Conferencia de Consenso

Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales

Conferencia de Consenso

Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales

Índice de autores:

Comité Organizador

Dr. I. Lete Lasa (Presidente)
Prof. J. J. Parrilla Paricio
Dr. J. Asua Batarrita (OSTEBA)
Dra. M. Baile Acosta (OSTEBA)
Dra. C. Coll Capdevilla
Dr. J. L. Doval Conde
Dr. J. L. Dueñas Díez
Dra. F. Martínez San Andrés

Comité de Expertos

Prof. L. Abad
Dr. J. D. Álvarez González
Dr. A. Cabero Roura
Dr. J. Calaf i Alsina
Dr. J. L. Doval Conde
Dr. J. L. Dueñas Díez
Dr. J. Gilabert Aguilar
Dr. J. L. Iglesias i Cortit
Dr. R. Lertxundi Barañano
Dr. E. Pérez Campos
Dra. A. Webb

Jurado

Prof. J. J. Parrilla Paricio (Presidente)
Prof. J. Balasch Cortina (S.E.F.)
Prof. X. Iglesias i Guiu
Prof. J. J. Navarro Clemente (A.E.E.M.)
Dra. A. Alonso García (S.E. Cardiología)
Dr. A. Cano Sánchez
Dra. C. Cuadrado (S.E.G.O.)
Dra. A. Estelles Corres (S.E.T.H.)
Dr. J. Martínez Salmean (S.E.C.)
Dra. S. Mateu Sanchis (M. SANIDAD)
Dr. J. L. Navarro (S.E.H.H.)
Dr. X. Pintó Sala (S.E.A.)
Dr. Lorenzo Arribas Mir (S.E.M.E.Y.C.)
Dr. X. Vidal Pan (F.P.E.E.)
Dra. F. Martínez San Andrés (S.E.C.)

Grupo de Revisión Bibliográfica

Dr. Kepa Latorre
Dra. Susana Páramo
Dr. José Ramón Rueda
Dr. Enrique Soto

Apoyo Metodológico

Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco

Con el Patrocinio de Schering España, S.A

ÍNDICE

BASES METODOLÓGICAS PARA UNA CONFERENCIA DE CONSENSO 1
José Asua Batarrita y M.ª Ángeles Baile Acosta

INFORME DEL GRUPO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 13
Pedro Latorre, Susana Páramo, José Ramón Rueda y Enrique Soto

DOCUMENTO DE CONSENSO

Primera pregunta

¿Cuáles son las contraindicaciones absolutas de los AHO? 29

AHOs y enfermedad cardivascular 31

Metabolismo lipídico
Evidencia científica 33
Ponencia del experto. Anticoncepción hormonal oral y metabolismo lipídico..... 35
Dr. José Luis Dueñas Díez

Metabolismo de los hidratos de carbono
Evidencia científica 57
Ponencia del experto. Anticoncepción hormonal oral en la paciente diabética..... 61
Dr. Albert Cabero Roura

Hemostasia
Evidencia científica 113
Ponencia del experto. Anticoncepción hormonal oral (AHO y hemostasia) 117
Dr. Juan Gilabert Aguilar

AHO y cáncer

Cáncer de mama
Evidencia científica 00
Ponencia del experto. Contraconceptivos orales y cáncer de mama 00

Cáncer de cérvix
Evidencia científica 00
Ponencia del experto. Contraconceptivos orales y cáncer cervical uterino 00
Prof. Lorenzo Abad

Cáncer de ovario y endometrio
Evidencia científica 00

RECOMENDACIONES FINALES 00

Segunda pregunta

¿Qué requisitos previos resultan indispensables antes de prescribir un AHO? 00

Ponencia del experto. ¿Qué requisitos previos resultan indispensables antes de prescribir un AHO?..00
Dr. A. Webb

RECOMENDACIONES FINALES 00

Tercera pregunta

¿Cuándo y cómo hay que controlar a la mujer en tratamiento con un AHO? 00

Ponencia de los expertos. ¿Cuándo y cómo hay que controlar a la mujer en tratamiento con un AHO?.....00
Dr. José Domingo Álvarez

Controles máximos en las usuarias de anticoncepción hormonal oral 00
Dr. Roberto Lertxundi Barañano
Requisitos máximos para la prescripción de contracepción hormonal 00
Dr. Luis Iglesias i Cortit

RECOMENDACIONES FINALES 00

Cuarta pregunta

¿Cómo actuar ante las eventualidades durante el uso de un AHO? 00

AHO enfermedad cardivascular 00

Evidencia científica 00
Ponencia del experto. Control del ciclo y olvidos 00
Dr. Ezequiel Pérez Campos
Evidencia científica 00
Ponencia del experto. Interacciones medicamentosas y AHO 00
Dr. José Luis Doval Conde

RECOMENDACIONES FINALES 00

BASES METODOLÓGICAS PARA UNA CONFERENCIA DE CONSENSO

BASES METODOLÓGICAS PARA UNA CONFERENCIA DE CONSENSO

José Asua Batarrita y M.ª Ángeles Baile Acosta

Introducción

En el sector sanitario no es infrecuente observar diferentes comportamientos ante a una misma situación clínica. Así, a menudo las conductas clínicas no son homogéneas o se produce una variabilidad de práctica. En ocasiones, esta variabilidad puede ser aceptable, por ejemplo cuando la evidencia científica existente no es concluyente o cuando está relacionada con la limitación de recursos o con la capacidad organizativa o con las distintas preferencias de los pacientes.

Para muchos comportamientos clínicos existe la suficiente información como para orientarlos en el sentido de lograr la mayor efectividad posible, en ocasiones esta información es excesiva y no necesariamente de la mejor calidad. La utilización juiciosa de la mejor evidencia disponible en la toma de decisiones clínicas es lo que propugna la denominada Medicina Basada en la Evidencia.

El método de la Conferencia de Consenso consiste en la redacción de recomendaciones por un Jurado, después de haber oído los informes de los Expertos sintetizando los conocimientos, basados en la mejor Evidencia Científica disponible en la materia, con ocasión de una presentación pública.

De esta manera, las personas que cuentan con la mejor información disponible para responder a las preguntas planteadas, propondrán las soluciones más acertadas, válidas y de mayor credibilidad, en temas controvertidos sobre los que existe un determinado grado de incertidumbre.

Se trata de una *conferencia científica* donde los expertos exponen sus trabajos, seguida de un *debate democrático,* donde cada participante (expertos y público invitado) puede expresar su opinión, y de un *modelo judicial* con la intervención del Jurado, multidisciplinar y multiprofesional, que establece las recomendaciones a puerta cerrada, de manera independiente y objetiva.

El tema elegido debe cumplir las siguientes características:

— Existencia de controversia susceptible de ser clarificada, e incluso eliminada, gracias a los datos y opiniones que pueden tratarse en un debate público.
— Necesidad de responder a una preocupación de salud pública, definida por:

  • Importancia del tema en términos de frecuencia y gravedad.
  • Interés manifestado por los profesionales sanitarios.
  • Impacto potencial en la práctica clínica

— Disponibilidad de información científica publicada de un nivel de calidad suficientemente bueno sobre el tema para que las recomendaciones no sean el resultado dependiente únicamente del juicio subjetivo del Jurado de la Conferencia.

Objetivo

Elaborar recomendaciones para la práctica clínica basadas en el análisis crítico de la literatura, tras una sesión pública donde los expertos presentan la síntesis de la mejor evidencia disponible e interaccionan con las partes interesadas.

Integrantes

Las Conferencias de Consenso suponen el resultado del trabajo secuencial y en ocasiones simultáneo de una multiplicidad de grupos con intereses en común:

— Promotor
— Comité Organizador
— Jurado
— Grupo de Revisión Bibliográfica
— Expertos
— Público

A continuación se expone de forma gráfica la relación entre todos estos grupos. Posteriormente se describen más en detalle las funciones y responsabilidades de cada uno de ellos.

ORGANIZACIÓN DE UNA CONFERENCIA DE CONSENSO

El promotor

Suele ser algún tipo de organización relacionada con el sector salud, por ejemplo, una sociedad científica u organización de profesionales sanitarios, un organismo de salud pública, una aseguradora o una asociación de afectados.

Responsabilidad

— Toma la iniciativa, elige el tema, precisa el objetivo y señala líneas de reflexión.

— Busca la financiación necesaria para la elaboración, difusión y medida del impacto.
— Detalla el calendario de desarrollo y, en particular, de la publicación de las recomendaciones.
— Deja total libertad al Comité Organizador, donde el promotor puede o no estar representado, quien le mantiene informado.

Comité Organizador

Composición

— Cinco a diez miembros con un presidente, el cual no debe tener ningún conflicto de interés sobre el tema a debate.
— Independiente del promotor.
— No incluye ningún representante de los financiadores.

Responsabilidad

— Elige el método de trabajo.
— Delimita el tema y define las preguntas.
— Determina la diana de las recomendaciones.
— Designa los Expertos, el Jurado y el Grupo Bibliográfico y les informa de su responsabilidades.
— Participa en la elaboración de la estrategia de búsqueda y síntesis de la bibliografía.
— Prevé las necesidades de medios humanos, materiales y económicos.

El jurado

Se trata de un grupo de entre 8 a 16 miembros, nombrados por el Comité Organizador, con carácter multidisciplinar.

Composición

— Médicos con experiencia en distintas áreas.
— Investigadores.

— Otros profesionales de la salud.
— Metodólogos.
— Representantes de las áreas ética, económica y legislativa.
— Representantes del público.

Responsabilidad

— Proporcionar, al final de la Conferencia, un texto consensuado —conclusiones y recomendaciones— que respondan de forma precisa a cada pregunta.
— Responsable directo del rigor y la calidad de los textos producidos.
— Preside la reunión pública.
— Organiza el trabajo a puerta cerrada.

Una vez analizados los puntos de debate y la puesta en común se deberá llegar a un acuerdo consensuado del 80% de los miembros del Jurado, para emitir posteriormente un informe con recomendaciones sobre el uso de la tecnología o procedimiento clínico revisado y que será difundido masivamente entre los profesionales implicados.

El *Presidente del Jurado,* nombrado por el Comité Organizador, es el coordinador del Jurado, siendo el interlocutor entre el citado Comité y el grupo del Jurado.

Debe ser una personalidad del medio sanitario, con reconocimiento por sus cualidades tanto científicas como humanas. No debe tener ningún conflicto de intereses financiero o profesional ni por el tema de la conferencia ni por su participación.

Papel de Jurado

La principal función del Jurado es proporcionar, como resultado de la Conferencia, un texto consensuado que recaja las conclusiones y recomendaciones, que aporten una respuesta precisa a cada una de las preguntas. Son los únicos y directos responsables del rigor y de la calidad de los textos generados.

Durante la *reunión preparatoria* de la Conferencia de Consenso, el Presidente fija con los otros miembros del Jurado las modalidades de trabajo del grupo antes, durante y después de la reunión pública.

Antes de la reunión pública, cada miembro del Jurado trabaja de forma individual, a partir de los textos redactados por el Grupo Bibliográfico y los Expertos. Estos textos les son proporcionados por el Comité Organizador. El Jurado puede elegir trabajar en subgrupos sobre temas particulares de la Conferencia en relación a la competencia o al interés particular de sus miembros.

Es recomendable que el Jurado establezca una lista de preguntas a plantear a los Expertos, bien antes o durante la Conferencia. En todo caso, en ningún momento debe elaborarse un texto de consenso de grupo antes de la Conferencia propiamente dicha.

Durante la reunión pública, el Presidente del Jurado preside el conjunto de sesiones y coordina las presentaciones de los Expertos así como las discusiones con el Jurado y el público presente. Desde el punto de vista práctico, conviene un amplio debate pero limitado en el tiempo, por lo que habitualmente el tiempo dedicado a la discusión es equivalente al atribuido a la presentación.

Tanto los Expertos como los miembros del Jurado están presentes a lo largo de las presentaciones y participan en la discusión durante el debate con el público. Si existiese un punto controvertido, el Presidente puede intentar aclarar la situación sobre la marcha, reformulando las proposiciones hechas e interrogando a los expertos y al público.

El Jurado anota el conjunto de elementos de información suscitados por los Expertos y por el público, recogiendo los puntos de acuerdo y controversia que van apareciendo, así como cualquier otro elemento de interés, como las lagunas de conocimiento que pueden suscitar temas de investigación futura.

Durante la deliberación a puerta cerrada, el Jurado debe redactar el texto que responde a las preguntas planteadas. Este texto constituye las *Conclusiones y Recomendaciones de la Conferencia.*

Se elaborará un "documento completo", que recoge toda la información sobre la que el Jurado se ha basado para la elaboración de las recomendaciones. Es asimismo necesario redactar u "texto resumido", que será el que se presente en rueda de prensa y será posteriormente impreso en un formato de consulta fácil para su distribución entre los clínicos relacionados con el tema de la conferencia.

Dado que se trata de un trabajo intensivo, a realizar en un período limitado de tiempo, el Comité Organizador proporciona al Jurado el apoyo administrativo y material necesario (ordenadores, secretaría, fotocopiadora, etc.). Este Comité está a disposición del Jurado para proporcionar un eventual apoyo metodológico pero no participa en la redacción del documento.

El Presidente del Jurado, de acuerdo con los otros miembros, establece antes de la deliberación, el grado de consenso que desea alcanzar el grupo y la manera de llegar a ello: mayoría absoluta, unanimidad, una o varias votaciones, etc.

Debe elegirse la forma de trabajo interna del Jurado: discusión general, trabajo en subgrupos y reunión plenaria, u otra que parezca conveniente.

El Presidente debe velar que, especialmente al tratar los puntos controvertidos, se recojan todas las ventajas e inconvenientes. Asimismo debe asegurar la postura final del grupo e indicar claramente el nivel de acuerdo, así como el nivel de evidencia científica que lo soporta. En caso de desacuerdo, éste debe ser indicado en los textos finales de las conclusiones y recomendaciones de la Conferencia.

Al final de la Conferencia, el texto con las Recomendaciones es entregado al público. Posteriormente, el Presidente del Jurado, acompañado por todos los miembros y por el presidente del Comité Organizador, presenta en rueda de prensa las Conclusiones y Recomendaciones.

Grupo de Revisión Bibliográfica

Así, con el fin de realizar la necesaria revisión sistemática de la evidencia científica, es conveniente designar un Grupo de Revisión

Bibliográfica, que trabaja independiente del resto de los integrantes de la Conferencia. Este facilita la mejor información disponible, obtenida de forma objetiva, sobre las preguntas planteadas. Este Grupo Bibliográfico:

— Formado por 4 a 6 miembros con formación en análisis de la evidencia científica.
— Proporciona un análisis objetivo de la literatura, sin interpretación de los resultados.
— Ponen los textos a disposición del Comité Organizador, posteriormente del Jurado y de los Expertos.

Expertos

— Elegidos por el Comité Organizador por su competencia sobre el tema, frecuentemente demostrada por trabajos y publicaciones.
— Cada experto debe proporcionar al Comité, con un mes de antelación, un texto que recoja las informaciones (basadas en la evidencia) que permitan responder a las preguntas.
— Presentan sus trabajos (10-15 min.) en la reunión pública. Sus textos son complementarios a los producidos por el Grupo Bibliográfico.

Público

Se trata de un grupo de personas relacionadas con el tema debatido, bien debido a su interés científico o profesional o por ser parte afectada. Asisten al debate público y pueden realizar las preguntas o las aportaciones que estimen necesario o conveniente para la mejor respuesta de las cuestiones planteadas, todo ello basado en la información científica y no en la opinión personal o en juicios de valor.<

El público es invitado por el Comité Organizador, procurando cubrir todos los colectivos relacionados con las áreas de debate.

Todos recibirán, a lo más tardar al inicio de la Conferencia, los textos del Grupo Bibliográfico y de los expertos.

Redacción de recomendaciones

Como se ha comentado anteriormente, son el resultado de las conclusiones a las que llega el Jurado, después de las exposiciones de los Expertos, quienes en gran parte basan su exposición en la revisión bibliográfica, y del debate e interacción habida con el público asistente a la sesión pública.

— Contenido: reflejan el acuerdo alcanzado por el Jurado.
— Criterios: escrito con frases simples y cortas, claras, concisas y sintéticas.
— Deben ser orientadas y aplicables en la práctica clínica. Pueden acompañarse de "informaciones para el paciente".
— Puede añadirse el nivel de prueba científica, cuando se disponga y considere conveniente.

Diseminación de las recomendaciones

Establecer una adecuada estrategia de diseminación de las recomendaciones es una de las bases del éxito de la Conferencia, medido en términos de impacto en la conducta clínica.

— Competencia del Comité Organizador.
— Es útil anunciar la Conferencia con anterioridad.
— Definir previamente los grupos objetivo.
— Realizar una difusión lo más amplia posible.
— Dirigida a los profesionales sanitarios relacionados con el tema tratado.

Medición del impacto de las recomendaciones

Toda recomendación tiene utilidad si logra los cambios desea-

dos en el comportamiento clínico, en mayor o menor grado. Por ello, es fundamental analizar tanto el alcance y credibilidad de las recomendaciones como su impacto en las variaciones de conducta clínica. Entre otros parámetros, pueden analizarse:

— Audiencia de las recomendaciones.
— Conocimiento por el público de la existencia y contenido de la Conferencia.
— Modificaciones de práctica profesional.
— Cambios en el estado de salud de los pacientes.
— Eventuales repercusiones en la organización sanitaria, programas de investigación, etc.

De las conclusiones extraídas pueden derivarse nuevas orientaciones para futuras Conferencias de Consenso, tanto en su planificación u organización como en su desarrollo o en la diseminación de sus resultados.

Toda esta actividad tiene como finalidad alcanzar una asistencia sanitaria con los mayores grados de efectividad y una mejora de la calidad de vida de los usuarios, quienes son el origen y fin último de toda la asistencia sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale: Les Conférences de Consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France, 1997.

Jovell A, Navarro-Rubio MD: Evaluación de la evidencia científica. *Medicina Clínica* 1995; 105:740-3.

García Martín M y cols.: El clínico al día. ¿Un peligro para el paciente? *Medicina Clínica* 1995; 105:622-7.

Berra A, Marín I, Alvarez R: Metodología de expertos. Consenso en medicina. Escuela Andaluza de Salud Pública. Serie Monografías n.º 14, 1996.

Peiró S, Portella E: No todo es acuerdo en el consenso: limitaciones de los métodos de consenso en los servicios de salud. *Gaceta Sanitaria* 1993; 7:294-300.

INFORME DEL GRUPO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INFORME DEL GRUPO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Conferencia de consenso sobre anticoncepción hormonal oral

PEDRO LATORRE, SUSANA PÁRAMO, JOSÉ RAMÓN RUEDA Y ENRIQUE SOTO

1. Metodología

Los objetivos de la revisión bibliográfica han sido definidos por el Comité Organizador de la Conferencia de Consenso:

1. Recopilar los estudios sobre temas que puedan ayudar a los expertos y el Jurado de la Conferencia de Consenso en el análisis de las problemáticas implicadas con el uso de la anticoncepción hormonal y en la elaboración de las recomendaciones.
2. Proporcionar un análisis objetivo de la literatura, sin interpretación de los resultados.

La metodología de trabajo del grupo bibliográfico se podría separar en varias áreas, que por sus peculiaridades explicaremos por separado:

— La búsqueda bibliográfica.
— El análisis de los estudios encontrados y su clasificación por niveles de evidencia científica.
— La elaboración de tablas en las que se presentan de manera resumida las informaciones más relevantes de cada estudio.
— La síntesis de la información.

1.1. La búsqueda bibliográfica

Nos fue facilitada por el Comité Organizador una búsqueda preliminar, con las referencias de los artículos recogidos en

Medline entre los años 1992 a 1996, sobre varios temas, algunos de ellos coincidentes con los que expondrán los expertos en las sesiones de la Conferencia: anticoncepción hormonal oral (AHO) y metabolismo lipídico, AHO y metabolismo de los hidratos de carbono, AHO y hemostasia, AHO y cáncer de mama y cérvix, AHO y enfermedades sistémicas crónicas, seguimiento, control del ciclo, interacciones medicamentosas y procesos intercurrentes.

Se analizó la búsqueda ofrecida y tras la revisión superficial de artículos de tipo general sobre AHOs se propuso al Comité Organizador completar la búsqueda bibliográfica abordando además otros temas que considerábamos estaban relacionados con las preguntas que la Conferencia de Consenso ha de responder.

Se consensuó que la lista de temas que debieran ser abordados eran al menos los temas que se recogen en el índice de este documento.

Los pasos realizados para completar la búsqueda bibliográfica se relatan a continuación.

1. Búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos de la Cochrane Library, ACP Journal, ENBASE/HealthStar INAHTA y Health Care Standards (ECRI). Empleando como palabras clave: Contraceptive.
2. Nueva búsqueda bibliográfica automatizada en la base de datos Medline abarcando el período 1990-1997. Como palabras clave se empleó el término Oral Contraceptives y se asoció con: contraindicaciones, enfermedad cardiovascular, cáncer, presión arterial, hemostasia seguimiento, screening, diabetes mellitus, corea, porfiria, anemias de células falciformes, otoesclerosis, herpes, sangrado, ictericia, libido, interacciones.
   En el anexo I se recogen dos listados con los artículos detectados en la búsqueda informatizada. Una lista recoge el listado ordenado por autores de todos los artículos detectados. En ese mismo anexo se adjuntan listados por temas específicos, donde se recoge la referencia bibliográfica y el resumen de cada artículo.
3. Búsqueda automatizada en el Índice Médico Español entre los años 1971 a 1996. Los 154 artículos detectados se recogen en el anexo II.

4. Búsqueda manual de ciertas publicaciones, para cubrir el lapso entre que se publican y su recogida en Medline.
5. Análisis del título y resumen de todos ellos. Se seleccionaron todos los artículos que parecían de interés por ser estudios que podrían aportar algún tipo de evidencia sobre los temas tratados. En caso de duda respecto a un artículo, éste se seleccionaba también. Se seleccionaron también numerosas revisiones de los temas, con el objetivo por una parte de recoger opiniones de expertos, y por otra de poder detectar referencias de estudios que pudieran no haber sido detectados en la estrategia de búsqueda previa. Aunque en la búsqueda no se restringió los idiomas de publicación, sólo se seleccionaron para su revisión artículos que estaban publicados en castellano, inglés, francés o alemán.
   Se excluyeron los artículos que se referían al efecto de hormonas en mujeres a partir de la menopausia, en animales de laboratorio, así como los casos clínicos y cartas al director.
6. Consecución de los artículos. Los artículos detectados como de interés se buscaban primero, y se fotocopiaban si estaban accesibles en las bibliotecas biomédicas más próximas a los miembros del Grupo Bibliográfico. Los no conseguidos de esa manera se solicitaban, vía Comité Organizador, a The British Library Document Supply Centre.
   De los 1.099 artículos encontrados en la búsqueda bibliográfica informatizada, se han utilizado como referencias bibliográficas en este trabajo 377.

1.2. Metodología general

1.2.1. El análisis de los estudios encontrados y su clasificación por niveles de evidencia científica

Los estudios identificados y conseguidos son clasificados según el tipo de estudio y de acuerdo al nivel de evidencia científica que tengan.

El concepto de “nivel de evidencia” hace referencia al valor probatorio que se le puede conceder a la información conseguida en un estudio científico, y por ser un concepto clave en la metodología de revisión de la evidencia lo explicaremos a continuación.

En epidemiología y en la metodología de análisis de la evidencia está aceptado que los estudios de tipo experimental, donde se introduce de manera intencionada el tratamiento a analizar, tienen más valor probatorio que los de tipo observacional, donde no se interviene más que como observadores. Por ello, los denominados ensayos clínicos tienen más valor probatorio que los estudios de cohortes y que los de casos y controles, o las series clínicas.

Como es bien sabido en todo estudio es muy importante el garantizar que otras variables diferentes al tratamiento que queremos evaluar no interfieran u oscurezcan la valoración del efecto real de la intervención. En la terminología epidemiológica suele referirse a que es importante evitar los posibles factores de confusión y los denominados sesgos.

Es imposible el tener la certeza absoluta de que en un estudio sus resultados no han estado influidos por otras variables diferentes a la intervención analizada. No obstante, la metodología estadística intenta evitar al máximo esa posibilidad aleatorizando los tratamientos o métodos diagnósticos que se quieran comparar, de manera que se minimiza ese riesgo.

De la misma manera es muy importante que los estudios se realicen en condiciones metodológicas que garanticen su rigurosidad científica y tengan unas muestras que garanticen un buen poder estadístico. Asimismo, los estudios de tipo multicéntrico suelen considerarse de mayor nivel que los restringidos a una localidad.

Así pues, los resultados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, multicéntricos, de muestras grandes y buen diseño suelen admitirse en la práctica como los que prueban mejor el efecto de una intervención diagnóstica o terapéutica.

Las técnicas de integración de la evidencia científica proveniente de diversos estudios, y en particular la más popular, el metaanálisis, posibilitan integrar la información de diversos estudios.

Pero debe tenerse en cuenta que el meta-análisis no mejora la calidad de la evidencia de los estudios que integra. Así, un meta-análisis de estudios de casos y controles proporciona una evidencia integrada de igual nivel que un estudio de casos y controles. Por ello, lo ideal es que estos meta-análisis integren resultados de ensayos controlados y aleatorizados.

La clasificación de la evidencia científica disponible, en función del diseño de los estudios y las condiciones de rigurosidad científica en su realización, permite categorizar la fuerza de las posteriores recomendaciones derivadas de los estudios.

Han sido propuestas diversas clasificaciones de la evidencia. Entre ellas cabe destacar la propuesta en 1979 por la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, que ha sido posteriormente adaptada por la U.S. Preventive Task Force y por la Agencia de Evaluación de Tecnologías de Suecia (SBU).

Para clasificar los estudios, en el presente trabajo, hemos utilizado la tabla propuesta por Jovell y Navarro-Rubio, y que ha sido utilizada recientemente en un proyecto de colaboración sobre Osteoporosis realizado por la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INAHTA).

Queremos señalar que en la mayoría de los temas abordados en este trabajo la evidencia de que se dispone es de la denominada "regular", ya que proviene fundamentalmente de estudios de cohortes y de casos y controles, y no es de buen nivel probatorio.

Esta situación es en gran medida esperable dado que no parece lógico decidir por medio de la aleatorización el tipo de método contraceptivo que vaya a usar una mujer durante un período largo de tiempo.

Dadas las diferencias tanto en efectividad de los diferentes métodos contraceptivos, así como sus diferentes efectos secundarios o las diferentes necesidades que pueda tener cada mujer en períodos diferentes de su vida sexual, lo único ético es dejar en manos de la propia mujer esa decisión, después de facilitarle toda la información relevante.

Esa es probablemente la razón por la que haya pocos ensayos clínicos controlados sobre el uso de contraceptivos orales y de que los existentes sean de corta duración, raramente más largos de un año.

