

NOVEDADES EN ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

RESUMEN

A fecha actual todavía no se ha descubierto el anticonceptivo ideal: efectivo, seguro, de uso simple, poco costoso y reversible que permita evitar el embarazo a la vez que proteja frente a las enfermedades de transmisión sexual. Todos presentan ventajas e inconvenientes

Uno de los principales inconvenientes es que la mayoría de los métodos anticonceptivos no están financiados por el sistema público.

A la hora de optar por un método anticonceptivo, independientemente de los criterios médicos para elegir un método u otro, pueden existir otras razones en función de consideraciones de tipo social, religioso o de comportamiento (estilo de vida sexual, planes de futuros embarazos), por lo que se debe proporcionar a la mujer la información necesaria para que pueda tomar la mejor decisión posible.

Las novedades aparecidas en los últimos años se han centrado fundamentalmente en la inclusión de nuevos progestágenos (drospirenona, etonogestrel, norelgestromina) y el desarrollo de la píldora postcoital con levonorgestrel, pero sobre todo en las nuevas formas de administración. Estas novedades son las que vamos a revisar en este número, valorando sus posibles ventajas e inconvenientes y si realmente responden al objetivo para el que fueron desarrolladas.

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Novedades en anticonceptivos hormonales. *Notas Farmacoter.* 2008; 15 (9):37-44.

INTRODUCCIÓN

La utilización de métodos anticonceptivos es cada vez más frecuente, ya que en la actualidad la prevención de embarazos no deseados es una de las principales medidas preventivas dentro de los sistemas sanitarios. La tasa de interrupciones

CONCLUSIONES:

En la elección del método anticonceptivo son tan importantes los criterios médicos como las preferencias y aceptación de las usuarias. La mujer debe decidir el método que desea una vez informada de las ventajas e inconvenientes de cada uno.

Los anticonceptivos orales de 2ª generación con dosis bajas de progestágenos siguen siendo el método de primera elección, ya que los de 3ª generación se asocian a un mayor riesgo de trombosis venosa.

Los anticonceptivos orales que contienen sólo progestágeno son peor tolerados y tienen menor efectividad que los combinados, aunque deben ser considerados en mujeres lactantes o cuando está contraindicado utilizar un estrógeno.

Cuando existe una falta de adherencia al método deben valorarse las nuevas formas de administración como los parches o el anillo vaginal. Si se desea una anticoncepción reversible a largo plazo, el DIU con levonorgestrel y los implantes son los métodos más adecuados.

La utilización de la píldora postcoital como método anticonceptivo debe limitarse a situaciones de emergencia.

Los anticonceptivos orales combinados incrementan el riesgo de IAM y ACV, especialmente en asociación con otros factores de riesgo como edad superior a 35 años, consumo de tabaco, hipertensión o migraña. Los anticonceptivos de 2ª generación parecen tener un riesgo incrementado respecto a los de 3ª. Los datos en cuanto a las dosis de estrógeno no son concluyentes.

Se ha encontrado una tasa de mortalidad relacionada con cáncer similar en usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales, lo que sugiere que los beneficios y los riesgos se contrarrestan: un aumento del riesgo de cáncer de cérvix y un efecto protector frente al cáncer de ovario.

voluntarias del embarazo en España en el año 2007 fue de 11,49 por mil mujeres en edad fértil (15-44 años)⁽¹⁾ siendo de 14,68 para las mujeres residentes en la Comunidad de Madrid⁽²⁾. En ambos casos el dato es superior al del año anterior. Aunque es difícil de cuantificar, se calcula que en España hay un 8,4% de mujeres fértiles en riesgo de embarazo no deseado por el

uso de métodos no eficaces o por no utilizar ningún método⁽³⁾.

De todos los métodos anticonceptivos disponibles, los anticonceptivos orales combinados (ACOC) de estrógeno más progestágeno son el método reversible más ampliamente utilizado. Desde su comercialización en los años sesenta, se han producido modificaciones en su composición como ha sido la reducción progresiva de las dosis de estrógenos, el desarrollo de preparaciones multifásicas o la aparición de los progestágenos sintéticos^(4,5).

La reducción de la dosis de estrógeno ha conseguido que los efectos secundarios como las náuseas, vómitos, cefalea, mastalgia y riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) sean menores. Por el contrario el sangrado intermenstrual y la ausencia de hemorragia por privación son más habituales⁽⁴⁾.

El desarrollo de los progestágenos de 3ª generación tenía como objetivo minimizar los efectos secundarios cardiovasculares y los relacionados con la androgenización⁽⁴⁾.

Otro de los inconvenientes del uso de los ACOC es que su efectividad depende del estricto cumplimiento diario de la toma, siendo frecuentes los fallos por olvido. Algunos estudios muestran hasta un 47% de fallos en la toma de una o más píldoras por ciclo⁽⁵⁾. Las nuevas formas de administración aparecidas teóricamente tratan de facilitar el cumplimiento y por tanto aumentar la efectividad del método.

Por todo ello, en los últimos años se han producido algunos cambios en el ámbito de la anticoncepción hormonal que intentan resolver las dificultades planteadas por los métodos habituales, ya que no existe un método ideal y todos presentan ventajas e inconvenientes.

En la tabla 1 se describe la eficacia de los diferentes métodos anticonceptivos⁽⁶⁾ y en la tabla 2, al final del boletín, figuran las presentaciones comerciales de los diferentes anticonceptivos hormonales disponibles en el mercado.

Tabla 1. Porcentaje de mujeres con embarazo no planificado durante el primer año de uso y porcentaje que continúa el uso del método al final del primer año (Estados Unidos de Norteamérica). Modificada de la ref. 6.

