

ASPECTOS GENERALES

Composición

- Estrógeno
- Progestágeno

Formulación

- Monofásicos
- Secuenciales
- Trifásicos
- Minipíldoras

ASPECTOS HISTÓRICOS

ASPECTOS CLÍNICOS

Mecanismo de acción

Recomendaciones generales

- Comienzo
- Olvido de la toma
- Cambio de método
- Vías alternas de administración

Efectos secundarios

- Modificación de peso
- Trastornos cardiovasculares
- Cefalea
- Trastornos gastrointestinales
- Trastornos visuales
- Trastornos mamarios

- Efectos sobre la menstruación

- Alteraciones genitales
- Manifestaciones psíquicas y sexuales

- Alteraciones cutáneas
- Metabolismo de los carbohidratos
- Metabolismo de los lípidos

Efectos beneficiosos

- Sobre el ciclo menstrual
- Endometriosis
- Tumores
- Acné
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Embarazo ectópico
- Fertilidad
- Osteoporosis
- Artritis reumatoidea
- Arteriosclerosis

Contraindicaciones

- Absolutas
- Relativas

Mortalidad

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

ASPECTOS GENERALES

Los anticonceptivos orales (AO), constituyen la forma más común de administración de los anticonceptivos hormonales y el método reversible más eficaz luego de los dispositivos intrauterinos (DIU). Para los AO combinados se ha señalado una tasa de fracasos de 0,1%, cuando se usa en condiciones ideales y de 3,6% en la práctica (tabla 1-5). En el ámbito mundial se ha estimado que el 8%, de aproximadamente 450 millones de mujeres en edad reproductiva, usan AO y luego de la esterilización quirúrgica y el dispositivo intrauterino es el método anticonceptivo más usado. En Brasil, Colombia y México es utilizado por el 11,9% de las usuarias de métodos anticonceptivos y ocupa el segundo lugar luego de la esterilización femenina (tabla 1-2).

Existen varias formas de administración de los AO de acuerdo con el contenido de estrógeno y de progestágeno en la pastilla. Debido a que la

progesterona que se usa en la píldora es sintética se denomina progestágeno, por lo que el término progesterona será utilizado sólo para la hormona natural.

Composición

La dosis de los esteroides sexuales en los AO ha declinado drásticamente desde su aparición en el mercado en 1960. Las píldoras iniciales contenían de 50 a 100 µg de etinilestradiol o 100 a 150 µg de mestranol (alta dosis), luego fue reducida a 30-40 µg de etinilestradiol, que son conocidos como los AO "subcincuenta" (baja dosis), hasta llegar a los de 20 µg de etinilestradiol (muy baja dosis) (ACOG, 1994).

El AO con 20 µg de etinilestradiol contiene 62% menos hormona que la trifásica de levonorgestrel, 66% menos de la hormona que la combinación monofásica de 30 µg y 75% menos que las presentaciones mono y trifásicas con norgestimato (Mercilon, Información Científica, 1992).

Existe el consenso general que, para minimizar los efectos secundarios, se debe administrar la dosis más baja posible de estrógeno. Por esta razón, los AO de muy baja dosis deben ser los que se utilicen de primera línea en toda paciente que se inicie con la píldora. La reducción de la dosis no afecta su eficacia anticonceptiva, como lo demuestra un estudio reciente en 5 000 ciclos, donde se encontró que con los preparados que contienen 20µg de etinilestradiol la efectividad práctica fue del 100%, superior a la de los preparados con 30µg. Si bien la incidencia de trastornos menstruales fue superior en el grupo de muy baja dosis, es un problema que tiende a disminuir con el tiempo de uso (Akerlund, 1997). Por eso, se le debe explicar a la mujer que esta eventualidad es pasajera y las pequeñas molestias que esto puede ocasionar son mínimas comparadas con las ventajas que conlleva su uso.

En la tabla 6-1, se aprecian los AO de uso más común en la actualidad. Se observa, además, que la mayoría están compuestos de un progestágeno y de un estrógeno, que varios productos comerciales tienen el mismo tipo de combinación y que la única diferencia radica en el contenido hormonal. Algunos de los productos que se presentan en la tabla, sobre todo los de alta dosis, han sido discontinuados pero se dejaron por razones históricas.

- Estrógeno.

Sólo hay dos estrógenos en los AO: el etinilestradiol y el mestranol. Ambos tienen, esencialmente, las mismas propiedades pero el primero es el más eficaz de todos los estrógenos activos por vía oral y está en todos los AO actuales. El mestranol, que para ser biológicamente activo es necesario que se transforme en etinilestradiol en el hígado, se utilizó durante muchos años pero no está en ninguna de las formulaciones modernas.

- Progestágeno.

Constituye el elemento principal de los AO y el conocimiento de sus efectos clínicos le da al médico la clave fundamental para su manejo. Los progestágenos usados en los AO son básicamente de tres tipos (de Castro, 1991).

| PROGESTÁGENO | mg | ESTRÓGENO | µg | NOMBRE COMERCIAL |
|-------------------------|-------|-----------------|-----|---|
| Monofásicos | | | | |
| Desogestrel | 0,15 | Etinilestradiol | 20 | Mercilon* |
| Gestodeno | 0,075 | Etinilestradiol | 20 | Femiane, Harmonet |
| Acetato de noretindrona | 1,0 | Etinilestradiol | 20 | Loestrin 1/20, Estrostep |
| Gestodeno | 0,075 | Etinilestradiol | 30 | Minulet, Gynera |
| Desogestrel | 0,15 | Etinilestradiol | 30 | Marveion, Desogen, Ortho-cept |
| Levonorgestrel | 0,15 | Etinilestradiol | 30 | Nordette, Minigynon, Levlen |
| Norgestrel | 0,30 | Etinilestradiol | 30 | Lo/Ovral |
| Acetato de noretindrona | 1,5 | Etinilestradiol | 30 | Loestrin 1,5/30 |
| Acetato de ciproterona | 2 | Etinilestradiol | 35 | Diane-35 |
| Norgestimato | 0,25 | Etinilestradiol | 35 | Ortel |
| Noretindrona | 0,5 | Etinilestradiol | 35 | Brevicon, Modicon |
| Noretindrona | 1,0 | Etinilestradiol | 35 | Norinyl 1/35, Ortho 1/35, Genora 1/35, N.E.E 1/35 |
| Linestrenol | 2,5 | Etinilestradiol | 50 | Lindiol, Noraciclina Media |
| Levonorgestrel | 0,25 | Etinilestradiol | 50 | Nordiol, Neogynon |
| Norgestrel | 0,50 | Etinilestradiol | 50 | Ovral, Eugynona |
| Acetato de noretindrona | 1,0 | Etinilestradiol | 50 | Norlostrin 1/50 |
| Acetato de noretindrona | 2,5 | Etinilestradiol | 50 | Norlestrin 2,5/50 |
| Noretindrona | 1,0 | Etinilestradiol | 50 | Ovcon 50, Noretin 1/50 |
| Noretindrona | 1,0 | Mestranol | 50 | Norinyl 1/50, Ortho 1/50, Genora 1/50 |
| Noretindrona | 1,0 | Mestranol | 80 | Norinyl 1/80, Ortho 1/80 |
| Noretindrona | 2,0 | Mestranol | 100 | Norinyl 2, Ortho 2 |
| Noretindrona | 2,5 | Mestranol | 100 | Enovid-E ** |
| Secuenciales *** | | | | |
| No tiene | No | Etinilestradiol | 50 | Normofásico |
| Linestrenol | 1,0 | Etinilestradiol | 50 | |
| Trifásicos *** | | | | |
| Levonorgestrel | 0,05 | Etinilestradiol | 30 | Trinordiol, Triquitar, Trifasil, Tri-levlen, Ortho 7/7/7, Tri-norinil |
| Levonorgestrel | 0,075 | Etinilestradiol | 40 | |
| Levonorgestrel | 0,125 | Etinilestradiol | 30 | Ortho tri-cyclen |
| Norgestimato | 0,25 | Etinilestradiol | 35 | |
| Norgestimato | 0,18 | Etinilestradiol | 35 | |
| Norgestimato | 0,215 | Etinilestradiol | 35 | |
| Minipíldoras | | | | |
| Noretindrona | 0,3 | No | - | Micronor, Nor-QD |
| Norgestrel | 0,075 | No | - | Ovrette |
| Linestrenol | 0,5 | No | - | Exluton |
| Levonorgestrel | 0,3 | No | - | Microval |

Tabla 6-1. Composición de los anticonceptivos orales ordenados de mayor a menor dosis de estrógeno.

