorreas pueden aparecer muy frecuentemente, siendo en definitiva los responsables de elevadas tasas de abandono del

método. Por causar alteraciones menstruales, los anticonceptivos de sólo progestinas podrían ocultar o simular sangrado producido por aquellas patologías ginecológicas que se presentan en estas edades. La eficacia se disminuye en gran medida cuando se presentan episodios de diarrea y/o vómitos, debido a la absorción reducida o por la interacción con antibióticos. La minipíldora es probablemente menos eficaz que otros métodos anticonceptivos de sólo progestinas que son de liberación prolongada como el implante norplant, jadelle o capronor, el inyectable trimestral de medroxiprogesterona o el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

Los anticonceptivos orales de sólo progestina tienden a causar quistes ováricos simples, que en realidad son folículos inmaduros persistentes. Cerca del 50% de las usuarias de minipíldoras los van a presentar. Los quistes suelen alcanzar entre siete y diez centímetros de diámetro, e involucionan espontáneamente al cabo de algunas semanas. No ofrecen riesgos, no ameritan tratamientos médicos y con mucha menos razón técnicas quirúrgicas invasivas para su extirpación. Si llegan a hacerse sintomáticos o si alcanzan mayor tamaño, deberá considerarse la suspensión de la minipíldora y el cambio a otro método de planificación familiar [222]. El antecedente personal de quistes ováricos funcionales no es razón suficiente para contraindicar el uso de los anticonceptivos orales de sólo progestina.

Debido a los efectos directos sobre el moco cervical y sobre el epitelio del endometrio, lo cual contribuye en gran forma a impedir o minimizar el ascenso bacteriano por el aparato genital femenino, es muy probable que la minipíldora ejerza un efecto protector frente a la enfermedad pélvica inflamatoria [218,220].

La administración de progestinas causa estabilización de la membrana del glóbulo rojo, por lo cual las mujeres que padecen anemia de células falciformes pueden experimentar menor número de crisis hemolíticas. Este efecto favorable es muy debatido y todavía se carece de suficientes evidencias para señalarlo como un beneficio importante. A la vez, padecer anemia de células falciformes no es una contraindicación para el uso de la minipíldora. En la mitad de las mujeres suelen no producirse cambios en los síntomas dolorosos

relacionados con la menstruación. Es importante señalar que más del 4% suelen manifestar mejoría de la dismenorrea.

Los efectos colaterales de la minipíldora suele ser tensión mamaria, vértigos, náuseas, cefalea, dolor abdominal, cansancio, disminución de la libido, fatiga, aumento del apetito y aumento de peso. Todas estas manifestaciones suelen ser muy leves, pasajeras y menos del 10% de los abandonos de la minipíldora, son por dichos efectos.

En el 2002 Rosebaum et al [225] publican un estudio multicéntrico, randomizado, abierto, realizando en Alemania y Holanda, evaluando la drospirenona, una nueva progestina con perfil farmacológico y endocrino único, derivada de 17 alfa-espirolactona y poseedora de propiedades farmacológicas muy similares a la de la progesterona natural, con gran efecto antiandrogénico y antimineralocorticoide. Para evaluar la inhibición de la ovulación, 48 mujeres saludables con edades entre 19 y 35 años de edad, que fueron randomizadas en cuatro grupos a recibir una píldora de sólo progestina, que incluía drospirenona: 0.5 mgs/día, 1 mgs/día, 2 mgs/día y 3 mgs/día. Se pudo observar que la inhibición de la actividad ovárica y de la ovulación es dosis dependiente, hecho ya señalado, observándose inhibición de la actividad ovárica del 36% en las que recibieron 0.5 mgs/día de drospirenona, inhibición del 25% en las que recibieron 1 mgs/día, del 50% en las que recibieron 2 mgs/día y del 91% en las que recibieron 3 mgs/día. Se presentó ovulación en el 9%, 8% y 8% entre las que recibieron las tres dosis inferiores, mientras en las que recibieron 3 mgs/día de drospirenona no se presentó ovulación. Estos datos iniciales abren las puertas a nuevas valoraciones que de seguro llevaran a una próxima disponibilidad clínica de la drospirenona en la anticoncepción oral de sólo progestina [225].

La Organización Mundial de la Salud desde la última década ha definido los criterios de elegibilidad para el uso de todos y cada uno de los métodos de planificación familiar. Recientemente ha publicado la edición correspondiente al año 2004 [17]. En dicho documento las condiciones o afecciones que podrían afectar la elegibilidad para el uso de los métodos están incluidas en una de las siguientes cuatro categorías.

Primera categoría. La minipildora se puede utilizar libremente por no existir restricción alguna.

Segunda categoría. Generalmente se pueden usar. Las ventajas exceden los riesgos comprobados o teóricos. Se puede ameritar más que un seguimiento rutinario.

Tercera categoría. Generalmente no se recomienda el uso del método a menos que no se disponga de otros métodos más apropiados o que los métodos disponibles no sean aceptados por la usuaria. Los riesgos teóricos o comprobados generalmente exceden las ventajas del método. Usualmente es el método de última elección. De seleccionarlo siempre se ameritará un cercano seguimiento.

Cuarta categoría. No se debe utilizar el método. La afección o la condición representan un riesgo inaceptable para la salud de la mujer si el método es aplicado.

La siguiente Tabla presenta la categorización de los diferentes criterios de elegibilidad para la minipildora, señalada por la organización mundial de la salud [17].

ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SOLO PROGESTINA CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD		
Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Menarquia a 18 años de edad	1	
18 a 45 años de edad	1	
Edad superior a 45 años de edad	1	
Nuliparidad	1	
Primíparas o Multíparas	1	
Posparto y lactancia:		
Menos de 6 semanas de posparto	3	
Más 6 semanas y menos 6 meses	1	
Más de 6 meses de posparto	1	
Posparto sin lactancia:		
Menos de 21 días	1	Por ser seguros pueden iniciarse de inmediato luego del parto, si no hay lactancia
Más de 21 días	1	

**ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SOLO PROGESTINA
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Posterior a aborto: Del primer trimestre	1	Pueden iniciarse de inmediato luego del aborto.
Del segundo trimestre	1	
Séptico	1	
Embarazo ectópico pasado	2 1	Riesgo mayor comparado con anticonceptivos orales combinados, pero menor que el no uso de métodos.
Antecedente de cirugía pélvica	1	
Fumadoras Menores de 35 años de edad	1	Es una buena alternativa
Mayores de 35 años de edad: Fuman menos de 15 cigarrillos/día	1	
Fuman más de 15 cigarrillos/día	1	
IMC Superior a 30 kg./mt cuadrado	1	
Múltiples Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular	2	Cuando múltiples factores de riesgo coexisten, la posibilidad de riesgo cardiovascular es mayor. La minipíldora puede incrementar el riesgo de trombosis aunque dicho riesgo es menor que con los anticonceptivos orales combinados
Historia de Hipertensión arterial. Hipertensión arterial controlada	2 1	Evidencia limitada sugiere que mujeres con hipertensión arterial pueden tener una ligera elevación en el riesgo Vascular comparadas con usuarias de métodos no hormonales.
Tensión arterial sistólica: 140/150	1	
Tensión arterial diastólica: 90/99	1	
Tensión arterial sistólica: Más 160	2	
Tensión arterial diastólica: más 100	2	
Historia de Hipertensión embarazo	1	

**ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SOLO PROGESTINA
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Historia Trombosis venosa profunda	2	Se puede producir ligero incremento en el riesgo, pero es inferior al que causan los anticonceptivos orales combinados.
Historia Embolismo Pulmonar	2	
Trombosis venosa profunda actual	3	
Embolismo pulmonar actual	3	
Historia familiar trombosis venosa	1	
Historia familiar embolismo pulmonar	1	
Cirugía e inmovilización prolongada	2	
Cirugía sin inmovilización prolongada	1	
Cirugía menor sin inmovilización	1	
Mutaciones trombogénicas	2	
Venas varices	1	
Tromboflebitis superficial	1	
Enfermedad coronaria	2	Para iniciar método
Enfermedad coronaria	3	Para continuar método
Accidente vascular cerebral	2	Para iniciar método
Accidente vascular cerebral	3	Para continuar método
Elevación de lípidos sanguíneos	2	
Enfermedad valvular cardiaca	1	
Cefaleas no migrañosas	1	
Cefaleas migrañosas sin auras	1	Para iniciar método
Cefaleas migrañosas sin auras	2	Para continuar método
Cefaleas migrañosas con auras	2	Para iniciar método
Cefaleas migrañosas con auras	3	Para continuar método
Epilepsia	1	
Desórdenes depresivos	1	
Endometriosis	1	
Tumores ováricos benignos.	1	
Dismenorrea	1	

ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SOLO PROGESTINA CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD		
Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Enfermedad trofoblástica benigna	1	
Enfermedad trofoblástica maligna	1	
Ectropión cervical	1	
Neoplasia intraepitelial cervical NIC	1	
Cáncer cervical	1	
Masas en senos no diagnosticadas	2	Debe estudiarse lo más pronto
Enfermedad mamaria benigna	1	
Historia familiar de cáncer de seno	1	
Cáncer de seno en el presente	4	Evitarse, el cáncer de seno es sensible al uso hormonal
Sin recurrencia luego de cinco años	3	
Cáncer endometrial	1	
Cáncer ovárico	1	
Mioma con distorsión cavidad útero	1	No producen incremento en el crecimiento de la miomatosis
Mioma sin distorsión cavidad útero	1	
Antecedente de Enfermedad pélvica	1	
Enfermedad pélvica actual	1	
Cervicitis mucopurulenta actual	1	
Gonococia actual	1	
Infección por chlamydea	1	
Vaginitis y Vaginosis	1	
Riesgo elevado para VIH	1	Interacción farmacológica
Infectadas de VIH	1	
SIDA en terapia retrovirales	2	
Tuberculosis	1	
Malaria	1	
Historia de Diabetes gestacional	1	

**ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SOLO PROGESTINA
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional
Diabetes no insulina dependiente	2	
Diabetes insulina dependiente	2	
Diabetes de más de 20 años	2	
Diabetes con daño vascular	2	
Diabetes con neuropatía/neuropatía	2	
Bocio tiroideo	1	
Hipotiroidismo	1	
Hipertiroidismo	1	
Colecistitis. Colelitiasis	2	
Colestasis - relación con embarazo	1	
Colestasis relación con píldora	2	
Hepatitis viral activa	3	
Portador de Hepatitis viral	1	
Cirrosis Moderada/compensada	2	
Cirrosis severa/descompensada	3	
Tumores hepáticos benignos	3	
Tumores hepáticos malignos	3	
Talasemia	1	
Anemia de células falciformes	1	
Anemia ferropénica	1	

Las píldoras de sólo progestina no pueden impedir infecciones del tracto reproductor bajo y se desconoce su interacción con el VIH, no existiendo protección contra el VIH [17].

Debido al efecto directo y continuo sobre el endometrio, la minipíldora es un buen inhibidor de la proliferación endometrial, lo cual favorece la presencia de los cambios secretores. Este es un sólido argumento para señalar la presencia de un potencial efecto benéfico al reducir la tasa de aparición de cáncer endometrial. Aunque se ha señalado, todavía no existen las suficientes evidencias para puntualizar

la presencia de efecto protector contra el cáncer de ovario. Al parecer la minipíldora no tiene impacto alguno sobre el potencial riesgo de cáncer de seno, cuello del útero, hepático o colorectal [17,218].

Las siguientes son anotaciones prácticas muy importantes para tener en cuenta al momento de recomendar el uso de la minipíldora, y algunas fueron sugeridas por Family Health Internacional desde 1995 y tienen plena vigencia [222]:

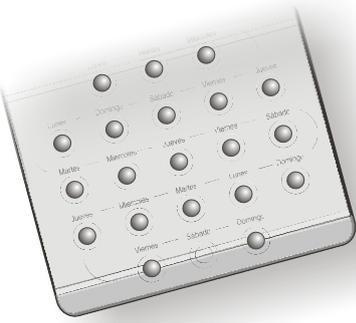
1. Antes de la prescripción, debe realizarse una adecuada valoración clínica y descartarse la presencia de embarazo.
2. Si la mujer presenta episodios de sangrado genital anormal, deben realizarse los estudios necesarios y llegarse a un diagnóstico definido.
3. Cuando la mujer está teniendo períodos menstruales, las tabletas deben iniciarse siempre el primer día de la regla y deben ser siempre de desogestrel. La minipíldora de levonorgestrel debe utilizarse sólo en mujeres lactantes.
4. Cuando la mujer está en lactancia, tiene amenorrea y no ha tenido relaciones coitales posparto o se ha descartado con certeza la presencia de gestación, se pueden iniciar en cualquier momento, pero enfatizando la necesidad de protección con un método de barrera en las primeras 48 a 72 horas.
5. La minipíldora debe tomarse diariamente y a la misma hora, incluso si la mujer no tiene relaciones sexuales frecuentes.
6. Si la mujer está lactando, debe iniciarla a las seis semanas posparto, y puede ser de levonorgestrel o desogestrel.
7. Si la mujer no está lactando, ha tenido un aborto, un óbito fetal o muerte neonatal y se decide seleccionar minipíldora, puede iniciarse inmediatamente posterior al parto o al aborto. Autores consideran que debe ser de desogestrel.
8. Las mujeres que no estén lactando pueden cambiar la píldora de sólo progestina por orales combinadas en cualquier momento, siendo de preferencia el primer día de sangrado, sin interesar si coincide con la finalización del empaque de minipíldoras.
9. Si se desea cambiar de píldoras combinadas a minipíldoras, éstas se iniciaran después de la última píldora combinada activa.