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA. (Jovell y Navar ro-Rubio)

Nivel I (más alto) IX (más bajo)	Fuerza de la evidencia	Tipo de diseño del estudio	Condiciones de rigurosidad científica*
I	Adecuada	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	Análisis de datos individuales de los pacientes. Metarregresión. Megaanálisis. Diferentes técnicas de análisis. No heterogeneidad. Calidad de los estudios.
II		Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico. Multicéntrico. Calidad del estudio.
III	Buena a regular	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña.	Evaluación del poder estadístico Calidad del estudio.
IV		Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado.	Controles coincidentes en el tiempo. Multicéntrico. Calidad del estudio.
V	Regular	Ensayos clínicos no aleatorizados retrospectivos.	Controles históricos. Calidad del estudio.
VI		Estudios de cohortes.	Multicéntrico. Apareamiento. Calidad del estudio.
VII		Estudios de casos y controles.	Multicéntrico. Calidad del estudio.
VIII	Pobre	Series clínicas no controladas. Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos, estudios de prevalencia. Comités de expertos, conferencias de consenso.	Multicéntrico.
IX		Anécdotas o casos clínicos.	

* La calidad de los estudios evaluada con protocolos específicos y por condiciones de rigor científico. De INAHTA (1997).

1.2.2. Elaboración de tablas de evidencia

Tras la lectura de cada artículo se ha procedido a clasificar cada estudio según los niveles de evidencia, y los datos considerados más relevantes se han recogido en unas tablas en las que los estudios aparecerán ordenados por nivel de calidad de evidencia.

Los datos que se consideran más importantes son el autor y año, para poder identificar y localizar el estudio, los productos estudiados, el tipo de estudio, el tamaño de la muestra del estudio y los resultados obtenidos.

1.2.3. Presentación e integración de resultados de diversos estudios

Además de las mencionadas tablas, y basado en ellas, se ha redactado un texto con la transcripción de los datos de los estudios que se consideran más relevantes.

La premura del encargo, con sólo tres meses para realizarlo, y la cantidad de temas a abordar, ha imposibilitado que nos planteáramos el utilizar técnicas de integración cuantitativa de la información recogida, tales como el meta-análisis.

Para facilitar la lectura se ha elaborado un resumen de lo encontrado en cada tema, donde, de manera aún más condensada, se intenta informar de la evidencia encontrada y los rangos en los que se encuentran los resultados.

1.2.4. Algunas sugerencias sobre criterios metodológicos generales

Para facilitar la labor de los expertos y del Jurado de la Conferencia, a nivel indicativo, se presentan algunos criterios metodológicos aceptados en la comunidad científica a la hora de evaluar temas similares a los objetos de análisis de la Conferencia de Consenso.

Con respecto a la primera pregunta ¿cuáles son las contraindicaciones absolutas de la anticoncepción hormonal oral?, para argumentar a favor o en contra de la inclusión de un estado o enfermedad como contraindicación absoluta se debe analizar la evidencia acerca del efecto del uso de contraceptivos orales en la salud de mujeres con esas condiciones. El criterio de decisión lógico para decidir sería contrapesar los riesgos y los beneficios del uso de contraceptivos orales frente a los riesgos y beneficios de otras opciones anticonceptivas.

En este trabajo se presentan los resultados de los estudios encontrados refiriéndonos bien a los riesgos relativos (RR) o a los odds ratios (OR), que son medidas que comparan el riesgo en un grupo de mujeres que, por ejemplo toma AHO, frente a otro grupo,que no toma AHO.

Un RR de 1 significa que el riesgo es igual en ambos grupos. Un RR de 0,7 significa que el riesgo es menor en el primer grupo, un 30% inferior. Un RR de 1,2 significa que el riesgo es mayor en el primer grupo, siendo un 20% superior.

Dado que esos valores pueden variar, muchos estudios además de un valor de RR u OR recogen los llamados intervalos de confianza, en general al 95%, donde se marca el rango de valores en los que a un 95% de confianza estiman que se encuentran los valores de ese RR u OR.

Debe tenerse en cuenta también que muchas veces los estudios recogen lo que llaman "diferencias estadísticamente significativas" para referirse a que las diferencias encontradas es poco probable que se deban al azar, pero que lo realmente relevante es que además las diferencias encontradas sean relevantes clínicamente. Esto es especialmente relevante para los estudios en los que analizan el efecto de la AHO en factores considerados de riesgo para la aparición de una enfermedad. Por ejemplo, un estudio puede encontrar una diferencia estadísticamente significativa en las cifras de tensión arterial entre usuarias y no usuarias de AHO, pero la diferencia de unos de presión puede o no ser clínicamente significativa.

Gran parte de los temas relevantes de la segunda pregunta, ¿qué requisitos previos resultan indispensables antes de prescribir un anticonceptivo hormonal oral?, y tercera, ¿cuándo y cómo hay que controlar a la mujer en tratamiento con un anticonceptivo hormonal oral?, son similares.

Previamente a la prescripción de anticonceptivos orales, y durante el uso de los mismos, se deberían utilizar los medios diagnósticos necesarios para:

— La detección de las patologías o circunstancias que pudieran suponer una contraindicación absoluta para el uso de contracepción hormonal.

— La detección de patologías o estados concurrentes en los que el uso de contraceptivos orales no sea una contraindicación absoluta, pero puedan necesitar de control o reajustes en los tratamientos, ej.: diabéticas insulinodependientes, enfermas con epilepsia, asma o con descompensación cardíaca o renal.
— La detección de las circunstancias puede suponer un riesgo añadido para su salud bien por la existencia de patologías previas o de otros factores de riesgo de ciertas enfermedades, y cuyo conocimiento debe ser tenido en cuenta por la propia mujer para tomar una decisión informada: por ejemplo, mujeres fumadoras cuyo riesgo relativo de padecer ciertas enfermedades aumenta de manera muy importante al asociarse el uso de AHO y tabaquismo.

El enfoque metodológico propuesto anteriormente es válido también para valorar actividades como el cribaje de enfermedades o de factores de riesgo. No obstante, para valorar el cribaje, junto a la evidencia de que se disponga acerca de la efectividad de las pruebas diagnósticas, se necesitan más elementos de juicio, tales como la prevalencia de los fenómenos a detectar o la sensibilidad y especificidad de las pruebas de cribaje, y de manera más elaborada los valores predictivos de las pruebas.

Aunque no era uno de los objetivos específicos del trabajo que se nos ha encargado, se ha recogido información sobre esos temas para facilitar el trabajo de los expertos.

¿Qué valorar en un test o prueba diagnóstica o de seguimiento?

— *Validez de las pruebas:* hace referencia a la capacidad de detectar un estadio inicial o preclínico de una enfermedad en personas aparentemente sanas y existe un tratamiento precoz que mejora las expectativas de salud, o reduce la morbilidad o mortalidad en esas mujeres en comparación con las personas que se detectarían a partir de síntomas clínicos.

— *Especificidad,* validez de la prueba para detectar las personas enfermas y *sensibilidad,* validez de la prueba para detectar las personas no enfermas.
— *Valores predictivos* independientemente de la especificidad y sensibilidad de una prueba, su valor predictivo varía según la prevalencia de la enfermedad o fenómeno en el grupo estudiado.
— Repercusiones clínicas de un falso positivo o un falso negativo.
— Riesgos o efectos secundarios de la prueba.
— Costes.

RESULTADOS POSIBLES DE UNA PRUEBA DIAGNOSTICA O UN CRIBAJE

Resultado	**Valor**
Verdadero positivo efectivo	Gran beneficio. Disminuye la morbilidad por la enfermedad o por el tratamiento.
Verdadero positivo inefectivo	Discutible. Pronto conocimiento pero mayor tiempo expuesto a ser catalogado como enfermo y a los efectos de los tratamientos.
Verdadero negativo	Discutible. La seguridad de no tener la enfermedad puede o no compensar el miedo creado por la prueba.
Falso positivo	Pequeño daño. Realización de tests más invasivos y más preocupación por la enfermedad.
Falso negativo	Daño posible. Se retrasa el diagnóstico, pudiendo llevar a muerte prematura o a un aumento de morbilidad por la enfermedad o el tratamiento.
Pseudoenfermedad	Daño moderado. Etiquetamiento como enfermo y tratamiento innecesario.

De Black y Welch 1997, AJR: 168:3-11.

En general parece razonable pensar que si el incremento de riesgo de sufrir una patología no estuviera aumentado de manera significativa en usuarias de contraceptivos orales respecto a las no usuarias, no habría razones para plantearse de manera aislada el cribaje o seguimiento especial de las mujeres usando contraceptivos orales.

Igualmente, aun en el caso de que su uso supusiera un incremento en el riesgo relativo de padecer una enfermedad, si esa enfermedad fuera de rara aparición, esto es, tuviera una incidencia muy baja, tampoco parecería indicada una atención especial a las usuarias. Por ejemplo un incremento en un 50% en el riesgo de padecer una enfermedad que ocurra en dos de cada millón de mujeres supondría que en vez de dos casos aparecerían tres.

Otra razón que en ocasiones se ha aducido respecto a la utilidad de realizar ese tipo de pruebas es la posible cobertura legal ante un caso de denuncia judicial.

Un tema muy importante al considerar el posible impacto de un programa de cribaje es que no se pueden trasladar directamente resultados de estudios en otros países, dado que como ya se ha explicado el beneficio de un programa de cribaje está muy influido por las diferencias de incidencia y prevalencia de la enfermedad, y por la cobertura y organización de los programas masivos. De igual manera debe recordarse que en general los resultados de los cribajes poblacionales organizados centralizadamente suelen tener mejores resultados que las búsquedas inespecíficas en personas individuales sanas.

DOCUMENTO DE CONSENSO

Primera pr egunta

¿Cuáles son las contraindicaciones absolutas de los AHO?

AHO y enfermedad cardiovascular

Metabolismo lipídico
- Evidencia científica
- Ponencia del experto. Anticoncepción hormonal oral y metabolismo lipídico

Metabolismo de los hidratos de carbono
- Evidencia científica
- Ponencia del experto. Anticoncepción hormonal oral en la paciente diabética

Hemostasia
- Evidencia científica
- Ponencia del experto. Anticoncepción hormonal oral (AHO hemostasia)

AHO y cáncer

Cáncer de mama
- Evidencia científica
- Ponencia del experto. Contraconceptivos orales y cáncer de mama

Cáncer de cérvix
- Evidencia científica
- Ponencia del experto. Contraconceptivos orales y cáncer cervical uterino

Cáncer de ovario y endometrio
- Evidencia científica

RECOMENDACIONES FINALES

AHO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

METABOLISMO LIPÍDICO

Resumen: La evidencia del impacto del uso de contraceptivos orales en los lípidos, es de calidad de tipo regular, y proviene en general de estudios de duración de seguimiento coroa, de 6 ciclos la mayoría. Los estudios clínicos aleatorizados disponibles son de muestras pequeñas, y no comparan riesgos entre usuarias o no usuarias de ACO sino entre usuarias de diferentes tipos de contraceptivos orales.

Varios estudios encuentran un aumento estadísticamente significativo de varios parámetros bioquímicos, pero dentro de valores normales.

Los estudios de muestras más grandes y un meta-análisis de varios estudios pequeños, a los 6 ciclos de tratamiento encontraban incrementos medios respecto a los valores anteriores al tratamiento de +15 mg/dl para colesterol total, de +25 a 33 mg/dl para triglicéridos (Janaud +24% y +33%), en torno a +5 mg/dl para HDL; y en torno a +4 mg/dl para LDL.

METABOLISMO LIPIDICO

Anticoncepción hormonal oral y metabolismo lipídico

Dr. José Luis Dueñas Díez

Metabolismo de los lípidos: bases fisiológicas

Los lípidos no son compuestos solubles en el plasma, de aquí que para ser transportados se precisen unos vehículos que se denominan lipoproteínas. Estos complejos trasladan los lípidos, fundamentalmente los triglicéridos y el colesterol, desde el hígado hacía las células de todo el organismo, donde son empleados para generar energía celular (triglicéridos) y para la síntesis de estructuras celulares y de hormonas esteroideas (colesterol). El exceso de lípidos sobrante de los tejidos periféricos es devuelto de nuevo al hígado "empaquetado" también en lipoproteínas en un sistema de transporte denominado "transporte inverso del colesterol". Ambos sistemas deben de estar muy bien sincronizados para un adecuado funcionamiento metabólico.

Todas las lipoproteínas tienen una estructura común. Su superficie está formada por fosfolípidos y colesterol libre asociados con componentes proteicos denominados apoproteínas. El interior de estos complejos está lleno de triglicéridos y de ésteres de colesterol. Las lipoproteínas se diferencian, entre otras cosas, por su diferente densidad cuando se realiza una ultracentrifugación secuencial del plasma, de aquí que atendiendo a este criterio se distingan básicamente tres tipos: lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL),

lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Como veremos posteriormente existen, de algunas de ellas, subtipos y formas intermedias.

Los lípidos ingresan en el organismo a través de la dieta. Una vez atravesada la mucosa intestinal son vehiculados a través del sistema porta al hígado, donde son almacenados en forma de triglicéridos (TG). Cuando se precisa su envío hacia la periferia, el hígado lo hace empleando como vehículo de transporte las VLDL, uno de cuyos componentes fundamentales es una apoproteína (Apo) sintetizada por el propio hígado, como componente integral de las VLDL, denominada Apo B-100. Las VLDL contienen además de TG, pequeñas cantidades de colesterol y, un conjunto de pequeñas proteínas denominadas Apoproteínas E y C. Una vez en los tejidos, los TG pasan al interior de las células, donde son metabolizados por la acción de la lipoproteín-lipasa; y su vehículo, en ocasiones cargado en parte con TG reducidos y formas residuales, es devuelto de nuevo hacia el hígado para un reciclaje posterior o para su excreción. En las sociedades occidentales, en las que predominan las dietas ricas en grasas, este sistema de transporte y aclaramiento se encuentra saturado en muchos individuos. En esta situación, algunas partículas residuales de VLDL cargadas de TG y, sobre todo, de colesterol permanecen en el plasma, son las denominadas lipoproteínas de densidad intermedia (IDL). Estas partículas son transformadas rápidamente en LDL que son las lipoproteínas más ricas en colesterol. En este proceso, la proteína estructural original, la Apo B-100, permanece en forma de partículas de LDL[1].

Las partículas de LDL se unen a receptores hepáticos específicos. Cuando el sistema está saturado el exceso de LDL e IDL y, quizás también, de VLDL son eliminadas más lentamente del plasma donde pueden experimentar modificaciones a través de mecanismos anormales. Se piensa que la oxidación predispone a la acumulación de estas partículas en los macrófagos de la pared arterial lo que daría lugar a interacciones con las plaquetas, con factores locales y a través de otros mecanismos trombóticos contribuiría a la formación y al crecimiento de las placas de ateroma[2]. En condiciones normales la función de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) consisten en liberar colesterol a las células por un

mecanismo mediado por receptores específicos de LDL. Las propias células regulan la síntesis de este receptor en función de sus propias necesidades de colesterol con objeto de mantener su homeostasis.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) desempeñan un papel fundamental en el proceso denominado "transporte inverso del colesterol". Estas lipoproteínas están formadas por dos proteínas, las apolipoproteínas A-1 y A-2, que son sintetizadas por el hígado y se combinan fácilmente con los lípidos liberados por otras lipoproteínas y por los tejidos, fundamentalmente con el colesterol. A medida que las Apo A-1 y A-2 se van cargando de colesterol desde la periferia, las moléculas de HDL van incrementando su tamaño denominándose respectivamente HDL_3, HDL_{2a} y HDL_{2b}. Entre estas tres partículas existe una gran heterogenicidad, siendo la HDL_{2b} la de mayor capacidad de transporte de colesterol. Las lipoproteínas de alta densidad pueden seguir tres caminos:

— Liberar el colesterol hacia las partículas residuales (las VLDL que habían cedido los TG en los tejidos) que a través de su receptor pueden ser captadas por el hígado o, en el caso de estar éste saturado, transformarse en IDL o LDL.
— Las HDL_{2b} pueden combinarse con una Apo E y unirse directamente con los receptores de LDL.
— Ser captadas directamente por el hígado penetrando en el hepatocito a través de su receptor específico. Una vez en el interior, algunos de los componentes del HDL, especialmente las partículas de HDL_2, son metabolizadas por la lipasa hepática para su posterior reciclaje. Es importante tener en cuenta que los niveles de lipoproteín-lipasa pueden variar considerablemente, de unos individuos a otros, y verse influeidos por factores hormonales.

Los niveles plasmáticos de HDL_{2b} son un excelente indicador, y muy fiable de un metabolismo lipídico eficaz y del "transporte inverso del colesterol". Si tenemos en cuenta que esta lipoproteína está constituida en buena parte por Apo A-1, los niveles plasmáticos de ésta también se consideran un buen marcador de este proceso.

Patogénesis de la hiperlipidemia en el desarrollo de la arteriosclerosis

Las LDL se unen a su receptor en la membrana celular (presente en la mayor parte de las células del organismo) penetrando ambos en su interior. El complejo LDL-receptor queda inmediatamente expuesto a la acción de las enzimas lisosómicas que hidrolizan las partículas de LDL, liberando el colesterol que contienen en el citoplasma celular. Este colesterol libre ejerce tres efectos reguladores que sirven para mantener la homeostasis intracelular[2]:

— Suprime la actividad de la 3 hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa, que es la enzima limitante de la síntesis de colesterol.
— Activa la colesterol acil transferasa que reesterifica el exceso de colesterol para su almacenamiento como pequeñas gotitas lipídicas en el citoplasma.
— Suprime la síntesis de receptores de LDL para evitar que nuevas partículas penetren y liberen colesterol.

Mediante estos mecanismos las células pueden regular (creando más o menos receptores de LDL) la captación de colesterol. Así, ante una gran oferta, p. ej. a través de la dieta, se induciría una síntesis muy escasa de receptores de LDL, de tal forma que esta lipoproteína aumentaría en el plasma y el colesterol se acumularía.

Actualmente, se admite la hipótesis de que unos niveles elevados de las LDL en el plasma facilitarían el paso y la acumulación de esta lipoproteína en el espacio subendotelial de los vasos. Una vez allí, muchas de estas moléculas experimentan un proceso de oxidación, inducida por células residentes en este espacio, como las células endoteliales y los macrófagos, dando lugar a una "LDL-modificada" que a su vez estimularía la producción, por las células vasculares locales, de una proteína quimiotáctica de los monocitos y de factores estimuladores de las colonias de granulocitos y de macrófagos que dan lugar al reclutamiento de monocitos y a la diferenciación de los macrófagos dentro de la pared arterial. La

acumulación de estas células estimularía la peroxidación de la LDL. El producto de esta reacción hace que la apoproteína B-100 adquiera una carga más negativa, lo que induce a los macrófagos a reconocer a este "LDL-modificado u oxidado" con sus "scavenger receptors" (receptores basureros) y a fagocitarlas acumulándolas en su interior hasta transformarse en células espumosas[3]. A diferencia de lo que ocurre habitualmente con el "LDL no oxidado", denominado también "nativo", que es reconocido por el receptor de LDL de los macrófagos y regulada su producción mediante los niveles de LDL, la LDL oxidada o modificada es reconocida por el "receptor basurero" (lo que se conoce bajo el término "scavenger receptor pathway") que no está sujeto a ningún feed-back negativo y cuyo resultado es el cúmulo masivo de colesterol en el interior de los macrófagos que se transforman en células espumosas.

Además de este mecanismo de acumulación subendotelial de células espumosas, las LDL oxidadas ejercen un efecto quimiotáctico directo sobre los monocitos que son estimulados, primero a adherirse al endotelio, luego a cruzar la íntima y, posteriormente, a quedar atrapados en la capa subendotelial, sin posibilidad de retornar a la circulación. Finalmente, las LDL oxidadas tienen una acción citotóxica sobre las células vasculares, dando lugar a su destrucción y, como consecuencia de ello, a la liberación de colesterol y de enzimas lisosomales en el espacio extracelular de la íntima de los vasos, incrementando las lesiones arterioscleróticas[4].

En resumen, en la patogénesis de la arteriosclerosis tiene un papel decisivo el incremento de los niveles plasmáticos de las LDL que, al encontrarse en exceso, se oxidan en la capa subendotelial de los vasos dando lugar a la formación y al desarrollo de las placas de ateroma, no olvidando que un exceso de oferta de lípidos induce el cúmulo de VLDL, residual que, al transformarse en IDL, incrementa el "pool" de las LDL. De aquí, que cualquier agente que induzca la saturación de los mecanismos biológicos de transporte de partículas residuales hacia el hígado (incrementando las VLDL o las LDL) o reduzca la capacidad de "transporte inverso" del colesterol (reduciendo las HDL) contribuiría a la producción de arteriosclerosis.

Hiperlipidemia, arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares: evidencias epidemiológicas

Varios importantes estudios epidemiológicos han relacionado algunas anormalidades del metabolismo lipídico con un incremento de las enfermedades cardiovasculares. Concretamente una elevación de los niveles plasmáticos de las LDL o de la apoproteína B-100 y una reducción de los niveles de las HDL o de las apoproteínas A1 o A2. Pero es la elevación de los niveles plasmáticos de colesterol, y su relación con el incremento de la incidencia de enfermedades cardiovasculares, la modificación lipídica mejor documentada desde el punto de vista epidemiológico, hasta el punto de que la reducción farmacológica de sus niveles plasmáticos, en pacientes hipercolesterinémicos, ha mostrado como resultado la reducción de la frecuencia de enfermedad cardiovascular al menos en el hombre[5,6].

La evidencia acumulada hasta el momento también sugiere que la hipertrigliceridemia es un importante factor de riesgo en la mujer. Los datos obtenidos del estudio Framingham[7] afirman que los triglicéridos elevados sólo constituyen un factor de riesgo cardiovascular en las mujeres que tienen unos niveles plasmáticos muy bajos de HDL. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen otros muchos factores de riesgo cardiovasculares demostrados como son la obesidad, el tabaco, la hipertensión, el sedentarismo, la diabetes, las enfermedades que conducen a estados de hiper coagulabilidad y la arteriosclerosis y que cuando estos factores y enfermedades se asocian entre sí el riesgo se incrementa en proporción geométrica.

Acciones de los contraceptivos orales sobre el metabolismo lipídico: evidencias biológicas y epidemiológicas

La historia cambiante de la contracepción hormonal oral hace que hoy en día distingamos varias generaciones de contraceptivos orales (CO), en función de la dosis y el tipo de los principios farmacológicos utilizados. Las evidencias obtenidas con los CO de la primera generación, hoy ya en desuso, de ninguna manera son

traspolables a los preparados de la "tercera generación" que se emplean actualmente, con dosis de etinilestradiol (EE) seis veces menores y combinados con gestágenos radicalmente diferentes, entre otras cosas por tener mucha menor potencia androgénica que los utilizados en la primera etapa. Estas consideraciones deben de tenerse muy presentes a la hora de interpretar las evidencias y, en cualquier caso, especificado cuando se extraen conclusiones[8,9].

En general, las acciones de los esteroides sintéticos sobre el metabolismo lipídico son muy diferentes, según se trate de estrógenos y de gestágenos empleados aisladamente, o en combinación. EE, el componente estrogénico más frecuente de los CO, actúa incrementando las HDL, especialmente la subfracción 2 (HDL_2), reduciendo los niveles plasmáticos de las LDL, e incrementando los de las VLDL y, secundariamente, los TG. Los gestágenos en general reducen los niveles plasmáticos de las fracciones VLDL y HDL y elevan los de LDL. No obstante, existen diferencias muy importantes entre los diferentes tipos de gestágenos. La acción aterogenizante más intensa la ejercen los derivados de la 19 nortestosterona (noretisterona y linestrenol). Por el contrario, el menor impacto lo presentan los derivados de la hidroxiprogesterona (acetato de ciproterona) y los gestágenos de la tercera generación (gestodeno y desogestrel). En consecuencia, el efecto global de los CO va a depender, teóricamente, de la dosis de EE y del tipo y la dosis del gestágeno combinados, de tal manera que la potencia relativa del estrógeno y del gestágeno determinarán el resultado neto[2,9].

Sobre el metabolismo de las HDL los estrógenos actúan al menos por dos mecanismos: la supresión de la actividad de la lipasa hepática, dando lugar a una reducción de la conversión del HDL_2 en HDL_3, e incrementando la síntesis de apoproteína A. Los gestágenos androgénicos, por el contrario, estimulan la actividad de la lipasa hepática, produciendo el efecto contrario. Estos mecanismos explicarían por qué un incremento de las HDL, inducido por el EE, puede ser contrarrestado por el componente gestagénico. Los CO de bajas dosis empleados actualmente, combinados con los gestágenos de la "tercera generación", presentan un balance claramente positivo al no neutralizar éstos la acción beneficiosa del EE sobre el HDL[1,6,10-14].

Muchas de las combinaciones de los CO tienden a incrementar las concentraciones plasmáticas de las LDL. Esta elevación es meno en los preparados "estrógeno-dominantes" que en los "gestágeno-dominantes"[15] . El mecanismo a través del que los gestágenos androgénicos incrementan las LDL no ha sido aún clarificado. Teóricamente, la estimulación por estos gestágenos de la actividad de la lipasa hepática, podría facilitar la conversión de las VLDL a LDL. Este mecanismo, asociado con el estímulo de la producción de las VLDL inducida por el EE, podría dar como resultado el incremento de las LDL. Los CO, que contienen gestágenos de la "tercera generación", tienen un comportamiento muy diferente, ya que no modifican los niveles de las LDL, lo que reduciría sustancialmente el riesgo aterogénico de los preparados con gestágenos androgénicos[10-17].

Uno de los aspectos del metabolismo lipídico más influido por la acción de los CO es el de las VLDL y el de los TG. La mayor parte de los estudios detectan un incremento de los niveles plasmáticos de los TG y de las VLDL en los preparados eminentemente estrogénicos, como resultado del incremento de la producción de VLDL y una reducción de su aclaramiento inducidos por el EE. Una paliación de estos efectos puede observarse en los CO que contienen gestágenos 19-norderivados, siendo en última instancia la potencia relativa del estrógeno y del gestágeno de cada preparado combinado el que va a determinar el efecto neto sobre los niveles plasmáticos de las VLDL y de los TG. La elevación de estos últimos inducida por el EE es opuesta, con mayor eficiencia, por los gestágenos androgénicos como el levonorgestrel que por gestágenos no androgénicos como el desogestrel[18]. Algunos artículos[19,20] comunicaron la asociación de hipertrigliceridemia en usuarias de CO asociada con pancreatitis masiva con compromiso vital. Estas situaciones son raras y, en principio, no justificarían, desde el punto de vista coste-beneficio, su "screening" generalizado a todas las potenciales usuarias de CO.

Artículos recientes[21,22] presentan evidencias de que los CO no inducen cambios significativos en los niveles plasmáticos de la lipoproteína (a), factor claramente asociado, cuando está elevado, a enfermedades isquémicas.