* Fue el primero de los preparados comerciales de muy baja dosis que apareció en el mercado.

** Fue el primer anticonceptivo introducido en el mercado y actualmente está discontinuado.

*** El contenido hormonal del paquete varía en las pastillas.

- Estranos:

El representante típico es la noretisterona, los otros gestágenos de este grupo son denominados prodrogas en razón de que precisan de su transformación a noretisterona para actuar en el organismo.

- **Pregnanos:**

Son derivados de la 17-a-hidroxiprogesterona, el más conocido es el acetato de medroxiprogesterona. Otros gestágenos de este grupo son la clormadinona y el acetato de ciproterona con sus conocidas propiedades antiandrogénicas.

- **Gonanos:**

Es el grupo más nuevo y en éste hay cuatro progestágenos importantes: levonorgestrel, desogestrel, gestodeno y norgestimato.

El levonorgestrel, es un progestágeno usado en las formulaciones anticonceptivas que tiene una actividad biológica aproximadamente 80 veces más potente que la progesterona endógena, tiene efecto androgénico porque compite con la testosterona para fijarse a la proteína transportadora y, además, tiene actividad antiestrogénica. Sin embargo, estos preparados tienen una influencia desfavorable sobre la relación entre el LDL-colesterol y el HDL-colesterol por su efecto androgénico y cuando se administran en combinación con 30 µg de etinilestradiol reducen la fracción HDL y elevan la LDL. El avance más importante que se ha producido en los últimos años ha sido la obtención de tres gestágenos derivados del levonorgestrel y que son los llamados “progestágenos de tercera generación”.

- **Desogestrel:**

Disponible desde 1982, fue el primero de los progestágenos más selectivos que llegó a estar disponible para uso en los AO. Es 2,8 veces más potente que el levonorgestrel, tiene pocos efectos androgénicos (prácticamente no compite con la testosterona para ligarse a la proteína transportadora) y no tiene influencia sobre la actividad estrogénica, lo que permite emplear bajas dosis de estrógenos en los preparados anticonceptivos y reducir la aparición de efectos secundarios (Dibbelt et al, 1991). Además, limita la penetración de espermatozoides a través del moco cervical y es un poderoso inhibidor de la ovulación.

- **Gestodeno:**

Fue el segundo progestágeno de tercera generación disponible comercialmente. No necesita del metabolismo hepático para ser biológicamente activo. Es 1,5 veces más potente que el levonorgestrel. No interfiere con el metabolismo de la testosterona y evita, en gran medida, los efectos androgénicos secundarios de los AO que contienen norgestrel y levonorgestrel. A diferencia del desogestrel tiene un importante efecto antiestrogénico lo cual permite emplearlo a dosis menores.

- **Norgestimato:**

Es el más nuevo de todos. Los ensayos biológicos han demostrado que tiene una alta selectividad progestacional y su afinidad para unirse con los receptores androgénicos es menor que la del gestodeno y el levonorgestrel, lo que le confiere una elevada actividad progestacional con muy baja actividad androgénica (Huber, 1991).

Con los conocimientos actuales, el perfil de un AO no se puede representar simplemente por la suma de ambos componentes; sino por una compleja

interacción entre los dos. Esta interacción se puede manifestar con un potente sinergismo entre el estrógeno y el progestágeno o, por el contrario, con un efecto antagónico entre ambos.

Formulación

Existen muchas formulaciones y, a pesar de los cambios realizados por los fabricantes en relación con la forma de administración y el número de píldoras por paquete, no existe en la literatura evidencia convincente de que una formulación tenga menos efectos secundarios y más efectividad que otra. La elección del tipo a usar está en relación con muchos factores, entre los que se destacan la experiencia del médico, la familiaridad de la usuaria y el costo (ACOG, 1994).

Entre los tipos de formulación están los anticonceptivos orales combinados (AOC) y los anticonceptivos orales de sólo progestágenos o minipíldoras (MP); los primeros pueden ser: monofásicos, secuenciales y trifásicos.

- Monofásicos.

Son los anticonceptivos más usados y contienen una combinación de un estrógeno y de un progestágeno a una dosis constante en todas las pastillas para administración durante 21 días (todas las píldoras son activas) ó durante 28 días; en este último caso, las 7 últimas pastillas están libres de hormona (píldoras inactivas). Hoy en día se encuentran en el mercado preparados monofásicos con progestágenos de tercera generación y muy baja concentración hormonal (tabla 6-1).

- Secuenciales.

Se les denomina así a las pastillas que contienen estrógenos para la primera parte del tratamiento y estrógenos y progestágenos en la última. Originalmente se pensó que este esquema de administración iba a ser el ideal porque imitaba el ciclo hormonal natural de una primera fase de estrógenos y una segunda de estrógenos y progesterona. Sin embargo, en la práctica, este tipo de administración no dio buenos resultados porque el progestágeno se administraba entre los últimos 5 y 7 días del tratamiento. Con este esquema no sólo no se garantizaba la inhibición de la ovulación, sino que la cantidad de estrógenos a administrar era muy elevada y no se lograba el espesamiento del moco cervical, que se observa con las otras formulaciones y que aumentan la efectividad. Con los anticonceptivos secuenciales que contienen estrógeno en las primeras 7 pastillas y combinaciones de estrógeno y progestágeno en las 15 siguientes se logra el efecto sobre el moco cervical, la cantidad de estrógeno es menor que la usada en los primeros AO secuenciales y su efectividad es mayor; sin embargo, las otras formulaciones son mejores.

- Trifásicos.

Constituyen una forma de administración de los AO en la que el contenido hormonal varía según la pastilla, como se observa en la tabla 6-1. Este tipo de formulación se desarrolló con la idea de reducir el contenido del progestágeno total para disminuir el efecto desfavorable sobre el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, este beneficio se logra a expensas de una pérdida de la eficacia anticonceptiva (van der Vange, 1986; Ketting, 1988).

- Minipíldora.

Consiste en una pastilla que contiene solamente un progestágeno de dosis baja para ser tomada todos los días, aún durante la menstruación. Esta formulación es ideal para mujeres en las que no se pueden usar los estrógenos o que

están dando lactancia porque los estudios han demostrado que no afectan ni el desarrollo ni el crecimiento del infante (WHO, 1994).

Tiene la desventaja de que los trastornos menstruales, sobre todo del tipo sangrado en manchas, hipomenorrea o amenorrea, son más comunes que con los AOC; además, su efectividad es ligeramente menor con una tasa de fracasos de 0,5% cuando se usa en condiciones ideales y de 3% en la práctica (tabla 1-5).

El olvido de sólo una pastilla o la presencia de vómitos o diarrea disminuye su absorción y son factores suficientes para ocasionar una pérdida anticonceptiva mayor que la que se observa con los otros tipos de píldora. (Letterie and Chow, 1992). Es el AO ideal para mujeres que están dando lactancia porque no tienen ningún efecto sobre la calidad, ni sobre la cantidad de la leche y no acortan la duración de la lactancia como puede ocurrir con otros AO, sobre todo los de dosis alta; por el contrario, en algunos casos la MP puede aumentar la cantidad y la calidad de la secreción láctea (Toddywalle et al, 1995). También son ideales en mujeres con alto riesgo de trombosis o embolias venosas, como por ejemplo en casos de várices grado III y para las diabéticas en razón de que no alteran el metabolismo de los hidratos de carbono (McCann and Potter, 1994).

ASPECTOS HISTÓRICOS

La ingestión de sustancias provenientes del reino vegetal con el fin de prevenir o interrumpir un embarazo aparece en los papiros egipcios, donde se recomendaba la ingestión de las semillas de ricino en el postparto con lo que se evitaba el embarazo por lo menos por un año. En el Talmud se describía el uso de una mezcla de raíces para volverse estéril. Las mujeres de Grecia y Roma bebían tisanas de raíces, hojas y cortezas de árboles, las del Japón usaban miel preparada con el cuerpo de abejas muertas y las del África, espuma de la boca de camellos y el agua con que lavaban los cadáveres.