10. Si la usuaria olvida tomar una tableta, debe tomarla tan pronto como se acuerde y utilizar un método de barrera o abstinencia las siguientes 48-72 horas. La píldora siguiente debe tomarse a la hora habitual, lo cual puede significar tomarse dos tabletas en un sólo día. Estos criterios pueden aplicarse si el atraso en la toma supera las seis horas.
11. Si la usuaria presenta episodio severo de vómito o diarrea, puede perderse parte de la progestina recibida, por tanto debe recurrir a protección con método de barrera durante las 48 a 72 horas siguientes.
12. Si la usuaria tiene relaciones sexuales y ha olvidado tomar una tableta, es probable que esté sin protección, por lo tanto puede recomendarse aplicar anticoncepción de emergencia en las primeras 72 horas luego del coito. Puede continuarse la minipíldora, pero se hace necesario vigilancia y seguimiento del profesional de salud.
13. Si la usuaria queda en embarazo utilizando la minipíldora, debe suspenderla inmediatamente se diagnostica la gestación. Los estudios no han señalado que la minipíldora tenga un efecto nocivo sobre el feto.
14. Las píldoras de sólo progestina pueden dejarse de tomar en cualquier momento, sin necesidad de esperar finalizar el paquete.
15. Se debe tener presente que la fecundidad regresa muy pronto, en términos de días de suspendida la minipíldora.
16. En mujeres que padecen trastornos convulsivos y reciben fenitoína, carbamazepina, primidona y fenobarbital, que son inductores de las enzimas que aceleran la depuración de progestinas y por lo tanto reducen la efectividad anticonceptiva, debe evitarse recomendar la minipíldora. Por lo contrario el ácido valproico que no induce la producción de enzimas hepáticas no parece alterar la eficacia de la minipíldora.
17. Algunos autores sentencian evitar el uso en mujeres con cuadros depresivos, debido a que las progestinas pueden empeorarlos. No obstante, la OMS en sus criterios de elegibilidad del 2004, lo considera en la categoría numero uno.

En resumen, La minipildora se considera una buena elección en las siguientes situaciones:

1. Lactancia. Iniciar siempre después de la sexta semana.
2. Intolerancia a los preparados que contienen estrógenos, fundamentalmente gastrointestinales, cefalea, mastalgia.
3. Contraindicaciones al uso de estrógenos, como la presencia de hipertensión arterial, dislipidemias incluyendo hipertrigliceridemia, hipercoagulabilidad sanguínea, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad venosa, fenómenos trombóticos o embólicos y lupus eritematoso sistémico.
4. Presencia de cefaleas migrañosas complicadas, como las relacionadas con fenómenos neurológicos severos, y en las migrañas que se intensifican con el uso de los anticonceptivos orales combinados.
5. Mujeres mayores.
6. Mujeres fumadoras y sobre todo si son mayores de 35 años de edad.
7. En casos seleccionados de mujeres con antecedentes personales de trombosis.

La administración de los anticonceptivos orales de sólo progestina, al igual que los demás métodos que regulan la fertilidad, debe siempre estar precedida de una adecuada consejería en planificación familiar a la pareja. El profesional de la salud debe colocar en su verdadera dimensión todos los métodos disponibles, con todas sus ventajas, desventajas y efectos secundarios. La pareja escogerá siempre el método de su preferencia, siendo deber y responsabilidad del profesional de la salud aportar las instrucciones, recomendaciones y el acompañamiento respectivo, sólo así el método seleccionado brindará la eficacia anticonceptiva y por ende la protección esperada [218].



CAPITULO CUARTO

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA

“Necesitamos asumir la sexualidad positivamente, Como un don integral que pide amor y conciencia. Hacer toda una campaña permanente de prevención y de apoyo para embarazos no deseados sin violar el derecho sagrado a la vida”.

Gonzalo Gallo González

A pesar de la amplia disponibilidad y de la diversidad de métodos anticonceptivos regulares altamente eficaces, muchos embarazos son indeseados, hecho del cual no son ajenas las adolescentes [226]. Estas gestaciones conllevan un riesgo más elevado de morbilidad y mortalidad, debido especialmente al aborto practicado en condiciones de riesgo [227]. La Organización Mundial de la Salud ha calculado que cada año los embarazos indeseados conducen a aproximadamente 20 millones de abortos inducidos y producen la muerte a más de 80.000 mujeres. La anticoncepción de emergencia puede ayudar a reducir estos embarazos no deseados, previniéndose por tanto muchos abortos en condiciones de riesgo, abortos que afectan negativamente la salud en general y en especial la salud sexual y reproductiva de las mujeres, sobre todo de aquellas que son muy jóvenes o de elevada edad para llevar adelante una gestación [228]. Las indicaciones básicas de la anticoncepción de emergencia son: uso incorrecto de un método regular de planificación, coito sin protección de un método de planificación y agresión sexual.

La Encuesta Nacional de Demografía y Salud de Colombia (ENDS-2000) [22] permite demostrar que sólo el 22% de las mujeres en edad fértil, sin importar su estado social, conocen la existencia de la anticoncepción oral de emergencia. A su vez el método es conocido por el 18% de las mujeres casadas o actualmente unidas, por el 33 % de las mujeres solteras pero sexualmente activas y por el 24% de las

mujeres que nunca han tenido relaciones sexuales. Igual encuesta [22] señala que la anticoncepción de emergencia ha sido utilizada por el 1% de todas las mujeres en edad fértil y por el 4,7% de las adolescentes que no están unidas, pero que son sexualmente activas.

Para la prevención de una gestación después del coito sin protección, se han realizado múltiples acciones empíricas que carecen por completo de validez a la luz de los conocimientos actuales. En la antigüedad se utilizaron entre muchas medidas para evitar el embarazo después del coito las siguientes: emplastos de estiércol de cocodrilo, grasa de conejo, mezclas de raíces, hierbas y vinagre, colocadas en la vagina. En estas lejanas épocas también se recomendaban la danza, los saltos y los estornudos, para expulsar los espermatozoides después de un coito sin protección. Para 1960 era frecuente el uso de la Coca-Cola en formas de duchas post coitales [4].

La anticoncepción de emergencia se suministra antes de que ocurra el embarazo, por lo tanto no es abortiva, indicándose cuando ocurren relaciones sexuales no esperadas, cuando el condón se rompe o se resbala durante el coito, cuando se es usuaria de anticonceptivos orales, pero se han olvidado tomar más de dos píldoras, o en casos de agresión sexual [228]. La anticoncepción de emergencia o anticoncepción posterior al coito, que antes erróneamente era denominada "píldora de la mañana siguiente", sólo tiene fundamentos válidos desde el punto científico, cuando se enmarca en el hecho de ser una estrategia de planificación muy eficaz para prevenir el embarazo cuando ya se han tenido relaciones coitales [4]. La razón de ser de la anticoncepción de emergencia es la prevención, ya que primero, es capaz de prevenir el embarazo no deseado, segundo previene el aborto inducido y sobre todo el realizado en condiciones de riesgo y tercero llega a generar prevención en morbilidad y mortalidad materna [228,229]. Por tanto la anticoncepción de emergencia es fundamentalmente preventiva, previene un embarazo no deseado, ya que no interrumpe una gestación establecida. Gestación es definida por la National Institutes of Health/FDA y por el American College of Obstetricians and Gynecologist, como la iniciada con la implantación [228]. Una vez se ha producido la implantación gestacional, la administración de anticoncepción de emergencia no

tiene ningún sentido por ser totalmente ineficaz, es por ello que debe administrarse en las primeras 72 horas siguientes a un coito sin protección. Estas apreciaciones y por ende sus indicaciones son claras en la literatura científica, por tanto la discusión si la anticoncepción de emergencia es o no abortiva, debiese estar plenamente superada y sin más razones para controversias.

La administración hormonal post coital con fines de prevenir un embarazo no deseado era denominada "píldora de la mañana siguiente", denominación no adecuada ya que se aleja del verdadero concepto y forma de administración que tiene esta estrategia para regular la fertilidad [228,230]. No es para la mañana siguiente, porque la mujer no debe esperar hasta el otro día para iniciarla, e incluso el momento adecuado para recibir la anticoncepción de emergencia va más allá de la mañana siguiente, ya que puede comenzarse sin disminuirse la eficacia en las primeras 72 horas. Recientes estudios empiezan a señalar que se puede iniciar incluso hasta las 120 horas después del coito sin protección [226]. Sobre todo ello, no suele ser una sola píldora, sino dos o cuatro, en aquellos países donde comercialmente se encuentran empaques específicos para anticoncepción de emergencia, e incluso un número mucho más elevado de píldoras cuando son tomadas de los empaques tradicionales de los anticonceptivos orales combinados o de los anticonceptivos de solo progestágenos. La anticoncepción de emergencia no puede llamarse "píldora de la mañana siguiente" ya que puede no ser hormonal, siendo generada por la aplicación de un dispositivo intrauterino (DIU) en los primeros cinco días después de una relación coital sin protección, ofreciendo elevada eficacia y con la ventaja de convertirse inmediatamente en un método de planificación de uso regular[228,231].

La anticoncepción de emergencia, de tipo hormonal se inicia a mediados de los años setenta, cuando el pionero de la planificación familiar, Ary Haspels [4;232] en Alemania fue el primero en administrar altas dosis de estrógenos post coitales a una joven de 13 años de edad, víctima de abuso sexual, siendo el primer régimen de uso de hormonas esteroideas para prevenir un embarazo no deseado. Para inicios de la década de los setenta, se administraba

dietilestilbestrol a dosis elevadas de 25 mgs dos veces al día por 15 días, iniciados en los primeros tres días después de un coito sin protección. Pronto se evidenció que dicho compuesto estaba relacionado con la adenosis vaginal y adenocarcinoma de vagina en las hijas de mujeres que la habían utilizado, lo que llevó a buscar otros estrógenos que no tuviesen un efecto potencialmente teratogénico u oncogénico.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS. Posteriormente en 1974 el Médico Canadiense Albert Yuzpe [4] propuso el esquema que se identifica como método de Yuzpe, que consiste en administrar dos tabletas de anticonceptivos orales combinados de macrodosis que incluyan 50 ug/tableta de etinilestradiol más 250 ug/tableta de levonorgestrel antes de las primeras 72 horas de un coito sin protección, repitiendo la dosis doce horas más tarde [233]. Estas tabletas pueden ser tomadas de un estuche convencional de anticonceptivos orales combinados de macrodosis que contengan las dosis establecidas. En diversos países, sobre todo en Europa occidental, se encuentran presentaciones comerciales que contienen las cuatro tabletas requeridas para anticoncepción de emergencia, Tetragynon® y Preven®, que contiene cuatro tabletas teniendo cada una 50 ug de etinilestradiol y 250 ug de levonorgestrel, para administrar dos tabletas iniciales y dos a las doce horas. Cuando la presentación específica para anticoncepción de emergencia no está disponible como sucede en Colombia y/o las tabletas de macrodosis no se encuentran, se pueden utilizar las de microdosis que tengan iguales componentes, administrando cuatro tabletas que incluyan 30 ug/tableta de etinilestradiol más 150 ug/tableta de levonorgestrel en los mismos periodos de tiempo, tomadas de un estuche convencional de anticonceptivos orales combinados de microdosis que contengan las dosis establecidas. Si sólo están disponibles las tabletas de muy bajas dosis que incluyen etinilestradiol 20 ug/tableta más de levonorgestrel 100 mgs/tableta, se pueden administrar cinco tabletas en las primeras 72 horas post coito sin protección y otras tantas doce horas más tarde. Como se puede observar el etinilestradiol más levonorgestrel reemplazaron por completo el uso del dietilestilbestrol dentro de la administración hormonal para después del coito sin