Método	% de mujeres con embarazo no planificado dentro del primer año de uso		% de mujeres que continúan con el método después de un año
	Uso habitual	Uso perfecto	
Ningún método	85	85	
Espermicidas	29	18	42
Coito interrumpido	27	4	43
Abstinencia periódica	25		51
Calendario		9	
Método de la ovulación		4	
Método sintotérmico		2	
Método postovulación		1	
Capuchón			
Mujeres con 1 o más partos	32	26	46
Nulíparas	16	9	57
Esponja anticonceptiva			
Mujeres con 1 o más partos	32	20	46
Nulíparas	16	9	57
Diafragma	16	6	57
Condón			
Femenino	21	5	49
Masculino	15	2	53
Anticonceptivos orales combinados y de progestágeno solo	8	0.3	68
Parche anticonceptivo combinado	8	0.3	68
Anillo vaginal combinado	3	0.3	56
DAMP			
Anticonceptivo inyectable combinado	3	0.05	56
DIU			
T de cobre 380	0.8	0.6	78
DIU-LNG	0.1	0.1	81
Implantes de levonorgestrel (Norplant, Norplant 2/Jadelle)	0.05	0.05	84
Esterilización femenina	0.5	0.5	100
Esterilización masculina	0.15	0.10	100

Píldoras anticonceptivas de emergencia: el tratamiento iniciado dentro de las 72 horas después del coito sin protección reduce el riesgo de embarazo por lo menos en un 75%.

ANTICONCEPTIVOS DE USO MENSUAL

Etinilestradiol + drospirenona (Yasmin®, Yasminelle®)

Es un anticonceptivo oral combinado compuesto por etinilestradiol (EE) y drospirenona. La drospirenona es un progestágeno sintético derivado de la espironolactona, con actividad antiandrogénica y antiminerocorticoide. Debido a su efecto antiminerocorticoide, teóricamente contrarrestaría los efectos sobre la retención hidrosalina del EE y por tanto evitaría la ganancia de peso^(4,7,8).

La **eficacia** anticonceptiva y el control del ciclo son similares a otros ACOC de baja dosis de estrógenos. Produce un mínimo impacto sobre el metabolismo hidrocarbonado y lipídico similar a desogestrel, con el que se ha comparado, incrementando el ratio HDL-c/LDL-c. Se han descrito ligeros descensos de la TA entre 2-3 mmHg. Se desconoce cómo influyen estos cambios sobre el riesgo cardiovascular de la mujer^(8,9,10,11).

Las supuestas **ventajas** respecto a la ganancia de peso^(9,10,12), condiciones de la piel^(8,12,13) o síndrome premenstrual^(10,12,14) no han sido suficientemente demostradas a través de la evidencia publicada. Respecto a la ganancia de peso, que suele ser causa de un significativo porcentaje de abandonos del método, aunque algunos estudios han demostrado diferencias significativas respecto a desogestrel (0,19 vs 0,46 Kg), su relevancia clínica es cuestionable. Los efectos sobre las condiciones de la piel (acné o seborrea) son similares a los observados con EE más acetato de ciproterona (ACP) en acné leve-moderado⁽¹²⁾. Se necesitan estudios más amplios y de calidad frente a otros ACOC que demuestren su presunto efecto beneficioso sobre los síntomas premenstruales.

Puede **aumentar los niveles de potasio**, sobre todo cuando se usa con fármacos que poseen este mismo efecto como IECA, ARA II, diuréticos ahorradores de potasio o AINE durante largos periodos de tiempo. El resto de precauciones, advertencias e interacciones farmacológicas son las mismas que para los otros ACOC^(7,9).

Los potenciales **riesgos cardiovasculares (IAM, ictus) y de enfermedad tromboembólica** todavía no están suficientemente documentados, aunque los datos existentes sugieren un riesgo similar al de otros ACOC. En un estudio epidemiológico publicado recientemente⁽¹⁵⁾ el riesgo de TEV no fue diferente al de aquellas mujeres que utilizaron ACOC con dosis bajas de estrógenos, incluyendo los de 2ª generación. En la ficha técnica del fármaco también se asume una incidencia de TEV similar, de 20 a 40 casos/100.000 mujeres-año⁽⁷⁾.

Por tanto, no parece presentar ventajas respecto a otros ACOC disponibles en el mercado y su precio es mayor.

Píldora de progestágeno solo (Cerazet®)

El único preparado comercializado en España contiene 75 mcg de desogestrel, progestágeno de 3ª generación con escasa acción androgénica⁽⁷⁾. Las píldoras de progestágenos solos presentan un **índice de embarazos** ligeramente superior a los ACOC (Índice de Pearl: 0,5 vs 0,1 embarazos no deseados por cada 100 mujeres-año)^(4,16). No hay ensayos que comparen su eficacia con los ACOC directamente.

Se administra de forma continua y exige un control posológico estricto. Si el retraso en la toma de una píldora supera las 12 horas obliga a tomar la píldora olvidada lo antes posible y utilizar un método anticonceptivo de barrera durante los 7 días siguientes para mantener su eficacia^(4,7,17).

No se considera un método anticonceptivo de primera elección pero es una alternativa en mujeres que no pueden o no quieren utilizar estrógenos y durante el periodo de lactancia^(7,18).

Su **principal inconveniente** es la aparición de irregularidades menstruales, con un mal control del ciclo pudiendo aparecer sangrado intermenstrual, abundante e irregular o amenorrea. Estas alteraciones son la causa más frecuente de abandono del método^(4,12,16). Otros efectos secundarios son: cefalea, acné, náuseas, vaginitis, alteraciones del estado de ánimo, disminución de la libido, mastodinia y aumento de peso⁽¹⁶⁾. Para que el método sea aceptado las mujeres deben estar debidamente informadas de las frecuentes irregularidades menstruales que produce.

Los resultados de algunos estudios muestran que la utilización de un progestágeno oral como método anticonceptivo no se asocia con un incremento del riesgo de TEV⁽¹⁹⁾. No obstante debe interrumpirse el tratamiento si se presenta una trombosis y debe considerarse su no utilización en caso de inmovilización de larga duración⁽⁷⁾.