Cuando se analizan, desde el punto de vista epidemiológico, las evidencias disponibles actualmente sobre el impacto de los CO

sobre el metabolismo lipídico, y se evalúa con criterios objetivos su calidad, basándose en el tipo de diseño del estudio, el tamaño de las muestras y las condiciones de rigurosidad científica se llega a la conclusión de que la calidad es de tipo "regular" (en una escala de "adecuada", "buena", "regular" y "pobre") y los datos proceden, en general, de estudios de duración de seguimiento cortos, generalmente de 6 ciclos[23]. Los estudios clínicos aleatorizados disponibles son de muestras pequeñas y no comparan riesgo entre usuarias y no usuarias de CO, sino entre usuarias de diferentes tipos de CO. El estudio con mayor nivel de evidencia científica (nivel I de calidad), desde el punto de vista epidemiológico, es el meta-análisis publicado por Lobo y cols.[14], aunque tan sólo hace referencia a un preparado que contiene 30 μg de EE y 150 μg de desogestrel. Con un nivel II de calidad científica se encuentra el estudio randomizado de Teichman y cols.[24], quienes evaluaron el impacto sobre el metabolismo lipídico de seis tipos de CO, todos ellos con 30-35 μg de EE o trifásicos conteniendo gestágenos de tercera generación en 460 mujeres. Los estudios de nivel de calidad III y IV son ya más numerosos[25-36] y se caracterizan por analizar muestras pequeñas con seguimientos durante cortos períodos de tiempo y, generalmente, sin grupo de control adecuado.

Del análisis e interpretación de los datos disponibles y con las reservas a las que obliga la calidad de la evidencia epidemiológica analizada, se puede concluir que los contraceptivos orales de baja dosis de EE, combinados con gestágenos de la tercera generación, ejercen un efecto balanceado sobre el metabolismo lipídico, ya que incrementan las HDL, las VLDL y los TG, y no modifican significativamente las LDL y la Lipoproteína (a). Finalmente, y hasta el momento presente, no se han observado diferencias significativas entre los preparados de dosis bajas y ultrabajas (20 μg de EE)[3,7].

Hasta el momento presente no hay ensayos que hayan sido diseñados para investigar la hipótesis de que los cambios lipídicos inducidos por los CO se asocien con un incremento o disminución de la incidencia de enfermedad cardiovascular (ensayos de intervención). Sin embargo, si se disponen de algunos datos obtenidos en la experimentación animal. Los estudios realizados en macacos[38] han

demostrado que los CO que contienen norgestrel protegen al animal hembra del desarrollo de la arteriosclerosis cuando se comparan los resultados con los obtenidos en animales controles, incluso aunque en los primeros se hubieran producido cambios en los lípidos similares a los que ocurren en la especie humana. En el estudio, realizado durante 31 meses, todos los macacos recibieron una dieta aterogénica, mientras que un subgrupo de hembras recibieron un CO con 50 μg de EE y 500 mg de norgestrel. Una vez sacrificados los animales, las lesiones arterioscleróticas del grupo de hembras que habían sido tratadas con CO fue significativamente menor que en los machos o que en las hembras controles, incluso en aquellos casos en que en las tomadoras de CO el cociente colesterol/HDL (índice aterogénico) estaba desfavorablemente aumentado.

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

A la hora de establecer la necesidad, o no, de controles lipídicos de la población usuaria de CO se han planteado en cuanto a sus objetivos tres posibilidades:

— Realizar un control previo a la administración de los CO en las mujeres candidatas a su utilización, con objeto de determinar si este factor de riesgo cardiovascular está presente y, así, contraindicar su empleo, o establecer cual sería el preparado más adecuado.
— Analizar la respuesta metabólica en mujeres que emplean CO una vez transcurrido un tiempo breve predeterminado.
— Para detectar en las usuarias habituales de CO cualquier alteración del metabolismo lipídico que pudiera producirse en el tiempo, ligado o no a su empleo, con el fin evitar la progresión de la alteración.

En el caso de los lípidos y de las lipoproteínas hay escasa evidencia que soporte la necesidad de su determinación como una estrategia a utilizar sistemáticamente, tanto en primeras usuarias de CO como en las que ya están utilizándolos, cuando se trata de

población sana. Por el contrario, es imprescindible su evaluación en mujeres con enfermedad cardiovascular establecida o con factores de riesgo múltiples (hipertensión, obesidad, fumadoras o con historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura)[20]. Finalmente, la determinación sistematizada en todas las mujeres, incluso sanas, de los lípidos como parte de un programa de "screening" precisaría previamente de una demostración, que no deje lugar a dudas, de la existencia de una asociación entre un determinado perfil lipídico inducido por los CO y la enfermedad cardiovascular, al menos de la misma entidad que se ha observado entre la mutación del factor V Leiden y la trombosis venosa[39].

CO en mujeres hiperlipémicas

Uno de los aspectos que requieren un análisis particularizado es el de la conducta a seguir en cuanto a la prescripción de CO en muchas con antecedentes personales de presentar diferentes tipos de hiperlipemia.

Las mujeres que presentan una hipercolesterimemia, casi sistemáticamente asociada a un incremento de las LDL, con una enfermedad cardíaca coronaria establecida presentan un riesgo elevado de trombosis que contraindica claramente el empleo de CO, incluso aunque su hipercolesterinemia esté controlada farmacológicamente. En el caso de mujeres con hipercolesterimenia asintomática en la que no se asocian otros factores de riesgo cardiovascular, aunque serían de primera elección otros contraceptivos no esteroideos, los CO no constituyen una contraindicación absoluta, si bien deben emplearse en su caso preparados de bajas dosis de EE.

Los niveles plasmáticos elevados de HDL protegen frente a la enfermedad cardíaca coronaria, especialmente en las mujeres[40], gracias a las propiedades antiaterogénicas de esta lipoproteína, ya que actúa como transportador de la paraoxonasa, enzima capaz de hidrolizar los peróxidos lipídicos y en consecuencia de reducir la oxidación responsable del daño de la pared arterial[41]. Actualmente, la determinación de HDL en usuarias de CO no está justificada, ya que existe una duda razonable de que haya una relación directa entre unos niveles bajos de HDL y el desarrollo de enfermedad cardíaca

coronaria en usuarias de CO. Por otra parte, existe una gran variación intraindividual y entre los diferentes laboratorios que dificulta la estandarización y limita su uso para el "screening"[42].

Las escasas comunicaciones acerca de hipertrigliceridemias en usuarias de CO asociadas a una pancreatitis masiva[19,20], parecen ser debidas a una hipertrigliceridemia previa enmascarada de estas pacientes y, en todos los casos, fueron descritas en usuarias de CO de dosis muy elevadas de EE. El "screening" de los TG presenta los mismos problemas de detección que las HDL: dificultad de establecer los criterios de normalidad, enorme variación individual y grandes diferencias entre los laboratorios cuando analizan las mismas muestras[42]. Estos hechos, junto con la excepcionalidad de los casos de hipertrigliceridemia asociada a pancreatitis no justifican su determinación indiscriminada en usuarias de CO. Sin embargo, los hallazgos que relacionan la hipertrigliceridemia con un incremento de los factores protrombóticos y con una disminución de la fibrinólisis[43], junto con los datos obtenidos recientemente, acerca del mayor incremento de los niveles plasmáticos de TG inducidos por los CO que tienen gestágenos de la tercera generación, respecto de los preparados con gestágenos más antiguos, desaconsejan su empleo como preparados de primera elección en pacientes con una hipertrigliceridemia demostrada, al menos hasta que se disponga de nuevas evidencias.

REFERENCIAS

1. Krauss RM y cols.: The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1177-1184.
2. Tikkanen MJ: Role of plasma lipoproteins in the pathogenesis of atheroesclerotic disease with special reference to sex hormone effects. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:296-304.
3. Díaz MN y cols.: Antioxidants and Atherosclerotic hearth disease. *N Engl J Med* 1997; 337:408-416.
4. Schwartz CJ y cols.: The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 1991; 14(Suppl I):110-116.
5. The Lipid Research Clinic Program. The lipid research coronary prevention trial results. I. Reduction in incidence of coronary hearth disease. *JAMA* 1984; 252:351-364.
6. Samsioe G, Mattsson LA: Some aspects of the relationship between oral contraceptives, lipid anormalities and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:354-358.

7. Castelli WP: The trigliceride issue. A view from Framingham. *Am Hearth J* 1986; 112:432-437.
8. Dueñas JL: Anticonceptivos hormonales y perfiles analíticos sanguíneos. *Contracepción* 1991; 1:45-47.
9. Dueñas JL: Efectos cardiovasculares y lípidicos de los anticonceptivos hormonales. *Prog Obst Gin* 1997; 40 (Supl 1):S118-S125.
10. Gevers Leuven JA y cols.: Estrogenic effect of gestodene or desogestrel containing oral contraceptives on lipoprotein metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:358-362.
11. Kuhl H y cols.: Time dependent alterations in lipid metabolism during treatment with low dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:363-369.
12. Moutos D y cols.: Lipoprotein alterations from a triphasic oral contraceptive containing ethinil estradiol and gestodene. *J Reprod Med* 1994; 39:720-724.
13. Coata G y cols.: Effect of low dose oral triphasic contraceptives on blood viscosity coagulation and lipid metabolism. *Contraception* 1995; 52:151-157.
14. Lobo RA y cols.: Plasma lipids and desogestrel and ethinil estradiol: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65:1100-1109.
15. Wahl P y cols.: Effects of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308:862-867.
16. Gevers Leuve JA y cols.: Effects of oral contraceptives on lipid metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1410-1413.
17. Kloosterboer HJ, Rekers H: Effects of three combined oral contraceptive preparations containing desogestrel plus ethinil estradiol on lipid metabolism in comparison with two levonorgestrel preparations. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:370-373.
18. März W y cols.: A randomized crossover comparison of two low dose contraceptives: effect on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:287-293.
19. Banks S y cols.: Hyperlipaemic pancreatitis and the pill. *Postgrad Med J* 1970; 46:576-578.
20. Davidoff F y cols.: Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with oral contraceptives. *N Engl J Med* 1973; 289:552-555.
21. Delplanque B y cols.: Lp(a) levels and antiestrogen antibodies in women with and without thrombosis in the course of oral contraception. *Atheroesclerosis* 1993; 100:183-188.
22. Kuhl H y cols.: Effect on lipid metabolism of a biphasic desogestrel containing oral contraceptive: divergent changes in apoprotein B and E and transitory decrease Lp(a) levels. *Contraception* 1993; 47:69-83.
23. Latorre P y cols.: Informe del grupo de Revisión Bibliográfica. Conferencia de Consenso sobre anticoncepción hormonal oral 1997; 32-37.
24. Teichmann A y cols.: Metabolic profile of six oral contraceptives containing norgestimate, gestodeno y desogestrel. *Int J Fertil* 1995; 40(Supl 2):98-104.
25. Falsetti L y cols.: A new low dose estrogen oral contraceptive combination: effect on endocrine parameters and lipid status. *Contraception* 1988; 38:316-320.
26. Garcés C y cols.: Modificaciones lipídicas inducidas por contraceptivos orales que contienen etinilestradiol mas levonorgestrel o acetato de ciproterona. *Prog Obstet Ginec* 1990; 33:47-53.

27. Janaud y cols.: A comparison study of lipid and androgen metabolism with triphasic oral contraceptive formulations containing norgestimate or levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71 (Supl) 156:33-38.
28. Kakis G y cols.: A two year clinical study of the effects of two triphasic oral contraceptives on plasma lipids. Int J Fertil 1994; 39:283-291.
29. Kruszon-Moran D y cols.: The interaction of alcohol consumption and oral contraceptive use on lipids and lipoproteins. *Contraception* 1988; 37:39-51.
30. Kuhl H y cols.: Short and long-term effects on lipid metabolism of oral contraceptives containing 30 μgr ethinylestradiol and 150 μgr desogestrel or 3-keto-desogestrel. *Horm Res* 1995; 44:121-125.
31. Moutos D y cols.: Lipoprotein alterations from a triphasic oral contraceptive containing ethinil estradiol and gestodone. *J Reprod Med* 1994; 39:720-724.
32. Oyelola O y cols.: Fasting plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins in nigerian women using combined oral and progestin-only injectable contraceptives. *Contraception* 1993; 47:445-454.
33. Pérez R y cols.: Alteraciones en el metabolismo de los lípidos y pruebas hepáticas inducidas por los contraceptivos orales. *Toko-Gin Práct* 1989; 48:91-94.
34. Raitakari OT y cols.: Relations of life-style with lipids, blood pressure and insulin in adolescents and young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis* 1994; 111:237-246.
35. Silván y cols.: Relación entre el consumo de tabaco y los niveles séricos de los lípidos y lipoproteínas en usuarias de contraceptivos orales trifásicos. *Clin Invest Gin Obst* 1988; 16:69-73.
36. Vaziri SM y cols.: The impact of female hormone usage on the lipid profile. The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 1993; 153:2200-2206.
37. Brill K y cols.: Investigation of the influence of two low dose monophasic contraceptives containing 20 μg de EE/75 μg GTD and 30 μg EE/75 μg GTD on lipid metabolism, in a randomized trial. Contraception 1996; 54:291-297.
38. Adams MR y cols.: Contraceptive steroids and coronary artery artery artherosclerosis in cynomolgus macaques Fertil. *Steril* 1987; 47:1010-1018.
39. Vandenbroucke JP y cols.: Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of the factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-1457.
40. Jacobs DR y cols.: HDL-C as a predictor of cardiovascular disease mortality in menand women: the follow-up study of the lipid research clinics prevalence study. *Am J Epidemiol* 1990; 131:32-47.
41. Mackness MI y cols.: Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in LDL. FEBS Lett., 1991; 286:152-154.
42. Crook D: Role of screening for vasculae disease in pill users: lipids and lipoproteins. In: Evidence guided prescribing of the pill. Hannaford PC and Webb AMC (Eds.) Parthenon Publishing 1996; pp. 89-98.
43. Miller GJ: Hyperlipidemiaand hypercoagulability. *Prog Lipid Res* 1993; 32:61-69.

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Anticonceptivos orales y diabetes

No hay datos de estudios sobre el impacto del uso de los AHO actuales en la aparición de diabetes clínica.

Con respecto al efecto de los preparados usados anteriormente, con mayor contenido de estrógenos, la única evidencia proviene de un estudio de cohortes (Nurses' Health Study) (Rimm, 1992), con un nivel regular de evidencia, en el que se siguieron 115.117 enfermeras durante 12 años (1.273.440 persona-año) de las cuales el 46,5% informaron del consumo de AHO. Se confirmaron 2.276 casos de diabetes mellitus no insulin dependiente. Después de ajustar por edad e índice de masa corporal el riesgo relativo para las usuarias antiguas era de 1,1 (IC 95%: 1,01-1,23) y de 0,77 (0,41-1,46) para usuarias actuales.

Anticonceptivos orales y metabolismo de hidratos de carbono

En los años 70 se observó un exceso de mortalidad y morbilidad cardiovascular, especialmente en mujeres mayores de 40 años y con otros factores de riesgo concomitantes, además usaban AHO de gran contenido en estrógenos y progestágenos. Se comenta que el uso de AHO puede amplificar el efecto de otros bien conocidos factores de riesgo como tabaquismo, hiperlipoproteinemias, hipertensión y diabetes. Los nuevos AHO, con menores dosis de estrógenos y progestágenos, parecen disminuir el riesgo de accidentes cardiovasculares, pero no así los problemas de un aumento de la aterogénesis.

Desde hace más de 26 años se relaciona el uso de AHO con un incremento del riesgo de desarrollar alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Hemos encontrado 5 ensayos clínicos (Spellacy, 1994; Kuhl, 1993; Spellacy, 1992; Bowes, 1989, y Singh, 1988) que analizan el impacto de preparados actuales. Ninguno de ellos es de muestra grande ni se produce

asignación aleatoria al grupo de tratamiento, 2 de ellos realizados por el mismo equipo y todos ellos con bajas dosis de etinil-estradiol de 30 a 35 μg. La metodología seguida para medir la tolerancia a los hidratos de carbono (tolerancia a la glucosa) es similar (sobrecarga oral a la glucosa, SOG). En cuanto al tiempo de seguimiento ninguno pasa del año. En todos ellos parece observarse un aumento de la glucemia y una resistencia a la insulina, si bien en algunos casos (Bowes, 1989) las diferencias no son clínicamente significativas. La fuerza de la evidencia proporcionada se consideraría buena-regular.

En un estudio de cohortes (Pérez, 1989), de tres grupos de mujeres todas ellas usuarias de diferentes tipos de AHO, compara la tolerancia a la glucosa entre mujeres con factores de riesgo cardiovascular asociados frente a las que no tenían esos factores. Observó que en el grupo sin factores de riesgo las diferencias en la curva de glucemia entre antes y 6 meses y entre antes y 1 año de la toma de AHO son estadísticamente significativas ($p < 0,01$), pero no entre los 6 meses y el año. A los 6 meses un 17% presentó mala tolerancia a la glucosa. Al año el número se elevó a 23%. Los valores analíticos de todas las pacientes se normalizaron al cesar el tratamiento. En el grupo con factores de riesgo se observan diferencias significativas de manera similar al anterior. A los 6 meses un 31% de los pacientes presentaba una curva patológica. Al año se elevó al 60%. Al cesar el tratamiento 15 casos siguieron presentando anormalidades a los 3 meses de cesar el mismo.

En el estudio de Godslan (1990) se observaba que los niveles de glucemia tras SOG fueron entre un 43% y un 61% mayores en el grupo tratamiento que en el control. La respuesta a la insulina entre un 12% y un 40% más elevada y el Péptido-C entre un 18% y un 45%. Godsland (1996) encuentra que el efecto del ejercicio aeróbico en la respuesta a la insulina es suficiente para normalizar las concentraciones de insulina elevada en las usuarias de AHO.

Watanabe (1994) dice que se detectan diferencias entre el resultado de la SOG a las 2 horas entre los 3 grupos estudiados. Los niveles de glucosa son mayores en cualquiera de los grupos de tratamiento que en el control. Sin embargo, las áreas bajo la curva de la insulina no son diferentes. Comenta que parece existir una asociación entre el uso de AHO y el empeoramiento de la tolerancia a la glucosa.

Podemos concluir que existe una evidencia cierta de que los AHO interfieren en el metabolismo de los hidratos de carbono si bien las nuevas formulaciones parecen tener un efecto menor que aquéllas con alto contenido de etinil-estradiol.

La mayoría de los estudios anteriormente evaluados parecen indicar que los cambios observados son reversibles tras la discontinuación del tratamiento.

Gaspard (1990) revisa estudios con dosis de etinilestradiol entre 50 a 150 μg, y su impacto en la tolerancia a la glucosa, realizando SOG, vio que los niveles de glucosa al de 1 hora son como media 11 mg/l mayores en el grupo de usuarias que en las no usuarias. Al efecto del AHO habría que añadir el de la edad, obesidad e historia familiar de DM. El autor referencia el estudio de Kalkhoff en el que aproximadamente un 20% de las usuarias de AHO desarrolló tolerancia anormal a la glucosa. Dos de los estudios a los que hace referencia el autor no encuentran diferencias entre las usuarias de AHO con altas dosis, antiguas usuarias, y no usuarias. Concluye que en una población "predispuesta" puede aparecer un incremento crónico de la glucemia de la insulinemia y de la incidencia de tolerancia anormal a la glucosa, probablemente reversible.

En general, en estudios con 50 a 150 μg de etinilestradiol, la glucemia basal en ayunas, insulina, triglicéridos y la glucosa a los 120 minutos tras SOG eran más elevadas en el grupo que tomaba AHO (Gaspard, 1990).

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Anticoncepción hormonal oral en la paciente diabética

Dr. Albert Cabero Roura

Introducción

El embarazo en la paciente diabética representa un riesgo añadido debido tanto a los efectos nocivos que comporta la enfermedad sobre la propia gestación (abortos, malformaciones, macrosomía)[1], como por el impacto de la propia gestación sobre el control metabólico de la paciente y el incremento de riesgo de las complicaciones (retinopatía, nefropatía, etc.). En todo caso, hay que recordar que lo ideal sería que el embarazo fuera precoz, planificado y parco.

Por ello, la anticoncepción en la paciente diabética reviste una importancia especial debido al carácter preciso de sus indicaciones:

— En primer lugar, para la preparación del embarazo mediante la consecución de un estricto control metabólico[2], pues sabida es la importancia de conseguir y mantener un control metabólico estricto los meses antes del embarazo y en los primeros estadios del desarrollo intradtero, ya que este control preconcepcional es una garantía en contra de las malformaciones y abortos tempranos.
— En segundo lugar, cuando es preciso un método útil y eficaz para espaciar un segundo embarazo.

— Finalmente, cuando hay que garantizar una eficacia absoluta contraceptiva, ya sea por contraindicación a un embarazo debido a las condiciones de la paciente diabética, ya sea porque se ha completado la familia deseada.

Desde este punto de vista, la contracepción tiene matices propios en la paciente diabética no sólo por las razones antes aludidas, sino también por las connotaciones distintas de aplicación de los diversos métodos existentes: Por un lado, evitando la acción deletérea que pudieran tener sobre el control metabólico de estas pacientes, de especial importancia cuando se considera la utilización de los anticonceptivos hormonales. Y, por otra parte, considerando los efectos que la propia enfermedad pueda tener sobre la eficacia del método, como se ha supuesto en relación a la disminución de eficacia en el uso de los DIU.

Impacto de la anticoncepción hormonal sobre la paciente diabética

La diabetes clínica ha sido considerada, desde siempre, una contraindicación absoluta para la utilización de los ACO, debido a las alteraciones metabólicas detectadas con su uso. Sin embargo, sorprende la relativa parquedad de estudios sobre el tema que han conducido a tan drástica conclusión. Además, la diversificación y transformación de los preparados hormonales actuales hace que ya no sea aconsejable hablar de la anticoncepción hormonal en su conjunto, sino que es necesario particularizar para cada uno de los distintos preparados.

El esquema que se seguirá para aportar los conocimientos actuales sobre las interacciones entre anticoncepción hormonal y diabetes es el siguiente:

1. Impacto metabólico de los anticonceptivos hormonales en la mujer sana, con especial referencia al metabolismo hidrocarbonado.
2. Alteraciones producidas en la mujer diabética por los preparados hormonales:

- Sobre el control de la enfermedad.
- Sobre la aparición o agravamiento de las complicaciones y secuelas de la enfermedad, especialmente la retinopatía, la nefropatía y la enfermedad vascular.

3. ACOS como posibles inductores de la aparición de la diabetes mellitus.
4. Conclusiones.
5. Finalmente, se resumirán las indicaciones actuales sobre el uso de anticoncepción hormonal en la mujer diabética.

1. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado inducidos por los anticonceptivos hormonales orales

Los primeros ACO de 50 mg/comp de etinilestradiol (EE) demostraron una disminución de la tolerancia a la glucosa, con incrementos de sus niveles y de los de insulina tras una sobrecarga oral en ayunas (áreas bajo la curva)[3,4]. En una revisión reciente[5] se detallan los 22 estudios disponibles hasta el momento, realizados con dosis altas de EE (>50 mg/dl). Sobre un colectivo de 867 pacientes sanas, un 13% desarrolla una alteración a la sobrecarga oral de glucosa, tras 2 años de tratamiento y un 4% desarrolla una respuesta diabética, que parece ligarse a otros factores de riesgo como la obesidad. Esta acción está lejos de ser uniforme, pues depende de varios factores entre ellos de la estructura del propio estrógeno y, especialmente, del gestágeno acompañante. En efecto, parece claro que el efecto diabetógeno de los ACO depende del progestágeno[6] y, más intensamente, de su androgenicidad[7] y hay que recordar que si bien todos los gestágenos tienen la misma acción cualitativa sobre el endometrio y que todos los preparados anticonceptivos son equipotentes, entonces resulta determinante en este sentido el denominado índice de selectividad, es decir, el ratio entre la respuesta progestacional deseada y la respuesta androgénica no deseada. En general y hasta la última generación, cuanto más potente ha sido un gestágeno, menor ha sido su índice de selectividad. Así, en un estudio[8] que relacionaba la respuesta a la

sobrecarga oral de glucosa con la administración de distintos preparados hormonales con diversas dosis de gestágenos diferentes, se llegó a la conclusión de que los incrementos de dosis o de potencia gestagénica se traducían en incrementos de la concentración de glucosa a la hora y dos horas tras la sobrecarga. El gestágeno actúa como antiinsulínico, incrementando la resistencia periférica a la acción de la insulina, reduciendo la utilización de glucosa a nivel del tejido muscular y adiposo, aunque a nivel hepático aumentan, de forma paradójica, el almacenamiento de glucógeno, acción típica una de la insulina. Por contra, el estrógeno actúa de forma contraria al gestágeno, incrementando la sensibilidad a la insulina. Por ello, cuando se administran de forma combinada, el resultado depende del cociente de las concentraciones molares de estrógeno y gestágeno administrados[9]. El resultado final puede consistir en una hiperinsulinemia compensadora, necesaria para mantener normalizada la concentración plasmática de glucosa. Pero se ha relacionado este hiperinsulinismo con el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular[10] debido al efecto proateroma de la insulina, efecto que se hallaría en la base de la vasculopatía diabética y que puede sumarse a la influencia de otros factores de riesgo cardiovascular[11].

Referente a la dosificación del EE, un estudio[12] comparativo de 1290, entre usuarias —con dos grupos según la dosis recibida de EE fuera mayor o menor de 50 mg/dl— y no usuarias, no halló diferencias entre los dos grupos tratados aunque sí demostró un leve incremento de la resistencia a la insulina, comparado con el grupo control.

En relación al control de los glúcidos, tres ensayos clínicos que compararon diversos preparados con gestágenos de segunda generación, llegan a distintas conclusiones: así, en el estudio de mayor tamaño[13], un grupo de 1.060 mujeres tratadas con 5 esquemas distintos, 2 monofásicos y tres trifásicos, con distintos gestágenos (levonorgestrel, noretindrona y un gestágeno de nueva generación, el desogestrel) y dosis, se compara con un grupo control (asignación no aleatoria) y llegan a la conclusión de que se observa un incremento de los niveles de glucosa tras sobrecarga oral en comparación con el grupo control, con incrementos

también para insulina y péptido-C. Los resultados previos de otros ensayos de menor tamaño[14,15] son dispares, aunque el trabajo de Singh, en el que no hallaron diferencias con el grupo control, debe desestimarse por su reducida muestra de 10 pacientes. Sí parece clara la tendencia a esta alteración en la curva de glucemia, entonces cabe esperar que esta alteración sea más importante en pacientes con la presencia de alguno o varios de los factores de riesgo clásicos de diabetes (sobrepeso, macrosomía, diabetes gestacional previa, edad). Un estudio orientado a esta cuestión[16] y diseñado en forma de 2 cohortes, con y sin factores de riesgo (n = 200), no halló diferencias entre ambos grupos, si bien confirma la alteración en los niveles de glucosa tras sobrecarga oral, a los 6 meses del inicio del anticonceptivo.

Si se considera el efecto de la dosis gestagénica, el estudio de Watanabe[17], que aporta información sobre 2 grupos con dosis altas y bajas de levonorgestrel, no halla diferencias entre los dos grupos tratados en cuanto a los resultados de la respuesta al test de la sobrecarga oral de glucosa, si bien pone de relieve el aumento de resistencia a la insulina observable en ambos grupos tratados en comparación al grupo control.