protección. No se ha validado si los otros anticonceptivos orales combinados que incluyen otras progestinas pueden ser utilizados dentro de la anticoncepción de emergencia. En 1994 el esquema fue aprobado por la I.P.P.F., en 1995 fue recomendado por la Organización Mundial de la Salud y en 1997 aprobado por la FDA. Croxatto et al [234] ha demostrado que la combinación de estrógeno más progestina dentro de la anticoncepción de emergencia pueden inhibir o retardar la ovulación, y es el principal mecanismo de acción para explicar la elevada efectividad cuando se utiliza el método de Yuzpe en la primera mitad del ciclo, antes que se suceda la ovulación. También se ha señalado que alteraciones bioquímicas e histológicas se presentan en el endometrio, con lo cual se altera la receptividad endometrial para la implantación de un huevo fertilizado [228]. Como potenciales mecanismos de acción se señala la interferencia en la función del cuerpo lúteo, el espesamiento del moco cervical que desfavorecería el ascenso de espermatozoides y alteraciones en el transporte tubárico de los gametos e inhibición directa de la fertilización. La elevada eficacia del método de Yuzpe sugiere la presencia de diversos mecanismos de acción actuando simultáneamente [228]. Es de resaltar que para conservar la eficacia, el método debe administrarse correctamente. Es prudente enfatizar que el método de Yuzpe es: administrar 2 tabletas de anticonceptivo oral de macrodosis que incluya 50 ug/tableta de etinilestradiol y 250 ug/tableta de Levonorgestrel, en las primeras 72 horas después del coito sin protección y repetir 12 horas más tarde. Si las tabletas de macrodosis no están disponibles pueden administrarse 4 tabletas de microdosis que incluyan 30 ug/tableta de etinilestradiol y 150 ug/tableta de levonorgestrel en las primeras 72 horas después del coito sin protección y tomar otras 4 píldoras 12 horas más tarde. La tercera forma es administrar 5 tabletas de anticonceptivos orales de muy bajas dosis que incluyan 20 ug/tableta de etinilestradiol más 100 ug/tableta de levonorgestrel, en las primeras 72 horas después de un coito sin protección y repetir 12 horas más tarde [228,229,230]. Si la mujer presenta vómitos antes de que pasen tres horas desde el momento en que realizó la primera o la segunda toma de las píldoras, puede tomar un antiemético, tipo metoclopramida, y treinta minutos después volver a tomar las tabletas supuestamente vomitadas [233]. Siempre en la primera y en la segunda toma, las píldoras deben ser de

la misma marca. Tomar mayor número de tabletas de las indicadas no sirve para nada y puede aumentar los efectos adversos [229,235]. Para reemplazar la vía oral en casos de vómitos persistentes se ha sugerido colocar todas las tabletas por vía vaginal en dosis única. Kives et al (233), han observado al estudiar la biodisponibilidad relativa del estrógeno y la progestina presente en el método de Yuzpe, administrados por vía vaginal, que la concentración máxima es menor y el tiempo de máxima concentración es más tardío que al utilizarse la vía oral. Sugieren que al menos tres veces la dosis oral recomendada, es requerida al utilizar como opción la vía vaginal. En todas las circunstancias para el resto del ciclo debe utilizarse un método de barrera al tener nuevos coitos. La menstruación suele presentarse en la fecha esperada o antes. Si se presenta atraso menstrual debe tratar de diagnosticarse la existencia de embarazo. La mujer debe recibir instrucciones y motivación suficiente para que al llegar el sangrado por privación inicie un método regular de planificación familiar. El método de Yuzpe tiene una tasa de falla de hasta el 2% si la mujer lo ha usado en forma correcta, lo cual representa una disminución considerable del riesgo de embarazo, comparado con el no uso de anticoncepción de emergencia [229,240,241]. Según el instante en que la mujer utilice las píldoras como anticoncepción de emergencia durante el ciclo menstrual, la combinación puede prevenir la ovulación, fertilización o la implantación [242], se cree que básicamente modifica el revestimiento endometrial impidiendo la implantación [206]. El método de Yuzpe no es abortivo y no es eficaz cuando el proceso de implantación se ha iniciado. Ho [243] asevera que el método de Yuzpe puede prevenir más del 74% de los posibles embarazos, pero la incidencia de efectos adversos, especialmente gastrointestinales es alta. El 46% de las mujeres presentan náuseas, el 22% vómitos, el 23% vértigos y el 20% tensión mamaria.[233] Frecuentemente pueden experimentar cefalea. Estos efectos generalmente no demoran más de 24 horas. También Trussell et al [228] han señalado que el método de Yuzpe reduce el riesgo de embarazo en cerca del 75%, lo ejemplifican señalando que si 100 mujeres tienen coito sin protección durante la segunda o tercera semana del ciclo, aproximadamente ocho van a quedar en gestación, si se utiliza el esquema de Yuzpe los embarazos van a ser sólo dos, tasa de falla del 2%, y por tanto reduciéndose el riesgo en el 75%, igual lo

sentencian otros autores, que observaron disminución del riesgo de embarazo en el 75.4% (rango: 65.5% - 82.4% [244], a la vez las cifras permiten interpretar que el riesgo de embarazo se reduce 4 veces. Grandes estudios de la Organización Mundial de la Salud [245,246] han señalado que la efectividad declina significativamente con el incremento en el tiempo entre el coito y el inicio del esquema. No obstante no parecer biológicamente plausible que la eficacia llegue a ser cero a las 72 horas post coito, por lo cual se han realizado valoraciones y se ha llegado a proponer seguir considerando el método de Yuzpe hasta las 120 horas posterior al coito sin protección [247]. El método de Yuzpe es seguro, incluso en mujeres que no pueden tomar regularmente anticonceptivos orales. Aunque la concentración es alta, siendo corto el tiempo de administración pueden utilizarse sin ningún temor incluso en mujeres con patología cardiovascular activa. La Organización Mundial de la Salud asevera que la única contraindicación para usar píldoras en el esquema de anticoncepción de emergencia es la existencia de embarazo [17,228]. Si el método de Yuzpe fracasa no está demostrado un efecto deletéreo de estas hormonas sobre la organogénesis del embrión, como tampoco está demostrado efecto adverso al evaluar recién nacidos que fueron in-útero expuestos inadvertidamente por largo tiempo a anticonceptivos orales combinados, inclusive a los de altas dosis [17,159,228].

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON ANTICONCEPTIVOS ORALES DE SÓLO PROGESTINA. Fundamentalmente para evitar los efectos adversos como las náuseas y los vómitos que producen los estrógenos presentes en la anticoncepción de emergencia realizada con anticonceptivos orales combinados, se propuso y se estudió la administración de píldoras de sólo progestina o minipíldoras, administrándose 0.75 mgs de levonorgestrel en las primeras doce horas de un coito sin protección y repetida una segunda dosis a las doce horas [228], esquema aprobado por la FDA en julio de 1999. Este esquema es actualmente la primera elección para realizar anticoncepción de emergencia, siendo tan o más efectivo que el método de Yuzpe y tiene una menor incidencia de náuseas y vómitos [228]. El ensayo clínico randomizado controlado conducido por la Organización Mundial de la Salud [245,246] señaló que la

anticoncepción de emergencia con píldora de sólo progestina reduce el riesgo de embarazo en el 88%, lo que se puede ejemplificar así: cuando 100 mujeres tienen coito sin protección y no utilizan anticoncepción de emergencia se pueden esperar ocho embarazos, si las mismas 100 mujeres tienen coitos y utilizan anticoncepción de emergencia con el esquema de sólo progestina se podría esperar un embarazo, o sea hay una reducción de 8 veces en el riesgo. El mismo estudio [245,246] señaló que la incidencia de náuseas es 50% menor y la incidencia de vómitos 70% menor, que lo esperado con el esquema de Yuzpe. En casos de vómitos persistentes, también se ha recomendado aplicar las dos tabletas en dosis única por vía oral. Kives et al (233), han observado al estudiar la biodisponibilidad relativa del levonorgestrel administrado por vía vaginal, que la concentración máxima es menor y el tiempo de máxima concentración es más tardío que al utilizarse la vía oral. Sugieren que al menos tres veces la dosis oral recomendada, es requerida al utilizar como opción la vía vaginal. En general la administración temprana después del coito puede inhibir o retrasar la ovulación o interferir con la migración de los espermatozoides [228]. En los últimos años en el país se ha generado desde el sector privado de la atención en salud sexual y reproductiva, información masiva sobre anticoncepción de emergencia, creando conciencia en los prestadores de servicio de salud, así como en la comunidad en general, de lo importante de esta estrategia de regulación de la fertilidad. En Colombia fue Profamilia quien primero logró, pese a una elevada resistencia política y religiosa, colocar en circulación una presentación comercial de píldora de sólo progestina en empaque de dos tabletas de 0.75 mgs de levonorgestrel cada una, para utilizar específicamente en anticoncepción de emergencia, con una muy elevada aceptabilidad, ya que favorece tanto la prescripción por el personal de salud como el uso por las usuarias. En aquellos países, que cada vez son menos, donde no están disponibles o cuando la presentación específica no se encuentra, se pueden utilizar estuches de minipíldoras de levonorgestrel, con la desventaja de ser necesario administrar 20 tabletas en cada dosis. No existen estudios con la administración de otras progestinas en anticoncepción de emergencia. Recientemente se ha señalado que las dos tabletas de 0.75 ug de levonorgestrel, pueden administrarse en una sola dosis. Al respecto se ha publicado un estudio donde se compara la efectividad

y la seguridad de las dos formas de administración [248], en 1118 mujeres voluntarias. En ambos grupo se presentaron náuseas, vómitos, dolor leve en hipogastrio, menorragia, vértigos, cefalea y tensión mamaria. Fue significativamente más alta la presencia de cefalea, tensión mamaria y sangrado menstrual abundante, cuando las dos tabletas se administraron en una sola dosis. Once embarazos fueron reportados entre las 1118 mujeres participantes (1%), siendo siete para el grupo de dos dosis y cuatro para dosis única. El riesgo relativo de embarazo en los dos grupos fue similar, siendo la efectividad establecida para dos dosis del 86.8% que es sensiblemente menor que la obtenida con la dosis única que alcanza a ser del 92.2% $p < 0.05$, de todas formas ambos esquemas de administración son efectivos y seguros [248]. Harper et al [249] en un estudio descriptivo realizado en 52 adolescentes, que tenían entre 13 y 16 años de edad, que recibieron anticoncepción de emergencia con el esquema de sólo levonorgestrel, apunta que la medicación fue muy bien tolerada por las jóvenes sin que se presentaran eventos adversos graves [236,237,238].

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA CON DISPOSITIVO INTRAUTERINO. El dispositivo intrauterino de cobre, puede colocarse en los primeros cinco días después de un coito sin protección, lo cual otorga una eficacia superior al 90%, siendo la forma más efectiva de anticoncepción de emergencia. Esta anticoncepción de emergencia no hormonal ha sido introducida desde 1976, tiene como ventaja dejar aplicado un método regular de planificación que puede continuarse por diez años, no obstante debe tenerse presente que el uso del DIU de cobre en algunas situaciones puede considerarse limitado como en nulíparas, en mujeres muy jóvenes y en aquellos casos en que es motivo de preocupación la probabilidad de enfermedades de transmisión sexual y/o elevación en el riesgo de enfermedad pélvica inflamatoria [228].

OTRAS FORMAS DE ADMINISTRAR ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA. El danazol, algunos antagonistas de la GnRH y el mifepristone, también conocido con su nombre de investigación, RU-486, se han recomendado para utilizar como anticoncepción de

emergencia, aunque dicho uso no está generalizado. En Colombia no se encuentra disponible el mifepristone, que se utiliza a nivel mundial por sus propiedades antiprogestacionales y por un efecto abortivo específico, el danazol suele ser utilizado solamente en su indicación clásica para la endometriosis y los antagonistas de la GnRH introducidos recientemente son de elevado valor y se utilizan en medicina reproductiva dentro de esquemas de inducción de ovulación [184,227,229].

