

Principios de la anticoncepción (y II).

Anticoncepción hormonal

Esther Thomas Carazo^a y María José Nadal Blanco^b

Doctoras en Medicina y Cirugía. Médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.^aCentro de Salud Mar Báltico I. Insalud. Área IV. Madrid. ^bServicio Normal de Urgencias. Guadalajara.

INTRODUCCIÓN

La anticoncepción hormonal constituye en la actualidad el método reversible más eficaz para prevenir la concepción y, en ausencia de contraindicaciones, hoy día es el método anticonceptivo de elección. Las cifras más altas de fallo proceden de las poblaciones más desfavorecidas socioculturalmente. Puede asegurarse que el riesgo derivado de su uso, en mujeres que no presentan contraindicaciones, es inferior al que supone una gestación. No hay que olvidar que la mayoría de las mujeres que desean anticoncepción son jóvenes y están sanas.

Los anticonceptivos hormonales se administran, en general, por vía oral. Los preparados a base de gestágenos se pueden aplicar también como preparados depot en forma de soluciones parenterales, dispositivos intrauterinos (DIU) o implantes. Los preparados de combinación oral son los más difundidos por su seguridad anticonceptiva. La diversidad de preparados que existen en el mercado permite individualizar el tratamiento de acuerdo con las peculiaridades fisiológicas de la mujer.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

La modificación de la estructura de las hormonas sexuales endógenas consigue obtener hormonas sexuales sintéticas con una duración e intensidad de los efectos que permiten su utilización como anticonceptivos orales (ACO). La mayor potencia de los preparados sintéticos en comparación con las hormonas sexuales endógenas facilita una anticoncepción con dosis relativamente bajas.

Estrógenos sintéticos

Los anticonceptivos orales actualmente comercializados contienen etinilestradiol (EE) como componente estrogénico. También se utiliza el mestranol. Ambos derivan del estradiol.

La introducción del grupo etinilo en la posición C-17 (etinilestradiol) retrasa la degradación del compuesto en el organismo y retrasa la semivida biológica al ralentizar el primer paso hepático. El mestranol contiene un grupo metiléter (-O-CH₃) en lugar del grupo OH en la posición C-3 y se transforma en etinilestradiol.

Los estrógenos sintéticos presentan un espectro de acción similar al de los estrógenos endógenos, modifican el eje hipotálamo-hipofisario y actúan sobre los órganos genitales.

Gestágenos sintéticos

Según su origen pueden ser clasificados en dos grupos.

Derivados de la 17-hidroxiprogesterona. Medroxiprogesterona y acetato de ciproterona (con acción antiandrogénica). Este último es el único de este grupo autorizado en el mercado con la indicación de anticonceptivo oral en asociación a estrógenos.

Derivados de la 19-nortestosterona. Son los más empleados:

- Primera generación: linestrenol y noretisterona. No están comercializados en España como anticonceptivos.
- Segunda generación: levonogestrel, único actualmente en el mercado. Tiene una gran potencia y acción androgénica.
- Tercera generación: desogestrel y gestodeno. Con elevada potencia y efecto androgénico bajo. El gestodeno no ha sido autorizado todavía por la FDA por el riesgo de accidentes vasculares.

Los gestágenos, además de su efecto anticonceptivo, poseen también otros efectos terapéuticos como consecuencia de sus diferentes acciones parciales. Por eso, algunos gestágenos con acción antiandrogénica se utilizan también en el tratamiento de las enfermedades con un componente androgénico (acné e hirsutismo).

CLASIFICACIÓN

Los anticonceptivos hormonales se clasifican según su composición como:

Correspondencia: Dra. E. Thomas Carazo.
Centro de Salud Mar Báltico.
Mar Báltico, s/n. 28033 Madrid.

SEMERGEN: 2001; 27: 80-90.

- Preparados combinados. Contienen un estrógeno y un gestágeno.
- Preparados secuenciales. Contienen durante la primera fase del tratamiento sólo un estrógeno, mientras que en la segunda fase contienen una combinación de un estrógeno más un gestágeno.
- Preparados gestagénicos. Sólo contienen un gestágeno.

Preparados combinados

En la práctica actual los contraceptivos combinados son los más ampliamente utilizados. Dentro de ellos podemos encontrar tres tipos de preparados:

Preparados monofásicos

Dosis fijas de estrógenos y progestágenos a lo largo de todo el ciclo.

Dosis altas. Contienen 0,050 µg de EE y un gestágeno de segunda generación, habitualmente levonorgestrel (0,25 µg).

Dosis bajas: 0,020, 0,030 y 0,035 µg de EE junto con un gestágeno de segunda o tercera generación (levonorgestrel, desogestrel, gestodeno). Existe también un preparado con acetato de ciproterona.

Preparados bifásicos

La mayoría de ellos contienen 21 grageas, de las cuales las 11 primeras incluyen una pequeña cantidad de gestágeno. La dosis de gestágeno aumenta en la segunda mitad del ciclo del tratamiento (10 grageas). La dosis de estrógeno se mantiene constante a lo largo de todo el ciclo del tratamiento.

Preparados trifásicos

Se pueden administrar con combinaciones diferentes. Por ejemplo, de las 21 grageas las 6 primeras contienen una pequeña dosis del gestágeno y del estrógeno. Las 5 grageas siguientes contienen una mayor cantidad, tanto del gestágeno como del estrógeno, sin embargo, las 10 últimas grageas contienen una dosis aún mayor del gestágeno, pero la misma dosis del estrógeno que las primeras grageas. Todos ellos contienen dosis bajas de estrógenos y un gestágeno de segunda o tercera generación.

MECANISMO DE ACCIÓN ANTICONCEPTIVA

Los anticonceptivos hormonales previenen el embarazo por mecanismos diferentes. Su efecto sobre el eje hipotálamo-hipofisario (efecto inhibitorio central) inhibe la ovulación. Pero, además, pueden actuar directamente sobre los órganos genitales (especialmente ovarios, útero o endometrio y cérvix), evitando la concepción, la anidación, o ambos.

Preparados combinados

El mecanismo más importante es la anovulación. Por este motivo también se denominan anovulatorios. Sin embar-

La anticoncepción hormonal, en ausencia de contraindicaciones, es hoy día el método anticonceptivo de elección.