La aparición de la verdadera píldora tuvo que esperar hasta el siglo XX cuando, en la década de los 20', Ludwing Haberlandt, fisiólogo de la Universidad de Innsbruck en Austria, trabajando con el ginecólogo vienés Otfried Otto Fellner, administró extracto de ovario a animales de laboratorio encontrando que se inhibía la fertilidad. En 1931, proponen la administración de hormonas para el control de la natalidad y le dan el nombre de "infecundina". Haberlandt muere tempranamente a la edad de 47 años y Fellner desaparece después de que Hitler anexa Austria a Alemania, lo cual, junto con la política hitleriana contra la anticoncepción, frustra el primer esfuerzo para el desarrollo de la píldora anticonceptiva.

La observación clínica de que durante el embarazo no se libera ningún óvulo y que la hormona que más se produce durante este período es la progesterona, llevó al profesor Russell Marker (1902-1995) a tratar de producir la hormona en abundante cantidad y a un bajo costo. Para producir 1 mg de la progesterona natural se necesitaban los ovarios de 2 500 cochinas, esto la hacía una de las drogas más costosas de la época y se vendía a 200 000 dólares el kilo. Por esa razón, el profesor Marker se dedicó a la tarea de buscar una sustancia parecida en el reino vegetal que fuera más económica. Luego de muchos esfuerzos e investigaciones logró descubrir que de las raíces de una planta silvestre llamada "cabeza de negro" (*Dioscorea mexicana*), que se encontraba en las montañas

despobladas de México, se podía obtener la diosgenina que era un esteroide vegetal que podía servir como punto de partida para la producción de otros esteroides.

Con estos hallazgos, trató de entusiasmar a las grandes compañías farmacéuticas para su producción y a la Universidad del Estado de Pennsylvania, donde trabajaba, para que patentara el proceso. Sin embargo, no tuvo éxito quizás porque era considerado un químico muy excéntrico aunque conocido porque, en 1926, había desarrollado el proceso de clasificación de la gasolina en octanos mientras trabajaba en la Ethyl Gasoline Corporation. En vista de esto, en 1943, renuncia a su cargo en la universidad y con los ahorros de toda su vida se muda a México. En las páginas amarillas encuentra una pequeña compañía llamada Laboratorios Hormona, propiedad de un abogado y un médico a los cuales entusiasma en su idea. Así, en una pequeña casa, con un equipo rudimentario y con la ayuda de cuatro mujeres que no hablaban inglés (Marker no hablaba español) logró producir, al cabo de dos meses, varias libras de la hormona que valían 300 000 dólares. Con esto Marker se vuelve rico y junto con los dueños de Laboratorios Hormona crea, en 1944, la compañía mexicana Syntex S.A. Debido a problemas con sus socios, se separa de Syntex y crea otra compañía que llamó Botánica-Mex y utiliza la Dioscorea barbasco, donde podía obtener más fácilmente la diosgenina, con lo que logró disminuir aún más su costo. Debido a problemas legales con Syntex, en 1946 vende la compañía que luego pasa a propiedad de Organon de Holanda, que es una subsidiaria de Akzo Nobel. Con el paso de los años, la producción se hizo mayor y los costos bajaron de tal forma que, en 1952, Syntex la vendía a 0,48 dólares el gramo. Con el desarrollo de esta técnica, otras compañías se incorporaron a la producción de progesterona y otros derivados.

Con la progesterona fácilmente disponible, Gregory Pincus (1903-1967), en compañía de MC Chang (1919-1991) conocido por haber sido el primero en describir el proceso de "capacitación" de los espermatozoides, comenzó, a partir de 1950, a ensayar la hormona con resultados excelentes en conejos y ratas en la Worcester Foundation en el estado de Massachusetts; sólo quedaba el problema de cómo ensayarla en las mujeres. Paradójicamente, la primera administración de progesterona sintética fue hecha por John Rock (1890-1984) con la ayuda de Luigi Mastroianni, en una clínica para mujeres estériles de la Universidad de Harvard. Se le administró la hormona a 50 mujeres voluntarias y se pudo constatar que bloqueaba la ovulación y era relativamente bien tolerada. Rock se refería a la medicación como "la píldora" y de allí se estableció el nombre. De estas mujeres se embarazaron 7 luego del tratamiento y de allí quedó la creencia de que la administración de la pastilla era efectiva en el tratamiento de la esterilidad; sin embargo, estudios posteriores demostraron que no era cierto y que había sido un error en el diseño del trabajo de investigación.

En 1956, en un trabajo conjunto con Celso Ramón García y Edris Rice-Wray, en Puerto Rico, se ensayaron varios compuestos sintéticos de progesterona, en dosis variadas, sin saber que el producto estaba contaminado con 1% del estrógeno mestranol. Cuando se hicieron esfuerzos para eliminar esta contaminación, se dieron cuenta que aparecía sangrado intermenstrual y que era necesaria la asociación con un estrógeno para evitarlo. Así se estableció el principio de la combinación estrógeno-progestágeno en los AO. En 1957, el Enovid-E fue aprobado para el tratamiento de los abortos y trastornos menstruales y, en 1960, para su uso en anticoncepción. Se desarrollaron nuevos compuestos y se redujeron las dosis hasta llegar a los AO que hoy se conocen.

En cuanto a los estrógenos, el problema era también su costo, al punto que Edward Doisy necesitó los ovarios de 80 000 animales para obtener 12 mg de estradiol. Otro problema era la poca absorción del estradiol por vía oral hasta que, en 1938, se descubre que al agregar un grupo etinil al carbono 17 se obtiene el etinilestradiol (EE). De esta manera se podía administrar por vía oral con una buena actividad estrogénica. El otro estrógeno usado es el mestranol, el cual debe convertirse en el organismo a EE, para poder ser activo, por lo que es menos potente. En la actualidad, esto tiene poca importancia porque todos los AO de baja dosis contienen EE (Asbell, 1995).

ASPECTOS CLÍNICOS

Mecanismo de acción

Los AOC previenen el embarazo por inhibición de la secreción de gonadotropinas al afectar los centros a nivel del hipotálamo y la hipófisis. Existen variaciones entre los efectos anticonceptivos del progestágeno y del estrógeno de la pastilla.

- Progestágeno:

Suprime principalmente la secreción de la hormona luteinizante (LH) con lo que se inhibe la ovulación. Produce una decidualización del endometrio con atrofia de las glándulas y evita la implantación del óvulo. A nivel del cuello uterino hace que el moco sea más espeso lo que impide la penetración de los espermatozoides y, a nivel de las trompas, se cree que altera la secreción y peristalsis.

- Estrógeno:

Suprime principalmente la secreción de la hormona folículo-estimulante (FSH), con lo que se previene la selección y crecimiento de un folículo dominante. Le confiere estabilidad al endometrio, con lo que el sangrado es minimizado. Potencia la acción de los agentes progestacionales y permite disminuir la dosis de progestágeno por píldora porque incrementa la concentración de receptores progestacionales intracelulares.

Recomendaciones generales

La paciente que desee comenzar un AO deberá ser sometida a un interrogatorio y examen físico completo con especial énfasis en la presión arterial, examen ginecológico, de las mamas y citología cérvico-vaginal. Dentro de los exámenes de laboratorio se recomienda realizar química sanguínea con énfasis en la determinación de los niveles de colesterol, triglicéridos y glucosa, así como las pruebas de funcionalismo hepático, si hay sospecha de insuficiencia. Esta evaluación se realizará anualmente, junto con el control ginecológico y la citología.

Una vez seleccionado el tipo de AO que va a ser administrado se le debe informar a la paciente los síntomas que puede presentar principalmente: manchado intermenstrual, náuseas, vómitos, molestias en las mamas, etc., pero que son pasajeros y suelen desaparecer luego del segundo o tercer ciclo de uso.

- Comienzo.

Entre las recomendaciones acerca de cómo usar los AO están las que se enumeran a continuación (FHI, 1996).