En su publicación del 2004 sobre criterios de elegibilidad, la Organización Mundial de la Salud [17] también ha establecido una categorización con respecto a la anticoncepción de emergencia, la cual es presentada en la siguiente Tabla.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y DE SÓLO PROGESTINA			
Condición/Afección	Categoría	Comentario Adicional	
Embarazo	No aplica	Aunque el método no debe utilizarse en embarazo evidente o sospechado, no se conoce que sea riesgoso para la gestación si es aplicado por accidente	
Lactancia	1		
Historia de ectópico	1		
Accidente vascular cerebral	2	El uso de la anticoncepción de emergencia por ser de dosis reducida y corto tiempo no tiene impacto sobre estas afecciones.	
Infarto de miocardio	2		
Fenómenos trombóticos	2		
Fenómeno embólicos	2		
Episodios de angina	2		
Migraña	2		
Enfermedad hepática	2		
Uso repetido del método	2		El uso repetido de la anticoncepción de emergencia es indicación de la necesidad de consejería.
Violación sexual	1		
En riesgo para VIH	1	El condón de látex debe ser correctamente utilizado por su capacidad de prevención del VIH.	
Con VIH	1		

Para establecer cuál es la opinión de los ginecólogos de Colombia sobre el valor de la anticoncepción de emergencia, y establecer el nivel de conocimientos científicos que tienen, se realizó un estudio de opinión y conocimientos [232]. La valoración fue adelantada en ginecólogos que ejercen la profesión en centros de atención primaria en salud, en clínicas u hospitales de segundo y/o tercer nivel de complejidad y en consultorios o centros médicos particulares ubicados en el territorio Colombiano. La muestra poblacional de los médicos ginecólogos que ejercen en Colombia fue tomada durante la celebración del XXIII Congreso Colombiano de Obstetricia y Ginecología, el cual se realizó en el 2002 en Cartagena, con una participación de aproximadamente 2.000 especialistas. Para la obtención de la información se aplicó un formulario, el cual fue llenado personalmente por los Médicos que voluntariamente aceptaron participar. En la primera parte se sentaron datos como edad, sexo, estado civil, práctica religiosa, año de egreso e Institución Universitaria de postgrado y ciudad de Colombia donde ejercen la profesión. En la segunda parte con diez y seis preguntas de tipo cerrado, para contestar Sí, No, No sabe, se obtuvo información general relacionada con su opinión sobre anticoncepción de emergencia, la magnitud de la solicitud de orientación y/o formulación entre sus pacientes, la frecuencia de la prescripción y la potencialidad de uso personal y/o familiar. En la tercera parte se evaluó específicamente el conocimiento teórico sobre anticoncepción de emergencia: los esquemas, la eficacia, las indicaciones, los mecanismos de acción, las contraindicaciones y los efectos adversos. Para calificar y establecer un determinado nivel de conocimientos se realizaron diez preguntas de selección múltiple con una sola respuesta verdadera. Se asignó un punto por cada pregunta contestada de forma acertada, definiéndose por tanto un rango de calificación de cero a diez puntos. El promedio de calificación grupal a su vez fue medida por categorías de la siguiente manera: Deficiente: menos de 3.9. Muy mala: 4.0 a 4.9. Mala: 5.0 a 5.9. Regular: 6.0 a 6.9. Buena: 7.0 a 7.9. Muy buena: 8.0 a 9.9. Excelente: 10 puntos. 423 ginecólogos participaron, 67.8% de sexo masculino y 32.2% de sexo femenino. El 20% eran menores de 34 años, el 48% eran menores de 40 años, el 20% estaban entre 40 y 44 años y sólo el 16% eran mayores de 50 años de edad. El 20% de estado civil soltero,

mientras que el 83% manifestaron profesar religión católica. El 98% manifestó conocer la existencia de anticoncepción de emergencia. El 91% opinó estar de acuerdo con ella, mientras el 8% informó no estar de acuerdo. El 79% informó haber tenido solicitud de prescripción y el 83% informó haberla recomendado en alguna ocasión. Para el 13% la anticoncepción de emergencia es abortiva y el 2% informó no saberlo. Para 6% la anticoncepción de emergencia es perjudicial para la salud de la mujer y el 2% no pudo descartarlo. Es llamativo que el 91% esté de acuerdo con la anticoncepción de emergencia, pero sólo la tercera parte de ellos la utilizaría personalmente o en su pareja. El 95% manifestó tener claras las indicaciones de la anticoncepción de emergencia, no obstante al 83% de la totalidad de participantes les gustaría tener más conocimientos sobre anticoncepción de emergencia. 15% consideraron que no les gustaría tener más conocimientos sobre esta importante estrategia de planificación. 86% opinaron conocer las diferentes formas de administrar la anticoncepción de emergencia, y en concordancia el 84% consideró que los anticonceptivos orales combinados sirven como anticoncepción de emergencia y el 83% informó saber como utilizar la píldora con estos propósitos. Por lo contrario y pese al elevado porcentaje de profesionales que dijeron conocer las diferentes formas de administración de la anticoncepción de emergencia, sólo el 48% opinó correctamente que el DIU puede ser utilizado y el 45% opinó correctamente que la minipíldora o píldora de sólo progestágenos sí sirve como anticoncepción de emergencia. Al respecto, sólo el 24% de los participantes opinó saber cómo utilizar la minipíldora con estos fines. El 77% tienen claridad que la anticoncepción de emergencia no es un método regular de planificación familiar. El 75% de los profesionales contestaron acertadamente la pregunta relacionada con los efectos adversos y el 47% la relacionada con contraindicaciones. La pregunta relacionada con las indicaciones fue contestada acertadamente por el 80% de los Médicos evaluados. El 50% de los participantes identificó correctamente la tasa de falla y menos de la mitad seleccionaron adecuadamente los posibles mecanismos de acción de la anticoncepción de emergencia. El grupo contestó correctamente 2.639 preguntas (62%) e incorrectamente 1591 (33%). La calificación promedio obtenida por el grupo fue de 6.2, lo que permite colocarlo en categoría regular. El 5% contestó acertadamente

las diez preguntas de conocimientos, El 32% obtuvieron una calificación igual o superior a ocho. Una calificación igual o inferior a cinco, fue obtenida por 31%. La calificación obtenida por el grupo, al evaluar los conocimientos señala con precisión la magnitud de las deficiencias conceptuales. Una calificación de 6.2 para una categoría regular, puede y debe considerarse muy inferior a lo esperado para el grupo de profesionales evaluados sobre una estrategia que ofrece todos los impactos antes señalados [232]. Es obligatorio que las Instituciones de Educación y/o las Asociaciones Médicas y Científicas, diseñen y ejecuten acciones de educación médica continuada tanto formativas como de concientización de los beneficios que lleva implícita la administración oportuna de la anticoncepción de emergencia, y así cumplir con metas internacionales, como las presentadas y sugeridas por el Consorcio sobre Anticoncepción de Emergencia [230,241], para generar un acceso global de la población a la anticoncepción de emergencia. La anticoncepción de emergencia debe formar parte del programa normal de educación de Médicos, Enfermeras y proveedores de servicios de Salud [184,]. En Italia en 1995, se desarrolló el consenso de Bellagio sobre anticoncepción de emergencia donde se declaró que las mujeres de todo el mundo deben tener acceso a este método seguro y eficaz para prevenir el embarazo indeseado cuando ha existido un coito sin protección y evitar la necesidad del aborto en condiciones de riesgo [241].

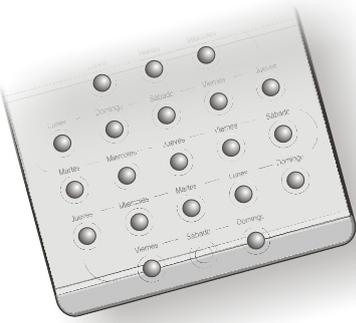
Si bien es fundamental que los Médicos deben estar preparados con un nivel adecuado de información científica, para entregar una oportuna y acertada información sobre anticoncepción de emergencia, deben a la vez conocer y/o desarrollar, y; por tanto, aplicar estrategias que permitan a la mujer solicitar o utilizar eficiente y racionalmente la anticoncepción de emergencia. Es labor absoluta de todos, de los Médicos, de las Empresas Promotoras de Salud, de las Instituciones Prestadoras de Salud, ya sean públicas o privadas, crear el espacio suficiente para que este importante recurso llamado anticoncepción de emergencia, que prácticamente viene a ser "una segunda oportunidad" o un "plan B" de planificación familiar, esté disponible y al acceso de todas las mujeres, y sea a la vez el instante justo para asesorar en la continuación o en el inicio de un método de planificación regular.

La anticoncepción hormonal en general, desde sus inicios a mediados del siglo XX, ha estado siempre sometida a la controversia y a las posiciones diferentes y encontradas, incluido el rechazo y la negación absoluta a sus bondades, de ello no pudiésemos esperar que de entrada esté libre la anticoncepción de emergencia. Todavía se suele no estar de acuerdo con la anticoncepción de emergencia, todavía se le suele considerar abortiva y dañina para la salud, no obstante, los componentes de la anticoncepción hormonal, son de las sustancias más estudiadas a todo lo largo de los tiempos y se ha estado en constante crecimiento y desarrollo. El riesgo del embarazo en un coito sin protección puede llegar a ser de uno a tres, según el día de la exposición con relación a la ovulación. De ello debiesen tener plena conciencia tanto los proveedores de atención en salud como la comunidad misma. Se está en los Estados Unidos a la espera de la decisión de la FDA para cambiar a la anticoncepción de emergencia de una estrategia médica de prescripción al uso libre sin prescripción o sea como producto (OTC) “over-the-counter” [247,249]. No se amerita realizar examen clínico general ni pélvico para iniciar la anticoncepción de emergencia. La anticoncepción de emergencia no debe ser un método regular de planificación, ya que no es tan eficaz como el uso constante, correcto y continuo de los anticonceptivos orales combinados o muchos otros métodos de planificación familiar.

La anticoncepción de emergencia es una válida estrategia de planificación familiar, que articulada e inmersa en su verdadera y real dimensión, influye favorablemente sobre las negativas repercusiones socio - demográficas, biológicas y económicas que generan los embarazos indeseados y los abortos en condiciones de riesgo. [228]. Por todas las implicaciones que lo anterior conlleva, es importante que el cuerpo de profesionales de atención en salud sexual y reproductiva, y el ginecólogo es pieza fundamental, posea un claro y elevado nivel de conocimientos teóricos fundamentados en conceptos científicos, que sea un convencido irrestricto de sus ventajas y que como profesional tenga un compromiso serio con su comunidad. Siendo el aborto ilegal en Colombia, aun en casos de violación, incesto, peligro para la vida y la salud de la mujer, y siendo el aborto provocado y sus complicaciones la tercera causa de muerte

materna, todas las acciones, entre ellas la anticoncepción de emergencia, que lleven a la prevención del embarazo indeseado y al aborto tienen una gran importancia.

El Consorcio sobre Anticoncepción de Emergencia [230], difunde entre profesionales del área de la salud y entre la comunidad en general, información científica relacionada. Dicho consorcio es una red articulada que agrupa a más de veinte Asociaciones, Organizaciones e Instituciones Gubernamentales o no Gubernamentales, publicas o privadas, a nivel mundial, interesadas en impulsar, desarrollar y facilitar la ejecución de programas de Planificación Familiar, Derechos y Salud Sexual y Reproductiva. El consorcio sobre anticoncepción de emergencia viene desarrollando una estrategia que conlleve a la expansión de la Anticoncepción de Emergencia hacia el acceso global. Desde octubre del año 2000 el Consorcio Latinoamericano de Anticoncepción de Emergencia contribuye a mejorar el nivel de salud de la población y a reducir la mortalidad materna debida al aborto en condiciones de riesgo en Latinoamérica, a través de la defensa, promoción, difusión y acceso a la anticoncepción de emergencia en el marco de los derechos sexuales y reproductivos de la mujer Latinoamericana. A su vez recientemente la Society for Adolescent Medicine (SAM) de los Estados Unidos fijó su posición institucional con respecto a anticoncepción de emergencia en adolescente y en uno de sus aparte señala que las adolescentes tienen derecho a atención en salud sexual y reproductiva y una de las estrategias que deben estar disponibles y pueden ser recomendadas es la anticoncepción de emergencia [247].



EPILOGO

LA CONSEJERÍA

*“Las palabras son las hojas,
los actos son los frutos”*

Proverbio inglés

Desde su introducción en 1960 los anticonceptivos orales combinados revolucionaron la planificación familiar y abrieron las puertas para la anticoncepción hormonal. Recientemente se ha considerado que la disponibilidad de la píldora ha tenido impacto en varios aspectos de la vida social, entre los cuales se incluyen: la salud femenina, las tendencias en la fertilidad y reproducción, el rol familiar, la interrelación de los individuos en la política y la religión, el surgimiento del feminismo, las posiciones de género y la presencia de nuevas corrientes que generaron cambios en las prácticas sexuales, sobre todo de las mujeres [4].