Los estrógenos contenidos en los ACO inhiben la secreción de FSH (retroalimentación negativa), inhibiéndose la maduración folicular y, por tanto, la síntesis de estrógenos. De este modo, el pico de LH necesario para que se desencadene la ovulación, desaparece. Además de la supresión de gonadotropinas, los estrógenos sintéticos bloquean directamente la síntesis de esteroides en el ovario y alteran el endometrio impidiendo la anidación. El gestágeno disminuye la filancia del moco cervical impidiendo el paso de los espermatozoides.

El efecto de los anticonceptivos hormonales sobre el metabolismo lipídico es distinto según se empleen estrógenos y gestágenos aislados o de forma combinada. El efecto global de los ACO depende de la dosis de EE y del tipo y la dosis del gestágeno combinado. Dentro de los gestágenos, los de peor perfil lipídico son los derivados de la 19-nortestosterona, y los de mejor perfil lipídico son los gestágenos de tercera generación y el acetato de ciproterona.

go, este concepto no tiene en cuenta otros mecanismos de anticoncepción.

Los preparados combinados inducen, al comienzo del ciclo terapéutico, unos valores de estrógenos relativamente elevados y constantes. Por este motivo, se suprime la secreción de gonadotropinas, especialmente la liberación de FSH (retroalimentación negativa). Como consecuencia de ello se inhibe la maduración folicular, es decir, la formación de las células de la teca y de la granulosa, así como de los receptores de LH y FSH.

La síntesis de estrógenos endógenos se altera. El aumento de estrógenos que tiene lugar hacia la mitad del ciclo se inhibe, de modo que el estímulo necesario para que ocurra el pico de LH que desencadena la ovulación (retroalimentación positiva) desaparece. Las concentraciones sanguíneas de los estrógenos sintéticos se encuentran por debajo de la cifra necesaria para producir este efecto. Al impedir la ovulación, no se produce tampoco el cuerpo lúteo ni se segrega progesterona en la segunda mitad del ciclo.

Los valores sanguíneos de las gonadotropinas se reducen con mayor intensidad con los preparados combinados de dosis elevadas que con aquellos de dosificación más baja. Por este motivo, la maduración del folículo no se inhibe por completo, particularmente con los preparados de dosis bajas. Sin embargo, todos los preparados combinados inhiben el pico de LH de la mitad del ciclo y, en consecuencia, la ovulación, sufriendo atresia el folículo maduro.

Los estrógenos incrementan los valores de HDL al suprimir la actividad de la lipasa hepática; los gestágenos androgénicos ejercen el efecto contrario. Este mecanismo explica por qué el efecto beneficioso de los estrógenos puede ser contrarrestado, al menos teóricamente, por los gestágenos. Por ello, actualmente los gestágenos contenidos en los ACO son de tercera generación.

Con los datos disponibles se puede concluir que los ACO de bajas dosis de EE, combinados con gestágenos de tercera generación, ejercen un efecto equilibrado sobre el metabolismo lipídico, ya que incrementan las HDL, las VLDL y los TGL, y no modifican significativamente las LDL ni la lipoproteína A. Hasta el momento, no se han observado diferencias significativas entre los preparados de dosis bajas y ultrabajas (20 µg de EE).

En mujeres sanas puede no ser necesaria la determinación sistemática de lípidos. Sin embargo, es obligada en mujeres con enfermedad cardiovascular establecida y en mujeres con factores de riesgo múltiples, en quienes la administración de ACO está contraindicada.

Los preparados combinados no sólo inhiben la síntesis ovárica de hormonas sexuales de forma indirecta, a través de la supresión de gonadotropinas, sino que también actúan directamente sobre el ovario, bloqueando la síntesis de esteroides en este órgano.

Provocan, asimismo, alteraciones cíclicas del endometrio que impiden la anidación. La fase proliferativa se acorta con relación al ciclo natural y el endometrio crece proporcionalmente menos. Además, el efecto de los gestágenos determina una transformación prematura e incompleta del endometrio con un desarrollo parcial de los conductos glandulares y las arterias espirales.

El orificio uterino externo y el conducto cervical se estrechan como consecuencia del efecto gestagénico. El moco cervical se mantiene, al mismo tiempo, viscoso, con lo que se forma un tapón sólido de moco dentro del conducto cervical. La filancia del moco es escasa y no se observa un patrón de cristalización en helecho.

Preparados secuenciales

Suprimen, al igual que los combinados, la secreción de gonadotropinas e inhiben, por este mecanismo, la ovulación. Actualmente están en desuso por su menor eficacia y mayores efectos secundarios.

Preparados gestagénicos

Gestágenos orales. La minipíldora, anticonceptivo de progestágenos solos, no está comercializada en España. La se-

creción de gonadotropinas se inhibe de forma insuficiente cuando se administran, debido a la reducida dosis del gestágeno. Ésta es la razón por la que es frecuente que ocurra la maduración folicular e incluso la ovulación. El efecto anticonceptivo depende, fundamentalmente, de sus acciones gestagénicas locales sobre el endometrio (donde inhibe la proliferación) y el cérvix (evita la penetración de espermatozoides).

Preparados depot. Contienen 150 µg de medroxiprogesterona. Poseen un efecto inhibitorio central. También actúan sobre los órganos genitales. El endometrio presenta una etapa alternante de proliferación incompleta y transformación. A veces se observa una involución del endometrio cuando se administran dosis relativamente elevadas del gestágeno durante largo tiempo. En estos casos se habla de endometrio en "reposo". Estos cambios dificultan la anidación del óvulo y pueden considerarse, pues, como un componente contraceptivo adicional. El efecto de los preparados inyectables sobre el cérvix es similar al de la minipíldora.

DIU con gestágenos. No impiden la ovulación. Probablemente impiden la fertilización por el efecto local progestagénico en el cérvix (viscosidad del moco cervical).

Implantes con gestágenos. Presentan un espectro de acción similar al de los preparados gestagénicos orales.

EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LA INFLUENCIA DE LOS ANTICONCEPTIVOS EN EL METABOLISMO

Anticonceptivos orales y metabolismo lipídico

Los estudios clínicos aleatorizados actualmente disponibles han sido realizados con tamaños muestrales pequeños, y no comparan riesgos entre usuarias y no usuarias de ACO, sino entre usuarias de diferentes tipos de ACO. Algunos estudios han encontrado un incremento estadísticamente significativo de varios parámetros bioquímicos, pero dentro de valores normales.