Desde el punto de vista de la potencia de los gestágenos y de la necesidad de equilibrar esta potencia con el EE, los nuevos preparados con menos de 30 mg de EE pueden presentar el problema, al menos teórico, de un disbalance a favor del gestágeno que puede predominar en su acción diabetógena. Sin embargo, es cierto que los nuevos gestágenos utilizados —los denominados de tercera generación— poseen un perfil androgénico muy bajo que, seguramente, les confiere un perfil diabetogénico también muy bajo. Al respecto, existen experiencias en este sentido que demuestran esta disminución del poder diabetógeno, que traduce un importante incremento del índice de selectividad: En efecto, en un reciente meta-análisis de las acciones metabólicas de los nuevos preparados gestagénicos[18], se demuestra la ausencia de alteraciones a nivel del perfil lipídico causadas por los gestágenos, confirmando su bajo poder androgénico, incluyendo los preparados monofásicos y trifásicos mientras que en otros artículos recientes se demuestra algo parecido con respecto al metabolismo hidrocarbonado, tanto de desogestrel[19,20] como para

norgestimate[21,22], con un discreto efecto antiinsulínico de gestodene, sin efectos sobre el test de sobrecarga[23-24]. Para Speroff[26], que recoge una revisión de 20 trabajos sobre el efecto de los nuevos gestágenos sobre el metabolismo hidrocarbonado, la variedad de resultados observados (aunque todos ellos con muy poco impacto sobre el metabolismo de los hidratos de carbono) es debida a lo reducido de las muestras y a la diversidad de metodologías empleadas.

En cuanto al mecanismo de acción del gestágeno, caben varias posibilidades:

— En primer lugar, una acción inhibitoria del gestágeno sobre la célula beta pancreática, de gran repercusión puesto que plantearía la posibilidad de la inducción de la diabetes por parte de los ACO al provocar un daño pancreático y depleción de las reservas de insulina, especialmente importante en aquellas pacientes que ya hubieran dado muestras de fallo pancreático y estuvieran al límite del control, o bien en aquellas pacientes con una hiperinsulinemia previa al inicio del tratamiento. Esta posibilidad de acción directa del ACO sobre el páncreas ha sido estudiada "in vitro" en cultivos de islotes pancreáticos[27].
— 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 posreceptor[28] provocando, de esta manera, la hiperinsulinemia. Así, se ha descrito, en el humano, una disminución de la unión al receptor de insulina y de los propios receptores 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.

Al respecto, cabe comentar un estudio reciente en la mona ovariectomizada, en el que se compararon los niveles basales de glucosa e insulina tras la sobrecarga oral, en 3 grupos de 25 animales. El primero de ellos, como control; el segundo, sometido a terapia hormonal combinada con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona y, el tercer grupo, solamente

tratado con el estrógeno[29]. De los resultados destaca que el grupo de tratamiento combinado presentó unos niveles medios basales de glucosa e insulina, así como la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa, más altos que los del grupo control o los que recibieron estrógeno sólo, indicando la acción predominante de la medroxiprogesterona sobre el metabolismo hidrocarbonado. De forma interesante, los animales que sólo recibieron terapia con estrógeno, presentaron un peso corporal inferior a los otros dos grupos, con valores también más bajos de adiposidad abdominal y niveles inferiores de andrógenos. Estos resultados, de confirmarse en el humano, indicarían la necesidad de valorar el aspecto somático-metabólico de la paciente en el momento de la prescripción de un determinado tipo de ACO y que, como ya se ha comentado, es imperativo un balance adecuado entre el estrógeno y el progestágeno para conseguir el mínimo impacto metabólico.

Otro factor importante a tener en cuenta en el momento de la prescripción es el tipo de actividad de la usuaria. En efecto, en un estudio reciente[30], en el que se establecieron comparaciones entre monofásicos y trifásicos, los autores incluyeron el ejercicio como variable de estudio y demostraron que el ejercicio aeróbico disminuye los niveles de insulina postsobrecarga oral de glucosa, prácticamente a la normalidad, pero sólo en los grupos tratados hormonalmente, sin provocar ninguna variación en el grupo control. Concluyen que el ejercicio puede contrarrestar las alteraciones en los carbohidratos producidas por los anticonceptivos orales.

Para terminar este apartado, debe hacerse mención de un hecho importante cual es la reserva expresada por diversos investigadores sobre la validez de muchos de los estudios realizados en este campo, puesto que la mayoría tienen como objetivo el estudio de las diferencias en los niveles de glucosa e insulina y la medición del área bajo la curva obtenida tras los test de sobrecarga oral de glucosa y se ha discutido la validez de esta metodología basándose en la dificultad de estandarizar este tipo de prueba que se halla sujeta a importantes factores de variación como el peso, la dieta previa o la vía de ingestión de la propia glucosa[31]. Se ha argumentado que la única prueba válida para el

estudio del impacto de los ACO sobre el metabolismo hidrocarbonado debiera ser el denominado clamp hiperglucémico, para el estudio de la respuesta insulínica y el clamp insulínico para el estudio de la utilización periférica de la glucosa, metodología más compleja que requiere una estancia en clínica aunque con resultados más consistentes. Esta técnica fue descrita en 1979 y ha sido utilizada con éxito[32] y consiste, básicamente, en el estudio seriado de los niveles de insulina y glucosa (según el tipo de clamp) bajo unas condiciones constantes preestablecidas: Así, en el clamp hiperglucémico, el más utilizado, se inyecta glucosa de forma constante, hasta obtener unos valores determinados y se estudia la respuesta insulínica. Al final del estudio, de unas dos horas aproximadamente, los niveles en sangre de glucemia son mayoritariamente debidos a la infusión externa, puesto que se ha abolido la secreción interna y ello permite realizar estudios del consumo tisular de la glucemia.

Esta técnica ha sido utilizada en diversos trabajos recientes. En concreto, uno de ellos[33] fue diseñado con el objetivo de contestar una pregunta obvia: ¿tienen los anticonceptivos a base de progestágenos solos, mayor riesgo diabetógeno que los combinados? Se estudió, en un grupo de 7 pacientes normales, sin factores de riesgo de diabetes, el efecto de la administración de Norplant, las variaciones obtenidas con la aplicación del clamp hiperglucémico tras 8 semanas de tratamiento. Se escogió la fase medio-folicular como comparación. Los resultados demostraron una reducción de la sensibilidad a la insulina tras las 8 semanas de tratamiento, variación que no se podrá suponer del estudio de los valores basales de glucosa ni de la concentración de insulina. Al mismo tiempo se demostró un incremento de la secreción pancreática de insulina que, de forma compensadora, nivelaba las demandas ocasionadas por el decremento de sensibilidad. Los autores concluyen que esta demanda pancreática puede suponer (como ya se ha comentado previamente) un problema para aquellas personas con diabetes tipo I, en el sentido de tener que ajustar las dosis de insulina y también para aquellas personas con diabetes tipo II o diabetes gestacional previa, sin olvidar los posibles riesgos cardiovasculares derivados de la hiperinsulinemia mantenida.

2. ACOS y diabetes mellitus

Sobre el control de la enfermedad

Los intentos preliminares de utilización de estos preparados en pacientes diabéticas insulino-dependiente, demostraron la dificultad de mantener el control metabólico y por ello fueron abandonados[3]. Sin embargo, la aparición de los microdosificados, con dosificaciones inferiores a los 50 mg/dl y menor dosis de gestágeno, constituyen un reto para el clínico, pues existen datos firmes que apoyan la seguridad de utilización en pacientes diabéticas, especialmente en pacientes con control metabólico regular y fácil. Así, en 1981[34] se publicó un trabajo en el que se estudiaron los efectos de los ACO utilizados en pacientes con diabetes mellitus y se observó un leve incremento en las necesidades de insulina aunque sin graves repercusiones sobre el control de la diabetes. Estos resultados no han sido confirmados por otros estudios en los que se ha demostrado que la utilización de microdosificados no altera de forma significativa las necesidades requeridas para el control de la glucemia[35].

La ausencia de una acción directa del ACO sobre el control de la diabetes y sobre las lipoproteínas también se ha estudiado con los gestágenos de tercera generación[36,37], resaltando pequeños incrementos en el nivel de triglicéridos pero con descenso de los niveles de LDL sin variaciones a nivel de colesterol total o HDL. En general, estos estudios adolecen de varios defectos: Tiempo muy reducido de estudio, bajo número de pacientes y, en algunos de ellos, ausencia de un grupo control adecuado que hacen necesario el disponer de una mayor información antes de establecer conclusiones categóricas.

Sobre las complicaciones y secuelas de la enfermedad

Resulta indudable que, hasta el presente, la anticoncepción hormonal no es el método de elección de las pacientes diabéticas, como se desprende, por ejemplo, del estudio de casos y controles[38] efectuado sobre un colectivo de 261 mujeres con DMID, comparando sus

hábitos anticonceptivos con un grupo control de mujeres sanas (287) con edad ajustada. Un 33,2% de estas últimas utilizaba ACO frente a solo el 19% de las pacientes con DMID. Recíprocamente, las cifras eran inversas para la utilización del DIU (15,3 frente a 21,7%) y una diferencia notable en relación a la esterilización (9,8 frente a 23,3 de las diabéticas) lo que traduce la opinión general sobre anticoncepción hormonal y diabetes mellitus.

Uno de los motivos por los que tradicionalmente se han considerado a los ACO como contraindicados de forma absoluta en las pacientes con DMID, se basa en el riesgo asociado que el contraceptivo puede añadir sobre el ya elevado riesgo cardiovascular de la diabetes. De hecho, en 1978, Steel publicó unos resultados que apoyaban claramente esta suposición. En efecto[39], en este estudio, 120 pacientes con IDDM que tomaban ACO fueron comparadas con un grupo de 156 sometidas a métodos contraceptivos no hormonales. Se detectaron 3 casos de trombosis cerebral y un infarto de miocardio, todos ellos en el grupo de tratamiento hormonal. Por ello se concluyó que la administración de ACO en pacientes diabéticas incrementaba de forma importante el riesgo cardiovascular. Contrariamente, un estudio reciente con una muestra mayor de 354 pacientes con IDDM sujetas a tratamiento con ACO, no objetivó ninguna relación entre la toma de ACO y la aparición de las secuelas diabéticas[40]. Este punto ha sido estudiado con detalle por el grupo de Petersen que ha demostrado la seguridad de la utilización de microdosificados con gestágenos de tercera generación, en pacientes diabéticas DMID sin complicaciones tardías[41]. De estos estudios se concluye la falta de acción de los ACO sobre el perfil cardiovascular, es decir, sobre las concentraciones lipídicas que pudieran influir sobre la aterosclerosis vascular. Sin embargo, en un estudio sobre la integridad funcional del endotelio, en pacientes con DMID sujetas a tratamiento con anticonceptivos orales, monofásicos y microdosificados[42], hallaron que, a pesar de no detectarse excreción renal de albúmina, se produjeron alteraciones compensatorias en las mediciones indirectas de la función endotelial. En concreto, objetivaron un incremento en los niveles del complejo trombina-antitrombina (TAT complex) y del dímero D. Al mismo tiempo, tras el inicio de la toma del ACO se objetivó una caída de la concentración del activador tisular del plasminógeno (t-PAI) y de

su inhibidor (PAI-1) mientras que no se detectaron cambios en su actividad específica. También evidenciaron en este grupo de diabéticas un incremento de los niveles de plasminógeno y del factor von Willebrand y un descenso en los niveles de la glicoproteína rica en histidina. Al final, los autores concluyen que a pesar de no demostrarse una alteración importante de la función endotelial, la administración de ACO en este grupo de pacientes indujo un estado de procoagulación compensado por un incremento de la actividad fibrinolítica. Además, comentan que estos resultados no se evidenciaron en un estudio anterior similar, pero realizado en pacientes no diabéticas sometidas al mismo anticonceptivo[43]. Para explicar esta discrepancia los autores indican como explicación un incremento de los factores de coagulación observados en las pacientes diabéticas así como un incremento de la actividad del fibrinógeno posiblemente causada por un fenómeno de glicosilación no enzimática[44], si bien no se hallaron indicaciones de esta glicosilación ya que el control de la diabetes fue mantenido de manera óptima tal y como lo demuestran los valores normalizados de hemoglobina A1c, a lo largo de todo el estudio. La elevación de los niveles del factor von Willebrand requieren una explicación aparte ya que el incremento de su concentración se ha relacionado con alteraciones de la función endotelial[45] y, en concreto, con el desarrollo de una nefropatía, si bien, como señalan los autores, también se han descrito elevaciones del fibrinógeno en pacientes jóvenes no diabéticas, en tratamiento con ACO[46]. El mismo Petersen[47], un año después, publica otra serie de pacientes con DMID y tratadas con gestodeno y EE, estudiando con detenimiento y de forma seriada, las variaciones observadas a nivel de la coagulación, durante un año de seguimiento. Los autores legan a la misma conclusión, en que parece existir un balance adecuado entre el estado procoagulatorio y la fibrinolisis compensadora. Evidentemente, estos resultados necesitan ulterior confirmación y dado el período relativamente corto de seguimiento de estas pacientes (12 meses) no puede descartarse un posible daño endotelial a más largo plazo, reafirmando la prudencia de no utilizar los preparados hormonales combinados en diabéticas DMID con complicaciones sistémicas o factores de riesgo acompañantes tales como el tabaquismo y especialmente a largo plazo.

Respecto a otras complicaciones diabéticas como la retinopatía o la nefropatía, se ha publicado recientemente[48] un estudio retrospectivo de 43 pacientes jóvenes diabéticas que usaron ACO durante un año, comparadas con otro grupo igual de pacientes que nunca habían utilizado contracepción oral. Las conclusiones finales no demostraron un aumento del riesgo relativo en las pacientes usuarias de ACO, tras un año de utilización. Evidentemente, son necesarios estudios ulteriores prospectivos para determinar la seguridad de la utilización de estos preparados en las pacientes diabéticas jóvenes sin complicaciones añadidas.

Para terminar este apartado, es preciso hablar de la anticoncepción hormonal en la paciente adolescente diabética. Es un hecho que el colectivo de adolescentes representa una población de riesgo para el embarazo no deseado, de mucha mayor transcendencia en la adolescente diabética que, para algunos autores, tiene un riesgo relativo mayor que la población normal[49]. Por ello, deben extremarse los consejos anticonceptivos, pero es cierto que no existen datos firmes sobre el papel de la anticoncepción hormonal en estas pacientes. En caso de administrarse ACO, deben indicarse los preparados de baja dosificación, extremando las precauciones[50].

3. ACO y riesgo de aparición de la diabetes mellitus

Una cuestión interesante deriva de las evidencias sobre la relación entre la ingesta de ACO y la resistencia de la insulina. ¿La utilización de ACO representa un factor de riesgo para la aparición de una diabetes mellitus? De ser así, los grupos de riesgo debieran abstenerse de utilizar este método.

Para contestar a esta pregunta, existen varios trabajos en la literatura que estudian esta cuestión. Desde un punto de vista epidemiológico se han publicado los resultados del seguimiento de una cohorte[51] en el que tras seguir 115.117 enfermeras durante 12 años, de las cuales el 46% tomaba ACO, se calculó un riesgo relativo de desarrollar diabetes mellitus no insulino dependiente de 1,1 (1,01-11,23) para las usuarias antiguas y un RR 0,77 (0,41-1,46) para las usuarias actuales, resultados no significativos y que van en contra de la pregunta inicial.

Otros estudios, más numerosos, se han dirigido a estudiar lo que ocurre cuando pacientes con diabetes gestacional previa utilizan ACO. Uno de los más antiguos[52], realizado sobre muestras pequeñas de pacientes con diabetes gestacional previa, comparaba el control glucémico obtenido tras 6 meses de tratamiento con linestrenol y con otro grupo tratado con linestrenol + etinilestradiol. Los resultados del estudio demostraban que la administración de linestrenol a bajas dosis no provocaba cambios apreciables en el test de tolerancia mientras que la administración del preparado combinado (no microdosificado), provocaba una clara disminución de la tolerancia a la glucosa, al mismo tiempo que disminuía la concentración de ácidos grasos poliinsaturados.

En otro estudio posterior, la escuela sueca[53] estudió los efectos metabólicos de un preparado trifásico, con EE y levonorgestrel, sobre el metabolismo lipídico y de los carbohidratos, mediante determinaciones seriadas y la práctica del test de la sobrecarga oral de glucosa. Tras 6 meses de uso no hallaron diferencias con respecto a los valores basales. El mismo grupo[54] compara, mediante la técnica más sofisticada y precisa del clamp hiperglucémico, la sensibilidad a la insulina en un grupo de mujeres sanas y otro grupo de pacientes con antecedentes de diabetes gestacional, llegando a la conclusión de que si bien existe un incremento de la resistencia a la acción de la insulina, no se observó ninguna alteración en el control de la glucemia. Estos resultados no fueron confirmados en otro estudio aparecido por la administración, durante 6 meses, de un preparado trifásico, en el que sí se apreciaron cambios en el área bajo la curva tanto de la glucosa como de la insulina tras la sobrecarga oral, al compararlo con los niveles basales. Sorprendentemente, estos niveles observados de glucosa e insulina fueron similares a los observados en el grupo control de pacientes con diabetes gestacional previa, a los 6 meses de la inserción de un DIU.

En la misma línea, pero más importantes por su diseño, son los resultados del ensayo clínico randomizado[56] diseñado sobre tres grupos de pacientes con diabetes gestacional previa y sometidas a tratamiento con combinados a base de dosis bajas de noretisterona y levonorgestrel, comparando el porcentaje de desarrollo de diabetes clínica con un grupo control sin tratamiento. Al final del

período de estudio (6-13 meses), los tres grupos evidenciaron el mismo porcentaje de casos de diabetes mellitus clínica (15 y 20% para los grupos con ACO y 17% para el grupo control). Como era de esperar, el desarrollo ulterior de la diabetes estaba relacionado con la severidad de la intolerancia previa a la glucosa y con la necesidad de recibir insulina durante el embarazo (29% de las que recibieron insulina frente al 7% de las que no fueron tratadas con insulina). No se detectaron, tampoco, diferencias a nivel de los lípidos estudiados. Los autores concluyen que, indistintamente de la utilización de anticoncepción hormonal, estas mujeres deben ser supervisadas ya que más de la mitad de ellas desarrollarán una diabetes mellitus clínica unos 10 años más tarde del parto.

CONCLUSIONES

1. Existen datos en la literatura que la administración oral de preparados hormonales con fines anticonceptivos, altera la tolerancia normal a la glucosa.
2. Esta alteración está principalmente mediada por el gestágeno, aunque altas dosis de etinilestradiol pueden actuar sinérgicamente.
3. La alteración consiste básicamente, en una disminución de la acción de la insulina a nivel de su receptor, con el consiguiente desarrollo de una hiperinsulinemia compensadora. A pesar de ello, datos de la experimentación animal apuntan a un posible efecto directo sobre la célula pancreática.
4. Esta hiperinsulinemia, junto con modificaciones a nivel de los lípidos, puede significar un incremento de riesgo de presentación de una enfermedad cardiovascular.
5. Sin embargo, los preparados actuales, que incluyen gestágenos con un inmejorable índice de selectividad, no han demostrado, en la paciente sana, ningún efecto adverso sobre el metabolismo hidrocarbonado ni sobre el lipídico.
6. No existen evidencias actuales que demuestren que la administración de un anticonceptivo hormonal oral incremente el riesgo de padecer diabetes mellitus.

7. A relativamente corto plazo (12 meses) no parece que la administración de estos compuestos combinados orales modernos, o bien de la propia minipil, en pacientes con diabetes mellitus, puedan provocar alteraciones clínicas evidentes, si bien se han detectado sutiles alteraciones a nivel de la función endotelial que nos obliga a ser cautos en la administración de estos preparados, por largo tiempo o en pacientes con daño vascular previo.
8. Por todo ello, la diabetes mellitus no constituye, en el presente, una contraindicación absoluta para la prescripción de anticoncepción hormonal y es posible su utilización en pacientes diabéticas, siempre que concurran unos requisitos determinados (listados en forma de recomendaciones) y se establezca el control adecuado de seguimiento, siempre pensando en la temporalidad del método.
9. Por último, no debe olvidarse que la indicación de contracepción de todo tipo y, en especial de la hormonal, debe posibilitar la consecución de los embarazos en las fases euglucémicas necesarias para evitar el riesgo de abortos incipientes y malformaciones.

RECOMENDACIONES FINALES

A la vista de la información revisada resulta difícil establecer unas recomendaciones sólidamente basadas en ella, pero algunas de ellas se resumen de la siguiente forma:

— La utilización de ACO en pacientes con diabetes mellitus insulino y no insulino-dependiente previa puede utilizarse siempre y cuando:

- Exista un control adecuado reciente del metabolismo hidrocarbonado, sin episodios de cetosis ni alteraciones extremas de la glucemia.
- Evidentemente, la paciente no debe presentar ninguna otra contraindicación para la toma de anticonceptivos hormonales orales.

- La paciente no presente ninguna complicación vascular ni hipertensión y tampoco sea fumadora.
- Este método anticonceptivo no debe establecerse como método a largo plazo sino como método temporal para espaciar embarazos o durante fases de la vida especiales.
- Deben emplearse compuestos hormonales que contengan el mínimo de estrógeno posible (microdosificados) junto a un gestágeno a dosis bajas y con un buen índice de selectividad. En este sentido, parece que los nuevos gestágenos tipo desogestrel, gestodene o norgestimato constituyen una buena alternativa. También están indicados los preparados orales de gestágeno a bajas dosis (la minipil) aunque debe valorarse, caso de utilizarse, el descenso de poder anticonceptivo en comparación a los métodos combinados.
- El control subsiguiente a la toma debe ser estricto y pautado, en estrecha colaboración con el internista[57], con especial atención al peso corporal, presión arterial y control de la glucosa y lípidos en ayunas, controles que deben repetirse cada 3-4 meses. En caso de detectarse una alteración metabólica, pueden intentarse mayores controles sobre la dieta, el control del peso o el ejercicio, o incluso el ajuste de la insulina o de los hipoglucemiantes orales, si se considera conveniente para la paciente seguir con la anticoncepción hormonal.
- En caso de desear embarazo y siempre y cuando su condición lo permita, no debe olvidarse que la anticoncepción hormonal resulta especialmente útil para conseguir el embarazo bajo condiciones euglucémicas.

— En pacientes con diabetes gestacional previa, la anticoncepción hormonal oral también puede indicarse, tomando ciertas precauciones:

- Deben administrarse compuestos con la menor cantidad de estrógeno y gestágeno o bien, la minipil gestagénica.
- Debe controlarse anualmente la posible aparición de la diabetes clínicamente establecida, pues ya se ha comen-

tado el alto riesgo que presenta este colectivo. Para ello, puede realizarse el oportuno test de sobrecarga a la glucosa, si bien, de acuerdo con las normas de la American Diabetes Association[58], pueden seguirse las normas habituales de cribaje de diabetes: así, tras el oportuno test de sobrecarga postparto, realizado a las 8 semanas del puerperio, anualmente se realizará una determinación de la glucemia basal. Por debajo de 115 mg/dl se considera normal. Entre 115-139 mg/dl debe indicarse un test de sobrecarga oral (75 g y 2 horas) mientras que valores superiores a 139-199 mg/dl en dos ocasiones o bien una determinación aislada superior a 199 mg/dl son diagnósticas de diabetes.

- Al igual que en las pacientes con diabetes establecida, deben primarse los aspectos de dieta y ejercicio y el mantenimiento del peso corporal adecuado junto con la exclusión de otros factores de riesgo.
- También en estos casos debe conseguirse el embarazo en condiciones euglucémicas, que significa con normalidad reciente de una glucemia en ayunas (dentro de los últimos 6 meses).

REFERENCIAS

1. Furhman K, Reiher H, Semmler K y cols.: The effect of intensified conventional insulin therapy before and during pregnancy on the malformation rate in offspring of diabetic mothers. *Ex Clin Endocrinol* 1984; 83:173-176.
2. Molsted-Pedersen L, Skouby So, Damm P: Preconception counseling and contraception after gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40:147-150.
3. Waine H, Frieden EH, Caplan IH y cols.: «Metabolic effect of Enovid in rheumatoid patients. *Arthritis Rheum* 1963; 6:796-798.
4. Wynn W and Doar JWH: Some effects of oral contraceptives on carbohydrate-metabolism. *Lancet* 1966; 2:715-719.
5. Gaspard UI, Lefebre PJ: Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives, abnormalities in carbohydrate metabolism and the development of cardiovascular risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:334-343.
6. Spellacy W, Buhi WC, Birk SA: The effect of estrogens on carbohydrate metabolism: Glucose, insulin and growth hormone studies on one hundred seventy-one women ingesting premarin, mestranol and ethynyl estradiols for six months. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 114:388-392.

7. Collins DC: Sex hormone receptor binding, progestin selectivity and the new oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1509-1513.
8. Perlman JA, Rusell-Briefel R, Ezzati T y cols.: Oral glucose tolerance and the potency of contraceptive progestins. *J Chronic Dis* 1985; 338:857-860.
9. Kalkhoff RK: Metabolic effects of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:735-737.
10. Stout RW: Insulin and atheroma: an update. *Lancet* 1987; 1:1077-1079.
11. Brezinka V y Padmost I: Coronary heart disease risk factors in women. *Europ Hreart J* 1994; 15:1571-1584.
12. Simon D, Senan C, Garnier P y cols.: Effects of oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolisms in a healthy population: The Telecom Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:382-387.
13. Godsland IF y cols.: The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med* 1990; 323:1375-1381.
14. Bowes WA, Katta LR, Droegmuller W y cols.: Triphasic randomized clinical trial: Comparison of effects on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1402-1407.
15. Singh BM, Nutter SA, Nattras M: Metabolic effects of combined oral contraceptive preparations. *Contraception* 1987; 36:651-658.
16. Pérez R, González E, Ortega L y Arbdes J: Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado inducidas por los anticonceptivos orales. *Clin Invest Gin Obst* 1987; 14:95-99.
17. Watanabe RM, Azen CG, Roy S y cols.: Deffects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without aparent metabolic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1277-1283.
18. Lippmman J: Long-term profile of a new progestin. *Int J Fertil* 1992; 37(supp 4):218-222.
19. Shoupe D: Effects of desogestrel on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1041-1047.
20. Kuhl H, Jung-Hoffmann C, Wiegratz: Gestodene-containing contraceptives. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:829-840.
21. Burkman RT, Kafriesen ME, Olson W, Osterman W: Lipid and carbohydrate metabolism of a new triphasic oral contraceptive containing norgestimate. *Acta Obstet Scand* 1992; 71(suppl 156):5-8.
22. Corson SL: Norgestimate. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:841-848.
23. Spellacy WN, Scwandt RA, Tsibiris JC y cols.: Carbohydrate metabolism after three months of using a gestodene-containing monophasic oral contraceptives. *Advan Contracep* 1992; 8:21-26.
24. Spellacy WN, Tsibiris A, Tsibiris J y cols.: Carbohydrate metabolism after one year of using an oral contraceptive containing gestodene and ethinyl estradiol. *Contraception* 1994; 49:125-130.
25. Wilde MI, Balfour JA: Gestodene: A reviews of its pharmachology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparations. *Drugs* 1995; 50:365-395.
26. Speroff L: Evaluation of a new generation of oral contraceptives. The Advisory Board for the New Progestins. *Obstet Gynecol* 1993; 81:1034-1047.