La consejería y la educación son etapas importantes a cumplir, cuando se recomienda un método de planificación familiar. La meta principal de toda consejería es facilitar una decisión correcta reduciendo la ansiedad, brindando apoyo abierto, proporcionando información en cuanto a alternativas y ayudando a la elección. Cuando la pareja selecciona el uso de anticoncepción oral combinada o anticoncepción de sólo progestina, y no existen contraindicaciones para su uso, se les debe explicar con detenimiento la forma de uso, comentarles sobre los efectos secundarios a presentarse, enfatizando que usualmente son pasajeros [13,207], brindarles información sobre los efectos benéficos no contraceptivos ya demostrados y los que están por definir [14,84] y exponerles en general sobre las posibles complicaciones, que hoy día son muy poco frecuentes [13]. Debe informarse sobre la disponibilidad del recurso de la anticoncepción de emergencia,

cuando se han tenido coitos sin protección o ante la toma involuntariamente irregular de la píldora [243]. Se debe recalcar en el correcto uso de la píldora o de la minipíldora para no disminuir la eficacia anticonceptiva [69,72]. La toma irregular de las tabletas o su discontinuación, pueden ser factores que aumenten el riesgo de embarazo no deseado. Se deben explicar estrategias para recordar tomar la píldora diariamente y que hacer cuando se ha olvidado tomarlas [4]. Rosemberg [250] estima en una publicación de 1995, que más de 600.000 embarazos no deseados ocurren cada año en los E.E.U.U. en estas condiciones. La consejería permite enfrentar los mitos sobre los anticonceptivos, variables según las culturas y según las áreas geográficas. Se deben con claridad y con respaldo científico responder los interrogantes y despejarse dudas y temores, algunos originados por una prensa no bien informada, o por comentarios no comprobados o salidos de su contexto. El ejemplo más grande y reciente fueron las informaciones relacionadas con la aseveración, cinco años después todavía controversiales, que los anticonceptivos orales de tercera generación estaban asociados con un riesgo mayor de tromboembolismo venoso que los anticonceptivos orales de segunda generación. Esto tuvo severas implicaciones sociales y grandes consecuencias en salud pública especialmente en Europa, cuando muchas mujeres discontinuaron la píldora, con los consiguientes embarazos no deseados y los abortos relacionados [189].

Es importante enfatizar que la anticoncepción oral hormonal es una herramienta segura, efectiva y reversible para regular la fertilidad. Los anticonceptivos orales han sufrido cambios importantes: las dosis de estrógeno se han reducido progresivamente mientras nuevas progestinas están disponibles, manteniéndose la eficacia anticonceptiva y reduciéndose la incidencia de efectos adversos [10].

Es fundamental eliminar todas las barreras innecesarias que con los años se han creado alrededor de la anticoncepción hormonal oral. Hay que hacer conciencia de los adelantos que se han dado en anticoncepción oral, no sólo en lo relacionado con las características bioquímicas de los componentes sino en las concentraciones presentes dentro de las tabletas, así como en los regímenes a utilizar.

Los profesionales de la salud, que adelantan programas o realizan consultas de planificación familiar, deben ser poseedores de conocimiento actualizado, ello es el primer paso para eliminar las barreras que impiden el uso eficaz de la anticoncepción oral. La edad ha sido una de las barreras generalmente impuestas, al considerarse erróneamente que los anticonceptivos orales combinados no pueden ser administrados a mujeres menores de 25 ni a mayores de 35 años de edad, posición que carece de fundamento científico [17]. Para el presente es consenso que la edad por sí misma no tiene nada que ver con la seguridad de la píldora.

Los criterios de elegibilidad [17] deben ser correctamente interpretados para asegurar que las mujeres que no deben usar la píldora por tener riesgos inherentes, no la utilicen. El análisis de los criterios de elegibilidad debe ser suficientemente específico para no excluir a las mujeres que pueden utilizarlas tranquilamente sin presencia de riesgos. No hay razón científica suficiente para exigir antes de ordenar la píldora, la minipíldora o la anticoncepción de emergencia, la realización de pruebas de laboratorio sean hematológicas, renales, frotis o citología vaginal.

La adecuada consejería permite disminuir las tasas de abandono y facilitará la adecuada utilización de la píldora y la minipíldora, reduciendo las tasas de falla [14,69,82,242,250]. Aunque las tasas de efectividad de los anticonceptivos orales combinados son superiores al 99% y con índices de Pearl entre 0.0 y 0.3 [12,26,33,150,164], la (ENDS-2000) de Colombia [22] informa que el 13% de las mujeres discontinúa el uso de la píldora por quedar en embarazo, considerado ello como una falla del método. Esta falla tan elevada pudiese relacionarse con una falla en la consejería o una escasa motivación al uso, que llevaría a un uso irregular o incorrecto de la píldora. Eventos que se relacionan directa y proporcionalmente con falla y posterior embarazo no deseado. Estas elevadas tasas de falla, que no son inherentes al propio método, pueden disminuirse con estrategias de consejería en planificación familiar en general y en especial en anticoncepción oral. Es fundamental el cumplimiento en el uso regular de la píldora y la minipíldora que obtener los beneficios que ellas llevan implícito. El profesional de la salud debe tener

presente los diferentes factores que afectan la continuidad del uso de los métodos de planificación familiar. Los factores fundamentalmente relacionados con los anticonceptivos orales son: (1°) los efectos colaterales, los cuales van ameritar siempre una respuesta favorable y digna de credibilidad dentro de un asesoramiento sensible y cuidadoso. (2°) El temor y la preocupación por el desarrollo de cáncer y enfermedad cardiovascular. (3°) La prevalencia de mitos y falsas creencias que son generadas en un entorno comunitario donde el común denominador es la desinformación.

La siguiente tabla ofrece una pauta sencilla para que el médico general y el ginecólogo, e incluso todos los demás profesionales de la salud que brindan cuidados de promoción y prevención dentro de programas de planificación familiar como parte de los servicios básicos de salud sexual y reproductiva, puedan desarrollar consejería de adecuada calidad.

PAUTAS PARA DESARROLLAR UNA CONSEJERÍA DE BUENA CALIDAD EN ANTICONCEPCIÓN ORAL	
1	Realice una explicación de cómo actúan los anticonceptivos orales
2	Explique en detalle cómo se utilizan los anticonceptivos orales
3	Enfatice el instante en que se deben iniciar los anticonceptivos orales
4	Verifique que se haga conciencia de la importancia de la toma diaria
5	Sugiera crear una rutina que ayude a evitar el olvido de píldoras
6	Presente las alternativas para cuando se olvidan píldoras
7	Enumere los efectos colaterales más frecuentes
8	Señale los efectos benéficos no contraceptivos
9	Coloque los riesgos en la perspectiva adecuada e individualizada
10	Subraye que los anticonceptivos orales son seguros y eficaces
11	Pregunte por dudas en la futura usuaria y tal vez en el compañero
12	Confirme que su información ha sido adecuadamente interpretada

PAUTAS PARA DESARROLLAR UNA CONSEJERÍA DE BUENA CALIDAD EN ANTICONCEPCIÓN ORAL

13	Ofrezca una línea de comunicación para dudas o temores
14	Solicite sea informado si le prescriben otros medicamentos
15	Informe sobre modificaciones en los patrones de sangrado mensual
16	Recomiende fuentes confiables de información: revistas, portales, etc.
17	Enfrente los mitos con explicaciones sencillas y comprensibles
18	Puntualice que existe anticoncepción de emergencia
19	Anote que anticoncepción de emergencia no es un método regular
20	Utilice un lenguaje comprensible y tranquilizador

Los anticonceptivos orales combinados y los de sólo progestina, tienen un importante y privilegiado sitio dentro de la medicina preventiva que debe ejercerse [25,28,83,219,222]. Para este nuevo milenio están disponibles píldoras con estrógeno en bajas dosis [253] y en variadas concentraciones que finalmente permiten y facilitan al clínico la prescripción, al poder individualizar la dosis a administrar según la tolerancia y los efectos secundarios que la usuaria presente [49,65,75,114]. Una amplia y creciente lista de progestinas, química y biológicamente diferentes, están disponibles [251]. Las píldoras libres de estrógeno han ganado eficacia y han encontrado espacios más allá de la lactancia [222,223,224]. La anticoncepción de emergencia se ha abierto paso entre los conflictos y los obstáculos que la misma sociedad impone y viene a ser una segunda oportunidad o un plan B de anticoncepción [228,230,232]. Se cuenta con presentaciones farmacéuticas sencillas y novedosas estructuradas según esquemas de administración que buscan proveer no sólo seguridad sino comodidad a la mujer. Los esquemas ciclo extendido es probablemente la estrategia que se puede generalizar en un futuro próximo [29,30,252]. En ese contexto, el prestador de atención en salud sexual y reproductiva, es el llamado a ser el máximo orientador de los programas de planificación familiar, es él quien debe velar por el uso racional, adecuado y acorde de la anticoncepción oral, recordando que la píldora y la minipíldora son eficaces y seguras en mujeres sanas, pero algunos hábitos de estilo

de vida de la mujer pueden no ser seguros. Su responsabilidad no se limita a prescribir o proscribir el uso de la píldora o de la minipíldora, su accionar debe generar un impacto muy positivo en esos hábitos y contribuir a crear conciencia en la mujer de la necesidad de llevar estilos de vida saludable.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Edwards L. An update and oral contraceptive options. *Formulary*. 2004; 39: 104-121.
- 2 Zabaleta A. Breviario de la Anticoncepción oral. 1974. Cartagena.
- 3 Profamilia. Historia de los métodos anticonceptivos. Cuadernillo estudiantil. Centro documentación Profamilia. Bogotá. 1993.
- 4 Monterrosa A. Anticonceptivos orales combinados Tercera Edición. Editorial Impresos Calidad. Bogotá. 2003.
- 5 Monterrosa A. Anticoncepción hormonal. EN: Caraballo J, Parra E, Taylor H. Memorias del 1º Curso de actualización en Ginecología y Pediatría. Imprenta U. de Cartagena. Cartagena. 1994; 241-250.
- 6 Sánchez Torres F. La anticoncepción. EN: Ciencia y reproducción humana. Empresa editorial Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 1991; 83-99.
- 7 Speroff J. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. Sixth Edition. 1999; Lippincott Williams & Wilkins.
- 8 Pincus G, Rock J, Garcia CR, et al. Fertility control with oral medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1958; 75: 1333-1346.
- 9 Petterson CM. Progestágenos, antagonistas de la progesterona, y andrógenos: síntesis, clasificación y uso. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. 1995; 4: 783-790.
- 10 American Society for Reproductive Medicine. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2004; 82(2): 520-526.
- 11 Kaunitz AM. Enhancing oral contraceptive success: the potential of new formulations. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190 (suppl): S23-S29.
- 12 Jones KP. Oral contraception: current use and attitudes. *Contraception*. 1999; 59 (suppl): S17-S20.
- 13 Bagshaw S. The combined oral contraceptives. Risk and adverse effects in perspective. *Drug-Saf*. 1995; 12 (2): 91-96.
- 14 American Collage of Obstetricians and Gynecologist. Hormonal contraception. ACOG technical bulletin N°. 198 - October de 1994 *Int J Gynaecol Obstet*. 1995; 48 (1): 115-126.

- 15 Spona J, Elstein M, Feichtinger W. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception*. 1996; 54 (2): 71 - 77.
- 16 Bachmann G, Sulak P, Sampson-Landers C, et al. Efficacy and safety of a low dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 ug etinilestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception*. 2004; 70: 191 - 198.
- 17 OMS. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3^o edition. 2004.
- 18 Carter CJ. Oral contraceptives and thrombosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(4): 296 - 300.
- 19 World Health Organization. Cardiovascular disease and steroid hormone Contraception. Report of a WHO scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998; 877: 1 - 89.
- 20 Thorogood M, Vessey MP. Trends in use of oral contraceptives in Britain. *Br J Fam*. 1990; 16: 41 - 53.
- 21 Rosenberg MJ, Burnhill MS, Waugh MS, et al. Compliance and oral contraceptives: A review. *Contraception*. 1995; 52: 137 - 141
- 22 Ojeda G, Ordoñez M, Ochoa L. Salud Sexual y Reproductiva en Colombia. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. ENDS-2000. Colombia. Profamilia. Bogotá 2000.
- 23 Willekes C, Hoogland HJ, Keiser HA, et al. Three months use of third generation oral contraceptives does not affect artery wall properties. *Ultrasound Med Biol*. 1999; 25(5): 723 - 728.
- 24 Grant ECG. Dangers of suppressing menstruation. *Lancet*. 2000; 356: S13.
- 25 Archer D. New Contraceptive options. *Clinical Obstet and Gynecol*. 2001; 44(1): 122 - 126.
- 26 Ferguson H, Vree ML, Wilpshaar J, et al. Multicenter study of the efficacy, cycle control and tolerability of a triphasic desogestrel containing oral contraceptive. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 2000; 5(1): 35 - 45.
- 27 Coata G, Ventura F, Lombardini R, et al. Effect of low dose oral Triphasic contraceptives on blood viscosity, coagulation and lipid metabolism. *Contraception*. 1995; 52: 151 - 157.
- 28 Rowan JP. Estrophasic dosing: A new concept in oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180 (2 pt2): 302 - 306.
- 29 Anderson FD, Hait H. Seasonale 301 Study Group. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. *Contraception*. 2003; 68: 89 - 96.
- 30 Andrist LC, Arias RD, Nucatola D. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception*. 2004; 70(5): 359 - 363.