Anillo vaginal anticonceptivo (Nuvaring®)

Este anillo es un nuevo anticonceptivo combinado por vía vaginal. Contiene 11,7 mg de etonogestrel y 2,7 mg de EE. Una vez colocado libera diariamente 120 mcg de etonogestrel y 15 mcg de etinilestradiol durante un periodo de 3 semanas. Se trata de un anillo flexible, transparente e incoloro, de 54 mm de diámetro y 4 mm de grosor⁽⁷⁾. Un ciclo de uso del anillo consiste en tres semanas con el anillo, seguidas de una semana sin él. El anillo no puede estar fuera de la vagina más de 3 horas y si se expulsase se tiene que lavar con agua fría o tibia y volverse a colocar.

Su **efectividad** puede ser superior al 99%⁽⁴⁾. Una reciente revisión sistemática que comparó la efectividad de este anticonceptivo frente a los ACOC no encontró diferencias. Respecto a los **efectos adversos**, la irritabilidad y depresión fueron menos frecuentes en las usuarias del anillo comparado con levonorgestrel y gestodeno. También tuvieron menos náuseas y sequedad vaginal. Sin embargo aunque las usuarias del anillo tuvieron menos problemas de hemorragia, notificaron más vaginitis, leucorrea, prurito genital y cierto olor desagradable que las usuarias de los ACOC. El resto de los efectos secundarios fue similar. Las alteraciones en el patrón de sangrado fueron similares o menos frecuentes y la satisfacción fue más elevada en las usuarias del anillo que en las de los ACOC⁽²⁰⁾.

El anillo **no es adecuado** para mujeres con prolapso uterino o estreñimiento pertinaz. Las contraindicaciones son las mismas que las de los ACOC. Como no se dispone de información específica sobre el riesgo de TEV o tumores, se asumen las mismas advertencias y precauciones de uso que para los ACOC⁽⁷⁾.

El anillo vaginal es una **alternativa no oral** para aquellas mujeres que prefieran la vía vaginal, ya que presenta las mismas indicaciones y contraindicaciones que los ACOC, con menos efectos adversos, pero más irritación vaginal y secreción.

Parche anticonceptivo transdérmico (Evra®)

Este medicamento fue revisado en un boletín previo (Notas Farmacoter 2004; 11(3)). Se trata del primer anticonceptivo disponible como un parche transdérmico. El parche es un cuadrado

adhesivo pequeño y delgado. Contiene 6 mg de norelgestromina (metabolito activo del norgestimato, gestágeno de 3ª generación) y 600 mcg de EE que liberan diariamente a la circulación sistémica 150 y 20 mcg respectivamente. El parche debe aplicarse en la parte superior externa del brazo, parte inferior del abdomen, parte superior del torso, o en las nalgas durante una semana. Luego debe quitarse y reemplazarse de inmediato por uno nuevo. Se utiliza un parche cada semana durante tres semanas seguidas y en la cuarta semana se descansa⁽⁷⁾.

Una revisión sistemática donde se comparó la **eficacia y seguridad** de este método frente a los ACOC no encontró diferencias en términos de eficacia. En cuanto a seguridad, las usuarias del parche tuvieron más molestias en los senos, dismenorrea, náuseas y vómitos. La interrupción anticipada fue más frecuente en las usuarias del parche que en las que utilizan ACOC, sin embargo el cumplimiento fue mayor⁽²⁰⁾.

Aproximadamente un 5% de los parches necesitan ser cambiados debido a que se despegan total o parcialmente y son frecuentes las reacciones a nivel local. Los parches usados contienen todavía una elevada cantidad de hormonas por lo que deben ser eliminados en las bolsitas que acompañan al producto⁽⁷⁾ depositándolos en un punto SIGRE de la oficina de farmacia.

En enero de este año la FDA emitió un comunicado informando del aumento del riesgo de TEV con la presentación Ortho Evra® que es un poco diferente de la especialidad comercializada en Europa Evra® (750 mcg vs 600 mcg de EE). Los datos de un estudio^(7,21) aún no publicado, que valora el riesgo de TEV en usuarias del parche transdérmico Evra® han mostrado que estaba ligeramente aumentado respecto a las que tomaban preparados con levonorgestrel (OR=1,4; IC95%: 0,9-2,3), aunque no llegaba a ser estadísticamente significativo.

El parche transdérmico es **otra alternativa no oral**, que puede ser útil para mujeres jóvenes por su facilidad de uso y su mayor grado de cumplimiento. Posee las mismas indicaciones y contraindicaciones que los ACOC.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES A LARGO PLAZO

Implantes subdérmicos de progestágenos (Implanon® y Jadelle®)

Existen dos presentaciones comercializadas que liberan de forma controlada bajas dosis de progestágenos: Implanon® contiene etonogestrel, gestágeno de 3º generación y su efecto se mantiene durante tres años, no financiado; y Jadelle® que contiene levonorgestrel y dura un máximo de cinco años, siendo financiado por el SNS. Con este último tras cuatro años de uso debería considerarse la sustitución del implante, sobre todo en mujeres que pesan más de 60 Kg⁽⁷⁾.

Su **eficacia** es muy elevada: la tasa de embarazos es menor de 1 por mil en tres años y superior a otros métodos ya que garantiza el cumplimiento⁽²²⁾. Más de un 80% de las mujeres que deciden utilizar el implante siguen utilizándolo a los dos años.

No se han hallado estudios que comparen su eficacia directamente con otros métodos anticonceptivos o entre los dos productos⁽²³⁾.

La colocación se realiza en la cara interna del brazo en los primeros días de la menstruación. Requieren de la implantación por personal especializado, aunque el procedimiento suele ser sencillo y rápido (3-5 minutos), tanto para su implantación como para su extracción. Las posibles complicaciones de la inserción son

hematoma, dolor e irritación local y un posible riesgo de infección. En el brazo portador de los implantes han sido más frecuentes las tromboflebitis y flebitis superficiales.