27. Howell SL, Tyhurst M, Green IC: Direct effects of progesterone on rat islets of Langerhans in vivo and in tissue culture. *Diabetológica* 1977; 13:579-583.
28. Skouby SO: Mechanism of action of oral contraceptives on carbohydrate metabolism at the cellular level. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:343-348.
29. Wagner JD: The effects of hormone replacement therapy on carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors in surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1996; 45:1254-1262.
30. Godslan IF: Interaction of oral contraceptive use with the effects of age, exercise, habits and other cardiovascular rissk modifiers on metabolik risk markers. *Contraception* 1996; 53:9-16.
31. McDonald GW, Fisher GF, Burnham C: Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1965; 14:473-480.
32. DeFronzo RA, Tobin JD y Andros R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-223.
33. Shamma FN, Rossi G, HajHassan L y cols.: The effect of Norplant* on glucose metabolism under hyperglycemic hyperinsulinemic conditions. *Fertil Steril* 1995; 63:767-772.
34. Radberg T, Gustafson A, Skryten A y cols.: Oral contraception in diabetic women: Diabetes control, serum and high density lipoprotein during low-dose progestogen, combined oestrogen/progestogen and non-hormonal contraception. *Acta Endocrinol* 1981; 98:246-249.
35. Skouby SO, Jensen BM, Kuhl C y cols.: Hormonal contraception in diabetic women: Acceptability and influence on diabetes control and ovarian function of a nonalkylated estrogen/progestogen compound. *Contraception* 1985; 32:23-25.
36. Petersen KR, Skouby SO, Sidelman J y cols.: Desogestrel and gestodene in oral contraceptives. 12 months' assesment of carbohydrate and lipoprotein metabolism. *Obstet Gynecol* 1991; 78:666-672.
37. Petersen KR, Skouby SO, Vedel P y Haaber AB: Hormonal contraception in women with IDDM. Influence on glycometabolic control and lipoprotein metabolism. *Diab Care* 1995; 18:800-806.
38. Kjaer K, Hagen C, Sando S y Eshoj O: Contraception in women with DMID. An epidemiological study. *Diab Care* 1992; 15:1585-1590.
39. Steel JM, Duncan LJP: Serious complications of oral contraception in insulin-dependent diabetics. *Contraception* 1978; 17:291-293.
40. Klein BEK, Moss SE, Klein R: Oral contraceptives in women with diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13:895-899.
41. Petersen KR, Skouby SO, Sidelmaj y cols.: Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:400-405.
42. Petersen KR, Skouby SO, Sidelman J y cols.: Assesment of endothelial function during oral contraception in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994; 43:1379-1383.
43. Petersen KR, Sidelman J, Skouby SO y cols.: Effects of low dose monophasic contraceptives on fibrin formation and resolution in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:32-38.

44. Petersen PW, Jury DR, Langdorn AG: The relative clotting activity of glycated and non-glycated forms of fibrinogen. *Ann Clin Biocehm* 1991; 28:618-619.
45. Janson JH, Nilsson TK y Johnson O: Von Willebrand factor in plasma: A novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Eur Heart J* 1991; 66:351-355.
46. David JL, Gaspard UJ, Gillian D y cols.: Hemostasis profile in women taking low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:420-423.
47. Petersen RK, Skouby SO, Jespersen J: Balance of coagulation activity with fibrinolysis during use of oral contraceptives in women with insulin-dependent diabtes mellitus. *Int J Fertil* 1995; 40:105-111.
48. Gargk SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SI, Homes DL, Jackson WE: Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271(14):1099-1102.
49. Fennoy I: Contraception and the adolescent diabetic. *Health Educ* 1989; 20:21-23.
50. Betschart J: Oral contraception and adolescent women with insulin-dependent diabetes mellitus: Risk, benefits and implications for practice. *Diabetes Educator* 1996; 22:374-378.
51. Rimm EBH: Oral contraceptive use and the risk of type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetología* 1992; 35:967-972.
52. Radberg T, Gustafson A, Skryten A y Karlsson K: Metabolic studies in gestational diabetic women during contraceptive treatment: Effects on glucose toleranceand fatty acid composition of serum lipids. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 13:17-29.
53. Skouby SO, Kuhl C, Molsted-Pedersen L y cols.: Triphasic oral contraception: metabolic effects in normal women and those with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153:495-500.
54. Skouby SO, Anderson O, Saurbrey N y cols.: Oral contraception and insulin sensitivity: In vivo assesment in normal women and in women with previous gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:519-522.
55. Kung AW, Ma JT, Wong VC y cols.: Glucose and lipid metabolism with triphasic oral contraceptives in women with history of gestational diabetes. Contraception 1987; 32:257-259.
56. Kjos SL, Shoupe D, Douyan S y cols.: Effect of low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: Results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1822-1827.
57. Kjos SL: Contraception in diabetic women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, vol. 23, n.º 1, 1996; pp. 243-258.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus in pregnancy. ACOG Technical Bulletin, n.º 92, 1986.

HEMOSTASIA

Alteraciones de la hemostasia

Resumen: La calidad de evidencia encontrada es baja. Los nuevos contraceptivos orales de bajas dosis tanto de estrógenos como de progesterona y conteniendo las nuevas progesteronas (gestodene, desogestrel, levonorgestrel) tienen mínimos efectos sobre el sistema de la hemostasia, siempre en los rangos considerados normales. En mujere con déficits congénitos de antitrombina III, proteína C y proteína S el consumo de contraceptivos aumenta el riesgo de trombosis venosa.

Las modificaciones que producen los AHO sobre el sistema hemostático provienen de estudios de calidad media y baja. Todos los estudios revisados son de corta duración, máximo 1 año, por lo que se desconoce el efecto de los AHO en mujeres tratadas durante más tiempo además son de muestra pequeña.

En los estudios de Norris (1996), M. Notelovitz (1992), U. H. Winkler (1995), A Basdevant (1993), A-C Cachrimanidou (1994), K. F. Weinges (1995) y K. R. Petersen (1995), todos ellos ensayos clínicos, hemos encontrado que los ACO incrementan diversos factores de la coagulación como son: factor XII, factor VII, factor X, fibrinógeno, plasminógeno, marcadores de generación de trombina (fragmentos 1 + 2, complejo trombina antitrombina), pero a su vez aumentan factores del sistema fibrinolítico (plasminógeno, activador tisular del plasminógeno, productos de degradación de la fibrina...) por lo que se compensan los cambios producidos en la coagulación y, además, al bajar la dosis de estrógenos de 30 μg a 20 μg se reducen los efectos sobre el sistema hemostático, aunque las diferencias entre compuestos de baja dosis no fueron significativas en ninguno de los estudios.

En un ensayo clínico (Thomson, 1991) y un caso-control (Scarabin, 1995) se comparan contraceptivos de altas y bajas dosis y se ve que los primeros tienen más efectos sobre la coagulación, pero no hay diferencias significativas entre las dosis de 50 μg y 30 μg.

En relación a la influencia de los AHO sobre los inhibidores de la coagulación (antitrombina III, sistema de la proteína C, proteína S), sólo se ha

observado de forma significativa una disminución de la antitrombina III del 5 ± 11% en el estudio de Basdevant (1993) con un monofásico que contenía 150 μg de desogestrel y 30 μg de etinilestradiol y del 2-6% en el Thomson (1991) con un monofásico de 1.000 μg de acetato de nortestosterona y 50 μg de etinilestradiol. La magnitud de estos cambios en el sistema hemostático no va a depender solamente de la dosis, tanto de estrógenos como de progesterona, sino también del tipo de progesterona.

A pesar de esto, se hallan diversos trabajos que no encuentran diferencia alguna en los niveles de antitrombina III entre mujeres que usan o no contraceptivos, como el de Farag (1988) y Toulon (1990). Robinson y cols. (1991), encuentran reducciones de actividad muy discretas, señalan una reducción de 9,14% a los 6 meses de tratamiento. El valor promedio de actividad pasaría del 100% al 91%.

En estudio de seguimiento, multicéntrico, (Padinger), (1994) comprobaba que el uso de AHO en mujeres con déficit congénito de antitrombina III aumentaba el riesgo de trombosis venosas.

Un pequeño ensayo clínico no randomizado (Coata, 1995) encuentra que varios parámetros de la coagulación (fibrinógeno, tiempo parcial de tromboplastina), del metabolismo lipídico (HDL, apoproteína A) y la viscosidad del plasma aumentan, pero dentro de los rangos normales.

Respecto a las modificaciones que se producen en la actividad plaquetaria con la ingesta de AHO se ha encontrado un ensayo clínico (Norris, 1994) en el cual la dosis de estrógenos, tanto de 30 μg como de 20 μg, aumentaban la agregación plaquetaria sin diferencias significativas entre ambos.

En el estudio de Fruzzetti (1994), un ensayo clínico no randomizado en 466 mujeres, se ha visto que estos cambios en la coagulación son más evidentes en fumadoras, así como dosis de 20 μg de etinilestradiol aumenta la actividad de la protrombina sólo en fumadoras.

HEMOSTASIA

Anticoncepción hormonal oral (AHO) y hemostasia

Dr. Juan Gilabert Aguilar

Introducción e importancia de dicho estudio

La asociación entre la utilización de anticonceptivos hormonales orales y tromboembolismo venoso (TEV) se describió por primera vez en 1961[1]. Desde los primeros estudios epidemiológicos a finales de los años sesenta[2,3] se ha demostrado que los AHO aumentaban el riesgo de enfermedad cardiovascular, especialmente el riesgo de TEV.

Desde el punto de vista clínico, la ingesta de AHO se ha relacionado con diversas enfermedades circulatorias, presentando según la localización del proceso trombótico un cuadro clínico diferente[4-8]. El riesgo trombótico debido a la utilización de anticonceptivos orales estro-progestativos está relacionado farmacológicamente, por una parte, con la concentración estrogénica del preparado y por otra, con la dosis y potencia androgénica del gestágeno asociado[7-9]. También influyen en la manifestación del riesgo trombótico circunstancias particulares como lo es, el índice de masa corporal, el tiempo de utilización del fármaco, el hábito fumador y la carga trombofílica congénita del sujeto[10].

Se ha establecido que el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa se duplica cuando la dosis de estrógeno por comprimido era igual o superior a 50 μg de etinilestradiol[8]. Por ello, en las

últimas décadas se ha ido reduciendo la concentración estrogénica en los preparados, con el fin de minimizar estos efectos adversos. A pesar de ello, diversos estudios epidemiológicos indican que la incidencia de TEV persiste a pesar de haberse reducido la concentración de etinilestradiol[9,10].

Recientemente se ha levantado una intensa y persistente polémica en relación al hecho de que los AHO de 30 μg de etinilestradiol y cuyo componente gestágeno es desogestrel, gestodeno o norgestimate (3.ª generación) aportan un mayor riesgo de TEV no fatal en comparación con el ya incrementado riesgo trombótico de los AHO que utilizan levonorgestrel o noretisterona como gestágeno (odds ratio 2,8 frente a 1,5)[11-16]. Tras la publicación de seis importantes trabajos[11-16], cuatro de ellos publicados en la revista *Lancet* (diciembre 1995) y dos en el *BMJ* (enero 1996), en donde se llegaba tras estudios multicéntricos y controlados a la aseveración previamente indicada, diversos autores han contestado algunas puntualizaciones en diferentes cartas a revistas científicas y en artículos de revisión[10,17-36]. Las consideraciones metodológicas están relacionadas especialmente con la recogida de datos y randomización de las pacientes afectas de TEV y también con el escaso número de casos para establecer claramente una relación causal. Sin embargo, nuevos hechos biológicos como más adelante veremos, en el estudio de la hemostasia en mujeres usuarias de AHO tanto de 2.ª como de 3.ª generación han venido a explicar, al menos parcialmente, aquellos datos epidemiológicos[28,37,38].

Por otra parte, los preparados de menos de 50 μg de etinilestradiol y gestágenos de 3.ª generación especialmente desogestrel y gestodeno, han mostrado su eficacia en reducir el riesgo de dos eventos trombóticos distintos al de la TEV, como son el infarto agudo de miocardio *(IMA)* y el accidente cerebrovascular agudo *(ACV)*, en el grupo de mujeres que toman AHO, menores de 35 años y no fumadoras[11,14,30,39-42].

Todos estos datos epidemiológicos han producido y siguen produciendo confusión al médico práctico y al especialista a la hora de ayudar a la mujer a elegir el método anticonceptivo más idóneo.

El fenómeno trombótico es un hecho íntimamente ligado a diversos factores tales como alteración de la pared vascular,

modificaciones en el metabolismo lipídico, alteraciones hemodinámicas y de elementos celulares, especialmente las plaquetas, y alteraciones en los sistemas de coagulación y fibrinólisis. A diferencia del proceso trombótico arterial, en donde la alteración de la pared arterial y la alteración en las plaquetas tienen un papel fundamental, el proceso trombótico venoso está firmemente relacionado, además de con las alteraciones hemodinámicas y vasculares, con una respuesta de hipercoagulabilidad plasmática e hipofibrinólisis en la paciente[43,44].

Los estrógenos desempeñan un papel importante en diversos procesos vasculares que pueden, por una parte, ejercer una acción protectora cardiocirculatoria y, por otra, desempeñar una acción procoagulante. Por ejemplo, en el endotelio de los vasos arteriales existen receptores estrogénicos que contribuyen a estimular a diversos mediadores con acción vasodilatadora[45]. Por otra parte, se ha descrito que los estrógenos modulan la expresión genética de la síntesis de diversos componentes del sistema hemostático[37]. Los gestágenos también cumplen una función importante en la regulación vasoactiva. Se sabe que en las venas la progesterona incrementa la distensibilidad de las mismas, provocando una disminución de flujo venoso, que en algunas mujeres predispuestas podría ocasionar un éxtasis sanguíneo[9].

Desde hace tres décadas se ha venido investigando las modificaciones de diversos parámetros de la hemostasia en las mujeres con AHO, con el fin de explicar el aumento de los eventos trombóticos. Estos eventos trombóticos son fundamentalmente de tipo venoso y hoy en día encuadrados en el concepto de enfermedad tromboembólica venosa o TEV[5,12,16,37].

Recientemente, nuevas aportaciones en la investigación de la trombofilia hereditaria dan una aparente explicación de los hechos clínicos[38].

De la implicación de los distintos componentes de la anticoncepción hormonal sobre el sistema hemostático y la repercusión clínica de los mismos en la génesis del proceso trombótico, es lo que va a constituir el desarrollo de la presente revisión y puesta al día. Adicionalmente, ampliaremos los datos epidemiológicos y expondremos las recomendaciones más ampliamente extendidas sobre los AHO en el campo de la hemostasia y la trombosis.

Breve revisión de la hemostasia [43, 46-52]

El sistema hemostático es el encargado de proteger la integridad vascular en caso de una lesión o injuria. Cuando esto se produce, se inducen cambios plasmáticos y tisulares encargados de la reparación del tejido lesionado con el fin de evitar una hemorragia. Sin embargo, esta función protectora puede tornarse en nociva para el organismo cuando por diversos mecanismos se exagera la acción de los elementos plasmáticos y celulares que llevan al desarrollo y a la formación de un trombo.

En el proceso hemostático intervienen de forma interrelacionada el endotelio vascular, diversos componentes celulares de la sangre, especialmente las plaquetas, y un sistema de factores de coagulación y otro de fibrinólisis.

El sistema de coagulación (fig. 1)

La coagulación sanguínea es un proceso complejo que implica una cascada de reacciones enzimáticas que se inician con el daño vascular y que dan como resultado final la formación de trombina, que es la responsable de la conversión del fibrinógeno en fibrina. La trombina, a su vez, puede también activar a las plaquetas y a los factores VIII y V. Los factores VIIIa y Va actúan como cofactores de los factores IXa y Xa de la coagulación, respectivamente.

Este sistema de coagulación está fundamentalmente regulado por unos inhibidores fisiológicos: la antitrombina III (AT III) y el sistema de la proteína C. La AT III es el principal inhibidor de la trombina y también inhibe a la mayoría de las enzimas de la coagulación. La proteína C activada (APC) es el inhibidor de los factores Va y VIIIa. Por otra parte, existe un inhibidor de la vía del factor tisular ("tissue factor pathway inhibitor" TFPI) que inhibe directamente al FXa y al complejo FVIIa/TF de una manera dependiente del FXa[51]. La trombina, a su vez, puede inhibirse por el cofactor II de la heparina (HCII).

La proteína C circula en plasma como un zimógeno y se transforma en su enzima activa por el complejo trombina: trom-

bomodulina (fig. 2). La trombina circulante se une a su receptor, trombomodulina, que se encuentra en la superficie de la célula endotelial, perdiendo su actividad procoagulante y actuando como un potente activador de la proteína C. La APC inhibe la coagulación por rotura e inactivación de los factores Va y VIIIa. Dicha acción está potenciada fundamentalmente por la proteína S, aunque parece ser que el factor Xa previene dicha acción. La proteína C también está regulada por una serie de inhibidores, como son el llamado inhibidor de la proteína C, la alfa1-antitripsina y la alfa2-macroglobulina, formando con la APC complejos equimolares.

La fibrina formada durante la coagulación requiere de un mecanismo regulador y controlador que evite la formación exagerada intravascular de fibrina. Este mecanismo lo protagoniza el sistema fibrinolítico.

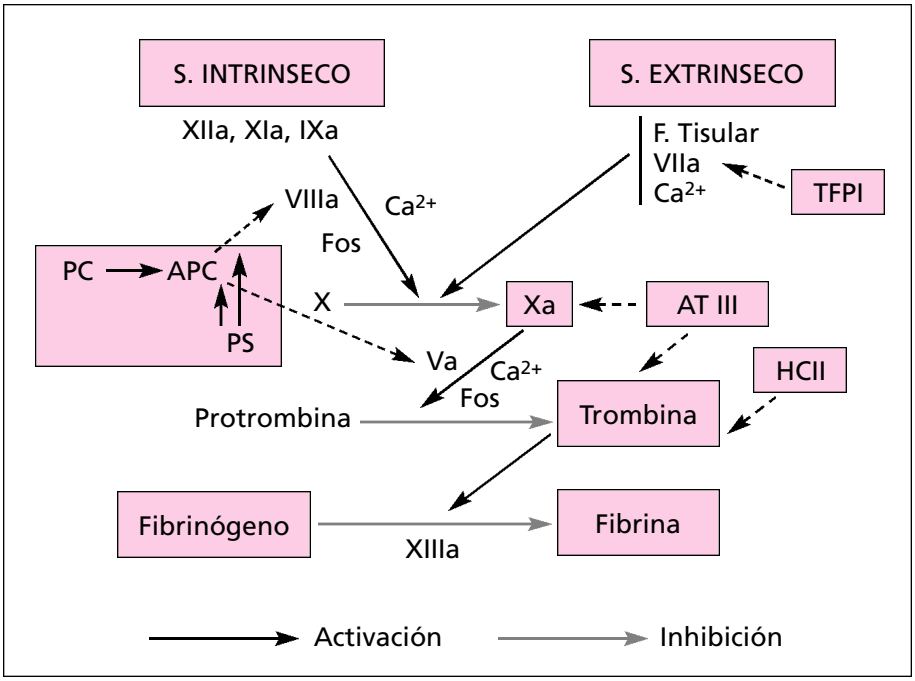

Figura 1. Esquema de la cascada de coagulación. Sistema extrínseco e intrínseco. PC (proteína C). AT III (antitrombina III).

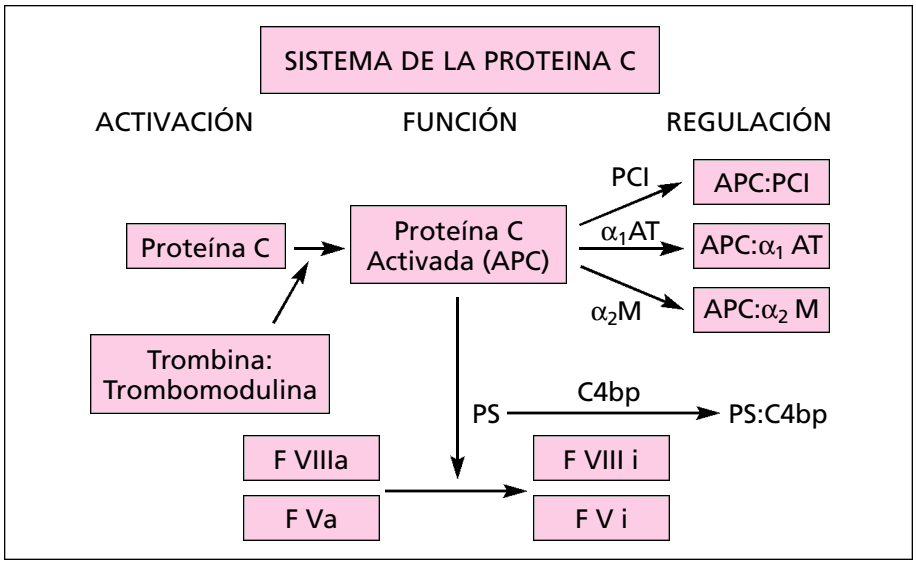

Figura 2. Sistema de proteína C.

Sistema fibrinolítico (fig. 3)

El sistema fibrinolítico es el encargado de la lisis plasmínica de la fibrina formada intravascularmente. Interviene también en múltiples procesos extravasculares como son la ovulación, embrioimplantación, regeneración tisular, invasión tumoral, etc.

El eje fundamental de este sistema lo constituye la conversión de una proenzima inactiva o plasminógeno en plasmina o enzima activa, capaz de lisar las mallas de fibrina y otras proteínas de la coagulación.

La activación del plasminógeno se lleva a cabo por los llamados activadores fibrinolíticos. Entre los mismos se encuentra el activador tisular del plasminógeno (t-PA), que se libera del endotelio vascular y es el principal activador fibrinolítico a nivel circulante; el activador fibrinolítico tipo urocinasa (u-PA).

El sistema fibrinolítico está regulado por inhibidores específicos entre los que se encuentran los inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAI). Entre ellos se encuentra el PAI-1, que es el principal regulador fisiológico de la fibrinólisis, el PAI-2 que se encuentra fundamentalmente en la placenta y el PAI-3 que es idéntico al inhi-

bidor de la proteína C (PCI). La actividad proteolítica de la plasmina formada mediante este proceso de activación del plasminógeno está regulada por la acción de la alfa$_2$-antiplasmina, su principal inhibidor fisiológico y, en menor medida, por la alfa$_2$-macroglobulina. Por otra parte, la unión plasminógeno/fibrina se ve interferida también por la acción de la glicoproteína rica en histidina (HGR), la cual compite con plasminógeno por la unión. Muy recientemente se ha descrito[52] otro inhibidor fibrinolítico denominado inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI).

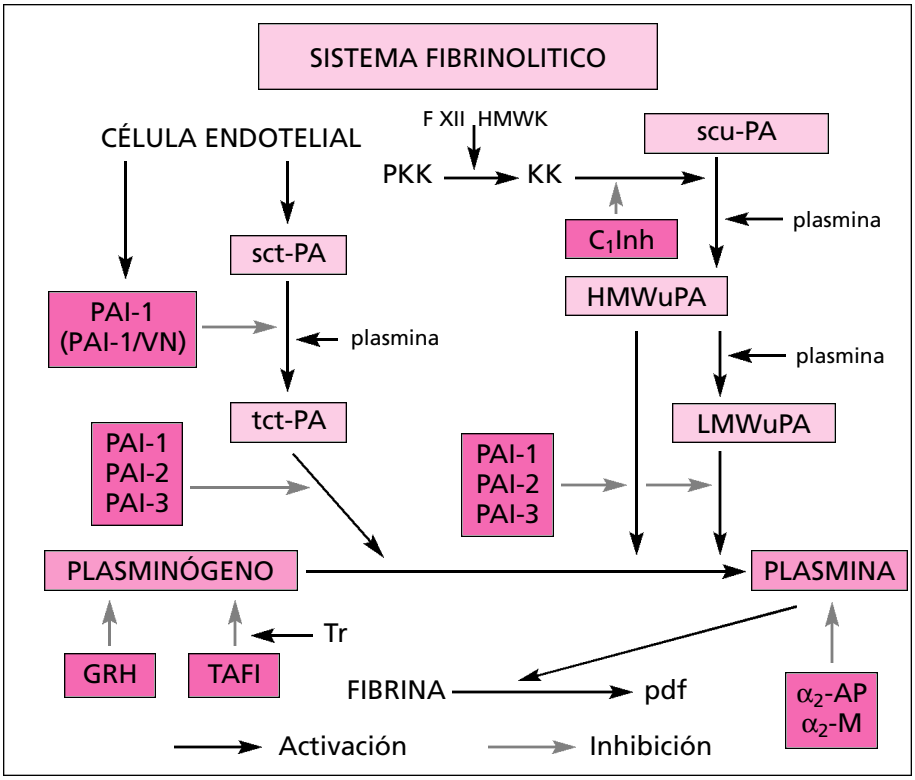

Figura 3. Sistema Fibrinolítico.
PAI: inhibidor del activador del plasminógeno. sctPA: activador tisular del plasminógeno de una cadena. tctPA: activador tisular del plasminógeno de dos cadenas. GRH: glicoproteína rica en histidina. HMWK: kininógeno de lato peso molecular. PKK/KK: precallicreína/callicreína. scuPA: prourocinasa. HMWuPA: urocinasa de alto peso molecular. LMWuPA: uroquinasa de bajo peso molecular.
α_2-AP: α_2-antiplasmina. α_2-M:α_2-macroglobulina.
pdf: productos de degradación de la fibrina.
TAFI: Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina.

Trombofilia [53-65]

Se denomina así a una tendencia a la trombosis, especialmente venosa, que presenta o puede presentar un sujeto aparentemente sano. Esta tendencia a la trombosis podría deberse a una hipercoagulabilidad o a una hipofibrinólisis. La hipercoagulabilidad sería por aumento de factores de coagulación o, fundamentalmente, debido a disminución de inhibidores de la coagulación. Por otra parte, la hipofibrinólisis sería debido a una disminución de activadores o a un aumento de inhibidores fibrinolíticos.

La trombofilia hereditaria[63,64] es una tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso. Dentro de las causas más frecuentes o bien establecidas nos encontramos las deficiencias de ATIII, PC y PS y el síndrome de la resistencia a la proteína C activada o factor V Leiden. Muy recientemente, en el año 1996, se ha descrito otra causa de trombofilia hereditaria debido a una variación del gen de la protrombina[62]. Otras causas de trombofilia hereditaria son más infrecuentes, como la disfibrinogenemia, o no están bien establecidas como las anormalidades del sistema fibrinolítico del cofactor II de la heparina, de la trombomodulina, la disminución del TFPI. La hiperhomocistinemia se ha descrito también como una causa de trombofilia hereditaria con una prevalencia intermedia[63,64].