- 31 Gestodene Study Group. 322. The safety and contraceptive efficacy of a 24 day low dose oral contraceptive regimen containing Gestodene 60 ug and Ethinyl estradiol 15 ug. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 1999; 4(suppl 2): 9 - 15.
- 32 Gestodene Study Group. 324. Cycle control, safety and efficacy of a 24 Day regimen of Gestodene 60 ug/ethinylestradiol 15 ug and a 21 day regimen of Desogestrel 150 ug/ ethinylestradiol 20 ug. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 1999; 4(suppl 2): 17 - 25.
- 33 Wilde MI, Balfour JA. Gestodene. A review of its pharmacology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparation. *Drug*. 1995; 50 (2): 364 - 395.
- 34 Lete I, Morales P. Inhibition of follicular growth by two different oral contraceptives (monophasic and triphasic) containing ethinyl Estradiol and Gestodene. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 1997; 2(3): 187 - 191.
- 35 Coney P, Del Conte A. The effects on ovarian activity of a monophasic oral contraceptive with 100 micrograms Levonorgestrel and 20 micrograms ethinyl Estradiol. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181 (5pt 2): 53 - 58.
- 36 Rivera R, Yacobson I, Grimes D. The mechanism of action of hormonal contraception and intrauterine contraceptive device. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181(5 pt 1): 1263 - 1269.
- 37 Sullivan H, Furniss H, Spona J. Effects of 21- day and 24 - day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 ug) and Ethinyl Estradiol (15 ug) on ovarian activity. *Fertil Steril*. 1999; 72(1): 115 - 120.
- 38 Spona J, Feichtinger W, Kinderman C, et al. Double - bind Randomized, placebo controlled study in the effects of the monophasic oral contraceptive containing 30 ug EE and 2 mgs de Dienogest on the hemostatic system. *Contraception*. 1997; 56(2): 67 - 75.
- 39 Spona J, Feichtinger W, Kinderman C, et al. Modulation of ovarian function by an oral contraceptive containing 30 ug Ethinyl Estradiol in combination with 2 mg Dienogest. *Contraception*. 1997; 56(3): 185 - 191.
- 40 Speroff L, Decherney A. Evolution of a new generation of oral contraceptive. *Obstet Gynecol*. 1993; 81: 1034 - 1047.
- 41 Winkler UH, Schindler AE, Endrikat J, et al. A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptive containing 20 ug and 30 ug Ethinyl-Estradiol. *Contraception*. 1996; 53: 75 - 84.
- 42 Endrikat J, Jaques MA, Mayerhofer M, et al. A Twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral Contraceptives containing 20 ug Ethinyl Estradiol / 75 ug Gestodene and 20 ug Ethinyl

- Estradiol / 150 ug Desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1995; 52: 229 - 235.
- 43 Jensen JT, Speroff L. Health benefits of oral contraceptives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000; 27(4): 705 - 721.
- 44 Dusterberg B, Ellman H, Muller U et al. Three year's clinical experience with a new low-dose oral contraceptive containing 20 ug ethinylestradiol and 75 ug gestodene: Efficacy, cycle control and tolerability. IN: Lopes P, Killick Sr (eds). *The New option in low-dose oral contraception Expanding the Gestodene choice.* Carnforth, Lancs, England: Parthenon publishing, 1996: 37 - 47.
- 45 Short M, Endrikat J. A 12- month comparative investigation of reliability, cycle control and tolerance with low-dose oral contraceptives containing 20 ug ethinyl Estradiol and either 75 ug Gestodene or 150 ug Desogestrel. IN: Lopes P, Killick Sr (eds). *The New option in low-dose oral contraception Expanding the Gestodene choice.* Carnforth, Lancs, England: Parthenon publishing, 1996: 47 - 57.
- 46 Huner A, Kuhn W, Heger-mahn D, et al. A single dose and 3 month clinical pharmacokinetic study with a new combination oral contraceptive. *Advances in contraception.* 1995; 11: 207 - 225.
- 47 Van Heusden AM, Fauser BC. Activity of the pituitary ovarian axis in the pill- free interval during use of low dose combined oral contraceptives. *Contraception.* 1999; 59(4): 237 - 243.
- 48 Boerrigter PJ, Ellman H, Dolker M. International clinical experience with a new low dose, monophasic oral contraceptive containing Levonorgestrel 100 microg and ethinyl Estradiol 20 microg. *Clin Ther.* 1999; 21(1): 118 - 127.
- 49 Reisman H, Martin D, Gast MJ, A multicenter randomized comparison of cycle control and laboratory findings with oral contraceptive agents containing 100 microg Levonorgestrel with 20 microg ethinyl Estradiol or triphasic Norethindrone with ethinyl Estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181 (5 pt 2): 45 - 52.
- 50 Thorneycroft IH, Stanczyk FZ, Bradshaw Kd, et al. Effect of low-dose oral contraceptive on androgenic markers and acne. *Contraception.* 1999; 60 (5): 255 - 262.
- 51 Rosing J, Middeldorp S, Curves J, et al. Low- dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. *Lancet.* 1999; 354 (9195): 2036 - 2040.
- 52 Lawrenson R, Farmer R. Venous thromboembolism and combined oral contraceptives: does the type of progestogen make a difference? *Contraception.* 2000; 62 (2 suppl): 21S - 28S.

- 53 Winkler UH. Hemostatic effects of third and second generation oral contraceptives: absence of a causal mechanism for a difference in risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2000; 62(2): (2 suppl): 11S- 20S.
- 54 Coenen CMH, Thomas CMG, Borm GF, et al. Changes in androgens during treatment with four low-dose contraceptives. *Contraception*. 1996; 53: 171- 176.
- 55 Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks and benefits. *Menopause*. 2002; 9(1): 6- 15.
- 56 Colli Capdevila C. Anticoncepción hormonal oral combinada: nuevos Gestágenos. EN: Pellicer A, Simon C. Cuadernos de Medicina Reproductiva. 2001; 7 (2): 53- 64.
- 57 Mercilon a new low dose combined oral contraceptive. *DTB*. 1989; 27: 51- 52.
- 58 Cilest - a combined OC. *DTB*. 1991; 29: 103- 104.
- 59 Fotherby K, Caldwell DS. New progestogen in oral contraception. *Contraception*. 1994; 49: 1- 32.
- 60 Farmer RDT, Lawrenson R. Utilization patterns of oral contraceptives in UK General Practice. *Contraception*. 1996; 53: 211- 215.
- 61 Jamin C, Mouzon J. Selective prescribing of third generation oral contraceptives. *Contraception*. 1996; 54: 55- 56.
- 62 Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, et al. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineral progestogen, drospirenone, on the rennin aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 1995; 80: 1816- 1821.
- 63 Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antimineralocorticoid properties: a short review. *Molecular and cellular endocrinology*. 2004; 217: 255- 261.
- 64 Winkler UH, Gaspard U, Leidenberger F. The influence of low-dose oral contraceptive containing 20 ug ethinyl Estradiol and 75 ug Gestodene on lipid and carbohydrate metabolism and hemostasis. IN: Lopes P, Killick Sr (eds). *The New option in low-dose oral contraception Expanding the Gestodene choice*. Carnhorh, lances, England: Parthenon publishing, 1996: 49- 63.
- 65 Oosterbaan HP. An open - label study of the effects of a 24 day regimen of Gestodene 60 ug/ethinilestradiol 15 ug on endometrial histological findings in healthy women. *Eur J Contracep Reprod Health Care*. 1999; 4(suppl2): 3- 8.
- 66 Dorea JG. Oral contraceptives do not affect magnesium in breast milk. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 7(1): 25- 31.

- 67 Dorea JG, Myaazaki E. Calcium and phosphorus of Brazilian mothers using oral contraceptives. *J Am coll Nutr.* 1998; 17(6): 642 - 646.
- 68 Zimmermann T, Dietrich H, Wisser KH, et al. The efficacy and tolerability of Valette: a post marketing surveillance study. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1999; 4(3): 155 - 164.
- 69 Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan T. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. *Contraception.* 1995; 51: 283 - 288.
- 70 Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinyl Estradiol and either 150 micrograms Desogestrel or 75 micrograms Gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1998; 3(4): 179 - 189
- 71 Bruni V, Croxato H, De la cruz J, et al. A Comparison of cycle control and effect on well-being of monophasic Gestodene, triphasic Gestodene and monophasic Desogestrel containing oral contraceptives. Gestodene Study Group. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14(2): 90 - 98.
- 72 Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE. The effect of Desogestrel, Gestodene and other factors on spotting and bleeding. *Contraception.* 1996; 53: 85 - 90.
- 73 Van der Mooren MJ, Klipping C, Aken B, et al. A comparative study of the effects of Gestodene 60 ug ethinilestradiol 15ug and Desogestrel 150 ug ethinilestradiol 20 ug on hemostatic balance, blood lipid levels and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 1999; 4(suppl 2): 27 - 35.
- 74 Darney P. Safety and efficacy of a Triphasic oral contraceptive containing Desogestrel: results of three multicenter trial. *Contraception.* 1993; 48: 323 - 327.
- 75 Fiedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in pre menopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 631 - 635.
- 76 Parsey KS, Pong A. An open label multicenter study to evaluate Yasmin, a low- dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception.* 2000; 61(2): 105 - 111.
- 77 Huber J, Foidart JM, Wuttke W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptives containing etinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000; 5(1): 25 - 34.

- 78 Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptive containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000; 5(2): 124-134.
- 79 Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, et al. The impact of oral contraception on vulvo vaginal candidiasis. *Contraception.* 1995; 51: 293-297.
- 80 Rechberger T, Baranowski W, Postawski K, et al. Serum leptin concentrations in women taking oral contraceptives. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 83(1): 105-108.
- 81 Grupo científico de la O.M.S. sobre anticonceptivos orales y neoplasias. Anticonceptivos orales y neoplasias. Informe de un grupo científico de la O.M.S. Informes técnicos 1992. No. 817: 1-47.
- 82 Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. *Contraception.* 1999; 59 (1Suppl): 29S-33S.
- 83 Balasch J, Calaf J. Riesgos de la contracepción hormonal (Con especial referencia a la enfermedad trombo - embolica) *Clin Invest Gin Obstet.* 1996; 23(4): 148-157.
- 84 Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Women's Med.* 2000; 45(3): 241-247.
- 85 Burkman R, Schlesselman J, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: S5-S22.
- 86 Dueñas Díez JL. Risks and benefits of oral contraceptives. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* 1999; 26(4): 154-165.
- 87 Monterrosa A. Dismenorrea: Vision Actual. *Rev. Colombiana de Ginecología y obstetricia.* 2001; 52(4): 343-354.
- 88 Larsson G, Milson I, Lindstedt G, et al. The influence of a low dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception.* 1992; 46: 327-334.
- 89 Monterrosa A. Dolor pélvico crónico: diagnóstico diferencial. *Revista Selecta Médica.* 1997; 8(1): 26-29.
- 90 Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1999; 3: 3.
- 91 Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: A clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2817-2823.