Los **efectos secundarios** más frecuentes en la mayoría de las usuarias son los trastornos en el ciclo menstrual: hemorragias frecuentes, irregulares o prolongadas (50%) o amenorrea (20%), lo que origina abandonos en el tratamiento. Una posible estrategia es administrar inicialmente la minipíldora durante 3-6 meses para que la mujer pueda valorar el cambio en el patrón de sangrado y decidir sobre su aceptación, ya que el primer año es cuando se producen más variaciones en el patrón de sangrado⁽²⁴⁾.

No hay datos específicos sobre el riesgo de TEV con implantes que contengan exclusivamente progestágenos⁽²⁵⁾.

El retorno a la fertilidad es rápido: un 86% de las mujeres que desean quedarse embarazadas lo consiguen en el primer año.

Es un método anticonceptivo útil en mujeres en las que el cumplimiento sea problemático, prefieran la vía subdérmica o como una alternativa a la esterilización sin llegar a ser irreversible (ligadura de trompas).

Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel (Mirena®)

Se trata de un DIU que incorpora levonorgestrel y que se libera de forma controlada (20 mcg/día) durante un período de cinco años. Tiene aprobada la indicación de menorragia idiopática.

Como otros dispositivos similares requiere para su implantación de personal especializado.

La tasa de embarazos es muy baja: menos de 10 por mil a los cinco años⁽²²⁾.

Ha demostrado ser tan **eficaz** como un DIU de cobre >250 mm² (DIU TCu380A y DIU TCu380Ag) en la prevención de embarazos. Durante los seis primeros meses es frecuente la aparición de sangrados intermitentes y es muy frecuente que tras un año con este método anticonceptivo hasta un 20% de las mujeres presenten amenorrea⁽²⁶⁾. Este **efecto secundario** es más frecuente que en usuarias de DIU⁽²⁷⁾. Otro efecto secundario muy común es la presencia de quistes ováricos benignos. Hay un pequeño incremento en el riesgo de infección pélvica en los 20 primeros días. El retorno a la fertilidad cuando el sistema se suspende es rápido: aproximadamente un 80% de las mujeres que deseaban quedarse embarazadas concibieron al año⁽⁷⁾.

No se cree que tenga importancia la interacción con fármacos inductores enzimáticos ya que la acción anticonceptiva es principalmente a nivel local.

Estaría especialmente indicado en aquellas mujeres no nulíparas con menstruaciones abundantes y prolongadas (ej. algunas usuarias de DIU de cobre) o en algunas mujeres que deseen un método anticonceptivo de larga duración reversible que tengan los ACOC contraindicados y donde la amenorrea no suponga un rechazo.

ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA (Norlevo®, Postinor®)^(24, 28, 29)

La utilización de altas dosis de progestágenos es un método anticonceptivo de emergencia, de uso ocasional y que no debe sustituir a los métodos habituales de anticoncepción para reducir el riesgo de embarazo no deseado ante un coito desprotegido.

No interrumpe un embarazo ya establecido (blastocisto implan-

tado) y con la información disponible no tiene efectos teratogénicos.

Se administra una única dosis de levonorgestrel 1500 mcg tan pronto como sea posible, preferentemente dentro de las primeras 12 horas, y no más tarde de las 72 horas tras haber mantenido relaciones sexuales sin protección⁽⁷⁾. El porcentaje de embarazos se va incrementando un 50% cada doce horas de retraso en el inicio de la toma.

Se podría utilizar entre las 73 y 120 horas después, informando a la mujer de la pérdida de eficacia, aunque esta indicación no está incluida en la ficha técnica.

En caso de vómitos dentro de las tres horas siguientes a su administración debe tomarse otra dosis inmediatamente.

El efecto secundario más frecuente es el sangrado (31%). Otros efectos muy frecuentes son: náuseas, fatiga, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos, aumento de sensibilidad en las mamas, etc.

No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia hepática grave, síndromes graves de malabsorción o mujeres con riesgo de sufrir un embarazo ectópico (embarazos previos o salpingitis).

Los fármacos inductores de enzimas hepáticas (primidona, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, rifabutina, ritonavir y griseofulvina), aumentan el metabolismo del levonorgestrel, lo que puede reducir su eficacia.

La utilización de este método anticonceptivo puede aprovecharse para reforzar la educación sanitaria, sobre todo en el adolescente, insistiendo en que es un método que puede proteger del embarazo, pero no de las enfermedades de transmisión sexual (incluyendo el SIDA), aprovechando la ocasión para plantear un método anticonceptivo adecuado estableciendo unas pautas de sexualidad saludables.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN INDICACIONES DERMATOLÓGICAS

En España el único ACOC con indicaciones dermatológicas (problemas de androgenización en la mujer, acné severo e hirsutismo) es el que contiene acetato de ciproterona (ACP) combinado con EE. Su uso como anticonceptivo está limitado a las mujeres con dichos problemas, no como anticonceptivo solo⁽⁷⁾.

La eficacia de la combinación ACP/EE en el **acné** se ha comparado con levonorgestrel/EE, desogestrel bifásico/EE, drospironona/EE y con un antibiótico (minociclina). La combinación ACP/EE mejoró el acné respecto a los tres primeros, aunque los estudios tenían limitaciones metodológicas. En ningún caso se obtuvieron diferencias en el perfil de seguridad. Tres estudios valoraron la eficacia con dosis más altas de EE (ACP 2mg/EE 35 mcg vs. ACP 2mg/EE 50 mcg), pero tampoco obtuvieron mejores resultados que con las dosis habituales ni en eficacia ni en seguridad⁽³⁰⁾. Aunque en la comparación de ACP/EE con minociclina no se observaron diferencias en la eficacia y seguridad, no se pueden establecer conclusiones por las deficiencias metodológicas del único estudio disponible⁽³⁰⁾.

En cuanto al **hirsutismo**, la eficacia de la combinación ACP/EE mejoró frente a placebo en un pequeño ensayo de 20 mujeres y fue similar frente a otras terapias usadas en el tratamiento del hirsutismo (con mayores dosis que las habituales de ACP/EE, espironolactona, ketoconazol, flutamida, finasterida y análogos agonistas de la hormona GnRH)⁽³¹⁾. La incidencia de efectos adversos con las diferentes terapias no se pudieron valorar por

los datos limitados que se dispone. En un estudio se comparó la eficacia de drospirenona/EE que fue al menos tan efectiva como la de ACP/EE⁽³²⁾. Por lo tanto, ACP/EE es el tratamiento de primera elección para el tratamiento del hirsutismo.