Las evidencias obtenidas con los ACO de primera generación no son extrapolables a los preparados de tercera generación que se emplean actualmente, con dosis de etinilestradiol 6 veces menores y combinados con gestágenos radicalmente distintos.

En general, las acciones de los esteroides sintéticos son muy distintas según se empleen aisladamente estrógenos y gestágenos o de forma combinada.

El etinilestradiol actúa incrementando las HDL, reduciendo los valores plasmáticos de las LDL e incrementando las VLDL y, secundariamente los TGL. Los gestágenos, en general, reducen los valores plasmáticos de las fracciones VLDL y HDL y elevan las LDL. No obstante, existen diferencias muy importantes entre los diferentes tipos de gestágenos. La acción aterogénica más intensa la ejercen los derivados de la 19-nortestosterona (noretisterona y linestanol). Por el contrario, el menor impacto lo presentan los derivados de la hidroxiprogesterona (acetato de ciproterona) y los gestágenos de la tercera generación. En

consecuencia, el efecto global de los ACO depende, teóricamente, de la dosis de EE y del tipo y la dosis del gestágeno combinado.

Los estrógenos actúan sobre el metabolismo de las HDL por dos mecanismos: suprimiendo la actividad de la lipasa hepática, dando lugar a una reducción de la conversión del HDL2 en HDL3, e incrementando la síntesis de apoproteína A. Los gestágenos androgénicos, por el contrario, estimulan la actividad de la lipasa hepática. Estos mecanismos explican por qué un incremento de las HDL inducido por los estrógenos puede ser contrarrestado por el componente gestagénico. Por ello, los ACO empleados actualmente contienen gestágenos de tercera generación, presentando un balance claramente positivo sobre el metabolismo de las HDL, al no neutralizar éstos los efectos beneficiosos del EE.

El mecanismo a través del cual los gestágenos androgénicos incrementan los valores de LDL no ha sido aún clarificado. Teóricamente, la estimulación de estos gestágenos de la actividad de la lipasa hepática podría facilitar la conversión de VLDL en LDL. Este mecanismo, junto con el estímulo de la producción de VLDL inducida por el EE, puede dar como resultado un incremento de las LDL. Los preparados anticonceptivos que contienen gestágenos de tercera generación tienen un menor impacto sobre el perfil lipídico.

La acción de los ACO sobre las VLDL y los TGL constituye uno de los aspectos más importantes de la influencia de los ACO sobre el metabolismo lipídico. La mayor parte de los estudios encuentran un incremento de los valores plasmáticos de TGL y VLDL en los preparados eminentemente estrogénicos, como resultado del incremento en la producción de VLDL y una reducción de su aclaramiento inducida por el EE. Los ACO que contienen gestágenos 19-norderivados tienen una acción paliativa sobre este efecto.

Estudios recientes han revelado con suficiente evidencia que los ACO no incrementan de forma significativa los valores plasmáticos de la lipoproteína A, factor claramente asociado, cuando está elevado, a enfermedades isquémicas.

Utilidad de la determinación de los lípidos y de las lipoproteínas en usuarias potenciales o actuales de anticonceptivos orales

Cuando se trata de población sana, hay escasa evidencia que apoye la necesidad de su determinación sistemática, tanto en primeras usuarias como en las que ya los están utilizando. Por el contrario, es imprescindible su evaluación en mujeres con enfermedad cardiovascular establecida o con factores de riesgo múltiples (hipertensión arterial, obesidad, fumadoras, historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura).

Anticonceptivos orales y mujeres con hiperlipemia

Los ACO están contraindicados en mujeres con cardiopatía isquémica e hiperlipemia, aunque esta última esté controlada farmacológicamente. Tienen una contraindicación

La administración de preparados hormonales con fines anticonceptivos altera la tolerancia normal a la glucosa. Esta alteración, junto con las modificaciones en el perfil lipídico, puede inducir a un incremento del riesgo cardiovascular en algunas mujeres. Sin embargo, los preparados actuales no parecen incrementar el riesgo de padecer diabetes mellitus en la mujer sana.

Existe contraindicación absoluta para la toma de ACO en caso de diabetes con complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía) y/o macrovasculares. Pueden ser utilizados en mujeres con diabetes no complicada, no fumadoras y menores de 35 años, prefiriéndose los preparados que contengan gestágenos de tercera generación. Sería aconsejable un control metabólico exhaustivo en este grupo de pacientes.

relativa en las mujeres con hiperlipemia aislada sin otros factores de riesgo cardiovascular asociados.

Los ACO con gestágenos de tercera generación no se aconsejan si hay hipertrigliceridemia, ya que inducen a un incremento de sus valores plasmáticos. Parece que la hipertrigliceridemia está relacionada con un incremento de los factores protrombóticos y con una disminución de la fibrinólisis.

Anticonceptivos orales y metabolismo de los hidratos de carbono

Los ACO interfieren en el metabolismo de los hidratos de carbono, si bien las nuevas formulaciones parecen tener un efecto menor que las que tienen un alto contenido de EE. Dosis entre 50 y 150 µg de EE producen elevación de la glucemia basal, de los triglicéridos y de las cifras de glucemia a los 120 min de la sobrecarga oral de glucosa. No obstante, la mayoría de los estudios parecen indicar que los cambios observados son reversibles al interrumpir el tratamiento.

Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado inducidos por los anticonceptivos orales en la mujer sana

El efecto diabético de los ACO depende del gestágeno incluido en su composición, sobre todo de su potencia androgénica. Respecto al mecanismo de acción del gestágeno, caben varias posibilidades. En primer lugar, una acción inhibitoria del gestágeno sobre la célula beta pancreática, lo que puede plantear la posibilidad de un hipotético daño pancreático inducido por los ACO, con depleción de las reservas de insulina. Esta posibilidad de acción directa del ACO sobre el páncreas ha sido estudiada *in vitro* en cultivos de islotes pancreáticos. En segundo lugar, es posible que el ACO interfiera provocando una disminución en el número de receptores de insulina a nivel periférico, o bien alterando los mecanismos de respuesta pos-

Los ACO de formulación inferior a 50 µg de EE reducen el riesgo de TEV respecto a los preparados de mayor dosis estrogénica, pero no la eliminan. Es de especial interés el historial clínico personal y familiar de la futura usuaria de ACO con el fin de detectar a las mujeres con riesgo de coagulopatía. En ellas, además de las pruebas habituales de cribado (plaquetas y pruebas de coagulación), habrá que solicitar la antitrombina III.