1. Toda mujer que no haya parido recientemente puede empezar a tomar AO en cualquier momento, siempre y cuando esté razonablemente segura de no estar embarazada, y en las primeras tres semanas del parto porque, luego de este tiempo, la paciente puede ovular si no está dando lactancia (ver capítulo 5).
2. Si una mujer empieza a tomar AOC durante los primeros 7 días después del comienzo de su menstruación o MP durante los primeros 5 días, no necesita un método anticonceptivo de respaldo porque el riesgo de concepción es prácticamente nulo. Sin embargo, con los nuevos AO de baja dosis, la primera tableta del primer envase debe tomarse el primer día de la menstruación. Esto también se aplica cuando se cambia de una marca de AO a otra.
3. Si una mujer empieza a tomar AOC luego de siete días, después del comienzo de la menstruación o MP luego del quinto día, debe usar un anticonceptivo de respaldo durante el primer mes.
4. Al completar el primer paquete debe aparecer la regla entre 2 ó 4 días después de la última tableta y se debe comenzar al siguiente ciclo, bien al quinto o séptimo día o el siguiente domingo. Cuando la pastilla se comienza el domingo, la última tableta se toma un sábado y la regla debe venir el lunes o miércoles siguiente y se comienza el otro paquete el domingo. Con esta forma de administración la regla no ocurre los fines de semana. Las presentaciones comerciales de 28 días vienen preparadas para ser tomados de esta forma, o sea, para evitar el sangrado los fines de semana y comenzar la pastilla del próximo paquete siempre el domingo.

- Olvido de la toma.

Las recomendaciones a seguir en los casos de olvido de una o más pastillas se enumeran a continuación (FHI, 1996).

1. Las píldoras deben tomarse todos los días y a la misma hora, incluso si no se tienen relaciones sexuales diariamente. Las usuarias de píldoras deben tener a su disposición un método anticonceptivo de respaldo, como los de barrera, en caso de olvido.
2. Si una mujer olvida una sola pastilla de un AOC no hay probabilidades de que quede embarazada. Cuando esto ocurre, debe tomarse la píldora que se olvidó tan pronto como se recuerde y luego la otra a la hora acostumbrada, incluso si ello implica que se tome dos píldoras en un día o en un mismo momento. No se requiere de un método anticonceptivo de respaldo cuando se le haya olvidado tomarse una píldora.
3. Si una mujer no se toma dos o más AOC en días seguidos o tiene trastornos gastrointestinales como vómitos y diarrea que hayan ocurrido dentro de las primeras 4 horas de la ingesta de la tableta, debe tomarse una píldora activa diariamente durante un mínimo de 7 días consecutivos. Durante esos 7 días debe abstenerse de tener relaciones o usar un anticonceptivo de respaldo.
4. Si en el paquete quedan menos de 7 píldoras activas, debe tomarse las píldoras activas que le quedan y empezar un nuevo paquete inmediatamente,

- sin tomarse las píldoras inactivas del paquete anterior ni interrumpir el uso durante 7 días. En este caso, no tendrá la menstruación en la fecha habitual.
5. Con relación a las MP, cuando una mujer se olvida una o más pastillas, debe tomarse la que se olvidó tan pronto como se acuerde y la siguiente a la hora acostumbrada, incluso si eso implica que se tome dos píldoras en un día o en un mismo momento. Debe usar un anticonceptivo de respaldo o abstenerse de tener relaciones sexuales durante 48 horas.
 6. En las usuarias que con frecuencia olvidan tomarse la pastilla es recomendable el uso de AOC de más alta concentración en el mercado porque, aunque olviden la toma, la mujer estará protegida por más de 36 horas.

- Cambio del método.

En caso de que la mujer decida cambiar de método anticonceptivo debe seguir las siguientes recomendaciones (FHI, 1996).

1. Toda mujer puede dejar de tomar las píldoras o cambiar a otro método anticonceptivo en cualquier momento. Puede hacerlo sin haber terminado el paquete de píldoras y debe tener en cuenta que la regla le va a venir al parar las pastillas aunque no le corresponda.
2. La fertilidad regresa rápidamente después que las píldoras han dejado de usarse.
3. Es probable que las mujeres que se olvidan de tomar más de dos pastillas experimenten manchado o sangrado temporal.
4. Las mujeres que desean prevenir el embarazo, pero que quieren dejar de tomar las píldoras, deben considerar el uso de otro método anticonceptivo antes de dejar de tomar los AO.
5. Toda mujer que decida cambiar los AOC por las MP, debe empezar a tomárselas inmediatamente después de tomar la última píldora activa de los AOC.
6. Es posible que una mujer que cambie a otro método anticonceptivo hormonal necesite de un anticonceptivo de respaldo hasta que el nuevo método surta efecto. Sin embargo, si lo comienza el primer día luego de la última píldora activa que se tomó no necesita un método de respaldo.

La paciente debe asistir al control a los 2 ó 3 meses de iniciar el tratamiento y luego semestral o anualmente. En ese primer control se debe interrogar sobre efectos secundarios y practicar examen físico, incluyendo tensión arterial, con el fin de ver si el anticonceptivo indicado fue el adecuado.

Una de las mayores controversias es por cuánto tiempo puede ser administrado el AO en forma continua antes de descansar. Se recomienda que, en aquellas mujeres menores de 35 años, no fumadoras, que no tengan deseos de tener más hijos, que no quieran someterse a una esterilización quirúrgica y en la que otros métodos efectivos, como el DIU, no son bien tolerados la píldora la puede tomar en forma continua sin necesidad de descansar. Debido a que las pastillas de muy baja dosis son las de primera línea es conveniente insistir en lo siguiente.

1. Que son las pastillas que deben usarse de inicio.
2. Que son más sensibles al olvido, por lo cual no son recomendables en mujeres poco motivadas. En estos casos es preferible recurrir a las presentaciones de 30 o de 50 µg de etinilestradiol.

3. Que las mujeres mal alimentadas absorben menos las hormonas y es mejor usar las de más alta dosis en el mercado.
4. Cuando la mujer toma ciertos medicamentos como antibióticos (rifampicina, penicilina, tetraciclina y ampicilina) y antiepilépticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína), la eficacia de la píldora disminuye.
5. Los vómitos y diarrea pueden alterar la absorción de la hormona y disminuir su efectividad.

- Vías alternas de administración.

Los AO se pueden administrar por vía vaginal en pacientes que presenten vómitos importantes por gastritis, intoxicación alimenticia, tratamiento con quimioterapia, etc. colocando la pastilla profundamente en la vagina al acostarse. Originalmente se pensó que era necesaria la introducción de dos pastillas para obtener niveles sanguíneos de la hormona similares a los que se obtienen por la vía oral, pero en un estudio multicéntrico internacional se demostró que con la administración de una pastilla se logra un buen efecto anticonceptivo (Coutinho et al, 1993).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de los AO son la causa más frecuente por la que se discontinúa el método, por lo que es labor del médico informar acerca de estos posibles efectos (tabla 6-2). La mayoría de los efectos secundarios son debido al estrógeno, por eso es que la píldora moderna tiene una cantidad cada vez menor de esta hormona.

- Modificación del peso.

La ganancia de peso es una causa frecuente por la cual la mujer suspende los AO y se ha relacionado con el efecto anabólico del estrógeno y del progestágeno. Con los AO que contienen progestágenos de tercera generación este efecto secundario es poco frecuente. Se puede presentar en los primeros meses y la mayoría de las mujeres recuperan su peso gradualmente. Este aumento de peso generalmente responde a la restricción dietética y en caso de no haber respuesta satisfactoria la única manera de controlar el peso es con la suspensión del medicamento.

- Trastornos cardiovasculares.

Durante la década de los 70', estudios epidemiológicos demostraron que las mujeres que usaban AO de alta dosis tenían un mayor riesgo de sufrir una afección cardiovascular como el infarto del miocardio, el accidente cerebro-vascular trombótico y la tromboembolía venosa (RCGP, 1974; Vessey et al, 1984). La relevancia de estas observaciones para la práctica clínica actual debe tomar en cuenta las siguientes observaciones (Grimes, 1992).