Por último, en su perfil de **seguridad** existen evidencias epidemiológicas de que la incidencia de TEV es superior con los preparados de ACP respecto a los ACOC con un progestágeno de 2ª generación (levonorgestrel) y bajo contenido estrogénico⁽³³⁾. También han sido descritos trastornos psiquiátricos frecuentes como depresión y cambios de humor⁽⁷⁾.

SEGURIDAD

Tromboembolismo venoso

Los datos disponibles sobre el uso de anticonceptivos y riesgo de TEV proceden en su mayoría de estudios epidemiológicos realizados con ACOC, aunque las advertencias de uso se consideran aplicables a los anticonceptivos combinados que utilizan otras vías de administración⁽⁷⁾. Se trata de una reacción adversa infrecuente, pero grave (mortal en 1-2% casos) y está asociada a cualquier tipo de ACOC, ya que todos aumentan el riesgo de TEV. El riesgo es mayor durante el primer año de utilización. En la tabla 3 se describe el riesgo de TEV en diferentes circunstancias^(12,34).

Tabla 3. Riesgo de TEV en usuarias y no usuarias de ACOC

Circunstancia	Riesgo TEV por 100.000 mujeres-año
Mujer sana, 15-44 años, no toma ACOC	5-10 casos
Mujer toma ACOC con levonorgestrel (2ª generación)	20 casos
Mujer toma ACOC con desogestrel o gestodeno (3ª generación)	30-40 casos
Embarazo	60 casos

Adaptada de ref.12.

Aunque el riesgo de TEV inicialmente estaba relacionado con la dosis de estrógeno, el tipo de progestágeno también influye, de manera que el riesgo es el doble cuando se utilizan ACOC que contienen progestágenos de 3ª generación respecto a los de 2ª generación. Sin embargo, en términos absolutos, sigue siendo bajo y mucho menor que el riesgo correspondiente al embarazo^(34,35,36).

Respecto al riesgo de TEV asociado a norgestimato (progestágeno de 2ª generación) un estudio de casos y controles mostró que era similar al de levonorgestrel⁽³⁷⁾.

En base a todo esto, a la hora de prescribir por primera vez un ACOC a una mujer, debe tenerse en cuenta lo siguiente⁽²⁰⁾:

- el ligero incremento de riesgo de TEV para los ACOC de 3ª generación frente a los de 2ª generación y que el riesgo siempre es mayor durante el primer año de uso.
- los ACOC están contraindicados en mujeres que padezcan o tengan antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.
- los factores de riesgo de TEV como son la obesidad, el periodo post-parto, intervención quirúrgica reciente o antecedentes familiares de trombosis venosa.

En cuanto a las novedades comercializadas que contienen drospirenona, norelgestromina o etonorgestrel (3ª generación), las contraindicaciones, precauciones y advertencias de uso en relación al riesgo de enfermedad tromboembólica, son similares a las

de los anticonceptivos previamente comercializados. Por tanto no pueden considerarse una alternativa en mujeres en las que, por su potencial riesgo de enfermedad tromboembólica venosa o arterial, no sea recomendable utilizar otros anticonceptivos que llevan más tiempo en el mercado^(7,21).

IAM y ACV

Los ACOC incrementan 2-3 veces el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (IAM, ACV) en mujeres usuarias frente a las que no los usan^(38,39,40,41). Este riesgo aumenta significativamente con la edad (especialmente en mujeres mayores de 35 años^(38,42,44)), con el consumo de tabaco^(41, 44,45) y con otros factores de riesgo como hipertensión o migraña^(42,44,43). De hecho, estas condiciones están consideradas contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales combinados en ficha técnica, particularmente en mujeres mayores de 35 si son fumadoras debido al exceso de riesgo asociado⁽⁷⁾. Los anticonceptivos de 2ª generación parecen tener un riesgo incrementado tanto de IAM como de ACV respecto a los de 3ª generación^(39, 40,46,47). En cuanto a la dosis de estrógeno (dosis mayores 50 µg de EE frente a dosis menores 50 µg de EE) los datos no son concluyentes^(41,46). Para las nuevas formas de administración (parche transdérmico, anillo vaginal) no hay datos epidemiológicos disponibles de seguridad específicos pero los riesgos, y por tanto las advertencias de su uso, son aplicables a ellos⁽⁷⁾.

Cáncer

Los datos disponibles sobre la posible relación causal entre la utilización de anticonceptivos hormonales y producción de tumores proceden en su mayoría de estudios epidemiológicos y de mujeres que han estado en tratamiento con ACOC. Hay muy poca información sobre los anticonceptivos que contienen sólo progestágenos o las nuevas formas de administración.

La publicación más reciente y amplia sobre la relación entre cáncer y ACOC es un estudio de cohortes con un periodo de seguimiento de casi 25 años y datos de más de un millón de pacientes-año que incluyó 46.000 mujeres (un 75% utilizaba ACOC conteniendo más de 50 mcg de EE). Los hallazgos más relevantes de este estudio son: una disminución entre un 3% y un 12% en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer, una disminución estadísticamente significativa en las tasas de cáncer colorrectal (en una de las cohortes), de útero y ovario. No se encontraron diferencias en el riesgo de cáncer de mama entre usuarias y no usuarias. Las mujeres que utilizaron anticonceptivos durante ≥ 8 años tenían un mayor riesgo de desarrollar un tumor de cualquier tipo, especialmente a expensas del cáncer de cérvix y del SNC, y un menor riesgo de cáncer de ovario⁽⁴⁸⁾.