El aumento del riesgo de cáncer que aparece en mujeres jóvenes usuarias de ACO modifica poco la incidencia global del cáncer de mama. En general, se acepta que la duración del tratamiento no comporta aumento de riesgo y, en caso de desempeñar algún papel, éste sería en mujeres que comienzan el consumo antes de los 20 años, o en los cánceres que aparecen en menores de 35 años. En cuanto a las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, preocupa que las hormonas de los ACO puedan poner en funcionamiento receptores estrogénicos en el cáncer, motivo por el que deben evitarse.

receptor. Así, se ha descrito en el humano una disminución de la unión del receptor de insulina durante la fase lútea del ciclo menstrual y durante el embarazo, un efecto que se ha atribuido a las altas concentraciones de progesterona.

Un factor a tener en cuenta en la prescripción de los ACO es el tipo de actividad física de la usuaria. Un estudio reciente concluye que el ejercicio puede contrarrestar las alteraciones en los carbohidratos producidas por los anticonceptivos orales, ya que el ejercicio aeróbico disminuye los valores de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa en las mujeres tratadas hormonalmente.

Anticonceptivos orales y diabetes mellitus

Sobre el control de la enfermedad

Los antiguos preparados hormonales dificultaban el control metabólico de las pacientes diabéticas tipo 1, motivo por el que fueron poco utilizados en este grupo de mujeres. Los ACO actuales, sobre todo los que contienen gestágenos de tercera generación y microdosis de estrógenos, no alteran de forma significativa las necesidades requeridas de insulina para el control de la glucemia; no obstante, es aconsejable un control metabólico exhaustivo, especialmente en los primeros meses de iniciado el tratamiento con ACO.

Sobre las complicaciones y secuelas de la enfermedad

Los ACO están formalmente contraindicados en las pacientes que presentan nefropatía, retinopatía o enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en mujeres diabéticas menores de 35 años, no fumadoras y sin complicaciones médi-

cas añadidas, parece que los microdosificados con gestágenos de tercera generación son seguros. No obstante, es necesario realizar estudios con un mayor tiempo de seguimiento que garanticen que estos preparados no aumentan las complicaciones de la diabetes a largo plazo. Mientras tanto, parece aconsejable, sobre todo en adolescentes diabéticas, no sólo el uso de preparados de baja dosificación, sino extremar el control metabólico.

Anticoncepción hormonal oral y hemostasia

La asociación entre la utilización de ACO y tromboembolismo venoso (TEV) se describió por primera vez en 1961. El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa se duplica cuando la dosis de estrógeno por comprimido es igual o mayor a 50 µg. En las últimas décadas se ha ido reduciendo la concentración estrogénica en los preparados. A pesar de ello, diversos estudios epidemiológicos señalan que la incidencia de TEV persiste pese a la reducción en la concentración de EE.

Por otra parte, se ha observado que en mujeres menores de 35 años no fumadoras, la utilización de ACO con gestágenos de tercera generación y menos de 50 µg de EE reduce el riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidente cerebrovascular agudo.

Estos datos epidemiológicos generan dudas a la hora de elegir el anticonceptivo más adecuado para cada mujer. En lo que sí existe consenso es en el aumento del riesgo cardiovascular que condicionan los ACO en mujeres mayores de 35 años que presentan algún otro factor de riesgo asociado (fundamentalmente tabaquismo).

Efecto de los anticonceptivos orales sobre el sistema hemostático

Nos vamos a centrar en los ACO actualmente empleados, habida cuenta de que ha quedado bien establecido que los ACO con altas dosis de estrógenos producen mayores alteraciones en la hemostasia junto con un mayor riesgo trombótico. El período de tiempo de 6 a 12 meses ha sido el más investigado, y aunque es un período relativamente corto, es el más importante, ya que la mayoría de las complicaciones tromboembólicas se producen en el primer año de utilización del ACO.

Factores de coagulación. Los ACO inducen un incremento de diversos factores de la coagulación; fundamentalmente aumentan los valores de FIX, FX, FXII, protrombina, fibrinógeno y vWF. Estos cambios son menores cuando disminuye la dosis estrogénica del preparado, aunque las diferencias no son significativas. En algunos estudios se ha observado que estos cambios son más evidentes en las mujeres fumadoras.

Inhibidores de la coagulación. Los accidentes tromboembólicos aparecen con mayor frecuencia en mujeres con un déficit congénito de antitrombina III. Sin embargo, diversos estudios han demostrado la escasa utilidad del cribado sistemático de este inhibidor de la coagulación. Por ello, en la práctica clínica sólo está justificada la determinación de antitrombina III en caso de sospecha de anomalías en

la coagulación, historia familiar o personal de procesos tromboembólicos o en casos de abortos de repetición.

Plaquetas. En general, las plaquetas sufren escasas modificaciones con la ingesta de ACO.

Pruebas de cribado para tromboembolismo venoso en mujeres que toman anticonceptivos orales

Para la valoración del riesgo cardiovascular se solicitará analítica que incluya pruebas de coagulación. En pacientes con sospecha de coagulopatía, deberá solicitarse además la antitrombina III.

ANTICONCEPTIVOS ORALES Y CÁNCER

Contraceptivos orales y cáncer de mama

La bibliografía sobre el tema es extensísima y algunos resultados son contradictorios. Parece existir un incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que inician el consumo de ACO antes de los 20 años y en aquellos cánceres que aparecen antes de los 35 años. Este incremento de riesgo desaparece a los 5 años de suspender el ACO y no se potencia por la asociación con otros factores de riesgo para el cáncer de mama, como son la historia familiar, los antecedentes personales de patología benigna, la edad de la menarquia, el consumo de alcohol y tabaco, etc. Por otro lado, el incremento de riesgo no parece estar relacionado con el preparado hormonal ni con la dosis, aunque existen opiniones en contra.