Hasta muy recientemente, los defectos genéticos que con una mayor proporción constituían riesgo de trombosis eran las deficiencias hereditarias de proteína C, proteína S y antitrombina III (las tres deficiencias en conjunto suponen un 5-10% de los casos de trombosis venosas profundas). Sin embargo, en el año 1993 se describió por primera vez otra anomalía hereditaria asociada al sistema de la proteína C, que consistía en una deficiente respuesta anticoagulante a la APC en un ensayo de coagulación, denominándose síndrome de resistencia a la proteína C activada (*APC resistance,* APC-r)[54]. Se observó que tiene un carácter familiar y consiste en una resistencia del factor. Va a ser degradado por la APC. Dicha alteración se debe, en la mayoría de los casos (90-95%), a una mutación en el gen de factor V, denominado Factor V Leiden. Esta mutación supone una sustitución en el gen de una guanina (G) en posición 1691 por una ade-

nina (A), y como consecuencia, la sustitución en la proteína de un residuo de arginina (Arg) en posición 506 por una glutamina (Gln), lo cual altera la degradación adecuada del factor Va por la APC, disminuyendo drásticamente la velocidad de inactivación de la molécula del factor Va, pero manteniendo éste sus propiedades coagulantes. Por tanto, la proteína C activada no podría romper al factor V Leiden por el sitio Arg 506, ya que dicho factor V alterado posee Gln 506, siendo los sujetos portadores de dicha anomalía resistentes a la acción de la APC. El síndrome de APC-r es la principal causa de trombosis venosa (20-50% de los casos).

Además pueden existir otras causas de *APC resistance* de carácter adquirido (*trombofilia adquirida*), como ocurre con el síndrome antifosfolipídico primario, así como la gestación y el empleo de AHO.

Recientemente se ha descrito una anomalía del gen de la protrombina[62]. La anomalía consiste en la sustitución de un residuo guanina por alanina en posición 20210, lo cual conlleva a un aumento en los niveles de protrombina, lo que ocasiona un estado pretrombótico, aumentando al triple la incidencia de TEV. Esta anomalía representa una prevalencia de alrededor del 6% en los pacientes afectos de TEV. Datos recientes de nuestro centro, en vías de publicación, indican una prevalencia similar.

La prevalencia en la población general y en pacientes seleccionadas así como el riesgo trombótico relativo de TEV que las portadoras conllevan se expresa en la figura 4.

	PC	PS	ATIII	FV Leiden	Anomal. Protr.
Población general	0,2-0,4	0,7	0,02-0,17	2-15	1,8
Pacientes 1 trombosis	3	1-2	1	14-20	3
Trombofilia	1,5-9	1,5-13	0,5-7	10-52	6-7

Figura 4. Prevalencia de las anomalías congénitas de la coagulación.

Efecto de los AHO sobre el sistema hemostático (fig. 5) [37, 38, 44, 66-103]

Diversos trabajos han estudiado los efectos de los AHO sobre la hemostasia, con el fin de encontrar variaciones que expliquen, al menos parcialmente, el incremento del riesgo trombótico de los AHO. Se ha observado que la mayoría de los factores de la hemostasia se modifican (en general, dentro de los límites de la normalidad) y que los test globales tanto de coagulación como de fibrinólisis muestran un aumento de actividad[37].

Con el desarrollo de nuevos preparados con menor dosis de estrógenos, se ha observado menor influencia sobre la hemostasia[72,79,82-85,93], en aparente coincidencia con la disminución del riesgo trombótico. El efecto sobre el sistema hemostático de los AHO que incluyen en su formulación los nuevos progestágenos no se ha comparado sistemática y cuantitativamente con los anteriores[67,70,82-85].

En relación a los marcadores moleculares que indican activación, tanto de la coagulación como de la fibrinólisis, se ha observado que existe un aumento de los mismos con la utilización de AHO, aun en el caso de utilización de los preparados con baja dosis de estrógenos.

Ya que ha quedado bien establecido que los AHO con alta dosis de estrógenos producían mayores alteraciones en la hemostasia junto con un mayor riesgo trombótico, nos vamos a centrar en los efectos de los AHO actualmente utilizados que son los de baja dosis de estrógenos (20-30, 35 μg de etinilestradiol), tanto de segunda como de tercera generación de progestágenos, tras un período de administración entre 6 y 12 meses. Este período de tiempo es el más investigado y aunque es un período relativamente corto, es importante ya que la mayoría de complicaciones TEV se manifiestan en las mujeres que utilizan AHO por primera vez dentro del primer año de uso[37].

El efecto de los AHO sobre los niveles plasmáticos de las variables de la hemostasia se han publicado extensamente, pero en la mayoría de los artículos se trata de estudios pequeños longitudinales, existiendo pocos estudios epidemiológicos grandes en voluntarias sanas y ocasionalmente se estudian grupos de riesgo por separado.

Los efectos sobre la coagulación son, en general, procoagulantes, por aumento de los factores de coagulación y disminución de

los inhibidores de dicho sistema. Sin embargo, sobre el sistema fibrinolítico se observaría un efecto profibrinolítico, sugiriéndose que los cambios de la fibrinólisis podrían compensar los cambios procoagulantes.

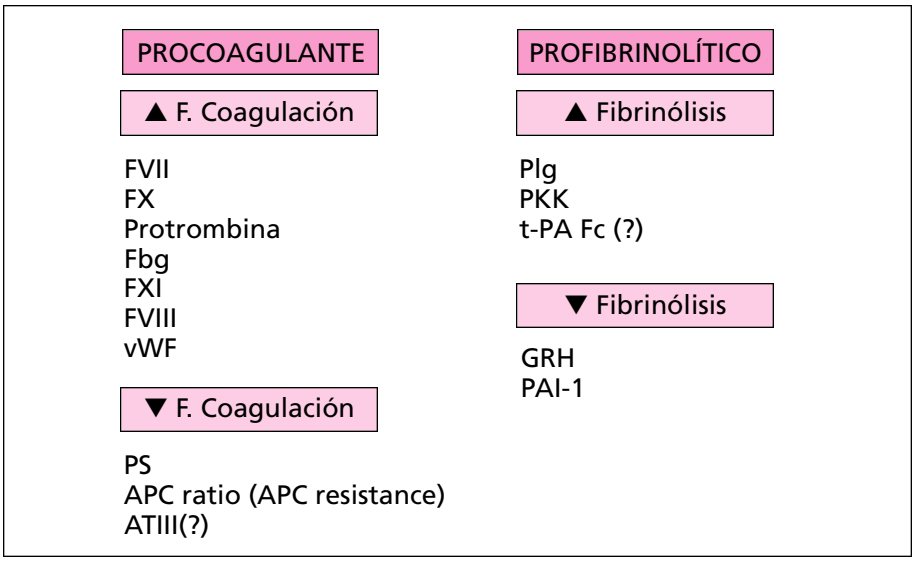

Figura 5. Efecto de los AHO en la hemostasia.

Factores de coagulación [37, 66-74, 76, 82-86, 92, 93, 97-103]

En relación al sistema de coagulación, los anticonceptivos orales inducen un incremento de diversos factores de la coagulación, fundamentalmente y en orden de mayor a menor variación aumentan los niveles de FVII, FX, FXIII, protrombina, FIX, FX, fibrinógeno, FVIII y vWF. Estos cambios son menores cuando disminuye la dosis estrogénica del preparado, aunque las diferencias no son significativas. En algún estudio se ha observado que los cambios son más evidentes en las mujeres fumadoras.

Cuando se comparan los AHO de segunda y tercera generación existe un mayor incremento de FVII, FX y protrombina en los de tercera generación, aunque, como se ha indicado anteriormente, se necesitan más estudios comparando sistemática y cuantitativamente AHO de segunda y tercera generación.

Inhibidores de la coagulación [75, 76, 79, 82-84, 92, 98]

En relación a la influencia de los AHO sobre los inhibidores fisiológicos de la coagulación, antitrombina III y sistema de la proteína C, se ha descrito y ha sido utilizadas durante décadas la determinación de ATIII para el control trombogénico de las mujeres que toman AHO. Sin embargo, en los últimos años, diversos estudios han demostrado la escasa utilidad clínica de la determinación de ATIII en estas mujeres, ya que la posible disminución de su nivel está en los límites de la normalidad. En relación a la proteína S, se ha observado una disminución tras la ingesta de AHO, por lo que es importante evaluar dicho inhibidor en mujeres con sospecha de deficiencia del mismo. La magnitud de los cambios parece también depender de la dosis estrogénica del preparado.

Por otra parte, diversos estudios han indicado que se incrementa la resistencia a la proteína C activada tras el uso de AHO[38,94-96]. Ello unido al aumento del riesgo trombótico en mujeres con FV Leiden y AHO ha llevado a plantearse si es necesario un *screening* del test de *APC resistance* antes de iniciarse la terapia con AHO.

En un reciente estudio[38] se indica que aquellas mujeres que son usuarias de AHO de 3.ª generación presentaban una mayor resistencia a la APC que las que utilizaban AHO de segunda generación, concluyendo que ello podría explicar la observación epidemiológica de aumento de riesgo de TEV con AHO, especialmente con los de tercera generación. No obstante este artículo ha iniciado una polémica posterior en la revista *Lancet* con opiniones a favor[26,28,29] y en contra[27,32,33], que analizaremos pormenorizadamente con posterioridad.

Plaquetas [70, 88-90]

En general las plaquetas sufren escasas modificaciones tras la ingesta de AHO. Se han descrito en algunos estudios una ligera hiperactividad plaquetar, pero ello no ha sido confirmado por otros estudios no observándose incremento de productos liberados por las plaquetas como la beta-trombomodulina y el factor plaquetar 4.

Sistema fibrinolítico [69, 74, 78-80, 82, 83, 86, 87, 92]

Al estudiar el sistema fibrinolítico, se ha observado que fundamentalmente existía una disminución de la actividad del PAI-1, no existiendo unanimidad en relación a la actividad del t-PA que se ha descrito aumentada, igual e incluso disminuida. Globalmente se ha observado una actividad fibrinolítica aumentada, reflejada también por incremento de los complejos plasmina-antiplasmina, productos de degradación de la fibrina como el D dimérico (D-D), posiblemente compensatoria de la hiperactividad trombínica.

Además de la disminución de actividad PAI-1 se ha observado un descenso en los niveles de la glicoproteína rica en histidina.

Marcadores moleculares de activación de la coagulación [77, 81-84, 97, 98]

Existen diversas evidencias de un aumento de la activación de la coagulación tras la ingesta de AHO como se manifiesta por el aumento de los niveles de fibrinopéptido A (FPA), el fragmento 1 + 2 de la protrombina (F1 + 2) o los complejos trombina-antitrombina (TAT).

Por otra parte, nuestro grupo de trabajo también ha valorado no sólo los complejos TAT, sino también el complejo proteína C activada: alfa1-antitripsina, como marcadores de estados pretrombóticos, y se ha observado un aumento de dichos complejos en diversos grupos de estados pretrombóticos y en particular en mujeres usuarias de AHO[77].

Además de los cambios descritos, en la literatura no se valoran o se valoran escasamente la posible influencia de los AHO sobre otros factores como el factor tisular, el TFPI y el TAFI.

Por otra parte, no se conocen con exactitud los mecanismos moleculares y celulares por los cuales los estrógenos y progestágenos influyen o pueden influir en diversos factores de la coagulación, durante la AHO. No obstante se sabe que las hormonas sexuales pueden influir no sólo en la síntesis de los factores del sistema de coagulación, sino también en su eliminación o "turnover" hepático[37].

En resumen, los AHO tienen efecto sobre diversas variables del sistema hemostático, aunque la mayoría de cambios se encuentran dentro del coeficiente de variación interindividual. En general, existirá un incremento de diversos factores de coagulación, disminución de algunos inhibidores y una hiperfibrinólisis. Estos efectos disminuyen con la reducción de la dosis estrogénica.

Cuando se compara los AHO de 3.ª y 2.ª generación, parece que las modificaciones son más evidentes con los de 3.ª generación. Ello podría indicar que las modificaciones dependerían no sólo de la dosis estrogénica sino del progestágeno.

Sin embargo, los cambios individuales en las variables de coagulación y fibrinólisis no se correlacionan en un balance individual, por lo que se puede concluir que serían efectos independientes[37].

Anticonceptivos hormonales orales y trombosis [104-113]

Los datos epidemiológicos publicados en 1980[104] mostraron un aumento de riesgo relativo para la trombosis arterial y venosa en mujeres usuarias de AHO que contenían una dosis estrogénica igual o inferior a 50 μg de etinilestradiol, en comparación con las no usuarias de AHO. Vamos a referirnos muy resumidamente a los problemas trombóticos arteriales, como el infarto de miocardio agudo y el accidente vasculocerebral, ya que en dichos procesos tienen otros múltiples factores distintos al sistema hemostático, como es el metabolismo lipídico, etc. Nos centraremos más ampliamente en la enfermedad TEV.

Infarto de miocardio

Existen datos consistentes que demuestran que los AHO con dosis estrogénica inferior a 50 μg de etinilestradiol no incrementan el riesgo de IMA en las mujeres de menos de 35 años. Sin embargo, este riesgo se amplifica si la mujer es fumadora (>15 cigarrillos/día). Dos recientes estudios[41,42] confirman los datos de que las usuarias de AHO con contenido de 30-35 μg de etinilestradiol no incrementan el riesgo relativo de infarto de miocardio.

Lewis[14] ha demostrado que los AHO de 3.ª generación incluso disminuyen ligeramente el riesgo relativo de IMA en comparación con los AHO de 2.ª generación.

Accidente cerebro vascular agudo

La relación entre accidente cerebro vascular y la ingesta e AHO se ha estudiado en varios artículos[3,39,40]. Estos estudios indican que en mujeres no fumadoras y normotensas los AHO con contenido estrogénico igual o inferior a 50 µg no aportan un mayor riesgo para el ictus cerebral. Teunissen en 1996[105], en un estudio de meta-análisis recoge los datos sobre hemorragia subaracnoidea y AHO. En cinco estudios caso-control, encuentran un OR de 1,2 para las usuarias actuales de AHO y un OR de 1 para las mujeres que habían tomado la "píldora" con anterioridad.

Enfermedad tromboembólica venosa (TEV)

Diversos estudios han sugerido[4-8] que los AHO de más de 50 µg incrementan el riesgo de TEV en comparación con los de menos de 50 µg de etinilestradiol. Esto ha hecho que se intente reducir al máximo la concentración estrogénica de los preparados. Sin embargo, el papel del gestágeno se había minimizado.

En la revista *Lancet* de diciembre 1994, aparecen cuatro artículos[11,12,13,16] y en enero de 1996 en la revista *British Medical Journal* se publican dos artículos[14,15] que añaden nueva información en relación a los AHO y el riesgo de TEV.

En el primer estudio multicéntrico de la OMS[12] se evalúa el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en mujeres usuarias de AHO. La conclusión del estudio indica que el riesgo de TVP es mayor con los AHO con gestágenos de la 3.ª generación (desogestrel y gestodeno), aunque su dosis estrogénica sea igual a los de 2.ª generación.

En los siguientes trabajos[13,15] se compara específicamente el riesgo de TVP y EP con tres AHO. También se observa un incremento del riesgo cuando el AHO poseen tanto desogestrel como

gestodeno, aunque estos índices de riesgo se ajusten al índice de masa corporal, y también cuando se evalúa por separado en un Centro del Reino Unido en donde existía el mayor número de casos.

En los restantes artículos se realizan dos estudios[11,14], uno de los cuales valora el riesgo de muerte cardiovascular en mujeres usuarias de AHO, en él se observa una menor incidencia en las usuarias de AHO que poseen desogestrel. Sin embargo, cuando se valora la incidencia de TVP se observa que es mayor en los preparados con gestágenos de la 3.ª generación. En el último estudio[16], también se confirma el aumento de la incidencia de TVP en las usuarias de AHO de la 3.ª generación, indicándose el mayor riesgo trombótico en las portadoras de la mutación factor V-Leiden.

A lo largo de 1996 y 1997 han ido apareciendo réplicas y contrarréplicas a los artículos previamente comentados[10,17-35], especialmente las críticas se han dirigido a inferir que los AHO de 3.ª generación se han prescrito por los médicos prácticos, especialmente en mujeres que presentaban una problemática clínica que podía ser etiquetada como de "diversos riesgos" independientes del tabaco. Por otra parte, los eventos trombóticos fatales, evidenciados en las usuarias de los AHO de 2.ª frente a 3.ª generación representan pequeñas series, pudiendo existir una falta de causalidad en la interpretación de dichos eventos[30]. Analizando el estudio randomizado y controlado del grupo internacional de investigación sobre AHO en la mujer joven[13], se puede observar cómo la probabilidad de muerte debido a tromboembolismo por millón de mujeres/año, que utilizan los AHO de 3.ª generación, es de 20; para los de 2.ª generación es de 14 y de 5 para las mujeres no usuarias. Aunque los datos absolutos son significativos, la incidencia relativa es baja y por ello la significación clínica en este sentido es dificultosa.

Otro dato epidemiológico sorprendente es el descrito recientemente por Farmer y cols.[21], basado en un estudio caso control de TEV realizado en el Reino Unido sobre la base de los archivos de 143 médicos generalistas. Sobre un total de 83 casos de TEV en mujeres con AHO de dosis inferiores a 35 μg de etinilestradiol, se obtuvo un porcentaje total de 4,3/10.000 mujeres/año. En el caso de los AHO de 3.ª generación el porcentaje fue de 4,9 y en los 2.ª generación de

3,1. Sin embargo, cuando se ajustó el porcentaje por grupos de edad las diferencias entre los de 2.ª y 3.ª generación no fueron significativos. Por otra parte, se obtuvo un odds ratio mayor en el grupo de mujeres que utilizaban un AHO de baja dosis estrogénica (20 μg de etinilestradiol) en comparación con los de 30 μg.

Algunas de estas objeciones han sido recientemente contestadas. Por una parte, en marzo de este mismo año en la revista *Lancet*[22-25], el grupo investigadores de Leiden[22] responde a estas réplicas, indicando que el resultado aparentemente paradójico de que un AHO de mínima dosis estrogénica (20 μg) tenga un mayor riesgo de TEV que los de 30 μg puede estar relacionado precisamente con el hecho de que la prescripción de ese tipo de AHO se da por primera vez en mujeres que presumiblemente pueden tener algún riesgo mayor y que el facultativo desea paliar. La OMS ha indicado que este relativo mayor riesgo se da de hecho en las mujeres que son nuevas usuarias de AHO independiente de la edad de las mismas. Otras consideraciones al estudio de Farmer se han realizado en el sentido que la recogida de los casos estudiados por este autor pueden no reunir todos los criterios diagnósticos requeridos para la TEV ya que se basa sólo en la anotación de pacientes con o sin terapéutica anticoagulante, por ello la validez de las trombosis venosas observadas, puede no ser la correcta[23,24].

Una observación biológica reciente intenta poner fin a la controvertida polémica sobre si los AHO de 3.ª generación (especialmente desogestrel y gestodeno) aportan mayor riesgo de TEV que los de 2.ª generación (levonorgestrel). Un grupo de investigadores holandeses[38] han demostrado varios hechos:

1. Utilizando un conocido test coagulativo, denominado test de generación de la trombina que detecta la resistencia a la proteína C activada, han demostrado que los AHO de 3.ª generación inducen una resistencia a la proteína C casi de similar magnitud a la resistencia inducida por la mutación heterocigota del factor V (factor V-Leiden).
2. Los AHO de 2.ª generación muestran sólo parcialmente este efecto y pueden ser clara y significativamente menor de los AHO de 3.ª generación y de las mujeres que no utilizan AHO.

3. Las mujeres con factor VLeiden, de carácter heterocigoto, y que toman AHO presentan un síndrome de resistencia la proteína C activada de magnitud similar a las pacientes homocigotas para la deficiencia congénita de la mutación del FV (FVLeiden).

El riesgo relativo de TEV en la población heterocigota portadora de la mutación es de 5-10 veces superior a la normal. En las mujeres que toman AHO de 3.ª generación el riesgo relativo de TEV es del mismo orden (9 veces) y en las que toman AHO de 2.ª generación es de 4-5 veces. Por otra parte, del conjunto de mujeres portadoras de la mutación FVLeiden y que toman AHO incrementan el riesgo de TEV entre 30-50 veces[16,28,38].

La polémica no ha sido cancelada y en mayo de este mismo año continua en la revista *Lancet*[27,33,37]. Estos autores infieren que el hecho biológico en un trabajo[38] no explica completamente las pequeñas aunque significativas diferencias de los casos de TEV entre las usuarias de 3.ª frente a 2.ª generación de AHO. Por otra parte, se hace hincapié en el efecto favorable de los AHO de 3.ª generación sobre el riesgo de IMA. Pero la cuestión parece zanjada ya que nadie duda sobre el incremento del riesgo relativo para TEV que aportan los AHO de 3.ª sobre los de 2.ª generación[29], dirigiéndose la discusión actual sobre el balance riesgo/beneficio de estos AHO. En los últimos dos meses (julio 97), se ha descrito, por una parte, que el incremento del síndrome de resistencia a la proteína C se induce también en mujeres con alto índice de masa corporal, en mujeres posmenopáusicas con tratamiento hormonal sustitutivo y en sujetos con altos niveles de factor VIII[26]. Este dato parece importante, ya que baste recordar el hecho de que los AHO inducen un incremento de factor VIIIa. Por otra parte, Douketis y cols.[112], en julio de este año publican un trabajo de meta-análisis sobre asociación de TEV y AHO, así como entre TEV y terapéutica hormonal sustitutiva. En lo referente a los AHO, se concluye que el riesgo trombótico medio de los estudios evaluados con los AHO de 3.ª generación fue de 5 (2,5-7-5), mientras que con el resto de AHO fue de 3. Se concluye que a pesar de todos los sesgos que se han descrito, el riesgo trombótico venoso es discretamente mayor con los AHO de 3.ª generación.

Pruebas de cribaje para TEV en mujeres con AHO

En relación al hecho biológico de que los AHO incrementan la manifestación del síndrome de resistencia a la proteína C[38], fenómeno de trombofilia que incrementa hasta 35-50 veces el riesgo de trombosis[16,34], se plantea el problema de si es recomendable la realización de exámenes de trombofilia hereditaria (ATIII, proteína C, proteína S, APC-r, mutación de la protrombina) o trombofilia adquirida (anticoagulante circulante y ACA) en general a todas las mujeres que toman o van a tomar AHO. Para contestar a ello, es conveniente en primer lugar analizar la prevalencia de todos estos déficits, en la población general (ver fig. 4) y el riesgo de trombosis que la portadora de alguna de estas anomalías o deficiencias acarrea.

Como se puede observar, la prevalencia de los déficit de proteína C, S y ATIII es relativamente baja. El síndrome de APC-r (FVLeiden), es la de mayor prevalencia (2-15%) y siguen en importancia la recientemente descrita mutación de la protrombina G20210A (0,7-2%). En relación al incremento de riesgos trombóticos que estos déficits acarrearían en las mujeres con AHO, se observa (fig. 6) que el mayor riesgo trombótico lo aportaría la usuaria de AHO portadora de deficiencia VLeiden. Este incremento de riesgo trombótico es mayor si se asocian dos defectos congénitos como ATIII y APC-r llegando a manifestar clínica de TEV en el 92% de los casos[106]. Respecto a la nueva alteración genética de mutación de la protrombina, aunque su prevalencia en la población general es relativamente elevada (1-2%), en la actualidad aún no existen datos del riesgo de trombosis venosa en las mujeres portadoras y que utilicen AHO.

En segundo lugar, hay que conocer cual sería la repercusión clínica exacta del riesgo trombótico descrito[34, 113] (fig. 6). Se ha descrito que el riesgo de trombosis venosa en mujeres con menos de 44 años oscila entre 0,5-1/10.000 mujeres/año, de los cuales 1% es fatal. Si consideramos ese riesgo de 0,5/10.000/año y el riesgo relativo de TEV de 8 para portadoras de FV-Leiden y de 30 en el caso de portadoras de la deficiencia y usuarias de AHO, la fatalidad de la trombosis sería de 4 por millón para las portadoras de Leiden y de 15 por millón para las portadoras de Leidein y usuarias de

AHO[113]. Por lo tanto, en el caso de diagnosticar las portadoras y evitar la administración AHO prevendríamos 11 muertes por millón. En tal caso, sería necesario detectar aproximadamente 90.000 portadoras para en el mejor de los casos evitar una muerte por TEV. Asumiendo una prevalencia media de 4% supondría un despistaje de unos 2 millones de mujeres futuras usuarias de AHO[113].

	Tr/10 000/año	Riesgo relativo
Población general	0,5-1	1
AHO	2,5	3
AHO 2ª generación	2	2,4
AHO 3ª generacón	3	3,6
FVLeid	5,7	7-8
FVLeid+AHO	28,5	30-34
Gestación	5	6,2
Puerperio	20	24

Figura 6. Riesgo de trombosis.

El análisis de la relación coste/beneficio indica claramente que la determinación del síndrome APC-r, en todas las usuarias de AHO no es necesaria[107,108]. Por una parte, el número total de posibles eventos trombóticos fatales que se evitarían sería bajo (2/millón de mujeres/año que toman AHO de 3.ª generación y 1,4/millón/año para las de 2.ª generación). Por otra parte, estos test indican que las portadoras tienen un riesgo trombótico "per se" elevado, pero tienen escaso valor predictivo. No obstante, las recomendaciones en las mujeres que tienen algún antecedente familiar de enfermedad TEV se debe realizar un completo estudio de los test específicos de trombofilia hereditaria hasta la fecha conocidos ya que la detección de déficits asociados y la presencia de homocigotos es un riesgo muy claro y premonitorio del evento trombótico venoso.

A la luz de los conocimientos expuestos se puede argumentar, de acuerdo con diversas recomendaciones ya publicadas, que:

1. Los AHO incrementan el riesgo de TEV 3 veces en comparación con las mujeres de similar edad y que no toman AHO.
2. Los AHO de formulación inferior a 50 μg (35, 30 y 20 μg) de etinilestradiol reducen pero no eliminan el riesgo trombótico venoso.
3. Los AHO con contenido gestágeno (desogestrel, gestodeno y Norgestimate) de 3.ª generación aportan un mayor riesgo relativo de TEV que los de 2.ª generación (levonorgestrel).
4. Los AHO de 3.ª generación inducen una menor sensibilidad de la proteína C para degradar al factor V (síndrome de APC-R).
5. El riesgo trombótico venoso de mayor importancia por su prevalencia es la que sufre la mujer portadora del FVLeiden y que toma AHO (35 veces de mayor riesgo que la población no portadora y no AHO). Si esta mutación se asocia con otro defecto congénito de trombofilia el riesgo se incrementa llegando a ser hasta del 70% en el caso de la ATIII y FVLeiden.
6. El estudio del coste/beneficio no es favorable para realizar un screening general a todas las usuarias de AHO.
7. El *screening* se recomienda cuando existan antecedentes personales y familiares de TEV de tipo idiopático.
8. Toma especial interés el historia clínico y familiar de la futura usuaria de AHO con el fin de realizar un *screening* selectivo en estas mujeres.

Contraindicaciones absolutas para la toma de AHO desde el punto de vista de la hemostasia y la trombosis venosa

Antecedentes personales de TEV.

Clínica actual de TEV.

Déficit congénito de inhibidores de la coagulación y otros factores de trombofilia hereditaria conocidos.

Trombofilia adquirida (ej., anticuerpos antifosfolipídicos): Contraindicación temporal.