- 92 Lanes SF, Birmann B, Walker AM, et al. Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166: 956-961.
- 93 Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 424-428.
- 94 Beck Jr. WW. Use oral Contraceptives in women in their 40S. *Postgraduate Obstetrics Gynecology.* 1995; 15 (12): 1-6.
- 95 Cancer and steroid hormone study. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med.* 1987; 316: 650-655.
- 96 Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 708-714.
- 97 Risch HA, Marrett LD, Jain M, et al. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type: Results of a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 363-372.
- 98 Vessey MP, Metcalfe A, Wells C, et al. Ovarian neoplasm, functional ovarian cysts and oral contraceptives *Br Med J.* 1987; 294: 1518-1520.
- 99 Cancer and Steroid Hormone Study. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1987; 257 (6): 796-800.
- 100 Schlesselman JJ. Oral contraceptives and neoplasia of the uterine corpus. *Contraception.* 1991; 43: 557-559.
- 101 Schelesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. *A practitioner's guide to meta-analysis.* *Hum Reprod.* 1997; 12: 1851-1863.
- 102 Meirik O. La píldora y el cáncer de mama: Nueva información. *Boletín Médico de la IPPF.* 1996; 30 (6): 1-3.
- 103 Senanayake P, Kramer DG. Contraception and the etiology of pelvic inflammatory disease: New perspectives. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 138: 852-857.
- 104 Washington AE, Gove S, Schachter J, et al. Oral contraceptive, Chlamydia Trachomatis infection and pelvic inflammatory diseases: A word of caution about protection. *JAMA.* 1985; 253: 2246-2251.
- 105 Wolner-Hanssen P, Echembach DA, Paavonen J, et al. Decreased risk of symptomatic Chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptives. *JAMA.* 1990; 263: 54-63.
- 106 Harlap S. Benefits and risks of birth control in U.S. Women. *Int J fertile.* 1992; 37 (suppl 3): 148-156.
- 107 Mol BWJ, Ankum WM, Bossuyt PMN, et al. Contraception and the risk of ectopic pregnancy. A meta-analysis. *Contraception.* 1995; 52: 337-341.

- 108 Milman N, Clausen J, Byg KE. Iron status in 268 Danish women aged 18-30 years: influence of menstruation, contraceptive methods, and iron supplementation. *Ann Hematol.* 1998; 77 (1-2): 13-19.
- 109 Weng LJ, XU D, Zheng HZ, et al. Clinical experience with triphasic oral contraceptive (Triquilar) in 527 women in China. *Contraception.* 1991; 43: 263-271.
- 110 Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *Rheumatoid arthritis. J. Chronic Dis.* 1986; 10: 841-849.
- 111 Polatti F, Perotti F, Filippa N, et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception.* 1995; 51: 221-224.
- 112 MacDougall J, Davies MC, Overton CE, et al. Bone density in a population of long term oral contraceptive pill users does not differ from that in menstruating women. *Br J Fam Plann.* 1999; 25(3): 96-100.
- 113 Cromer BA. Effects of hormonal contraceptives on bone mineral density. *Drug Sa.* 1999; 20(3): 213-222.
- 114 Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low dose oral contraceptive and bone mineral density: an evidence based analysis. *Contraception.* 2000; 61: 77-82.
- 115 Borenstein J, Yu H, Wade S, et al. Effects of an oral contraceptive containing ethinyl Estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health related quality of life. *J Reprod Med.* 2003; 48(2): 79-85.
- 116 Sangthawan M, Taneepanichskul S. A comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mgs or Levonorgestrel 150 ug on premenstrual symptoms. *Contraception.* 2005; 71 (1): 1-7.
- 117 Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 631-835.
- 118 Ross RK, Pike MC, Vessey MP, et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J.* 1986; 293: 359-362.
- 119 Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: Results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 139: 277-280.
- 120 Del Marmol V, Teichmann A, Gertsen K. The role of combined oral contraceptives in the management of acne and seborrhea. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2004; 9(2): 107-124.

- 121 Rabe T, Kowald A, Ortmann J. Inhibition of skin 5 alpha reductase by oral contraceptive progestins in vitro. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14(4): 223-230.
- 122 Comporato MR, Yabur JA, Bajares M. Contraceptive efficacy and acceptability of a monophasic oral contraceptive containing 30 micrograms ethinyl Estradiol and 150 microg Desogestrel in Latin American women. *Adv. Contraception.* 1998; 14(1): 15 - 26.
- 123 Koulianos Gt. Treatment of acne with oral contraceptives. Criteria for pill selection. *Cutis.* 2000; 66(4): 281 - 286.
- 124 Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl Estradiol Desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril.* 2000, 74(4): 816 - 819.
- 125 Fernandez E, La Vecchia C. Franceschi S, et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology.* 1988. 9: 295-300.
- 126 Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, et al. A prospective Study of reproductive factor, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997. 6: 1-5.
- 127 Lobo R, Skinner JB, Lippman JS. Plasma lipids and Desogestrel and Ethinyl - Estradiol a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1996; 65: 1100-1109.
- 128 Burkman RT, Kafrisen ME, Olson W. Lipid and carbohydrate effects of a new Triphasic oral contraceptive containing Norgestimate. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 156 (suppl): 5S-8S.
- 129 Chapdelaine A, Desmarais JL, Derman RJ. Clinical evidence of the minimal androgenic activity of Norgestimate. *Int J Fertil.* 1989; 34: 347 - 352.
- 130 Patsch W, Brown SA, Gotto AM Jr, et al. The effect of triphasic oral contraceptives on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 1396 - 1401.
- 131 Brill K, Then A, et al. Investigation of the influence of two low dose monophasic oral contraceptives containing 20 ug Ethinyl Estradiol / 75 ug Gestodene, and 30 ug ethinyl Estradiol / 75 ug Gestodene, on lipid metabolism in an open randomized trial. *Contraception.* 1996; 54: 291 - 297.
- 132 Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, et al. A Randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception.* 2004; 69: 271-278.
- 133 Petersen KR, Skouby SO, Vedel P, et al. Hormonal contraception in women with IDDM. Influence in glycometabolic control and lipoprotein metabolism. *Diabetes Care.* 1995; 18 (6): 800 - 806.

- 134 Kjos SL, Peters RK, Xiang A, et al. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestacional diabetes mellitus. *JAMA*. 1998; 280(6): 533 - 538.
- 135 Balogh A, Kauf E, Vollanath R, et al. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and growth hormone. *Contraception*. 2000; 62(5): 259 - 269.
- 136 Weinges KF, Wenzel E, Hellstern P, et al. The effects of two phasic oral contraceptives on hemostasis and platelet function. *Adv. In contraception*. 1995; 11: 227-237.
- 137 Lewis MA, MacRae KD, Kuhl-Habichi D. Et al. The differential risks of oral contraceptives the impact of full exposure history. *Hum Reprod*. 1999; 14(6): 1493 - 1499.
- 138 Winkler UH. Effects of progestins on cardiovascular diseases: the haemostatic system. *Hum Reprod update*. 1999; 5(3): 200 - 204.
- 139 Fruzzetti F. Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180 (6 pt2): 369S - 374S.
- 140 Word Health Organization Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous Thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicenter case control study. *Lancet*. 1995; 346:1575-1581.
- 141 Word Health Organization Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effects of different progestogens on low estrogen oral contraceptives on venous Thromboembolic disease. *Lancet*. 1995; 346:1582 - 1588.
- 142 Jick H, Kaye JA, Vasilakis-Scaramozza C, et al. Risk of venous thromboembolism among users of third generation oral contraceptive compared with users of oral contraceptives with Levonorgestrel before and after 1195: cohort and case-control analysis. *BMJ*. 2000; 321(7270): 1190 - 1195.
- 143 Suissa S, Spitzer WO, Rainville B, et al. Recurrent use of newer oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. *Hum Reprod*. 2000; 15(4):817-821.
- 144 Middeldorp S, Meijers JC, Bouma BN, et al. Effects on coagulation of Levonorgestrel and Desogestrel containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. 2000; 84(1): 4-8.
- 145 Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al. A Randomized cross over study on the effects of Levonorgestrel and Desogestrel containing oral contraceptives on the anticoagulation pathways. *Thromb Haemost*. 2000; 84(1): 15-21.

- 146 Carter CJ. Oral contraceptives and thrombosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6(4): 296-300.
- 147 Spannagl M, Heinemann LA, Schramm W. Are factor V Leiden carriers who use oral contraceptives at extreme risk for venous thromboembolism? *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000; 5(2): 105-112.
- 148 Zeitourt K, Carr BR. Is there an increased risk of stroke associated with oral contraceptives? *Drug Safe*. 1999; 20(6): 467-473.
- 149 Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, et al. Low dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. *Lancet*. 1999; 354 (9195): 2036-2040.
- 150 Tyrer L. Introduction of the pill and its impact. *Contraception*. 1999; 59(1 Suppl): 11S-16S.
- 151 Wiegratz I, Lee JH, Kutschera E, et al. Effect of four oral contraceptives on hemostatic parameters. *Contraception*. 2004; 70: 97-106.
- 152 Bagwell MA, Thompson SJ, Addy CI, et al. Primary infertility and oral contraceptives steroid use. *Fertil Steril*. 1995; 63(6): 1161-1166.
- 153 Vessey MP. Benefits and risk of combined oral contraceptives. *Methods. Inf Med*. 1993; 32: 222-224.
- 154 Oelkers W. Drospirenone, a new progestogen with antiminerlocorticoid activity, resembling natural progesterone. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000; 5(suppl3): 17-24.
- 155 Godsland IF, Crook D, Devenport M, et al. Relationships between blood pressure oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception*. 1995; 52: 143-149.
- 156 Fuchs N, Duterberg B, Weber-Diehi F. The effect on blood pressure of a monophasic oral contraceptive containing Ethinil-Estradiol and Gestodene. *Contraception*. 1995; 51: 335-339.
- 157 Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M. Effect of Desogestrel containing oral contraceptives on vascular reactivity and catecholamine levels. *Contraception*. 1998; 58(5): 289-293.
- 158 Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, et al. Effects of a new oral contraceptive containing and antiminerlocorticoid progestagens, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 1816-1821.
- 159 Bracken MP. Oral contraceptive and congenital malformations in offspring. A review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 552-562.

- 160 Bukvic N, Susca F, Bukvic D, et al. 17 alpha ethinyl Estradiol and Norgestrel in combination induce micronucleus increases and aneuploidy in human lymphocyte and fibroblast cultures. *Teratog Carcinog Mutagen.* 2000; 20(3): 147 - 159.
- 161 Gardyn J, Mittelman M, Zlotnik J, et al. Oral contraceptives can cause falsely low vitamin B(12) levels. *Acta Haematol.* 2000; 104(1): 22 - 24.
- 162 Yoong WC, Tuck SM, Yardumian A, et al. Red cell deformability in oral contraceptive pill users with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 1999; 104(4): 868 - 870.
- 163 Apter D, Borsos A, Baumgartner W, et al. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone and etinylestradiol on general well-being and fluid related symptoms. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2003; 8(1): 37 - 51.
- 164 Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception.* 1999; 59 (1 Suppl): 25S - 28S.
- 165 Hannaford PC. Combined oral contraceptives: do we know all of their effects. *Contraception.* 1995; 51: 325-327.
- 166 Collaborative Group on Hormonal Factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet.* 1996; 347: 1713 - 1727.
- 167 Brinton LA, Daling JR, Liff JM, et al. Contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87: 827 - 835.
- 168 Collaborative Group on Hormonal Factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives further results. *Contraception.* 1996; 54: 1S - 10S.
- 169 Marchbanks PA, Mc-Donald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Eng J Med.* 2002; 346: 2025 - 2032.
- 170 Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr opinion Obstet Gynecol.* 2004; 16: 27 - 29.
- 171 Viscaino AP, Moreno P, Bosch FX, et al. International trends in incidence of cervical cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 86: 429 - 435.
- 172 Ferenczy A, Eduardo F. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 11 - 16.
- 173 Meirik O. Combined oral contraceptives, human papillomavirus, and cervical cancer. *IPPF Med Bull.* 2002. 36: 2 -3.
- 174 Moodley M, Moodley J, Chetty R, et al. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13: 103 - 110.
- 175 Briton LA, et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol.* 1990; 19: 4 - 11.

- 176 Delgado M, Sillero M, Martin JM, et al. Contraceptives and cancer of the cervix uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992; 71: 368 - 376.
- 177 Brinton LA. Oral contraceptives and cervical neoplasia. *Contraception*. 1991; 43: 581 - 595.
- 178 Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives. A systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 1159 - 1167.
- 179 Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Multicentre Cervical Cancer Study Group. Effects on oral contraceptives in women with human papillomavirus. *Lancet*. 2002. 359: 1085 - 1092.
- 180 Holly EA, Cress RD, Ahn Dk. Cutaneous melanoma in women III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiology*. 1995; 141 (10): 943 - 950.
- 181 Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 201 - 210.
- 182 Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 1998; 128(6): 467 - 477.
- 183 Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, et al. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive user. *Epidemiology, pathology and mechanisms*. *Drugs*. 2000; 60(4): 721 - 869.
- 184 Gold MA. Prescribing and managing oral contraceptive pills and emergency Contraception for adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1999; 46(4): 695 - 718.
- 185 Heineemann LA. Emerging evidence on oral contraceptives and arterial disease. *Contraception*. 2000; 62(2 Suppl): 29S - 36S.
- 186 Koster T, Small RA, Rosendaal Fr, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a quantitative discussion of the uncertainties. *J Intern Med*. 1995; 238: 31 - 37.
- 187 Darney PD. Combination oral contraceptives and cardiovascular disease Seminars in *Reprod Endocrinol*. 1996; 14(1): 51 - 61.
- 188 Jick H, Jick SS, Gurewich V, et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal venous Thromboembolic in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995; 346: 1589 - 1592.
- 189 Spitzer WO. Oral contraceptives and cardiovascular outcomes: cause or bias? *Contraception*. 2000; 62(2Suppl): 3S - 9S.
- 190 World Health Organization Collaborative Study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Hemorrhage stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives. Results of an international multicenter case control study. *Lancet*. 1996; 348: 505 - 510.