Otro reciente artículo refuerza la idea de la relación entre el uso de ACOC y el aumento de riesgo de **cáncer de cérvix** relacionado con el tiempo de utilización. El RR para ≥ 5 años de uso es de 1,9 (IC95%:1,69 - 2,13). El riesgo disminuye cuando se deja de usarlos y después de 10 años es el mismo para las mujeres que nunca han utilizado este tipo de anticoncepción. Este mismo patrón de riesgo se encontró en mujeres en las que la prueba del virus del papiloma humano era positiva⁽⁴⁹⁾.

En lo referente al **cáncer de ovario** un estudio caso-control concluye que cuanto más tiempo ha estado utilizando la mujer los ACOC mayor es la reducción del riesgo de cáncer y que esta confiere protección a largo plazo después de la suspensión del tratamiento⁽⁵⁰⁾.

En el **cáncer de mama** hay datos que apuntan a un pequeño aumento del riesgo de diagnóstico RR=1,24 (IC95%:1,15-1,33) sobre el riesgo basal de la mujer. Este pequeño incremento de riesgo no aumenta con la duración de uso y después de 10 años de suspender su utilización es el mismo que para no usuarias⁽⁵¹⁾. En otros estudios no parece que exista un aumento de riesgo^(48,52). El riesgo basal de una mujer menor de 35 años de padecer un cáncer de mama es bajo, después de esta edad empieza a aumentar y es en mujeres con antecedentes de historia familiar de este tipo de cáncer a quién debería de informarse del mayor riesgo que presentan⁽⁵³⁾.

ELECCIÓN DEL MÉTODO ANTICONCEPTIVO HORMONAL

Independientemente de los criterios médicos para elegir un método anticonceptivo u otro, existen otros criterios personales que dependen de consideraciones de tipo social, religioso, de comportamiento (ejemplo: estilo de vida sexual, planes de futuros embarazos), por lo que se debe proporcionar a la mujer la información necesaria para que pueda tomar la mejor decisión posible.

- Respecto al método anticonceptivo habrá que tener en cuenta su eficacia, contraindicaciones, efectos secundarios, en especial el control del ciclo, el coste y los posibles beneficios.
- Las píldoras monofásicas se recomiendan como primera elección para las mujeres que comienzan a utilizar anticonceptivos orales a dosis entre 30 y 20 mcg de EE y un progestágeno de 2ª generación. No hay ventajas en la utilización de preparados multifásicos sobre los monofásicos^(54,55) y los ACOC con 20 mcg o menos pueden controlar peor el ciclo⁽⁴⁾.
- Los anticonceptivos orales que contienen progestágenos solo son peor tolerados, y tienden a tener menor efectividad que los combinados, aunque son de primera elección en mujeres lactantes, con antecedentes de tromboembolismo, migraña con aura, fumadoras mayores de 35 años u obesas⁽⁴⁾.
- En lo referente al coste, la utilización de métodos de larga duración son más eficientes que los métodos de barrera o los anticonceptivos orales^(12,22).

En la tabla 4 se ha adaptado la selección del método anticonceptivo en situaciones especiales atendiendo a los criterios médicos de elegibilidad de la OMS⁽⁶⁾.

Tabla 4. Elección del método anticonceptivo hormonal en situaciones específicas.

SITUACIÓN CLÍNICA	COMENTARIOS
Adolescentes	Preferible no usar inyectables de DAMP por su efecto sobre la Densidad Mineral Ósea
- Mujeres > de 40 años - Nuliparidad - Obesidad (IMC>30)	Considerar el uso de cualquier método anticonceptivo. No hay contraindicaciones para usar los ALD
Postparto (no lactancia materna)	CHC después de 21 días. DIU y SIU, e implante en cualquier momento
Lactancia	No es preciso en las 6 primeras semanas. Posteriormente es adecuado cualquier sistema anticonceptivo con progestágenos solos o ALD. No se recomienda CHC hasta pasados 6 meses del parto.
Aborto	Se pueden usar los ALD en cualquier momento
Diabetes	Sin complicaciones: Cualquier método Con complicaciones: CHC y DAMP contraindicado
Epilepsia	No hay contraindicaciones para usar los ADL. No se recomienda el uso de CHC, ni de progestágenos solos por vía oral
HTA	Si TAS>160 mmHg ó TAD>100 mmHg: Contraindicados CHC e inyectable de DAMP Si TAS 140-159 ó TAD 90-99: Contraindicado CHC
Tabaquismo	Mujer <35 años: Considerar el uso de cualquier método anticonceptivo Mujer ≥ 35 años: El uso de CHC está contraindicado .
Múltiples factores de riesgo cardiovascular (mayor de edad, fumar, diabetes e hipertensión)	Contraindicado CHC y DAMP
Migraña	Con aura: CHC contraindicados. Usar métodos barrera, progestágenos o DIU. Sin aura y en < de 35 años se podría considerar como inicio de tratamiento CHC Sin aura y en > 35 años: Considerar DIU o sistemas de progestágenos solos
Cáncer de mama	La contracepción hormonal está contraindicada. Recomendado DIU de cobre o métodos barrera
Hepatitis vírica activa	La contracepción hormonal no está recomendada. Recomendado los métodos barrera

DAMP= depot de acetato de medroxiprogesterona; ACOC: anticonceptivos orales combinados, CHC: Contraceptivos hormonales combinados (ACOC, parche transdérmico y anillo vaginal); ALD= anticonceptivos de larga duración, SIU= Sistema Intrauterino de liberación de levonorgestrel.

Tabla 2. Presentaciones comerciales de anticonceptivos hormonales disponibles (CGCOF.Catálogo de Medicamentos 2008).

ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS				
VÍA	Nombre comercial ®	Tipo de gestágeno / dosis	Presentación	Coste (€)
ORAL	MONOFÁSICOS			
	Preparados con 50 mcg de etinilestradiol			
	NEOGYNONA	Levonorgestrel 250 mcg	21 comp (3 x 21)	7.81 (8.30)
	OVOPLEX		21 comp (3 x 21)	6.76 (20.26)
	Preparado con 35 mcg de etinilestradiol			
	ELDESIN	Norgestimato 250 mcg	21 comp (3x21)	12.02 (21.85)
	DIANE 35¶/ DIACARE* GYNEPLEN* ACETATO DE CIPROTERONA ETINILESTRADIOL EF G*	§ Ciproterona 2 mg	21 comp /28 comp	8.51/4.43
			21 -28 comp	3.12- 3.98
	Preparados con 30 mcg de etinilestradiol			
	MICROGYNON	Levonorgestrel	21 comp	6.24
	OVOPLEX 30 150*	150 mcg	21 comp	1.69
	MICRODIOL	Desogestrel 150 mcg	21 comp	10.23
	GYNOVIN	Gestodeno 75 mcg	21 comp (3 x 21)	8.59 (24.98)
	MINULET		21 comp (3 x 21)	8.23 (24.68)
	YASMIN/ YASMIN diario	Drospirenona 3 mg	21 comp (3 x 21)/ + 7 comp placebo	12.33 (36.37)
	BELARA	Clormadinona 2 mg	21 comp (3 x 21)	11.66 (34.62)
	Preparados con 20 mcg de EE			
	LOETTE/ LOETTE diario	Levonorgestrel 100 mcg	21 comp (3 x 21)/ + 7 comp placebo	10.93 (32.78)
	BEMASIVE	Desogestrel 150 mcg	21 comp (3 x 21)	9.99 (28.25)
	SUAVURET		21 comp (3 x 21)	11.52 (32.16)
	HARMONET	Gestodeno 75 mcg	21 comp (3 x 21)	10.18 (30.53)
	GESTINYL		21 comp (3 x 21)	8.28 (17)
	MELIANE		21 comp (3 x 21)	10.47(31.22)
	MELIANE diario		21 comp (3 x 21) + 7 comp placebo	10.46(29.53)
	YASMINELLE	Drospirenona 3 mg	21 comp	12.33
	Preparados con 15 mcg de EE			
	MELODENE 15	Gestodeno 60 mcg	24 comp + 4 comp placebo	10.46
	MINESSE		24 comp (3 x 24)+ 4 comp placebo	10.46(31.38)
	BIFÁSICOS			
	Preparados con 30 ó 40 mcg de EE y gestágenos 3ª generación			
	GRACIAL	Desogestrel 25 mcg Desogestrel 125 mcg	22 comp (3x22)	11.86 (32.78)
	TRIFÁSICOS			
	Preparados con 30 ó 40 mcg de EE y gestágenos 2ª generación			
TRIAGYNON	Levonorgestrel 50 mcg	21 comp	8.59	
TRICICLOR	Levonorgestrel 75 mcg Levonorgestrel 125 mcg	21 comp	8.04	
Preparados con 30 ó 40 mcg de EE y gestágenos 3ª generación				
TRIMINULET	Gestodeno 50 mcg Gestodeno 70 mcg Gestodeno 100 mcg	21 comp (3 x 21)	8.23(24.68)	
TRIGYNOVIN		21 comp (3 x 21)	8.59 (24.98)	
TRANSDÉRMICA	EVRA	EE 600 mcg Norelgestromina 6 mg	3 y 9 parches	15.50 y 46.50
VAGINAL	NUVARING	EE 2,7 mg Etonorgestrel 11,7 mg	1 anillo vaginal	16.08
PROGESTÁGENOS				
ORAL	CERAZET*	Desogestrel 75 mcg	28 comp (3 x 28)	5.65 (14.97)
	NORLEVO	Levonorgestrel 1.5 mg	1 comp	18.76
	POSTINOR		1 comp	18
	POSTINOR	Levonorgestrel 0.75 mg	2 comp	19.17
IM	DEPO-PROGEVERA*	Medroxiprogesterona 150 mg	1 vial	2.50
SUBDÉRMICA	IMPLANON**	Etonogestrel 68 mg	1 implante	202.70
	JADELLE* (DH)	Levonorgestrel 75 mg	2 implantes subcutáneos	158.01
INTRAÚTERO	MIRENA**	Levonorgestrel 52 mg 20 mcg/día	1 dispositivo intrauterino	164.06

Todos los anticonceptivos hormonales precisan de receta médica. § No utilizar solamente con fines anticonceptivos, reservarlo para mujeres con signos de virilización. ¶ Financiada presentación de 28 comprimidos. * Financiado por el SNS. ** DHSC: Se implanta en algunos hospitales. DH: Diagnóstico Hospitalario.

- Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/IVE_2007.pdf
- Izarrar C, Cortés F, Cevallos C. Interrupciones voluntarias del embarazo en la Comunidad de Madrid (IVE 2007). Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. 2008;14:44-53.
- V Encuesta Bayer Schering Pharma de Anticoncepción en las mujeres españolas. 2007. Disponible en: <http://www.equipedaphne.es/otrasencuestas.php?y=2007>.
- López F, Lombardía J. Novedades en anticoncepción hormonal. Inf Ter Sist Nac Salud. 2005;29 (3):57-68.
- Ramírez A, Avevilla A. Novedades en anticoncepción. FMC. 2004;11(6):314-31.
- Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas, Organización Mundial de la Salud. Eficacia de los métodos. En: Criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. 3ª edición. Ginebra: OMS;2005.p.5-7. Disponible en: http://www.who.int/reproductive-health/publications/family_planning.html
- Fichas Técnicas de los medicamentos: Yasmin®, Cerazet®, Nuvaring®, Evra®, Implanon®, Jadelle®, Mirena®, Norlevo®, Postinor®, Diane®. Disponibles en: <http://www.agemed.es> [Accedido 20/10/2008]
- Oelkers W. Drospirenone- a new progestogen with antimineralecorticoid activity, resembling natural progesterone. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000;5(suppl 3):17-24.
- Huber J, Foidart JM, Wuttke W, Merki-Feld GS, The HS, Gerlinger C, Schellschmidt I, Heithecker R. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000;5(1):25-34.
- Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Heithecker R. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000;5(2):124-34.
- Anónimo. Is Yasmin a "truly different" pill?. DTB. 2002;40(8):57-59.
- Anónimo. Contraception-current issues. MeReC Bulletin. 2006;17:1-9.
- van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhoea. Cutis. 2002;69(suppl 4):2-15.
- Lopez LM, Kaptein A, Helmerhorst FM. Anticonceptivos orales con drospirenona para el síndrome premenstrual (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Dinger JC, Heinemann L, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception. 2007;75:344-54.
- Anónimo. Is Cerazette the minipill of choice?. DTB. 2003;41:68-69.
- Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D. Maintenance of ovulation inhibition with the 75 mcg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazet®) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005;71:8-13.
- Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K, Geirsson RT, Dieben T. Comparative study on the effects of progestogen-only pill containing desogestrel and intrauterine contraceptive device in lactating women. Br J Obstet Gynaecol. 2001;108:1174-80.
- Vasilakis C, Jick H, Melero-Montes MM. Risk of idiopathic thromboembolism in users of progestagens alone. Lancet. 1999;354:1610-11.
- Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Parche cutáneo y anillo vaginal versus anticonceptivos orales combinados para el control de la natalidad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Esteban C, Gil A, Ibañez C. Nuevos anticonceptivos (vaginales, transdérmicos, orales) y riesgo de TROMBOSIS. RAM. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2008;15:2-3.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. CG30 Long-acting reversible contraception. NICE; October 2005 En: <http://www.nice.org.uk/> [Accedido 9/10/2008].
- Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Bonacho I. Anticoncepción. Guías clínicas 2008; 8(4). Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/index.asp> [Accedido 16/07/2008]
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare clinical Effectiveness Unit. Progestogen-only implants. London (UK): Faculty of sexual and Reproductive Healthcare; 2008 Apr. En: <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEUGuidanceProgestogenOnlyImplantsApril08.pdf> [Accedido 9/10/2008].
- French R, Van Vliet H, Cowan F, Mansour D, Morris S, Hughes D, Robinson A, Proctor T, Summerbell C, Logan S, Helmerhorst F, Guillebaud J. Sistemas intrauterinos impregnados de hormonas (SIU), versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos efectivos de prevención de embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare clinical Effectiveness Unit. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in contraception and reproductive health. London (UK): Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare; 2004 Apr. En: <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/IUSfinal.pdf> [Accedido 15/10/2008]
- Píldora postcoital con levonorgestrel. INFAC.2008; 16 (3):14-16.
- Emergency contraception. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care. 2003 Jun (revised 2006 Ap) NGC:006303 . Disponible en: www.guideline.gov [Accedido 10/10/2008]
- Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Review. Cochrane Database Syst Ver. 2007; 1: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub3 [citado 10 octubre 2008]. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>.
- Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism (Review). Cochrane Database Syst Ver. 2003; 4: CD001125. DOI: 10.1002/14651858 [citado 13 octubre 2008]. Disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com>.
- Batukan C, Muderris II, Ozcelik B and Ozturk A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. Gynecol Endocrinol. 2007; 13: 38-44.
- Vasilakis-Scaramoza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. Lancet. 2001; 358: 1427-9.
- EMEA Comité for Proprietary Medicinal Products (CPMP) public assessment report. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism. 2001. Disponible en: www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/0220101en.pdf
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. Br Med J.2001;323:131-39.
- Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom B. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a meta-analysis and formal sensitivity analysis. Contraception. 2001;64:125-33.
- Jick S, Kaye J, Russmann S, Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. Contraception.2006;73:566-70.
- WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. Lancet. 1997;349:1202-9.
- Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston S C. Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis. JAMA. 2000;284:72-8.
- Tanis BC, Van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, Manger V, Helmerhorst F, Algra A, et al. Oral Contraceptives and the risk of myocardial infarction. N Eng J Med. 2001;345:1787-93.
- Chan WS, Ray J, Wai E, Ginsburg S, Hannah M, Corey P et al. Risk of Stroke in Women exposed to low-dose oral contraceptives. Arch. Intern Med. 2004; 164: 741-7 [citado 27 octubre 2008]; Disponible en: <http://www.archinternmed.com>.
- Burkman RT. Oral contraceptives: current status. Clin Obstet Gynecol. 2001; 44: 61-72.
- Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. N Engl J Med. 2003. 349:1443-50.
- Curtis KM, Chrisman CE, Peterson HB. Contraception for women in selected circumstances. Obstet Gynecol. 2002; 99:1100-12.
- Dunn N, Thorogood M, Faragher B, Caestecker de L, MacDonald TM, McCollum C, et al. Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. BMJ. 1999; 318: 1579-84 [citado 27 octubre 2008]; Disponible en: www.bmj.com.
- Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA and Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3863-70.
- Spitzer WO, Faith JM and MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. Human Reproduction. 2002; 17: 2307-14.
- Hannaforf P, Selvaraja S, Elliot N, Angus V, Iversen L, Leea. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal Collage of General Practitioner's oral contraception study. BMJ. 2007;335:651-4.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. 2007;370(9599):1609-1621.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. Lancet.2008;371:303-14.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347:1713-27.
- Marchbanks PA, McDonal JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and breast cancer. N Engl J Med 2002;346:2025-32.
- The National Institute for Health and Clinical Excellence. Familiar breast cancer. CG41 October 2005 En: <http://www.nice.org.uk/> [Accedido 9/10/2008]
- Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Anticonceptivos orales bifásicos versus monofásicos para el control de la natalidad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Van Vliet HAAM, Grimes DA, Helmerhorst FM, Schulz KF. Anticonceptivos orales bifásicos versus trifásicos para el control de la natalidad (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

COMITÉ EDITORIAL: Abad A, Almodóvar M^aJ, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Martínez H, Mateo C, Meseguer C, Morera T, Saiz LC, Sevillano M^aL, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3 y 7.
ISSN: 1575-5487 – **Depósito Legal:** M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 1. C/ Hacienda de Pavones 271, 2ª planta, 28030 Madrid. Tfno.: 91 301 64 11. farmac.gapm01@salud.madrid.org

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodoc.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



<http://www.isdbweb.org>