1. La primera pastilla que apareció en el mercado con 20 µg de etinilestradiol, contiene 5 veces menos dosis de estrógenos y 16 veces menos dosis de progestágeno que la pastilla original (tabla 6-1) y la mayoría de los AO de la década de los 70' eran de elevado contenido estrogénico.
2. Estudios recientes establecen una relación entre los factores de riesgo independientes y la enfermedad vascular, incluyendo el hábito de fumar y la hipertensión.
3. Actualmente, muchos médicos no prescriben AO a mujeres con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, incluyendo mujeres mayores de 35 años que son fumadoras.

| EFFECTOS SECUNDARIOS | ESTRÓGENOS* | PROGESTÁGENOS |
|--------------------------------------|---|--|
| Modificación de peso | Ganancia cíclica de peso por retención de líquidos | Ganancia constante de peso por aumento del apetito |
| Alteraciones vasculares | Cefalea común, migraña, calambres, várices, tromboflebitis, embolia e infarto cardíaco | |
| Presión arterial | Aumento | Aumento |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómitos, dispepsia, hepatomas | |
| Trastornos visuales | Visión borrosa y doble, ceguera parcial, intolerancia a los lentes de contacto | |
| Glándula mamaria | Agrandamiento con o sin dolor, supresión de la lactancia | |
| Menstruación | Hipermenorrea | Hipomenorrea, amenorrea, sangrado intermenstrual. |
| Alteraciones genitales | Aumento del flujo en caso de ectopia, pólipo | Predisposición a la candidiasis |
| Manifestaciones psíquicas y sexuales | Cambios variables de la libido | Depresión |
| Alteraciones cutáneas | Fotosensibilidad, eczemas, herpes gestationis, porfiria cutánea tardía, pigmentación de los pómulos | Acné, seborrea y caída del cabello |

Tabla 6-2. Efectos secundarios debidos al estrógeno y al progestágeno.

* La mayoría de los síntomas debidos al estrógeno se ven en preparados de alta dosis.

Es importante destacar que la mayoría de los estudios sobre riesgo cardiovascular y AO se han realizado en países desarrollados; por tanto, cabe preguntarse si esto será igual para otros países. Por ejemplo, se sabe que en los países en vías de desarrollo, la incidencia de enfermedad tromboembólica y de infartos del miocardio es menor que la de los países desarrollados. Por otra parte, pudiera haber otros problemas relacionados con la mala nutrición, parasitosis, etc. que pudieran influir sobre las estadísticas.

El uso pasado de AO no incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y existe evidencia actual que el estrógeno contenido en los AO de muy baja dosis, más bien protege contra el infarto del miocardio, porque lejos de producir enfermedad coronaria disminuye el riesgo de aterosclerosis (Clarkson et al, 1990). En los raros casos en los que ocurre un infarto del miocardio en usuarias de AO de baja dosis se ha asociado a una etiología trombótica más que aterosclerótica.

El aumento del riesgo de tromboembolismo parece estar relacionado con la cantidad de estrógeno presente en la pastilla. Hasta el momento no existe evidencia de que el uso de AO de muy baja dosis aumente el riesgo de trombosis postoperatoria en mujeres sin otros factores de riesgo. El uso de preparados que contienen 30 µg de etinilestradiol está asociado con un discreto aumento del riesgo de tromboembolismo, pero no tiene efecto sobre el riesgo de infarto al miocardio y mínimo, si es que hay alguno, efecto sobre el riesgo de accidentes cerebrovasculares (Burkman, 1997). Con la disminución de la cantidad de estrógenos se ha comprobado que no está aumentado el riesgo relativo de infarto del miocardio fatal y de afección tromboembólica venosa mortal (Sidney et al, 1996; Poulter et al, 1991). Hoy en día se sabe que las únicas mujeres que consumen AO con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular son las fumadoras mayores de 35 años. (Fruzzetti et al, 1994).

Al analizar los resultados de la literatura en relación con este tema, se pueden sacar las siguientes conclusiones (Speroff and Darney, 1996).

1. Las mujeres menores de 35 años pueden usar la píldora sin aumentar considerablemente el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular.
2. La manera más segura de usar la píldora es no fumar.
3. Para las mujeres entre los 30 y 45 años los mayores riesgos recaen en las mujeres que fuman. Algunas no fumadoras de este grupo, sin ningún otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, hallarán que las ventajas de la pastilla superan el riesgo estimado. En estos casos se debe utilizar la formulación con 20 µg de etinilestradiol.
4. Para las mujeres mayores de 45 años la pastilla sólo se justifica en casos excepcionales.

La hipertensión clínicamente importante ha sido asociada tanto con el estrógeno como con el progestágeno de la píldora, pero esta asociación está relacionada con el uso de compuestos sintéticos y no se ve con los estrógenos naturales (Calhoun and Oparil, 1997). Con los AO de baja dosis esta complicación es muy rara y estudios en gran número de mujeres afro-americanas no han demostrado diferencias estadísticamente significativas con respecto de los cambios de la tensión arterial entre las usuarias y las no usuarias (Blumenstein et al, 1980).

Cuando ocurre la hipertensión, generalmente es leve, no requiere tratamiento y cede a las pocas semanas de suspender la pastilla. En un estudio donde se analizó la edad, la obesidad y la historia familiar de hipertensión se concluyó que los AO elevan la tensión diastólica en una forma tan leve que, aunque estadísticamente significativa, carece de importancia clínica (Shen et al, 1994). Si una mujer tiene cifras de presión arterial diastólica mayor de 90 mm Hg en controles sucesivos, debe suspender el AO o cambiar a uno de muy baja dosis.

Las várices pueden aparecer durante el uso de la píldora como consecuencia de los efectos de los estrógenos sobre los capilares sanguíneos; su aparición no constituye indicación absoluta para suspender la pastilla. Si se suspende la pastilla por la aparición de las várices, la mujer puede quedar embarazada y el problema de las várices empeora, en estos casos es mejor usar otro tipo de anticonceptivo. Pero una mujer con várices, en la cual otros métodos han resultado ser ineficaces y no

desea una esterilización quirúrgica, puede usar pastillas de muy baja dosis y tratar profilácticamente las várices porque de quedar embarazada el riesgo de muerte es mucho mayor (tabla 6-4).

- Cefalea.

La migraña se ha relacionado con el uso de la píldora, pero su relación causa-efecto es difícil de demostrar porque se han descrito cuadros típicos de migraña premenstrual, cuando los niveles hormonales están bajos y, por otra parte, algunas mujeres con migraña mejoran al quedar embarazadas, cuando los niveles hormonales son altos. Estudios con AO de baja dosis han mostrado resultados controversiales, unos no señalan relación alguna entre el accidente cerebro-vascular (ACV) y la cefalea migrañosa en las usuarias de AO y otros concluyen que, en las usuarias que presentan cefalea migrañosa el riesgo de ACV está aumentado en cuatro veces en relación con la no usuaria (Tzourio et al, 1995). Debido a esta posible complicación, el inicio de trastornos visuales o cefalea severa requiere evaluación especializada y en caso de usar AO de alta dosis se debe cambiar a uno de muy baja dosis. Si persiste la sintomatología se debe suspender el uso de la pastilla y usar otro método anticonceptivo.

- Trastornos gastrointestinales.

Las náuseas, con vómitos o sin ellos, constituyen un síntoma relativamente frecuente y, en algunas mujeres, son la causa por la que suspende el tratamiento. El mecanismo por el cual se produce es desconocido, pero no hay duda que es debido al estrógeno y que tiene estrecha relación con la dosis. En la mayoría de los casos, es un fenómeno pasajero del comienzo de los primeros ciclos con una buena respuesta al tratamiento con antieméticos o la toma de la tableta en la cena. En otras mujeres es un síntoma persistente que obliga al uso de los progestágenos de baja dosis, aunque en ciertos casos rebeldes es necesario suspender la pastilla.