Anticonceptivos orales y cáncer de cérvix

Los contraceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer invasor y de neoplasia intraepitelial. Este riesgo aumenta con la duración del uso y afecta a usuarias actuales o recientes, no persistiendo el riesgo después de dejar el tratamiento. Es probable que este aumento de riesgo se deba en parte al efecto de distintos hábitos sexuales. En 1996 la OMS desarrolló un estudio multicéntrico en el que se concluía que los ACO incrementaban el riesgo relativo de carcinoma invasivo (RR: 1,31), de cáncer *in situ* (RR: 1,34) y de displasia cervical (RR: 1,4). Sin embargo, estos datos no pueden extrapolarse al momento actual, ya que ahora se utilizan anticonceptivos con menor dosis estrogénica. Es necesario realizar nuevos estudios que tengan en cuenta no sólo las nuevas dosis empleadas, sino también el incremento de riesgo que pueden condicionar los hábitos sexuales de la mujer. Hasta entonces es recomendable desaconsejar el uso de ACO en las mujeres con riesgo de cáncer de cérvix o antecedentes de neoplasia cervical.

Anticonceptivos orales y cáncer de ovario y endometrio

Existe evidencia acerca del descenso del riesgo de quistes y carcinoma de ovario en mujeres que consumen anticonceptivos orales.

Respecto al cáncer de endometrio todos los estudios sugieren un descenso significativo del riesgo de fibroadenoma uterino en aquellas mujeres que consumen o han consumido anticonceptivos orales.

Los ACO empleados hasta fechas recientes (con mayor contenido estrogénico) incrementan el riesgo de cáncer de cérvix. Por el contrario, existen evidencias de que los anticonceptivos hormonales ejercen un efecto protector sobre los cánceres de ovario y endometrio.

Los gestágenos de tercera generación, los preparados trifásicos y los ACO con dosis mayores de estrógenos producen raramente sangrado intermenstrual. Por otra parte, la frecuencia de éste disminuye en función de la mayor duración del tratamiento con ACO. El tabaco ejerce un efecto adverso sobre el control del ciclo.

Anticonceptivos orales y cáncer hepático

El adenoma hepatocelular y la hiperplasia nodular focal hepática se han descrito como posibles complicaciones de los ACO, siendo su presentación rara y generalmente asintomática. Con los preparados actuales no se ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular, aunque este tema continúa siendo objeto de estudio.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Aparte del beneficio inmediato derivado de evitar la concepción, los ACO tienen una serie de efectos beneficiosos adicionales:

- Disminuyen la dismenorrea.
- Mejoran la hipermenorrea.
- Disminuyen la incidencia de embarazo ectópico.
- Mejoran el acné y otras manifestaciones de androgenización en algunas pacientes.
- Existe la posibilidad de utilizarlos como terapia hormonal sustitutiva en pacientes amenorreicas.
- Protegen del cáncer de ovario.

EVENTUALIDADES DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

Control del ciclo

Un 15-20% de las mujeres que toman ACO, pese a su correcta utilización, pueden presentar un sangrado intermenstrual (*spotting*) o sangrado de mayor intensidad condicionando una metrorragia. Cuando aparecen, es preciso descartar una enfermedad intercurrente y la existencia de olvidos en las tomas. Se ha constatado que la aparición de sangrado intermenstrual tiende a disminuir según aumenta el número de ciclos en los que se han consumido ACO. Además, los gestágenos de tercera generación y los preparados trifásicos presentan una menor tasa de sangrado intermenstrual. Los preparados con bajas dosis de es-

La aceptabilidad de la píldora por parte de las usuarias es, en general, muy alta. Entre los efectos adversos más frecuentes y que pueden ocasionar abandono del método, se encuentran las cefaleas y la tensión mamaria. Las posibles causas del uso incorrecto son: falta de rutina establecida, fallo en la lectura del prospecto, falta de información por el prescriptor y aparición de efectos secundarios.

Los ACO tienen un índice de Pearl de 0,08 a 0,23. Los casos de embarazo durante la toma de ACO suelen corresponder a olvidos en la toma o a una inadecuada utilización.

trógenos (menos de 20 µg) tienen una mayor incidencia de sangrados y necesitan un mayor número de ciclos para conseguir el control de los mismos. Fumar afecta adversamente al control del ciclo. Las mujeres fumadoras tienen un riesgo relativo de sangrado mayor que las usuarias no fumadoras.

La amenorrea, o carencia de hemorragia por privación, es poco frecuente. La media de amenorrea en, al menos, un ciclo es del 1-2% de las consumidoras de ACO.

Efectos adversos y abandono

Los más frecuentes suelen remitir de forma espontánea tras los primeros meses de tratamiento y no suelen requerir la interrupción del mismo. En general, la incidencia de efectos secundarios ha disminuido con la introducción de preparados de bajas dosis. Los efectos secundarios más frecuentes y la pauta de actuación correspondiente se resumen en la tabla 1.

Las causas que con más frecuencia inducen a suspender el tratamiento son el sangrado intermenstrual y la amenorrea, circunstancias éstas que intranquilizan mucho a la mujer. Otra causa frecuente de abandono es la aparición de efectos secundarios no deseados: cefaleas, náuseas, tensión mamaria, mareos, dismenorrea, nerviosismo, complicaciones varicosas, variación en los flujos vaginales, depresión, migraña e hinchazón abdominal.

Los ACO no producen modificaciones significativas en el peso. Si aparece una ganancia superior a 4 kg, está indicado la realización de una sobrecarga oral de glucosa.

En cuanto a las posibles causas de la toma incorrecta o abandono, se ha asociado a la falta de rutina establecida en la toma de la píldora (RR = 3,3), fallo de lectura o entendimiento de los prospectos que acompañan a la píldora (RR = 2,1), falta de adecuada información por el prescriptor (RR = 1,4) y aparición de efectos secundarios como náuseas, sangrado o tensión mamaria (RR: 1,2-2,1). Las mujeres con escasa conciencia de uso tienen olvidos más frecuentes de tomas, con una probabilidad 3 veces mayor de quedarse embarazadas que las que utilizan el método más motivadas.

Es de destacar que en todos los estudios se ha encontrado una alta aceptabilidad por parte de las usuarias, con una tasa baja de efectos adversos y un buen control del ciclo.

Embarazo

Respecto al embarazo ocurrido durante la toma de ACO, los ensayos clínicos realizados concluyen que la tasa de embarazo por fallo del método es muy baja, con un índice de Pearl que oscila entre 0,08 y 0,23. Existe un alto grado de eficacia en todos los preparados, sea cual fuere la composición y dosis hormonales utilizadas. En la mayoría de los embarazos existe el antecedente de olvido o inadecuada utilización del método. Aunque la disminución de la dosis de EE a 20 µg se asocia con un aumento significativo del tamaño folicular, estos preparados son igual de eficaces para la prevención del embarazo.