REFERENCIAS

1. Jordan WM: Pulmonary embolism. *Lancet* 1961; 2:1146-1147.
2. Royal College of Practitioners: Oral contraception and thromboembolic disease. *J Gen Coll Practit* 1967; 13:267-269.
3. Vessey MP, Doll R: Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *Br Med J* 1968; 2:199-205.
4. Mann JI y cols.: Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *Br Med J* 1975; 2:241-245.
5. Böttiger LE y cols.: Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering estrogen content. *Lancet* 1980; 1:1097-1101.
6. Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305:612-618.
7. Ellis J: Lowe-dose oral contraceptives: progestin potency, androgenicity, and atherogenic potential. *Clin Ther* 1986; 8:1-12.
8. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, Ferguson WJ, Stadel BV, Lundin FE: Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133:32-37.
9. Khul H: Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24:1-19.
10. Lidegaard O: The influence of thrombotic risk factors when oral contraceptives are prescribed. A control-only study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:252-260.
11. Jick H y cols.: Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346:1589-1593.
12. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346:1575-1582.
13. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346:1582-1588.
14. Lewis MA y cols.: Third generation oral contraceptives and risk of myocardial infarction: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312:88-99.
15. Spitzer WO y cols.: Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *BMJ* 1996; 312:83-88.
16. Bloemenkamp KW y cols.: Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593-1596.
17. Lidegaard O y cols.: Oral contraceptives and thrombotic diseases: impact of new epidemiological studies. *Contraception* 1996; 53: 135-139.

18. Jamin C y cols.: Selective prescribing of third generation oral contraceptives (OCs). *Contraception* 1996; 54:55-56.
19. Lewis MA y cols.: The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens: role of bias in observational research. The Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Contraception* 1996; 54:5-13.
20. Speroff L: Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:45-50.
21. Farmer RD y cols.: Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997; 349:83-88.
22. Vandenbroucke JP y cols.: Third-generation oral contraceptives and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349:731.
23. Poulter NR y cols.: Third-generation oral contraceptives and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349:732.
24. Grant EC: Third-generation oral contraceptives and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349:733.
25. Jick H y cols.: Third-generation oral contraceptives and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349:731-732.
26. Lowe GD y cols.: Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Lancet* 1997; 349:1623.
27. Szarewski A y cols.: Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Lancet* 1997; 349:1622.
28. Vandenbroucke JP y cols.: End of the line for "third-generation pill" controversy. *Lancet* 1997; 349:1113-1114.
29. Vandenbroucke JP y cols.: Autor's reply. *Lancet* 1997; 349:1622.
30. Carr BR, Ory M.: Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. *Contraception* 1997; 55:267-272.
31. Crook D: Do different brands of oral contraception differ in the effects on cardiovascular disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:516-520.
32. Lewis MA y cols.: Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Lancet* 1997; 349:1622.
33. Lidegaard O y cols.: Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Lancet* 1997; 349:1621.
34. Helmershorst FM y cols.: Oral contraceptives and thrombotic disease: risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemostas* 1997; 78:327-333.
35. Schwing PJ, Shelton J: Modeled estimates of myocardial infarction and venous thromboembolic disease in users of second and third generation oral contraceptives. *Contraception* 1997; 55:125-129.
36. Lewis MA, Spitzer WO: Bias in studies of venous thromboembolism in relation to the use of new formuations of oral contraceptives. *Contraception* 1997; 55:189-194.
37. Kluft C, Lansink M: Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemostas* 1997; 78:315-326.
38. Rosing J y cols.: Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second —and third— generation oral contraceptives. *Br J Haematol* 1997; 97:233-238.

39. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348:505-510.
40. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 1996; 348:498-505.
41. 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; 349:1202-1209.
42. Thorogood M: Oral contraceptives and myocardial infarction: new evidence leaves unanswered questions. *Thromb Haemostas* 1997; 78:327-333.
43. Gilabert J y cols: Alteraciones de la hemostasia en Obstetricia. *Clínica Hematológica*. Vol. 11/3. Barcelona, Ed. Salvat, 1988.
44. Gilabert J, Estellés A: El sistema hemostático en la anticoncepción oral y en la terapéutica hormonal sustitutiva. Revisión y puesta al día. *Prog Obst Ginecol* 1994; 37:137-146.
45. Bader A: Natural estrogens and the cardiovascular system. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25:233-237.
46. Vallejo D, Gilabert J y cols: Aportaciones más recientes al conocimiento y comprensión de la hemostasia. Universidad Alcalá de Henares. Ed. D. Vallejo, 1991.
47. Estellés A y col.: Inhibidores de los activadores del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2). Aspectos fisiopatológicos. *Rev Iberoamer Tromb Hemostas* 1989; 2:18-28.
48. España F y col.: Inhibidores de la proteína C. *Rev Iberoamer Tromb Hemostas* 1989; 2:29-32.
49. Estellés A, Gilabert J: Coagulopatías hereditarias. Biología y patología del sistema fibrinolítico. Bioquímica y función del plasminógeno. En: Enciclopedia latinoamericana de hematología. López Borrasca A, 1992.
50. Aznar J, España F y cols: Protein C pathway. *Springer-Verlag Iber,* 1991.
51. Bajaj MS y cols.: Tissue factor pathway inhibitor-a regulator of tissue factor induced coagulation. In anticoagulants: physiologic, pathologic and pharmacologic, Green D (ed) CRC Press, FL 1994.
52. Bajzar L y cols.: Purification and characterization of TAFI, a thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270:14477-14484.
53. Bertina RM y cols.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:64-79.
54. Dahlbäck B y cols.: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1004-1008.
55. Dahlbäck B: New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg^{506} to Gln mutation in factor V as a pathogenic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemostas* 1995; 74:139-148.

56. Dahlbäck B, Hildebrand B: Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1396-1400.
57. Esmon ChT, Schwarz HP: An update on clinical and basic aspects of the protein C anticoagulant pathway. *Trends Cardiovasc Med* 1995; 5:141-148.
58. Griffin JH y cols.: Activated protein C resistance: Molecular mechanisms. *Thromb Haemostas* 1995; 74:444-448.
59. Sun X y cols.: Blood coagulation factor V abnormality associated with resistance to activated protein C in venous thrombophilia. *Blood* 1994; 83:3120-3125.
60. Svensson PJ, Dahlbäck B: Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med* 1994; 330:517-522.
61. Bertina RM y cols.: Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74:649-663.
62. Poort SR y cols.: A common genetic variation in the 3 untranslated region of the prothrombin gene associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-3703.
63. Lane DA y cols.: Inherited thrombophilia: part 1. Thromb Haemostas 1996; 76:651-662.
64. Lane DA y cols.: Inherited thrombophilia: part 2. *Thromb Haemostas* 1996; 76:824-834.
65. Rosendaal F: Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemostas* 1997; 78:1-6.
66. Mammen EF: Oral contraceptives and blood coagulation: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:781-790.
67. Stubblefield PG: The effects on hemostasis of oral contraceptives containing desogestrel. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1047-1052.
68. Kelleher CC: Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives and abnormalities of the hemostatic system: Relation to the development of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:392-395.
69. Gram J y cols.: Enhanced generation and resolution of fibrin in women above the age of 30 years using oral contraceptives low in estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:438-442.
70. Daly L, Bonnar J: Comparative studies of 30 μg ethinyl estradiol combined with gestodene and desogestrel on blood coagulation, fibrinolysis, and platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:430-437.
71. Abbate R y cols.: Effects of long-term gestodene-containing oral contraceptive administration on hemostasis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:424-429.
72. David JL y cols.: Hemostasis profile in women taking low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:420-423.
73. Petersen KR y cols.: Effects of monophasic low-dose oral contraceptives on fibrin formation and resolution in young women. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:32-38.
74. Quehenberger P y cols.: Studies on oral contraceptive-induced changes in blood coagulation and fibrinolysis and the estrogen effect on endothelial cells. *Ann Hematol* 1993; 67:33-36.

75. Gilabert J y cols.: Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res* 1988; 49:319-329.
76. Quehenberger P y cols.: Increased levels of activated factor VII and decreased plasma protein S activity and circulating thrombomodulin during use of oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1996; 76:729-734.
77. España F, Gilabert J y cols.: Activated protein C: μ_1-antitrypsin (APC:μ_1AT) complex as a marker for *in vitro* diagnosis of prethrombotic states. *Thromb Res* 1992; 66:499-508.
78. Kooistra T y cols.: Studies on the mechanism of action of oral contraceptives with regard to fibrinolytic variables. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:404-413.
79. Jespersen J y cols.: Effects of newer oral contraceptives on the inhibition of coagulation and fibrinolysis in relation to dosage and type of steroid. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:396-403.
80. Campbell SJ y cols.: Contact factor mediated fibrinolysis is increased by the combined oral contraceptive pill. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100:79-84.
81. Levine AB y cols.: Evaluation of the prethrombotic state in pregnancy and in women using oral contraceptives. *Contraception* 1996; 53:255-257.
82. Winkler UH y cols.: A comparative study of the effects of the hemostatic system of two monophasic gestodene oral contraceptives containing 20 micrograms and 30 micrograms of ethinyl estradiol. *Contraception* 1996; 53:75-84.
83. Winkler UH y cols.: Hemostatic effects of two oral contraceptives containing low doses of ethinyl estradiol and either gestodene or norgestimate: an open, randomized, parallel-group study. *Int J Fertil* 1995; 40:260-268.
84. Winkler UH y cols.: Ethinyl estradiol 20 versus 30 micrograms combined with 150 micrograms desogestrel: a large comparative study of the effects of two low-dose oral contraceptives on the hemostatic system. *Ginecol Endocrinol* 1996; 10:265-271.
85. Basdevant A y cols.: Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinylestradiol dose from 30 μg to 20 mg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception* 1993; 48:193-204.
86. Scarabin PY y cols.: Charges in haemostatic variables induced by oral contraceptives containing 50 micrograms or 30 micrograms oestrogen: absence of dose-dependent effect on PAI-1 activity. *Thromb Haemost* 1995; 928-932.
87. Hennis BC y cols.: Estrogens reduce plasma histidine-rich glycoprotein (HRG) levels in a dose-dependent way. *Thromb Haemost* 1995; 73:484-487.
88. Weinges KF y cols.: The effects of two phasic oral contraceptives on hemostasis and platelet function. *Adv Contracept* 1995; 11:227-237.
89. Norris LA, Bonnar J: Effect of oestrogen dose on whole blood platelet activation in women taking new low dose oral contraceptives. *Thromb Haemost* 1994; 72:226-230.
90. Norris LA, Bonnar J: Increased whole blood platelet activation in oral contraceptives users can be prevented in vitro by a thromboxane synthetase inhibitor. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10 (suppl. 2):153-155.
91. Coata G y cols.: Effect of low-dose oral triphasic contraceptives on blood viscosity, coagulation and lipid metabolism. *Contraception* 1995; 52:151-157.

92. Norris LA, Bonnar J: The effect of oestrogen dose and progestogen type on haemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:261-267.
93. Bloemenkamp KW y cols.: In low-dose oral contraceptives containing 20 μg or 30 μg ethinylestradiol, gestodene is associated with lower increase in coagulant factor VII than desogestrel. Gynecol Endocrinol 1996; 10 (suppl. 2):133-135.
94. Henkes CMA y cols.: Sensitivity to activated protein C; influence of oral contraceptives and sex. *Thromb Haemost* 1995; 73:402-404.
95. Olivieri O y cols.: Resistance to activated protein C, associated with oral contraceptives use; effects of formulations, duration of assumption, and doses of oestro-progestin. *Contraception* 1996; 54:149-152.
96. Olivieri O y cols.: Resistance to activated protein C in healthy women taking oral contraceptives. *Br J Haematol* 995; 91:465-470.
97. Comp PC y cols.: Thrombophilic mechanism of OCs. *Int J Fertil* 1997; 42 (Suppl. 1):170-176.
98. Samsioe G y cols.: Coagulation and anticoagulation effects of contraceptive steroids. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1523-1527.
99. Cachrimanidou A-C y cols.: Hemostatic profile and lipid metabolism with long-interval use of a desogestrel-containing oral contraceptive. *Contraception* 1994; 50:153-165.
100. Fruzzetti F y cols.: Hemostatic profile in smoking and non smoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 40:579-592.
101. Notelovitz M y cols.: Changes in coagulation in women taking low-dose triphasic oral contraceptives: a controlled comparative 12-month clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1255-1261.
102. Petersen y cols.: Different response of hemostatic system to oral contraception in diabetic and non-diabetic women. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10 (Suppl. 2):165-167.
103. David JL y cols.: Hemostasis global profile during monophasic oral contraception by norgestimate or desogestrel associated with low-dose ethinylestradiol (preliminary results). *Gynecol Endocrinol* 1996; 10:137-139.
104. Meade TW y cols.: Progestogens and cardiovascular reaction associated with oral contraceptives and comparison of the safety of 50 and 30 μg oestrogen preparations. *BMJ* 1980; 280:1157-1161.
105. Teunissen LL y cols.: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1996, 27:554-559.
106. Seligshon U, Zivelin A: Thrombophilia as a multigenic disorder. *Thromb Haemost* 1997; 78:297-301.
107. Altès A y cols.: Activated protein C resistance assay when applied in the general population. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:358-359.
108. Vandenbroucke JP y cols.: Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313:1127-1130.
109. Mateo J y cols.: Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-Results of the spanish multicentric study on thrombophilia. *Thromb Haemost* 1997; 77:444-451.

110. Bauersachs R y cols.: Risk of thrombosis with oral contraceptives: value of a thrombophilia screening test. *Vasa* 1996:25:209-220.
111. Villa P y cols.: Third-generation oral contraceptives and low free protein S as a risk for venous thrombosis. *Lancet* 1996; 347:397.
112. Douketis JS y cols.: A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Int med* 1997; 157:1522-1530.
113. Rosendaal FR: Oral contraceptives and screening for factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996; 75:524-525.

AHO Y CANCER

CÁNCER DE MAMA

Resumen: El nivel de calidad de evidencia científica disponibles en el análisis de la asociación entre consumo de anticonceptivos orales y presencia/desarrollo de cáncer de mama es de tipo medio.

Las evidencias disponibles de mayor calidad, constituidas por tres estudios de cohortes de gran magnitud (Schuurman, 1995; Risch, 1994, y Vessey, 1989) y tres meta-análisis de 5-6 estudios de cohortes cada uno que prácticamente incluyen las publicaciones conocidas entre 1966-1990, sugieren un no incremento del riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres que consumen anticonceptivos orales (estimaciones de riesgo muy próximas al valor nulo y no estadísticamente significativas).

Entre los estudios caso-control, 9 no hallaron incrementos de riesgo (estimaciones próximas al valor nulo o positivas no estadísticamente significativas) y 16 sí (especialmente en el grupo de mujeres jóvenes, menores de 40-45 años de edad al diagnóstico con consumos prolongados en tiempo). Entre estos ultimo destacar el estudio de casos y controles del "Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cáncer" por su magnitud, calidad y actualización (publicado en 1996), y que a diferencia de los estudios caso-control hasta ahora comentados se constituyó a base de combinar los datos individuales de 44 estudios caso-control y 10 estudios de cohortes, resultando en un macro-estudio de 53.297 casos y 100.239 controles. En este sentido, por su precisión, sus estimaciones podrían ser utilizadas para cuantificar el posible riesgo asociado de esta patología con el consumo de anticonceptivos orales (1,24 durante el tiempo de consumo, riesgo que se mantiene durante los diez años siguientes al cese de su consumo aunque en menor magnitud, así 1,16 en los cuatro primeros años y 1,07 pasados los cinco años tras el cese). Los resultados procedentes de siete meta-análisis sobre estudios caso-control (Schlesselman, 1995; Hawley, 1993; Rushton, 1992; Thomson, 1991; Delgado-Rodríguez, 1991 y Romieu, 1990) resultan discordantes, ya que cuatro sugieren incremento de riesgo y tres no. Finalmente, tres estudios caso-control publicados en el año 1992 (Rohan, Yu y Gateley) que analizaron como resultado procesos benignos de mama como estadio de premalignidad con el que

supuestamente comparten al menos algunos factores de riesgo concluye - ron también de manera discordante.

Entre las evidencias disponibles de menor calidad, constituidas por estudios de revisión cualitativa y estudios a nivel ecológico, seis sugieren un incremento de riesgo, destacar un estudio que revisa cualitativamente los meta-análisis publicados entre los años 1980-1994 (Plu-Bureau, 1995).

En la mayoría de los estudios publicados correspondientes a los niveles de calidad VI y VII, los resultados fueron ajustados (mediante estratificación o modelos multivariados) por los principales confundentes conocidos hasta el momento (edad al primer embarazo, antecedentes familiares de cáncer de mama y paridad). Cuando no se indica lo contrario, la medida de riesgo mostrada en las tablas corresponde a la comparación de "alguna vez consumo de AHO" frente a "no consumo de AHO".

Dentro del nivel VII de calidad se incluyeron 3 estudios en los que el resultado observado no fue directamente el cáncer de mama, sino procesos benignos que algunos consideran estadios precarcinogénicos y que por ello se supone que comparten con el cáncer de mama factores de riesgo comunes.

Para cuantificar el riesgo asociado entre consumo de anticonceptivos orales y cáncer de mama se recomiendan, teniendo en cuenta el nivel de calidad, las estimaciones de efecto calculadas a partir de estudios individuales de gran tamaño muestral, de los estudios que combinan datos de diversos estudios a nivel individual (esto es, "pooled analysis") y de los meta-análisis. Se aconseja cautela a la hora de valorar los resultados procedentes de estudios que implican un análisis ecológico, puesto que están expuestos a lo que metodológicamente se conoce como "falacia ecológica" (las estimaciones ecológicas a nivel poblacional pueden no corresponderse a nivel individual, siendo este último el necesario para el establecimiento de una asociación causal).

Las evidencias disponibles de mayor calidad, constituidas por tres estudios de cohortes de gran magnitud (Schuurman, 1995; Risch, 1994, y Vessey, 1989) y tres meta-análisis de 5-6 estudios de cohortes cada uno que prácticamente incluyen las publicaciones conocidas entre 1966-1990, sugieren un no incremento del riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres que consumen anticonceptivos orales (estimaciones de riesgo muy próximas al valor nulo y no estadísticamente significativas).

Entre los estudios caso-control, 9 no hallaron incrementos de riesgo (estimaciones próximas al valor nulo o positivas no estadísticamente significativas) y 16 sí (especialmente en el grupo de mujeres jóvenes, menores de 40-45 años de edad al diagnóstico con consumos prolongados en tiempo). Entre estos últimos destacar el estudio de casos y controles del *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cáncer* por su magni-

tud, calidad y actualización (publicado en 1996), y que a diferencia de los estudios caso-control hasta ahora comentados se constituyó a base de combinar los datos individuales de 44 estudios caso-control y 10 estudios de cohortes resultando en un macro-estudio de 53.297 casos y 100.239 controles. En este sentido, por su precisión, sus estimaciones podrían ser utilizadas para cuantificar el posible riesgo asociado de esta patología con el consumo de anticonceptivos orales (1,24 durante el tiempo de consumo, riesgo que se mantiene durante los diez años siguientes al cese de su consumo aunque en menor magnitud, así 1,16 en los cuatro primeros años y 1,07 pasados los cinco años tras el cese).

Los resultados procedentes de siete meta-análisis sobre estudios caso-control (Schlesselman, 1995; Hawley, 1993; Rushton, 1992; Thomson, 1991; Delgado-Rodríguez, 1991, y Romieu, 1990) Resultan discordantes, ya que cuatro sugieren incremento de riesgo y tres no. Finalmente, tres estudios caso-control publicados en el año 1992 (Rohan, Yu y Gateley) que analizaron como resultado ("outcome") procesos benignos de mama como estadio de premalignidad con el que supuestamente comparten al menos algunos factores de riesgo concluyeron también de manera discordante.

Entre las evidencias disponibles de menor calidad, constituidas por estudios de revisión cualitativa y estudios a nivel ecológico, seis sugieren un incremento de riesgo, tres descenso de riesgo y once no incremento de riesgo. Entre los que sugieren un incremento de riesgo, destacar un estudio que revisa cualitativamente los meta-análisis publicados entre los años 1980-1994 (Plu-Bureau, 1995).

CANCER DE MAMA

Contraconceptivos orales y cáncer de mama

La bibliografía sobre el tema es extensísima y los resultados muchas veces son contradictorios; trataremos de resumir las principales conclusiones. Para ello nos basamos especialmente en los meta-análisis más recientes (Thomas, 1991; Rushton, 1992; Schlesselman, 1995, y el del Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cáncer 1996). Este último estudio es el más amplio hasta ahora publicado con una valoración de 54 estudios previos publicados hasta 1995, 53.297 cánceres y 100.239 controles, de ahí la importancia de sus conclusiones. En estos meta-análisis se valora el 90% de las publicaciones más importantes.

El riesgo global de cáncer de mama comparando las usuarias y no usuarias en general se acepta que no está aumentado. Trabajos recientes como los de Tomason, (1996); Rossing, (1996); La Vechia, (1995); Lipworth (1995) y Paul (1995) confirman esta idea. Por el contrario otros autores también recientemente como Risch, 1994; Rookus, 1994; Rosenberg, 1996; Brinton, 1995; Palmer, 1994; Chilvers, 1994, parecen encontrar un ligero aumento del riesgo entre 1,3 y 2; sin embargo, como más adelante comentaremos, se refieren principalmente a determinados grupos de edad.

La edad en la que se diagnostica el cáncer ha sido uno de los puntos más estudiados. En general la mayoría de los autores encuentran un aumento de riesgo en casos de cánceres que aparecen antes de los 35 años (RR 1,4-2). En el trabajo de Wingo,

1990-1993, valorando los casos del CASH (Cáncer and Steroid Hormones) se concluyó que el RR para menos de 35 años era de 1,4, de 35 a 44 no variaba (RR 1) y de 45 a 54 años disminuía (RR 0,9). Estos cambios suponían importantes modificaciones en la incidencia de cánceres ya que la misma es baja en mujeres menores de 35 años suponiendo solamente un aumento de 3,4 cánceres en 100.000 mujeres de esa edad. Por el contrario como el cáncer de mama es más frecuente a partir de los 45 años y según ese autor el riesgo disminuye en esas edades la incidencia disminuiría 17 casos en 100.000 mujeres.

Aunque la mayoría de autores aceptan el mayor riesgo en mujeres menores de 35 años no ocurre lo mismo con la posible disminución a partir de los 45. Autores recientes como Rookus 1994 (RR 1,9 en cánceres más de 45 años usuarias recientes), Brinton 1995 (RR 1) o Rosenberg 1996 (RR 1,2). En el estudio amplísimo del Collaborative Group 1996 se hacen unos cálculos sobre el posible aumento de incidencia aceptando, como ya veremos, que aumente el riesgo en las usuarias actuales o recientes. Según este estudio en mujeres con cánceres diagnosticados antes de los 35 años el aumento por 10.000 mujeres sería el siguiente: 16-19 años: 0,5; 20-24 años: 1,5; 25-29 años: 4,7; 30-34 años: 10. Por el contrario, en casos de cánceres en edades más avanzadas con mayor incidencia el aumento de la misma sería como sigue: 35-39 años: 20 casos; 40-44 años: 30 casos. En resumen, un aumento del riesgo en cánceres que aparecen en mujeres jóvenes modifica poco la incidencia global del cáncer de mama.

Respecto a la edad de comienzo de los contraceptivos en general se acepta que el riesgo es de aproximadamente entre 1,2-1,5 cuando lo hacen antes de los 20 años. En el estudio del Collaborative Group el RR es de 1,59 en edad de comienzo menor a los 20 años y usuarias actuales persistiendo el riesgo (RR 1,49) hasta los 4 años de abandonarlo y llegando a 1,95 cuando comenzaron antes de 20 años eran usuarias actuales y se trataba de cánceres aparecidos antes de los 35 años (afortunadamente menos del 15% de los cánceres de mama).

Dentro de este mismo punto de la edad del empleo es importante tener en cuenta lo que ocurre en mujeres perimenopáusicas que sean usuarias actuales. Los estudios son escasos, pues hasta

hace poco se consideraba una contraindicación el empleo después de los 35 años. En los meta-análisis de Romieu (1990) y de Thomas (1991) se considera que el RR oscila entre 1,6 y 2. No todos los autores consideran que ese riesgo esté aumentado. Estudios más recientes como los de Risch (de cohorte) (1994) y Rookus (1994) dan un RR de 1,9.

Queremos hacer algunos comentarios sobre este punto (edad de empleo). En el meta-análisis del Grupo Colaborativo (1996) sólo un 14% de todos los casos comenzaron a emplear los contraceptivos antes de los veinte años y era excepcional su uso después de los cuarenta. Lo habitual es que se tomaran durante poco tiempo y después de tener varios hijos. Actualmente se emplean precozmente, durante mucho tiempo, antes del primer embarazo y se prolongan hasta cercana la menopausia. Este cambio posiblemente no ha sido suficientemente valorado en la literatura. En un trabajo prospectivo en Islandia (Tryggvadóttir Brit J Cance 1997; 75:139) se demuestra que en mujeres nacidas antes de 1950 el empleo antes de los 20 años era sólo de un 20% de casos y el RR fue de 1,1. En las nacidas entre 1951 y 1967, el 80% comenzaron antes de los 20 años y el RR fue de 2. Es preciso tener muy en cuenta este punto, pues probablemente con el cambio en la forma de empleo variarán los riesgos hasta ahora aceptados.

Probablemente, unos de los aspectos más importantes son los de la "recencia" y la "latencia". Se considera "recencia" cuando el cáncer aparece en usuarias actuales o poco tiempo después de abandonar el tratamiento. "Latencia" sería cuando el riesgo aumenta aun pasados muchos años desde que se empezó. En este sentido la mayoría de los autores están de acuerdo en que el riesgo afecta a las usuarias actuales (RR 1,24 del Estudio Collaborativo) y que desaparece luego de 5 años. Por el contrario, casi existe acuerdo en que el tiempo desde el primer uso (comienzo) no influye. Se puede pensar que ese aumento en las usuarias actuales o reciente se puede deber bien a un efecto promotor del cáncer que adelantaría la edad de aparición de un cáncer ya existente (no afecta a la "latencia") o bien a un sesgo de detección (mayor vigilancia de las usuarias). Respecto al posible sesgo de detección Schlesselman (1992) en el amplio estudio del CASH observó que no

se realizaron más mamografías en las usuarias y que sólo el 15% de los cánceres fueron puestos de manifiesto por el médico, el resto los diagnosticaron las propias mujeres.

En general se acepta que la duración del tratamiento no comporta aumento del riesgo (todos los meta-análisis en especial el del Grupo Colaborativo) y de desempeñar algún papel éste es en mujeres que comienzan antes de los 20 años o en los cánceres que aparecen antes de los 35 (Thomas 91, Brinton 95, Rookus 94. RR 1,5 a 3).

El efecto de los contraceptivos orales sobre otros factores de riesgo tales como paridad, edad del primer embarazo, historia familiar, índice de masa corporal, edad de la menarquía, antecedentes de patología benigna, consumo de alcohol y tabaco, etc.) no parece tener un papel significativo sin embargo no debemos olvidar la posibilidad de un sesgo de selección de los casos (abandonos de tratamientos, no empleo si existen factores de riesgo, controles mal seleccionados, etc.). Tampoco parece que el tipo de "píldora", su formulación o su dosis cumple una función importante aunque existen opiniones en contra. Rookus (1994), por ejemplo, encuentra paradójicamente un aumento del riesgo en preparados de baja dosis.