Se ha encontrado una relación entre el uso de los AO de alta dosis y la aparición de tumores benignos del hígado, especialmente adenoma hepatocelular. Este se puede manifestar clínicamente por la presencia de un tumor abdominal palpable, pero más frecuentemente la mujer no tiene molestias y se presenta con un cuadro de abdomen agudo por ruptura del tumor. El riesgo se relaciona con el tiempo de uso del AO y la dosis de los esteroides en la pastilla, hecho que se refuerza por lo poco frecuente que es este tumor con el uso de los AO de baja dosis. La palpación del hígado debe ser parte del examen físico periódico de las pacientes que usan AO. A pesar de que existen estudios que relacionan el uso de los AO con la aparición del carcinoma hepatocelular primario, estudios más recientes con AO de muy baja dosis no lo corroboran (Waetjen and Grimes, 1996).

A pesar de que estudios anteriores demostraron un aumento de la incidencia de cálculos biliares e inflamación de la vesícula biliar en mujeres que toman AO, sobre todo cuando se usaron por tiempo prolongado, estudios recientes concluyen que los AO de muy baja dosis no constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de cálculos biliares ni de cáncer de la vesícula biliar y el aumento está asociado a otros factores de riesgo como la obesidad, la multiparidad o el hábito de fumar (Grodstein et al, 1994).

- Trastornos visuales.

Se han atribuido a la píldora de alta dosis casos de visión borrosa, doble, ceguera parcial, edema de papila y trombosis de los vasos de la retina. Si la paciente presenta pérdida transitoria, parcial o total de la visión, se debe suspender el AO y debe ser referida a un neurólogo. No existe evidencia de que los AO ocasionen o empeoren un glaucoma. Se ha señalado también una disminución de la tolerancia a los lentes de contacto, por aumento de la curvatura corneal ocasionada por la retención de líquidos inducida por los AO. Actualmente, con la nueva tecnología en lentes de contacto y con los AO de muy baja dosis, estos problemas son muy poco frecuentes (Hatcher et al, 1994).

- Trastornos mamarios.

El agrandamiento de las mamas, con dolor o sin él, era uno de los efectos secundarios de los AO de alta dosis. Con la baja concentración de estrógenos en los AO actuales, este efecto colateral se aprecia con muy poca frecuencia; por el contrario, estudios controlados con examen físico, termografía, mamografía, ultrasonografía y citología por aspiración han demostrado que la mastodinia y los nódulos benignos mejoran en el 53% y en el 8% de las pacientes respectivamente al cabo de 6 meses de ingerir los AO (Di Lieto et al, 1994).

Durante la lactancia, se han demostrado cambios en la calidad y cantidad de la leche en las mujeres que toman los AO, cambios que son más acentuados mientras más temprano se inicia la toma de la píldora en el postparto y mientras mayor sea la dosis de estrógeno. Lo ideal es usar la MP o los inyectables porque no sólo no disminuyen la cantidad de leche sino que, en algunos casos, pueden aumentarla. Otro punto controversial es el efecto que puedan tener esas hormonas en el lactante porque todas las hormonas contenidas en la píldora pasan a la leche pero, hasta la fecha, no se han observado efectos importantes en los niños que amamantan de madres que usan la pastilla (ver capítulo 5).

- Efectos sobre la menstruación.

Las alteraciones menstruales durante el uso de los AO ocasionan ansiedad en la paciente y es una de las causas más importante por la que suspende el tratamiento. El sangrado intermenstrual, las manchas, la oligomenorrea y la amenorrea se presentan con frecuencia durante los primeros meses de uso de los AO y varían de un 10% a un 30% en el primer mes a menos del 10% en el tercer mes (Speroff and Darney, 1996). Estos síntomas están relacionados con el contenido estrogénico del AO, por lo que se observa con más frecuencia en las usuarias de AO de muy baja dosis y, hasta el momento, no existe evidencia que su aparición conlleve a una disminución en la eficacia de la píldora (Jung-Hofman and Kuhl, 1990).

Este síntoma se debe a la falta de una adecuada cantidad de estrógenos, asociado a la presencia de un progestágeno, algunas veces antiestrogénico, lo cual hace que la cantidad de hormona sea insuficiente para hacer desarrollar el endometrio (amenorrea), desarrollar un endometrio de poco espesor (oligomenorrea) o, una vez formado, inadecuado para su mantenimiento (sangrado intermenstrual). Cuando estas alteraciones persisten después de los tres primeros meses de uso, en la usuaria de un AO de 20 µg de etinilestradiol se puede cambiar a uno con 30 µg, si persiste a uno con 50 µg y si a pesar de esto continua el problema, se debe suspender la medicación y la paciente debe ser examinada

para descartar otra causa no relacionada, entre las que se encuentran la cervicitis, la vaginitis, los pólipos, el cáncer cervical, etc.

El sangrado intermenstrual se puede tratar con elevación de la dosis a 2 tabletas diarias hasta completar el ciclo. Si el sangrado es muy abundante o no se detiene con la medida anterior se debe suspender la pastilla, esperar 7 días y comenzar con un AO con una dosis mayor de estrógenos. También se puede administrar una dosis adicional de estrógenos por 21 días, como el estriol, a la dosis de 2 mg o de estrógenos conjugados, a la dosis de 1,25 mg, de esta forma se recupera el endometrio y se corrige el trastorno.

- Alteraciones genitales.

Algunas pacientes se pueden quejar de un flujo vaginal excesivo que es más frecuente con los preparados con alta dosis, debido a la acción de los estrógenos sobre el epitelio glandular del canal cervical que ocasiona el crecimiento de un ectropión preexistente. La aparición de un ectropión ocasionado por los AO es poco probable con las concentraciones de estrógenos de la pastilla moderna. Debido a la presencia del ectropión, es más frecuente la cervicitis por *Chlamydia trachomatis* en las pacientes que toman AO; sin embargo, no se ha señalado un aumento en la frecuencia de enfermedad inflamatoria pélvica. En estos casos, se debe realizar cultivo cervical y administrar antibióticos para luego realizar una electrocoagulación o criocoagulación.

Aunque no hay evidencia de que los AO ocasionen la formación de miomas uterinos, es bien conocida su tendencia a crecer ante la administración de estrógenos; sin embargo, se han señalado casos en los que el fibroma puede disminuir (Ross et al, 1986). La presencia de un fibroma no es contraindicación absoluta para el uso de los AO pero se deben utilizar los de baja dosis de estrógeno con los cuales no se ha encontrado ni disminución ni aumento del riesgo (Parazzini et al, 1992).

Se ha notado aumento de la incidencia de candidiasis vaginal debido al aumento de la concentración de carbohidratos en las células del epitelio vaginal. Su metabolismo produce un aumento del ácido láctico que incrementa la acidez y favorece la proliferación de los hongos. Este efecto está relacionado con la cantidad de estrógenos y los AO de muy baja dosis no están asociados con esta patología (Nelson, 1997).

- Manifestaciones psíquicas y sexuales.

La depresión es poco frecuente con el uso de los AO y está relacionada con el progestágeno. En estudios con AO de alta dosis se demostró que este efecto era debido a la interferencia con la síntesis de triptófano y se puede revertir con el uso de la piridoxina (vitamina B6). Por eso, en mujeres con tendencia a la depresión se recomienda utilizar AO de muy baja dosis y administrar vitamina B6 a la dosis de 20 mg, por VO diarios y en casos muy severos discontinuar el uso de la píldora (Hatcher et al, 1994).

La reducción de la libido es un problema ocasional y parece estar relacionado con la disminución de la producción de andrógenos ováricos. Algunas pueden presentar síntomas relacionados con la disminución de estrógenos como sequedad vaginal y dispareunia que mejoran con el cambio a una formulación con mayor contenido estrogénico. La mayoría de las pacientes experimentan un

aumento de la libido y realizan el acto sexual más tranquilas porque saben que están bien protegidas contra embarazos (Hatcher et al, 1994).

- Alteraciones cutáneas.

La aparición de una pigmentación de los pómulos llamado melasma, si-milar al cloasma gravídico, se incrementa con la exposición al sol y es debida al estrógeno, por lo que es más frecuente con el uso de los AO de alta dosis. Estos cambios son permanentes y la única forma de evitar su progresión es mediante la protección contra el sol y el uso del ácido azelaico.