Impacto sobre el metabolismo androgénico

Todos los ACO presentan una supresión en grado variable de los valores de andrógenos (androstendiona, testosterona libre, testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona) con aumento de las proteínas transportadoras (proteínas transportadoras de hormonas sexuales, proteína transportadora de corticoides, etc.). Este efecto colateral de los ACO puede ser aprovechado para mejorar determinados procesos patológicos como el acné y el hirsutismo.

Olvidos en la toma

Aunque la realización de estudios clínicos controlados para determinar el efecto que produciría el olvido de una o más tomas de ACO resulta dificultoso, se sabe que un incorrecto cumplimiento del método se asocia a un incremento del riesgo de embarazo. No es el número de comprimidos olvidados el que determina el riesgo, sino el momento en el que se produce el olvido, concretamente es el intervalo libre de píldora el que determina el impacto del incumplimiento; siempre que el intervalo no supere los 7 días (número de días de descanso habitual en la toma de la píldora), la eficacia del anticonceptivo no se verá alterada. Por este motivo los olvidos más "peligrosos" son los que corresponden a la toma de los primeros o últimos comprimidos, al sumarse este tiempo a los 7 días libres de toma recomendados.

Respecto a las recomendaciones dadas a la mujer ante un olvido, si éste es menor de 12 horas, es aconsejable tomar la pastilla olvidada y continuar con el tratamiento. Frente a un olvido mayor de 12 horas la actitud depende de la semana del ciclo en la que se encuentra la mujer. Así, si el olvido ocurre dentro de la primera o segunda semana, se recomienda tomar la última píldora olvidada, seguir la toma (como si no se hubiera olvidado), y realizar protección adicional durante los 7 días siguientes. En el caso de que el olvido haya ocurrido durante la tercera (y última) semana, existen dos opciones: tomar la última píldora olvidada, seguir hasta el final y reiniciar otro envase sin descanso, o bien interrumpir la toma hasta un total de 7 días y reiniciar un nuevo envase.

Tabla 1. Efectos secundarios de los anticonceptivos orales

Efecto secundario	Pauta de actuación
Digestivo	
Náuseas y vómitos	Generalmente transitorios y no suelen obligar a la interrupción del ACO Aconsejar cambio de horario en la toma
Hipertrofia gingival	Minimizar el efecto
Aumento de apetito	Dar información sobre dieta y ejercicio
Diarrea	Habitualmente transitoria
Dolor abdominal	Si persiste o es agudo suspender el ACO hasta aclarar la causa del dolor
Hipertransaminemia y litiasis biliar	No lo producen los ACO con dosis bajas de estrógenos
Genitourinario	
Tensión mamaria	Transitoria. Si persiste, cambiar a un preparado con menor dosis o cambiar de progestágeno
Spotting inicial	Cede espontáneamente con la continuidad del tratamiento
Spotting tardío	Descartar patología del cérvix, fallos en la toma o infección subyacente No es efectivo aumentar la dosis Si se trata de un episodio único: suspender ACO, esperar 7 días e iniciar un nuevo envase utilizando un método anticonceptivo de refuerzo durante 15 días desde la suspensión Si es persistente: dar estrógenos suplementarios durante 7 días (estrógenos conjugados 0,625 g 1-3 veces/día)
Amenorrea	Descartar embarazo, interferencia con otros fármacos o errores en la toma Esperar una semana y, si persiste, asociar estrógenos durante una semana Si persiste durante más de 6 meses, derivar a ginecología para estudio de amenorrea secundaria
Dermatológico	
Signos de androgenización (acné, hirsutismo)	Raro con gestágenos de tercera generación. Si aparecen, recomendar preparado con acetato de ciproterona
Cloasma, pigmentación de piel y cara	Si fuera persistente retirar ACO
Urticaria, prurito, seborrea, eritema nodoso, eritema multiforme, pitiriasis liquenoide, porfiria cutánea	Pueden obligar a retirar el ACO
Endocrinometabólico	
Aumento de peso	La modificación del peso corporal es poco significativa ($\pm 0,5$ kg). Si aparece aumento de peso mayor de 4 kg, valorar sobrecarga oral de glucosa
Hipertrigliceridemia, descenso de LDL, aumento de HDL	Los ACO con dosis inferiores a 50 g producen un efecto cardioprotector global a pesar del aumento del valor de triglicéridos
Elevación de la TBG	Los ACO no modifican la función tiroidea, pero pueden modificar alguna de las pruebas tiroideas al aumentar la TBG
Sistema nervioso	
Cefaleas	Descartar accidente cerebrovascular. Si no cesan, suspender el ACO
Depresión	Suele producirse en mujeres con antecedentes personales de depresión
Irritabilidad, nerviosismo, ansiedad, disminución de la libido	Técnicas de relajación
Órganos de los sentidos	
Intolerancia a lentes de contacto, empeoramiento de miopía, rinitis, agravamiento de otosclerosis	Valorar intensidad de los síntomas
Cardiovascular	
Hipertensión	Suspender el ACO
Edemas	Ejercicio físico regular
Enfermedad vascular (TEV, TVP, ACVA, cardiopatía isquémica)	Suspender el ACO
Hematología	
Estado de hipercoagulabilidad	Si existe riesgo de complicaciones tromboembólicas, suspender el ACO

ACO: anticonceptivo oral; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: tromboembolismo venoso; ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

Interacciones medicamentosas y contraindicaciones de los anticonceptivos orales

Los ACO interactúan con numerosos fármacos, aunque pocas de estas interacciones tienen relevancia clínica. Quizás la más interesante, por la frecuencia de su uso, es la que presentan con la penicilina y sus derivados. Estos antibióticos disminuyen los valores plasmáticos del anticonceptivo hormonal, motivo por el que se aconseja que, mientras dure su utilización y 7 días después, se asocie un método barrera. En la tabla 2 se exponen las interacciones farmacológicas de los ACO, así como la pauta de actuación

más recomendable en caso de ser necesaria la asociación entre estos fármacos.

Las contraindicaciones se recogen en la tabla 3.