- 191 Debate. What are the risks of third generation oral contraceptives? *Human Reprod.* 1996; 11 (4): 687-693.
- 192 Sidney S, Petitti DB, Soff GA, et al. Venous thromboembolic disease in users of low estrogen combined estrogen - progestin oral contraceptives. *Contraception.* 2004; 70: 3-10.
- 193 Lidegaard O. Decline in cerebral Thromboembolic among young women after introduction of low dose oral contraceptives: an incidence study for the period 1980-1993. *Contraception.* 1995; 52: 85-92.
- 194 Poulter NR, Chang CI, Farley TM. Et al. Effect on stroke of different progestagens in low oestrogen dose oral contraceptives. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception [Letter]. *Lancet.* 1999; 354(9175): 301 - 302.
- 195 Jick SS, Myers MW, Jick H. Risk idiopathic cerebral hemorrhage in women on oral contraceptives with differing progestagens components [Letters]. *Lancet.* 1999; 354(9175): 302 - 303.
- 196 Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC, et al. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA.* 2000; 284: 72-78.
- 197 Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, et al. Stroke in users of low dose oral contraceptives. *N Engl J Med.* 1996; 335: 8-15.
- 198 Rosemberg L, Palmer JR, Sands MI, et al. Modern oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(3): 707-715.
- 199 Lewis MA, Heinemann LA, Spitzer WO. The use of oral contraceptives and the occurrence myocardial infarction in young women Results from the Transnational Study on oral Contraceptives and the Health of young Women. *Contraception.* 1997; 1997: 56(3): 129-140.
- 200 Dunn N, Thorogood M, Faragher B, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA. Case-control study. *BMJ.* 1999; 318: 1579-1584.
- 201 Tannis BC, Van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1787-1793.
- 202 Mishell DR Jr. New developments and practice guidelines: oral contraceptives and intrauterine device. *Contraception.* 1998; 58 (3suppl): 7S-8S.
- 203 Csemiczky G, Alvendal C, Landgren B. Risk for ovulation in women taking a low-dose oral contraceptive (microgynon) when receiving antibacterial treatment with a fluoroquinolone (Ofloxacin). *Adv. In Contraception.* 1996; 12: 101-109.

- 204 Kuhnz W, Louton T, Humpel M, et al. Influence of high doses of vitamin C on the bioavailability and the serum protein binding of Levonorgestrel in women using a combination oral contraceptive. *Contraception*. 1995; 51: 111-116.
- 205 Monterrosa A. Una educación para la sexualidad. *Rev. Planificación, Población y Desarrollo*. (Profamilia). 1994; 11(23): 85-86.
- 206 Monterrosa A. Adolescencia: anticoncepción y embarazo. *Tribuna Médica*. 1996; 94(4): 22-32.
- 207 Davis A, Wysochi S. Clinician patient interaction: communicating the benefits and risk of oral contraceptives. *Contraception*. 1999; 59 (Suppl): 39S-42S.
- 208 Monterrosa A. Embarazo en adolescentes. El drama de las niñas madres. *Rev. Selecta Médica*. 1994; 5(2): 7.
- 209 Lloyd T, Taylor DS, Lin HM, et al. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2000; 74(4): 734-738.
- 210 Trossarelli GF, Gennarelli G, Benedetto C, et al. Climacteric symptoms and control of the cycle in women aged 35 years or older taking an oral contraceptive with 0.150 mg Desogestrel and 0.020 mg Etilin-Estradiol. *Contraception*. 1995; 51: 13-18.
- 211 McHenry C. Declaración del IMAP sobre anticoncepción para mujeres mayores de 35 años. *Boletín médico del IPPF*. 1995; 29(3): 1-2.
- 212 Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW. When is it safe to switch from oral contraceptive to hormonal replacement therapy? *Contraception*. 1995; 52: 371-376.
- 213 Ruger JA, Moser SE, Frisch L. Smoker over age 35 continue to receive oral contraceptives. Survey of patients in a family practice residency practice. *Scand J Prim Health Care*. 2000; 18(2): 113-114.
- 214 Gallo M, Nanda K, Grimes D, et al. Twenty micrograms vs > 20 ug estrogen oral contraceptives for contraception: systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2005; 71: 162-169.
- 215 Winkler UH. Effects on hemostatic variables of Desogestrel and Gestodene containing oral contraceptives in comparison with Levonorgestrel containing oral contraceptives: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(3 pt 2): 51S-61S.
- 216 Lewis MA. The Epidemiology of oral contraceptives use: a critical review of the studies on oral contraceptives and the health of young women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 174(4): 1086-1097.
- 217 Collaborative Study Group on the Desogestrel containing progestogen only pill. A double blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen

- only pills containing desogestrel 75 ug/day or Levonorgestrel 30 ug/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998; 3(4): 169 178.
- 218 McCann MF, Potter LS. Progestin only contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994; 50 (suppl 1): S61 S62.
- 219 Winkler UH, Howie H, Buhler K, et al. A Randomized controlled double blind study of the effects on hemostasis of two progestogen only pills containing 75 ug desogestrel or 30 ug levonorgestrel. *Contraception*. 1998. 57: 385 392.
- 220 Newton J. Classification and comparison of oral contraceptives containing new generation progestogens. *Human Reprod Update*. 1995; 1: 231 263.
- 221 Hussain SF. Progestogen only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. *Contraception*. 2004; 69: 89 97.
- 222 Broome M, Fotherby K. Clinical experiences with the progestogen only pill. *Contraception*. 1990; 42: 489 495.
- 223 Korver T, Klipping CH, Hegar-Mahn D, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 ug desogestrel only contraceptive pill after scheduled 12 h delays in tablet intake. *Contraception*. 2005; 71(1): 8 13.
- 224 Rice CF, Killick SR, Dieben T, Ovulation inhibition by two progestogens: desogestrel and Levonorgestrel. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105 (suppl 17): 41.
- 225 Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, et al. Inhibition of ovulation by a novel progestogen drospirenone alone or in combination with ethinylestradiol. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000; 5(1): 16 24.
- 226 Position paper of the society for adolescent medicine. Provision of Emergency Contraception to Adolescents. *J Adolescent Health*. 2004; 35: 66 70.
- 227 McHenry C. Declaración del IMAP sobre anticoncepción de emergencia. *Boletín Médico de IPPF*. 1994; 29(6): 1 - 2.
- 228 Trussell J, Ellertson CH, Stewart F, et al. The role of emergency contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: S30 S38.
- 229 Trussell J, Ellertson C, Stewart F. The effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Fam Plann Perspect*. 1996; 28(2): 58 - 64.
- 230 Consortium for emergency contraception. Emergency contraceptive pills: Medical and Service Delivery Guidelines. August. 1996
- 231 Schiavon R, Jimenez-villanueva CH, Ellertson C. Et al. Emergency Contraception: a simple, safe, effective and economical method for preventing undesired pregnancy. *Rev Invest Clin*. 2000; 52(2): 168 - 176.

- 232 Monterrosa A. Anticoncepción de emergencia: la opinión y el conocimiento que tienen médicos ginecólogos que ejercen en Colombia. *Rev. Controversias en Ginecología y Obstetricia*. 2002; 11(55):953-962.
- 233 Kives S, Hahn P, White E, et al. Bioavailability of the Yuzpe and Levonorgestrel regimens of emergency contraception: vaginal vs. oral administration. *Contraception*. 2005; 71: 197-201.
- 234 Croxatto HB, Fuentalba B, Brache V, et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception*. 2002; 65: 121-128.
- 235 Lynn C. Los Anticonceptivos Orales: una opción de emergencia. *Networken Español* 1996; 16(4): 14-17.
- 236 Ho PC, Kwan M.S.W. A prospective randomized comparison of Levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Human Reprod* 1993; 8: 389-392.
- 237 Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of Levonorgestrel for emergency contraception in Nigerian. *Contraception*. 2002; 66: 269-273.
- 238 Durand M, Del Carmen Cravioto M, Raymond EG, et al. On the mechanism of action of short term Levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001; 64: 227-234.
- 239 Senanayake P. Emergency contraception: The international Planned Parenthood Federation's experience. *Int Fam Plann Perspect*. 1996; 22(2): 69-70.
- 240 Grou F, Rodrigues I, the morning-after pill - How long after? *Am. J Obstet Gynecol*. 1994; 171(6): 1529-1534.
- 241 Consensus statement on emergency contraception. *Contraception*. 1995; 52: 211-213.
- 242 Von Hertzen H, Van Look P.F.A. Research on new methods of emergency contraception. *International Family Planning Perspectives*. 1996; 28(2): 62-68.
- 243 Ho PC. Emergency Contraception: methods and efficacy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000; 12(3): 175-179.
- 244 Trusell J, Rodriguez G, Ellertson CH. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*. 1998; 57(6): 363-369.
- 245 Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulations. Randomized controlled trial of Levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet*. 1998; 352: 428-433.

- 246 Piaggio G, Von Hertzen H, Grimes DA, et al. Timing of emergency contraception with Levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet*. 1999; 353: 721-723.
- 247 Croxatto HB, Devoto L, Durand M, et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception. A review of the literature. *Contraception*. 2001; 63: 111-121.
- 248 Trussell J, Raymond EG. Statistical evidence concerning the mechanism of action of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Obstet Gynecol*. 1999; 93: 872-876.
- 249 Harper C, Rocca C, Darney P. Tolerability of Levonorgestrel emergency contraception in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 1158-1163.
- 250 Rosemberg MJ, Waugh Me, Long SL. Unintended pregnancies due to oral contraceptive discontinuation. The neglected consequence of poor OC use. *J Reprod Med*. 1995; 40: 355-360.
- 251 Schindler A, Campagnoli C, Druckman R, et al. Classification and pharmacology of progestin. *Maturitas*. 2003; S7-S16.
- 252 Sillem M, Schneidereit R, Heithecker R, et al. Use of an oral contraceptive containing drospirenone in an extended regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2003; 8(3): 162-169.
- 253 Monterrosa A. Los nuevos anticonceptivos orales de ultra baja dosis. *Rev. Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2001; 52(1): 155-160.

Este libro se terminó de imprimir en Mayo de 2005.
En los Talleres de

Ediciones
La popa
L.T.D.A.

Calle Real Pie de la Popa No. 21 - 34
Teléfonos: 6660187 - 660501
E-mail: edipopa@enred.com
www.edipopa.8m.com
Cartagena de Indias, Colombia

Autor de los libros:

- Actualización en anticonceptivos orales combinados.
- Docencia universitaria: Reflexiones.
- Todo en Salud: Prioridades saludables.
- 10 reflexiones sobre Menopausia, Climaterio y Terapia Hormonal
- 1500 recomendaciones y aseveraciones nutricionales para mujeres en Menopausia.

Autor de más de 80 artículos científicos publicados en Revistas locales, regionales, nacionales e internacionales.

E-mail: fertilizar@enred.com
www.fertilizar.8m.com

Los anticonceptivos orales combinados y los de sólo progestina, tienen un importante y privilegiado sitio dentro de la medicina preventiva que debe ejercerse. Para este nuevo milenio están disponibles píldoras con estrógeno en bajas dosis y en variadas concentraciones que finalmente permiten y facilitan al clínico la prescripción, al poder individualizar la dosis a administrar según la tolerancia y los efectos secundarios que la usuaria presente. Las píldoras libres de estrógeno encuentran espacio más allá de la lactancia. La anticoncepción de emergencia viene a ser una segunda oportunidad o un plan B de anticoncepción. Se cuenta con presentaciones farmacéuticas sencillas y novedosas estructuradas según esquemas de administración que buscan proveer no solo seguridad sino comodidad a la mujer.

Dr. ALVARO MONTERROSA CASTRO.
fertilizar@enred.com

ISBN 958-33-7152-1



9 789583 371523

Cortesia



Gynopharm

www.feenella.com