Otras complicaciones cutáneas como el herpes gestationis, porfiria cutánea tarda, telangiectasias, eritema multiforme, eritema nudoso, eczemas y fotosensibilidad, también han sido señaladas en las usuarias de la pastilla, pero son poco frecuentes (Urbanek and Cohen, 1994).

También puede presentarse cambios relacionados al efecto androgénico de algunos progestágenos como el norgestrel y el levonorgestrel. Estos cambios incluyen: acné, hirsutismo, alopecia y quistes sebáceos pero son infrecuentes en las usuarias de la píldora con progestágenos de tercera generación y en las que utilizan AO con progestágenos androgénicos de baja dosis.

- Metabolismo de los carbohidratos.

Se ha determinado que el uso de los AO de alta dosis es capaz de alterar la curva de tolerancia a la glucosa debido a un incremento en la resistencia periférica a la acción de la insulina. La alteración del metabolismo de los glúcidos se debe, principalmente, a la acción directa de los progestágenos; sin embargo, al influir el estrógeno sobre el metabolismo lipídico, las enzimas hepáticas y la elevación del cortisol libre tienen una acción indirecta sobre el metabolismo de los carbohidratos. La intolerancia a la glucosa guarda una relación estrecha con la dosis y se ha observado que los cambios en los niveles de glucosa, insulina y hemoglobina glicosilada plasmáticos son mínimos con los AO de baja dosis, sean monofásicos o multifásicos. Estudios recientes en mujeres diabéticas han demostrado que el uso de los AO de muy baja dosis no produce ningún efecto deletéreo. Igualmente, puede decirse que el uso de AO no aumenta la incidencia de diabetes (Garg et al, 1994).

- Metabolismo de los lípidos.

Los AO de alta dosis producen cambios desfavorables en las lipoproteínas. El resto de los AO producen cambios que varían de una combinación a otra. Los AO trifásicos basados en levonorgestrel, no producen cambios significativos en el colesterol de alta densidad (HDL), en el de baja densidad (LDL), en la apoproteína B, ni en la apoproteína A. Aunque, como se mencionó antes, este beneficio se logra a expensas de una disminución de la eficacia. Los monofásicos combinados con alta dosis de levonorgestrel tienen tendencia a incrementar el LDL y la apoproteína B y disminuye el HDL y la apoproteína A, mientras que los monofásicos con desogestrel tienen un efecto favorable sobre el perfil lipídico (Burkman et al, 1988; Kloosterboer and Rekers, 1990).

Los trifásicos basados en norgestimato o gestodeno, producen alteraciones beneficiosas en los índices de LDL/HDL y de apoproteína B/apoproteína A. Así como sucede con los AO trifásicos basados en levonorgestrel, las combinaciones

multifásicas con noretindrona no han demostrado cambios significativos en el perfil lipoproteico después de 6 a 12 meses de uso (Patsch et al, 1990).

En resumen, los estudios con AO de baja dosis indican que los efectos adversos de los progestágenos sobre el metabolismo lipídico, están limitados a las combinaciones monofásicas que contienen concentraciones de levonorgestrel superiores a las contenidas en las formulaciones trifásicas y que los monofásicos con desogestrel tienen un efecto favorable sobre el perfil lipídico (Speroff and Darney, 1996).

Efectos beneficiosos

Cada día que pasa se han ido demostrando más los efectos beneficiosos de la pastilla, de tal manera que sus peligros han sido sobrepasados en mucho. En la tabla 6-3 se pueden apreciar los efectos beneficiosos que se discuten a continuación.

- Sobre el ciclo menstrual.

Los AO tienen un efecto beneficioso sobre el ciclo menstrual porque con su uso las menstruaciones se hacen regulares, indoloras o poco dolorosas, con un sangrado moderado que dura pocos días y que ocurre entre el segundo y cuarto día de haber terminado la pastilla. En aquellas mujeres con ciclos irregulares, síndrome de ovarios poliquísticos o con dismenorrea los AO constituyen el tratamiento ideal, aun cuando no tengan interés en usar un método anticonceptivo (Milsom et al, 1990).

Si el trastorno menstrual es consecuencia de la falla de la ovulación y la mujer desea embarazo, entonces el tratamiento debe ser el específico para la causa de éste. Los AO no deben ser usados nunca como estimulante de la ovulación porque el viejo esquema de dar 3 ciclos continuos y luego suspenderlo para lograr un “efecto de rebote” ha probado ser inefectivo. El sangrado menstrual

Efecto contraceptivo excelente
Disminuye la necesidad de aborto terapéutico
Disminuye la necesidad de esterilización quirúrgica
Efecto beneficioso sobre el ciclo menstrual
Reglas regulares
Disminución del sangrado y menor incidencia de anemia
Mejora la dismenorrea
Disminuye la incidencia de ciertas neoplasias
Lesiones benignas de las mamas
Fibromas uterinos
Cáncer de endometrio
Quistes funcionales de ovario
Cáncer de ovario
Efecto protector sobre la fertilidad
Menor incidencia de salpingitis
Protege contra la endometriosis
Disminuye la frecuencia de cirugía por quistes funcionales de ovario
Efecto beneficioso sobre el acné
Disminuye la progresión de la artritis reumatoidea
Disminuye la frecuencia de osteoporosis
Efecto protector contra la arteriosclerosis

Tabla 6-3. Efectos beneficiosos de los anticonceptivos orales. (Adaptado de Speroff and Darney, 1996).

es menor en las usuarias de la pastilla por eso, en casos de menstruaciones abundantes o frecuentes, en el que se descarta una causa orgánica (pólipos, fibromas, etc.), se deben usar los AO para regular la menstruación.

El efecto de la píldora sobre la cantidad y duración de la menstruación es muy beneficioso en las mujeres de países en vías de desarrollo porque disminuye la incidencia de anemia por deficiencia de hierro que se ve con frecuencia en estos países como consecuencia de la mala nutrición o los embarazos repetidos y que también es una complicación importante en las usuarias de los DIU (Larsson et al, 1992).

- Endometriosis.

La endometriosis es una enfermedad que cada día se ve con más frecuencia, primero porque han mejorado las técnicas para el diagnóstico y, segundo porque la mujer moderna tiende a demorar el nacimiento de su primer hijo, fundamentalmente, por razones económicas y profesionales. La endometriosis es importante porque se acompaña de infertilidad y puede producir síntomas como dismenorrea, dolor pélvico y dispareunia. Se ha demostrado que las mujeres que toman AO tienen una menor incidencia de endometriosis (Sangi-Haghpeykat and Poindexter, 1995), aunque un estudio encontró un aumento de la endometriosis en pacientes que habían usado AO (Balasch et al, 1996). Las mujeres con endometriosis activa o con sospecha clínica de la enfermedad pueden tener mejoría de los síntomas cuando usan la pastilla, sobre todo con dosis altas de progestágenos androgénicos como el norgestrel, aunque el tratamiento específico es con danazol o con agonistas de la GNRH. En mujeres con historia previa de endometriosis, la pastilla constituye el método anticonceptivo ideal.

- Tumores.

Contrario a la creencia popular, los AO no sólo no producen cáncer sino que existe evidencia científica de que algunos tipos de tumores son menos frecuentes en las usuarias que en las no usuarias, lo que se considera un efecto protector de la pastilla contra el cáncer. En un estudio se estimó que las usuarias de AO experimentarán 44 veces menos posibilidad de cáncer de la esfera reproductiva que las no usuarias (Coker et al, 1993) También es de hacer notar que la mujer que toma la pastilla asiste con más frecuencia al ginecólogo que la que usa otro método anticonceptivo que no requiere de supervisión médica, por tanto, es más susceptible que en ella se haga un diagnóstico precoz de cáncer.

- Mamas:

Los estudios en usuarias de AO de alta dosis demostraron una menor incidencia de tumores benignos de la mama que las no usuarias. Este efecto es mayor mientras mayor sea el tiempo que dure el uso de la pastilla, sobre todo en aquellas que tienen 2 ó más años de uso. Se espera que con las nuevas formulaciones de baja dosis se logre un efecto similar (Di Lieto et al, 1994; Speroff and Darney, 1996).