El estadio en que se diagnostican los cánceres que ocurren en estas mujeres es otro punto importante. La mayoría de los meta-análisis muestran que se trata de tumores más pequeños y de mejor pronóstico. En el estudio colaborativo de 1996 se concluyó que el RR para cáncer localizado en la mama fue de 1,21 en usuarias recientes (menos de 5 años). Otros estudios importantes como los del RCGP (Kay, 1988) el de las enfermeras americanas (Romieu, 1989) ambos de cohorte, y el de Brinton (1995) encuentran lo contrario.

Se puede concluir que en general el riesgo no aumenta, que sólo lo hace ligeramente (RR 1,2) en usuarias actuales, especialmente cuando comienzan antes de los 20 años (RR 1,5) y en cánceres que aparecen antes de los 35 años. La duración, el tiempo desde el primer uso, la asociación a otros factores de riesgo y el tipo de preparado influyen poco. Se suele tratar de tumores más pequeños. Los cambios en la forma de empleo de los contraceptivos orales posiblemente modificaran estas conclusiones.

BIBLIOGRAFÍA

ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): Safety of oral contraceptives for teenagers. *Journal of Adolescent Health* 1992; 13:333-336.

Brinton LA y cols.: Oral contraceptives and breast cáncer risk among younger women. *J Natl Cáncer Inst* 1995; 87:827-835.

Buehring GC: Oral contraceptives and breast cáncer: what has 20 years of research shown? *Biomed and Pharmacother* 1988; 42:525-530.

Bustan MN y cols.: Oral contraceptives use and breast cáncer in Indonesia. *Contraception* 1993; 47:241-249.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cáncer. Breast cáncer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of infividual data on 53297 women with breast cáncer and 100239 women without breast cáncer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713-1727.

Chilvers CE y cols.: The effect of patterns of oral contraceptive use on breast cáncer risk in young women. *Br J Cáncer* 1994; 67:922-923.

Delgado-Rodríguez M y cols.: Oral contraceptives and breast cáncer. A meta-analysis. *Rev Epidém et Santé Publ* 1991; 39:165-181.

Ewertz M: Oral contraceptives and breast cáncer risk in Denmark. *Eur J Cáncer* 1992; 28A:1176-1181.

Ferrero JM, Namer M: Epidemiologie du cáncer du sein. *Arch Anat Cytol Path* 1994; 42:198-205.

Gately CA y cols.: A case-control study of factors associated with macroscopic breast cysts. *Eur J Cáncer* 1992; 28:125-127.

Hawley W y cols.: Do oral contraceptive agents affect the risk of breast cáncer? A meta-analysis of the case-control reports. *J Am Board Fam Pract* 1993; 6:123-135.

Holmberg L y cols.: Oral contraceptives and prognosis in breast cáncer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation to parity and body mass index in young women with breast cáncer. *Eur J Cáncer* 1994; 30A:351-354.

Hulman G y cols.: Oral contraceptive use and histopathology of cáncerous breasts in young women. *Journal of Pathology* 1992; 167:407-411.

Johnson KH, Millard PS: Oral contraceptives and breast cáncer. *JFP Journal Club* 1996; 43:340-341.

Khoo SK, Chick P: Sex steroid hormones and breast cáncer: is there a link with oral contraceptives and hormone replacement therapy? *Med J Aust* 1992; 156:124-132.

La Vecchia C y cols.: Oral contraceptives and breast cáncer: a cooperative italian study. *Int J Cáncer* 1995; 60:163-167.

Lipworth L y cols.: Oral contraceptives, menopausal estrogens, and the risk of breast cáncer: a case-control study in Greece. *In J Cáncer* 1995; 62:548-551.

Love RR: Prevention of breast cáncer in premenopausal women. *Monogr Natl Cáncer Inst* 1994; 16:61-65.

Lund E: Oral contraceptives and breast cáncer; a review with some comments on mathematical models. *Acta Oncológica* 1992; 31:183-186.

Mayberry RM: Age-specific petterns of association between breast cáncer and

risk factors in black women, ages 20 to 39 and 40 to 54. *Ann Epidemiol* 1994; 4:205-213.
McPherson K, Doll H: Oestrogens and breast cáncer: exogenous hormones. *Br Med Bull* 1990; 47:484-492.
Mishell DR: Breast cáncer risk with oral contraceptive and oestrogen replacement therapy. Aust NZ. *J Obstet Gynaecol* 1994; 34:316-320.
Morabia A y cols.: Consistent lack of association between breast cáncer and oral contraceptives using either hospital or neighborhood controls. *Preventive Medicine* 1993; 22:178-186.
Olsson H: Oral contraceptives and breast cáncer. *Acta Oncológica* 1989; 28:849-963.
Palmer JR y cols.: Oral contraceptive use and breast cáncer risk among African-american women. *Cáncer Causes and Control* 1995; 6:321-331.
Paul C y cols.: Oral contraceptive use and risk of breast cáncer in older women (New Zeland). *Cáncer Causes and Control* 1995; 6:485-491.
Plu-Bureau G: Contraception orale et risque de cáncer. Aspects epidemiologiques des cáncers mammaires et gynecologiques. *Le Revue du Parcticien* 1995; 45:2441-2444.
Plu-Bureau G y cols.: Cyclical mastalgia as a marker of breast cáncer susceptibility: results of a case-controlstudy among French women. *Br J Cáncer* 1992; 65:945-949.
Prentice RL, Thomas DB: On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cáncer Res* 1987; 49:285-401.
Rautalahti M y cols.: Lifetime menstrual activity-indicator of breast cáncer risk. *Eur J Epidemiol* 1993; 9:17-25.
Risch HA, Howe GR: Menopausal hormone usage and breast cáncer in Saskatchewan: a recordlinkage cohort study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:670-683.
Rohan TE y cols.: Oral contraceptives and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. *Int J Cáncer* 1992; 50:891-894.
Romieu I y cols.: Oral contraceptives and breast cáncer; review and meta-analysis. *Cáncer* 1990; 66:2253-2263.
Rookus MA, Van Leeuwen FE: Oral contraceptives and risk of breast cáncer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994; 344:844-851.
Rosenberg L y cols.: Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cáncer. *Am J Epidemiol* 1996; 143:25-37.
Rosenberg L y cols.: A case-control study of the risk of breast cáncer in relation to oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1437-1444.
Rossing MA y cols.: Oral contraceptive use and risk of breast cáncer in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1996; 144:161-164.
Rushton L, Jones DR: Oral contraceptive use and breast cáncer risk: a meta-analisys of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992; 99:239-246.
Santos Silva I, Seerdlow, AJ: Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cáncers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br J Cáncer* 1995; 72:485-492.
Schlesselman JJ: Net effect of oral contraceptive use on the risk of cáncer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85:793-801.
Schlesselman JJ y cols.: Breast cáncer risk in relation to type of estrogen contained in oral contraceptives. *Contraception* 1987; 36:595-613.

Schonborn I y cols.: [Influence of hormonal contraceptives on proliferation activity of breast cáncer] *Zentralbl Gtnakol* 1994; 116:385-389.
Schonborn I y cols.: Oral contraceptiveuse and the prognosis of breast cáncer. *Breast Cáncer Research and Treatment* 1994; 30:283-292.
Schuurman AG: Exogenous hormone use and the risk of postmenopausal breast cáncer: results from the Netherlands Cohort Study. *Cáncer Causes and Control* 1995; 6:416-424.
Standford JL, Thomas DB: Exogenous progestins and breast cáncer. *Epidemiologic Reviews* 1993; 15:98-107.
Staffa JA y cols.: Progestins and breast cáncer: an epidemiologic review. *Fertil Steril* 1992; 57:473-491.
Stenchever MA: Risks of oral contraceptive use in women over 35. *Journal of Reproductive Medicine* 1993; 38:1030-1035.
Tavani A y cols.: Oral contraceptives and breast cáncer in Northern Italy. Final report from a case-control study. *Br J Cáncer* 1993; 68:568-571.
Thomas DB y cols.: Breast cáncer and specific types of combined oral contraceptives. *Br J Cáncer* 1992; 65:108-113.
Thomas DB: Oral contraceptives and breast cáncer: review of the epidemiologic. *Contraception* 1991; 43:597-642.
Tomasson H, Tomasson K: Oral contraceptives and risk of breast cáncer. A historical prospective case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:157-161.
Tyrer LB: Current controversies and future direction of oral contraception. Current Opinion in *Obstetrics and Gynecology* 1993; 5:833-838.
Ursin G y cols.: Oral contraceptives and premenopausal bilateral breast cáncer: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:414-419.
Velentgas P, Daling JR: Risk factors for breast cáncer in younger women. *Monogr Natl Cáncer Inst* 1994; 16:15-22.
Vessey MP y cols.: Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *Br Med J* 1990; 299:1487-1491.
Wang QS y cols.: A case-control study of breast cáncer in Tianjin, China. *Cáncer Epidemiology, Biomarkers and Preventio* 1992; 1:435-439.
White E y cols.: Breast cáncer among young US women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cáncer Inst* 1994; 86:505-514.
Wingo PA y cols.: Age-specific differences in the relationship between oral contraceptive use and breast cáncer. *Cáncer* 1993; 71:1506-1517.
Yu H y cols.: Risk factors for fibroadenoma: a case-control study in Australia. *Am J Epidemiol* 1992; 135:247-258.

CANCER DE CERVIX

Resumen: No se ha encontrado evidencia respecto al impacto del uso de contraceptivos orales en mujeres que hayan tenido un cáncer de cérvix previo.

Con respecto al posible impacto del uso de los actuales preparados hormonales en la aparición de nuevos cánceres de cérvix uterino, los datos existentes provienen de estudios realizados en mujeres que utilizaban preparados con dosis de estrógenos y protestágenos muy superiores a las actuales. La evidencia disponible proviene de estudios de cohortes, de estudios de casos y controles, los más frecuentes, o del análisis de tendencias de la incidencia general de esos procesos relacionándolos con los datos de uso de medicamentos, estudios con bajo nivel probatorio. La calidad de la evidencia de que se dispone es de tipo medio o bajo.

De la información de dos meta-análisis y de estudios del Grupo Colaborativo de la OMS se puede resumir que el uso de contraceptivos orales, al menos de los productos y dosis utilizados hasta recientemente, parece incrementar el riesgo de padecer carcinoma invasivo entre un 21 y un 51%; entre un 34% y un 52% para carcinoma in situ; y en un 51% para la displasia cervical.

Dado que la incidencia de cáncer de cérvix en España parece situarse en torno a una tasa de 8,9 mujeres por 100.000 mujeres-año, un riesgo relativo de 1,4 debido al uso de contraceptivos orales, implicaría un incremento de 3,56 casos por 100.000 mujeres-año. Ello supondría que se produciría un cáncer de cérvix extra cada año por cada 28.090 mujeres usando contraceptivos orales.

En primer lugar señalar que no se ha encontrado evidencia respecto al impacto del uso de contraceptivos orales *en mujeres con cáncer de cérvix previo.* Parece ser que al considerarse una contraindicación absoluta para el uso de contraceptivos hormonales, por creer que el riesgo de otro nuevo cáncer sería alto, las profesionales no han recomendado su uso en mujeres con cáncer previo.

Respecto al impacto de los contraceptivos orales en mujeres sin antecedentes previos de cáncer, señalar que la mayoría de los estudios

relacionados con el uso de contraceptivos orales y el cáncer de cuello uterino fueron realizados hace varios lustros y se referían a mujeres que habían utilizado compuestos con dosis estrogénicas mucho más altas que las que se utilizan en los últimos años. En rigor no se pueden trasladar los posibles efectos, tanto perjudiciales como beneficiosos, entre productos de diferente composición y dosis.

Los resultados de estudios de cohortes y de casos y controles, los más frecuentes, pueden ser influidos por diversos sesgos, entre ellos el sesgo de detección si las mujeres que usan anticonceptivos orales fueran cribadas más que las que no los toman, el posible sesgo de selección de métodos anticonceptivos diferentes por mujeres con factores de riesgo diferentes.

La mayoría de los estudios disponibles hasta los últimos años respecto al posible impacto del uso de contraceptivos orales eran estudios con muestras pequeñas y, por tanto, con muy poco poder estadístico. Por ello tienen especial interés los meta-análisis que han integrado la información de numerosos estudios con pequeño poder estadístico.

Algunas características y resultados de diversos estudios no incluidos en esos meta-análisis se reflejan en las tablas de las páginas siguientes.

CANCER DE CÉRVIX

Contraceptivos orales y cáncer cervical uterino

DR. LORENZO ABAD

El efecto de los contraceptivos orales sobre el cáncer de cérvix se ha estudiado desde hace mucho tiempo. En la mayoría de los casos se trata de estudios casos controles, siendo escasos los estudios de cohorte. Existen dos meta-análisis recientes Delgado-Rodríguez (1992) y Schlesselman 1995 que resumen la mayoría de los estudios importantes. Probablemente el estudio más completo es el de Beral (1988) con la experiencia del RCGP que además intenta controlar otros factores de riesgo como edad, paridad, estado socioeconómico, número de citologías, tabaco y enfermedades de transmisión sexual.

El riesgo para cáncer invasor varía entre 1,5 y 4, dependiendo de los estudios y especialmente de la duración. Los estudios de cohorte mostraron un mayor riesgo que los de casos controles (Delgado Rodríguez, 1992). Por término medio el RR para carcinoma *in situ* o invasor es de 1,5. Este riesgo va aumentando en relación con la duración del empleo, pudiendo llegar de 1,7 a 4 cuando se prolonga más de 10 años. El estudio reciente de Zondervan (1996) da unos resultados parecidos aunque algo más altos (RR 4,44) para carcinoma invasor o RR de 3,4 para usuarias actuales con todo tipo de cánceres. Hay que tener en cuenta que este estudio sólo valora 33 cánceres invasores.

Otros estudios recientes como los de la WHO (1993), Eluf-Neto (1994), Ye (WHO) (1995) muestran resultados semejantes a los de

la mayoría de los autores. Lo mismo podemos decir para las neoplasias intraepiteliales (RR entre 1,5-2,3 según la duración del uso).

El riesgo afecta principalmente a las usuarias actuales y disminuye a los 5 años de dejar el tratamiento. Los años desde el primer uso influyen poco (Delgado-Rodríguez, 1992). Esta mayor frecuencia en usuarias actuales se puede explicar bien por un sesgo de detección (más citologías en las usuarias) o por un estímulo mayor del efecto de otros factores etiológicos tales como el HPV.

La edad del primer uso parece tener poco papel (Brinton, 1991-1993) a pesar de ser este un factor importante en la etiología del cáncer de cuello. Todo ello nos lleva al principal problema en la interpretación de los resultados y es del efecto de las relaciones sexuales. Se trata de un punto de difícil estudio (número de compañeros, infecciones por HPV, historia sexual de los compañeros, etc.), por ello se puede dar frecuentemente un sesgo de selección de los controles que sean mujeres más sanas con otros hábitos sexuales.

En los últimos años se ha asistido a un aumento en la incidencia de adenocarcinomas de endocérvix especialmente en mujeres jóvenes. Puede interpretarse este aumento relativo por la disminución de los cánceres escamosos, como consecuencia de las campañas de cribaje de la población. Otros piensan que este aumento es real, y se ha implicado a los contraceptivos orales como posible causa del mismo. Los resultados a este respecto son variables ver revisión de la literatura en Brinton (1993) y Thomas (1996). Los resultados de estos estudios los podemos resumir de la siguiente manera: No encuentran aumento de riesgo de adenocarcinoma con contraceptivos orales 5 estudios (Pearson, 1985; Silcocks, 1987; Horowitz, 1988; Parazzini, 1988, y Jones, 1989). Existe un riesgo aumentado para Brinton 1986, 1990, 1993 (RR 2,6); Ursin 1994 (RR 2,1, RR 4,4 en usuarias de más de 12 años), y Thomas, 1996 (RR 1, 5, RR 2, 2, más de 8 años).

En resumen, se puede concluir que los contraceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer invasor y de neoplasia intraepitelial, que este riesgo aumenta con la duración del uso y afecta a usuarias actuales o recientes, no persistiendo el riesgo después de dejar el tratamiento (no afecto en latencia). Es probable que este aumento de riesgo se deba en parte a un sesgo de detección (cito-

logías) o al efecto de distintos hábitos sexuales. Algunos autores han llamado la atención sobre el aumento de riesgo de adenocarcinomas de cérvix. La mayoría de los autores piensan que el efecto es promotor, actuando junto a otros estímulos como el HPV en los estadios finales de la transformación neoplásica o no neoplásica.

Los resultados de estudios de cohortes y de casos y controles, los más frecuentes, pueden ser influidos por diversos sesgos, entre ellos el sesgo de detección si las mujeres que usan anticonceptivos orales fueran cribadas más que las que no los toman, el posible sesgo de selección de métodos anticonceptivos diferentes por mujeres con factores de riesgo diferentes.

La mayoría de los estudios disponibles hasta los últimos años respecto al posible impacto del uso de contraceptivos orales eran estudios con muestras pequeñas, y por tanto con muy poco poder estadístico. Por ello tienen especial interés los meta-análisis que han integrado la información de numerosos estudios con pequeño poder estadístico. Las características más relevantes de dos de esos meta-análisis se transcriben en la tabla siguiente.

META-ANÁLISIS SOBRE USO DE AHO Y CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO. NIVEL DE EVIDENCIA CIENTÍFICA VI Y VII

Autor (año)	Estudios incluidos	Problema de salud	RR Usuarias/ no usuarias (95% I. Confianza)
Delgado-Rodríguez y cols. (1992)	12 de cohortes, 21 de casos y controles y 18 transversales publicado entre 1966 y junio 1990. 21 en análisis.	Displasia, carcinoma *in situ*, y cáncer invasivo.	1,52 (1,3-1,8) displasia, 1,52 (1,3-1,8) ca. in situ, 1,21 (1,1-1,4) ca. invasivo. Relación lineal dosis respuesta.
Schlesselman (1995)	14 estudios publicados entre 1980 y agosto de 1994	Cáncer invasivo de cérvix	1,37, 1,60 y 1,77 para 4, 8 y 12 años de uso respectivamente.

Algunas características y resultados de diversos estudios no incluidos en esos meta-análisis se reflejan en la tabla de la página siguiente.

CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES NO INCLUIDOS EN LOS META-ANÁLISIS. NIVEL DE EVIDENCIA VII

Autor (año)	N.º mujeres y lugar	Problema de salud	Riesgo relativo u Odds Ratio entre usuarias/no usuarias (95% intervalo de confianza)
WHO Collaborative Study (1933)	9 países; 2.361 casos, 13.644 controles	carcinoma invasivo de células escamosas.	1,31 (1,19-1,45). Según duración uso desde 0,99 para ≤ 5 meses de uso, hasta 2,23 para > 8 años de uso.
WHO Thomas y cols. (1996)	8 países; 271 casos de adenoc. invasivo, 106 con carcinoma adenoescamoso, 2.887 controles	adenoc. invasivo y carcinoma adenoescamoso	1,5 (1,1-1,9), 1,4 (1,0-1,9) < 12 meses de uso, 1,5 (1,1-2,1) uso 13 a 60 meses, 1,3 (0,8-2,2) uso de 61 a 96 meses, 2,2 (1,4-3,5) uso > 8 años de uso.
WHO Ye Z y cols. (1995)	9 países; 1.365 casos, 9.614 controles	carcinoma in situ	1,34 (1,16-1,54), 0,93 (0,76-1,14) < 2 meses uso, 1,35 (1,13-1,63) uso 13 a 60 meses, 2,04 (1,67-2,50) > cinco años uso.
Ursin (1994)	Los Angeles, 195 casos, 386 controles	adenocarcinoma de cérvix	2,1 (1,1-3-8). Uso > 12 años 4,4 (1,8-10,8).
Zondervan, 1996	Menores de 45 años (centros de planific. familiar Inglaterra y Escocia), 33 carcinoma invasivo, 121 ca. in situ, 159 displasias, controles hasta 10 por caso	carcinoma invasivo, carcinoma in situ y displasias	1,4 (1,0-1,96) para todo tipo de neoplasias cervicales combinadas; 4,44 (1,04-31,6) ca. invasivo. 1,73 (1,0-3-0) ca. *in situ*. 1,07 (0,69-1,66) para displasia. Usuarias actuales o recientes OR 3,34 (1,96-5,67) para todos los tipos de neoplasia juntos para 4 a 6 años de uso. OR 1,69 (0,97-2,95) para > 6 años a 8 años de uso. 2,04 (1,34-3,11) para > 8 años de uso.
Eluf-Neto (1994)	Sao Paulo, 199 cáncer invasivo y 225 controles	cáncer invasivo	1 a 4 años de uso 1,29 (0,73-2,28), >5 años de uso 2,68 (1,39-5,19).

De la información de los meta-análisis y del resto de estudios, especialmente los del Grupo Colaborativo de la OMS por ser de tipo multicéntrico y por sus tamaños de muestra, se puede resumir que el uso de contraceptivos orales, al menos de los productos y dosis

utilizados hasta recientemente, parece incrementar el riesgo de padecer carcinoma invasivo entre un 21, y un 51%; entre un 34, y un 52% para carcinoma *in situ*; y en un 51% para la displasia cervical.

Aunque esos datos no pueden transladarse directamente a los productos usados actualmente, con menor dosis estrogénica, pueden mantenerse como referencia y aplicarse a las tasas de incidencia de cáncer de cérvix en nuestro entorno, para así poder realizar una aproximación al riesgo absoluto de cáncer de cérvix para mujeres de diferentes grupos de edad que toman o no toman contraceptivos.

BIBLIOGRAFÍA

Becker TM y cols.: Contraceptive and reproductive risks for cervical dysplasia in southern hispanic and non hispanic white women. *Int J Epidemiol* 1994; 23, 5:913-922.

Brisson J y cols.: Risk factors for cervical intraepitelial neoplasia: differences between low —and high— grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140:700-710.

Coker AL y cols.: Oral contraceptive use and cervical intraepitelial neoplasia. *J Clin Epidemiol* 1992; 45, 10:111-1118.

Delgado-Rodríguez M y cols.: Oral contraceptives and cáncer of the cervix uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:368-376.

De Vet HCV, Sturmans F: Risk factors for cervical dysplasia: implications for prevention. *Public Health* 1994; 108:241-249.

Eluf-Neto y cols.: Human papilomavirus and invasive cervical cáncer in Brazil. *British J Cáncer* 1994; 69:114-119.

Gram IT y cols.: Oral contraceptive use and the incidence of cervical intraepitelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:40-44.

Grupo de trabajo de Detección Precoz de cáncer de mama y de cérvix uterino. Criterios generales y recomendaciones para la elaboración de programas de detección precoz de cáncer de mama y cáncer de cérvix uterino en España. *Rev San Hig Públ* 1993; 67:23-27.

New Zealand: Contraception and Health Study Group Risk of cervical dysplasia in users of oral contraceptives, intrauterine devices or depot-medroxiprgesterone acetate. *Contraception* 1994; 50:431-441.

Schlesselman JJ: Net effect of oral contraceptive use on the risk of cáncer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85:793-801.

Ursin G y cols.: Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet* 1994; 344:1390-1394.

WHO Collaborative Study Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combi-

ned oral contraceptives: results from a multinational study. *Int J Cáncer* 1993; 55:228-236.

WHO Thomas BT y cols.: Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenos quamous carcinomas o the uterine cérvix. *Am J Epidemiol* 1996; 144:281-289.

WHO Ye Z y cols.: Combined oral contraceptives and risk of cervical carcinoma in situ. *Int J Epidemiol* 1995; 24:19-26.

Zondervan KT y cols.: Oral contraceptives and cervical cáncer-further findings from the Oxford Family Planning Assotiation contraceptive study. *British J Cáncer* 1996; 73:1291-1297.

CÁNCER DE OVARIO Y ENDOMETRIO

Cáncer de ovario

Las evidencias disponibles de mayor calidad, constituidas por un estudio de cohortes de gran magnitud y un meta-análisis de tres estudios de cohortes, sugieren un descenso del riesgo de presentar cáncer de ovario en mujeres que consumen anticonceptivos orales (riesgo estimado de alrededor de un 50% menor que en no consumidoras).

También los estudios caso-control, excepto uno de escasa magnitud (Parazzini, 1995), sugieren un descenso del riesgo en este grupo de mujeres, con estimaciones entre 0,7 y 0,8 (esto es, alrededor de un 20-30% de riesgo menor) que descienden por debajo de 0,5 (esto es, a un 50% menor) en mujeres que han consumido anticonceptivos orales durante 5 años o más.

Los meta-análisis de estudios caso-control (Schlesselman, 1995; Hankinson, 1992) refuerzan estas conclusiones.

También las evidencias disponibles de menor calidad, constituidas por estudios de revisión cualitativa y estudios a nivel ecológico, apoyan dicha conclusión. Entre éstos, destacar un estudio que revisa cualitativamente los meta-análisis publicados entre los años 1980-1994, cuya conclusión fue también de un descenso de riesgo (Plu-Bureau, 1995).

Cáncer de endometrio

Los niveles de calidad de evidencia científica disponibles en el análisis de la asociación entre consumo de anticonceptivos orales y presencia/desarrollo de cáncer de endometrio comprenden dos niveles, que de mayor o menor calidad fueron VII (compuesto por estudios caso-control y meta-análisis de estudios caso-control) y VIII (compuesto por estudios de revisión de carácter cualitativo cuya principal limitación consistió en la escasa claridad en cuanto al período y criterios de búsqueda bibliográfica empleados por los autores).

Tanto los estudios caso-control como el meta-análisis de éstos publicados por Schlesselman en 1995, sugieren un descenso significativo del

riesgo de padecer cáncer de endometrio en aquellas mujeres que consumen o han consumido anticonceptivos orales. La estimación del riesgo relativo se situó en un rango entre 0,2 y 0,5, lo que supone un descenso del riesgo en este colectivo de como mínimo un 50%.

Las evidencias científicas de menor calidad, constituidas por estudios de revisión cualitativa y un estudio a nivel ecológico (esto es, poblacional no individual), apoyan esta conclusión.

¿CUÁLES SON LAS CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS DE LOS AHO?

Resumen de contraindicaciones absolutas

— Hipertrigliceridemia grave (>1.000 mg/dl).
— Diabetes mellitus con vasculopatía asociada (retinopatía, nefropatía) y neuropatía.
— Antecedentes personales de TEV.
— Trombofilia familiar diagnosticada.
— Ictus cerebral.
— Episodio de tromboembolismo en familiar mientras se determina si tiene componente familiar.
— Trombofilia, inmovilización prolongada, cirugía abdominal o traumatología, etc.
— Tabaquismo en mujeres > 35 años.
— Antecedente o presencia actual de cáncer de mama.
— Embarazo.
— Hemorragia genital no diagnosticada.
— Hipertensión.
— Hepatopatía activa.

Otras contraindicaciones absolutas

Aunque no se ha estudiado la evidencia científica existente sobre la asociación entre las siguientes entidades clínicas y la AHO, resulta razonable contraindicar la administración de AHO en situaciones susceptibles de ser agravadas por la administración de esteroides sexuales sintéticos como:

— Hipertensión arterial.
— Hepatopatía activa.
— Hemorragias genitales no diagnosticadas.
— Embarazo.

No se han analizado otras contraindicaciones absolutas en el presente Consenso.