DINÁMICA ASISTENCIAL

Primera visita

Debe iniciarse con una anamnesis adecuada. Deberá interrogarse sobre la existencia de antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular y muy especial-

Tabla 2. Interacciones farmacológicas de los ACO

Fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de los ACO

Sin significado clínico

Paracetamol

Cotrimoxazol

Ácido ascórbico

Fármacos que disminuyen las concentraciones plasmáticas de los ACO

Anticonvulsiantes^a

Barbitúricos

Carbamacepina

Etosuximida

Fenitoína

Primidona

Hipnótico-sedantes. Sin significado clínico

Diacepam

Clordiacepóxido

Clorpromacina

Meprobamato

Antibióticos^b

Penicilina y derivados

Tetraciclina

Griseofulvina

Rifampicina

Otros^c

Analgésicos-antiinflamatorios. Sin significado clínico

Pirazonas

Salicilatos

Fenilbutazona

Otros. Sin significado clínico

Antiácidos

Antihistamínicos

Laxantes

Espironolactona

Hormonas tiroideas

Aumento de los valores plasmáticos de otros fármacos

Ciclosporina: de importancia clínica^d

Otros, sin significado clínico:

Diacepam

Clordiacepóxido

Imipramina

Prednisolona

Disminución de los valores plasmáticos de otros fármacos.

Sin significado clínico

Salicilatos

Clofibrato

Amitriptilina

Morfina

Paracetamol

Teofilina

Interferencias medicamentosas. Sin significado clínico

Anticoagulantes

Antidiabéticos

Antifibrinolíticos

Antihipertensivos

^aPreferible otro método anticonceptivo o ACO de dosis alta y seguimiento por especialista.

^bUtilizar método alternativo mientras dure su toma y los 7 días posteriores a la finalización del mismo, renunciando a la semana de descanso si estos 7 días coincidirán con ella.

^cAnte la duda con otros antibióticos se recomienda el mismo procedimiento.

^dNo administrar conjuntamente por potenciación de acción hepatotóxica.

ACO: anticonceptivo oral.

Actualmente los más utilizados son los preparados combinados monofásicos y trifásicos de progestágenos y estrógenos. Contienen cantidades iguales o inferiores a 0,035 g de EE. Los ACO monofásicos con 0,050 g de EE se utilizan únicamente en situaciones especiales.

El tratamiento con ACO aumenta el riesgo cardiovascular en mujeres mayores de 35 años que presentan algún otro factor de riesgo asociado (sobre todo tabaquismo).

Tabla 3. Contraindicaciones para la toma de ACO

Contraindicaciones absolutas

Antecedentes de tromboflebitis, trombosis, tromboembolismo o accidente cerebrovascular

Hepatopatía aguda activa. Antecedentes de ictericia en una gestación anterior

Embarazo

Sangrado vaginal no aclarado

Neoplasia dependiente del estrógeno

Anemia de células falciformes

Hipertensión arterial moderada o grave

Cardiopatías, con posible repercusión hemostática

Hiperlipoproteinemia familiar (tipo IV o V)

Dislipemia no controlada con tratamiento

Hipertrigliceridemia endógena

Alteraciones de la coagulación (déficit de antitrombina III, proteína C y proteína S)

Diabetes con afección vascularrenal o de órganos diana

Edad superior a los 45 años, o superior a 35 si coexiste

con tabaquismo y/o obesidad

Fumadora de más de 40 cigarrillos/día

Sobrepeso de más del 50%

Enfermedades que aparecieron o empeoraron en embarazos previos

Herpes gestacional

Hepatopatía gravídica

Otosclerosis

Porfiria

Síndrome hemolítico-urémico

Corea

Lupus eritematoso

Contraindicaciones relativas*

Síndrome depresivo

Cefaleas migrañosas

Epilepsia

Leiomiomas uterinos

Síndrome varicoso

Antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica a edad temprana en familiares de primer grado

Litiasis biliar

Tabaquismo superior a 20 cigarrillos/día

Edad superior a 40 años

Obesidad

Dislipemia controlada

Hipertensión leve o gestacional

Enfermedades crónicas: enfermedad de Crohn, nefropatías

Inmovilización a largo plazo

Cirugía electiva en las 4 semanas siguientes

*La presencia de dos o más factores de riesgo se considerará contraindicación absoluta. ACO: anticonceptivo oral.

mente acerca de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, síndrome varicoso, fragilidad capilar, alteraciones genéticas relacionadas con trastornos de la coagulación, déficit de antitrombina III, proteína C y proteína S. También se investigarán antecedentes de hiperlipemia y de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, así como el consumo de tóxicos (tabaco, alcohol, drogas), hábitos dietéticos y otros tratamientos farmacológicos.

Se realizará una exploración física que incluya peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y PA. También habrá que explorar los genitales externos, las mamas y efectuar una citología cervicovaginal. A partir de los 25 años se recomienda añadir un tacto vaginal bimanual combinado y, alternativamente, una ecografía ginecológica abdominal o vaginal, para la valoración de los genitales internos.

En cuanto a las exploraciones complementarias, es conveniente solicitar un perfil lipídico y una glucemia basal. Además, es necesario valorar la función hepática mediante la determinación de transaminasas y bilirrubina. En mujeres obesas es recomendable descartar la presencia de litiasis biliar. La valoración del riesgo cardiovascular se completará con la petición de pruebas de coagulación y plaquetas. Si existe sospecha de trastornos de la coagulación o antecedentes personales o familiares de riesgo tromboembólico, también deberá determinarse la actividad de la antitrombina III, la proteína S y la proteína C.

Segunda visita

En la segunda visita se valorarán las pruebas solicitadas y se prescribirá, de forma individualizada, el ACO más adecuado, aunque los más recomendables suelen ser los preparados con bajas dosis de estrógenos y progestágenos de tercera generación. Es fundamental explicar correctamente su utilización (se insistirá, sobre todo, en iniciar la toma el primer día de la menstruación), sus posibles efectos secundarios y se aconsejará la pauta a seguir en las distintas situaciones que pueden surgir: olvido de una toma, precauciones a adoptar si hay que consumir otro medicamento, aparición de *spotting*, etc.

Visitas sucesivas

Si se trata de una mujer sana de 20 a 35 años sin antecedentes de interés, la primera revisión se realizará a los 3-6 meses. Se valorarán los posibles efectos secundarios de la píldora y se comprobará su correcta toma. Se intentarán aclarar las distintas dudas que hayan surgido y se facilitará información sanitaria fomentando los autocuidados e incorporando estrategias de promoción de la salud.

La siguiente visita, si no surgen problemas, se realizará al año. En ella se actualizará la anamnesis personal y familiar buscando la aparición de factores de riesgo, se revisarán los hábitos sexuales y se repetirá la exploración general (toma de PA, peso y palpación hepática), ginecológica y mamaria.

En cuanto a las exploraciones complementarias, conviene solicitar una analítica (glucemia, lípidos, perfil he-

pático y coagulación) en el primer año de tratamiento y las sucesivas, si la primera es normal, cada 1-3 años. En mujeres en tratamiento con ACO durante más de 5 años es conveniente realizar citología anual, en el resto, el criterio que se utilizará es el recomendado por el PAPPS.

Es importante destacar que la evidencia científica disponible no justifica la realización de descansos durante la toma de ACO.

Si la mujer tiene entre 20 y 35 años pero presenta enfermedad asociada o si tiene más de 35 años, el seguimiento debe ser mucho más estrecho. Además, si es fumadora y tiene más de 35 años o presenta algún factor de riesgo cardiovascular, es recomendable suspender el anticonceptivo hormonal.

Es correcto realizar una primera mamografía a los 40 años si existen antecedentes familiares de cáncer de mama en primer grado, o si se trata de mujeres que iniciaron la toma de anticonceptivos antes de los 20 años o durante un periodo de más de 5 años durante esta etapa. En el resto de las mujeres se recomienda seguir los criterios del PAPPS.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Alonso Roca R. Planificación Familiar. En: Guía de actuación en atención primaria. Barcelona: SEMFyC, 1998.
- Baird DT, Glasier AF. Hormonal contraceptive. N Engl J Med 1992; 328: 1543-1549.
- Benson MD, Rebar RW. Relationship of migrain headache and stroke to oral contraceptive use. J Reprod Med 1986; 31: 1082-1088.
- Calaf J, Espinós J, Esteban-Castellví C. La contracepción hormonal, presente y futuro. JANO 1994; XLVI: 1443-1456.
- Centro de farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Anticonceptivos orales: efectos secundarios e interacciones. RAM 1994; 2: 1-5.
- Comp PC, Zacur HA. Contraceptive choices in women with coagulation disorders. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1990-1993.
- Geurts TBP, Goorissen EM, Sitsen JMA. Compendio de las interacciones farmacológicas con los anticonceptivos orales. Barcelona: Organon Española S.A., 1994.
- Godsland IF, Crook D. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives and their relationship to cardiovascular disease risk. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1528-1535.
- Guillebaud J. La migraña y los AO combinados. Boletín médico IPPF 1993; 27.
- Heath CB. Ayudando a los pacientes a elegir el método contraceptivo adecuado. Am Fam Physician (ed. esp.) 1994; 1: 27-38.
- Herbst AL, Berek JS. Impact of contraception on gynaecologic cancers. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1980-1985.
- Huggins GR, Zucker PK. Oral contraceptives and neoplasia: 1987 update. Fertil Steril 1987; 47: 733-761.
- Jones PK, Wild RA. Contraceptions for patients with psychiatric or medical disorders. Am J Obstet 1994; 170: 1575-1580.
- Knopp RH, La Rosa JC, Burkmane RT. Contraceptions and dyslipemia. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1994-2005.
- Kubba A. Declaración de anticoncepción para mujeres con desórdenes médicos. Boletín médico IPPF 1993; 27.
- Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. Contraception 1998; 57: 291-301.
- Lobo RA, Stanczyk F. New knowin the physiology of hormonal contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1499-1507.
- Martínez J, Espejo J, Valero A, Perula IA. Anticoncepción hormonal: problemas y soluciones. Aten Primaria 1993; 12: 161-165.
- Mastroianni L. Beneficios no contraceptivos de los agentes anticonceptivos orales. JANO 1994; XLVI: 583-583.
- Mattson RH, Rebar RW. Contraceptives methods for women with neurologic disorders. Am J obstet Gynecol 1993; 168: 2027-2032.

- Mestman JH, Schmidt-Sarosi C. Diabetes mellitus and fertility control: management issues. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 2012-2020.
- Navarro H, Morera J. Los anticonceptivos orales: criterios de selección, utilización y manejo. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; 21: 1-10.
- Neinstein LS, Katz B. contraceptive use in the chronically ill adolescent female: part I. *J Adolesc Health Care* 1986; 7: 123-133.
- Petersen KR, Skouby SO, Jespersen J. Recomendaciones anticonceptivas en mujeres con alteraciones preexistentes en el metabolismo de los hidratos de carbono. *Rev Eur Contracep Salud Reprod* 1996; 1: 53-59.
- Petitti DB, Sydney S, Berstein A, Wolf S, Qusenbery C, Ziel HK. Stroke in users of low dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335: 8-15.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Stevens CM. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 628-632.
- Ruiz de Adana Pérez R, editor. Métodos anticonceptivos. Monografías clínicas en atención primaria. Barcelona: Doyma, 1991.
- Samsioe G. Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 1523-1527.
- Sánchez Beiza L, Avelilla Palau A, Ramírez Hidalgo A, Doménech Senra P. Protocolo de planificación familiar. En: SEMFyC, editores. Programa de actualización en medicina de familia y comunitaria. Barcelona: Doyma, 1995; 12-25.
- Shoupe D. New progestins. Clinical experiences: gestodene. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1562-1568.
- Soengas JA, González JA, González M, San Miguel A, López R, Gonda A. Los fármacos anticonceptivos. *Med Integ* 1997; 29: 412-424.
- Soto S, Guzmán M, Calvo MJ, Villamor M. Anticonceptivos hormonales. Notas farmacoterapéuticas. Gerencia AP. Áreas 1,2,4,5. Madrid: In-salud, 1998; 4: 2-4.
- Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann AJ, Throgood M, MacRae KD. Tird generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorder: an international case-control studies. *BMJ* 1996; 312: 83-88.
- Stubblefield PG. Menstrual impact of contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1523-1527.
- Sullivan JM, Lobo RA. Considerations for contraceptions in woman with cardiovascular disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 2006-2011.
- Wood AJJ. Hormonal contraception. *N Engl J Med* 1993; 328: 1543-1549.