Según un análisis reciente de 54 estudios epidemiológicos se registró un leve aumento del riesgo de cáncer de mama cuando las mujeres tomaban AOC y durante los 10 años siguientes de haber dejado de tomarlos. Sin embargo, los investigadores concluyeron que no era posible determinar si el leve aumento del riesgo se debía a un diagnóstico anterior de cáncer entre las usuarias de la píldora, a los efectos de la píldora o a una combinación de razones (CGHFBC, 1996). No hay pruebas que demuestren

un mayor riesgo de cáncer de mama diagnosticado después de la menopausia, que es cuando este tipo de cáncer ocurre con más frecuencia. Todavía hay cierta inquietud acerca del mayor riesgo entre las mujeres que empiezan a usar la píldora antes de los 20 años de edad; pero, como la incidencia de cáncer de mama es tan baja en este grupo etario, el número absoluto de casos que podría ocurrir sería bastante reducido. También es importante recordar que esa incidencia varía de un país a otro y que es mucho más elevada en Europa occidental y Estados Unidos, que en Latinoamérica o los países asiáticos, de modo que la repercusión del leve aumento de riesgo es menor en esos países de baja incidencia.

- Ovario:

Los quistes funcionales benignos de ovario son también menos frecuentes en las usuarias de la píldora porque el ovario se mantiene inactivo durante el tiempo que dura el tratamiento. Este efecto protector es proporcional a la dosis del AO y por eso con las formulaciones de baja dosis monofásicas y trifásicas se pierde este efecto (Speroff and Darney, 1996).

La inactividad del ovario parece explicar la disminución de la frecuencia del cáncer de ovario que se ve en las usuarias de la píldora. Esta protección aumenta con el uso prolongado y se mantiene hasta por quince años luego del primer uso de los AO (Vessey et al, 1987).

- Útero:

Estudios recientes han demostrado que los AO tienen un efecto protector sobre el cáncer de endometrio; así, las mujeres que nunca habían tomado la pastilla tienen de 2 a 5 veces más riesgo de tener un cáncer que las usuarias. Esta protección es mayor, mientras más tiempo se haya usado la píldora y el efecto protector dura por lo menos 5 años luego de suspender la pastilla (Schlesselman, 1995). Si bien el leiomioma uterino es un tumor hormono-dependiente, se ha señalado que con el uso prolongado de preparaciones de alta dosis existe una disminución del tumor en un 31% (Ross et al, 1986).

De 13 estudios epidemiológicos, 5 encontraron un aumento significativo del riesgo de cáncer cervical y en 7 no hubo aumento (Rubin and Peterson, 1985). Los estudios se ven complicados con tres factores (Ye et al, 1995):

1. Diagnóstico más frecuente, porque las mujeres van más al control médico cuando toman la pastilla.
2. Los investigadores estudiaron las displasias y éstas no se convierten, necesariamente, en cáncer.
3. Se sabe que mientras más precozmente se comiencen las relaciones y más compañeros sexuales tenga la mujer, más frecuente es el cáncer del cuello. Estas mujeres usan más frecuentemente la pastilla que las menos activas sexualmente. Por tanto, hay una relación directa entre la frecuencia de las relaciones sexuales, el uso de AO, la displasia y el cáncer de cuello uterino.

- Acné.

Las usuarias de los AO, sobre todo del tipo antiandrogénico, tienen una menor incidencia de acné y de quistes sebáceos que las no usuarias (Lemay et al,

1990). De todos los AO el que contiene acetato de ciproterona ha demostrado ser el ideal para el uso en pacientes con acné y seborrea, porque influye en la función de las glándulas sebáceas, las cuales son andrógeno dependiente, produciendo una drástica reducción en la cantidad de sebo. Los andrógenos también son bloqueados en los folículos pilosos por desplazamiento competitivo por el acetato de ciproterona. Esto produce una influencia benéfica en los síntomas de androgenización como el acné, la seborrea y el hirsutismo.

- Enfermedad inflamatoria pélvica.

Las usuarias de los AO corren la mitad del riesgo que las no usuarias y la cuarta parte del riesgo que corren las usuarias de los DIU, pero se requieren 12 meses de uso continuo y el efecto protector dura por el tiempo que se usa. Este efecto protector se explica por los siguientes factores.

1. Como el moco cervical es más espeso, se previene el paso hacia la cavidad uterina de las bacterias patógenas que hayan entrado en la vagina.
2. Al disminuir la contractilidad del útero, se disminuye la migración de los gérmenes hacia las trompas.
3. Los progestágenos inhiben el crecimiento de los gonococos en las trompas.
4. Al disminuir el sangrado menstrual, que puede servir como medio de cultivo para el desarrollo de gérmenes, se disminuye la posibilidad de infección.

El efecto protector es menor que el que ofrecen los métodos de barrera, en especial el condón. En un estudio se encontró que la incidencia de Clamydia y Mycoplasma fue de 10,3% y 6,9% respectivamente, comparado con 0% y 4,5% para el condón (Creatsas, 1997).

- Embarazo ectópico.

Las usuarias de los AO tienen menos frecuencia de embarazos ectópicos que las no usuarias o que las usuarias de los DIU, fundamentalmente porque la mujer que toma la píldora rara vez ovula y porque tiene menos posibilidad de sufrir de enfermedad inflamatoria pélvica la cual se acompaña de una alta frecuencia de embarazos ectópicos. En un meta-análisis de trabajos publicados entre 1978 y 1994, se encontró que todos los métodos anticonceptivos protegen contra el embarazo ectópico. Si ocurre un embarazo por falla del método sólo existe un aumento de la posibilidad de ectópico con la esterilización quirúrgica femenina y en las usuarias de DIU. Este último fue el único método asociado con aumento del riesgo de ectópico luego de discontinuar su uso (Mol et al, 1995).

- Fertilidad.

Aunque se ha demostrado que las mujeres que toman la pastilla tienen una frecuencia menor del 1% de amenorrea postpíldora, con ausencia de ovulación que se acompaña de infertilidad, este efecto es pasajero y responde bien al tratamiento con inductores de ovulación. La ausencia de regla al discontinuar la pastilla es más común en mujeres con trastornos previos en los que es muy difícil evaluar si el AO influyó negativamente en el problema que se presenta al dejar la pastilla. No existe un aumento estadísticamente significativo del riesgo de infertilidad con el uso prolongado o si se comenzó a temprana edad (Chasan-Taber et al, 1997).

Las pastillas son muy usadas por pacientes que nunca se han embarazado y en las que no se ha probado nunca su fertilidad. Considerando que la incidencia

de infertilidad en la población general es del 10% al 15%, por cada 100 parejas sin hijos que usen la píldora, habrá 10 a 15 que al suspender la pastilla tendrán problemas para tener hijos y culparán de esto a la pastilla. Sin embargo, se ha comprobado que el riesgo de infertilidad es menor que el de las mujeres que nunca han usado los AO por el efecto protector sobre la fertilidad, al disminuir la incidencia de los quistes funcionales de ovario y cirugía innecesaria, la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica y el embarazo ectópico. Por esto, los AO constituyen el método de elección en mujeres que nunca han tenido hijos.

No se han confirmado los temores que existían antes, en el sentido de que la pastilla pueda producir un efecto adverso sobre embarazos ulteriores. Antiguamente se recomendaba evitar los hijos por tres meses luego de suspender la píldora para evitar el riesgo de aborto; hoy en día se sabe que esto no es cierto y la mujer que suspende la pastilla puede salir embarazada inmediatamente. Tampoco hay mayores posibilidades de que sus hijos tengan defectos congénitos o que mueran durante la infancia. La toma accidental de la pastilla durante un embarazo inadvertido no produce aumento de la frecuencia de aborto, de la mortalidad infantil o de defectos congénitos (Bracken, 1990).

- Osteoporosis.

Estudios en mujeres postmenopáusicas indican que el uso de AO está asociado con un mayor nivel de densidad ósea y, por tanto, con menor riesgo de osteoporosis. Este efecto protector está relacionado con la duración de la exposición (Kritz-Silverstein and Barret-Connor, 1993).

- Artritis reumatoidea.

Estudios recientes señalan que, en pacientes de alto riesgo, el uso de los AO reduce hasta en 60% la posibilidad de sufrir la enfermedad y que, en pacientes que la sufren, se puede modificar el curso inhibiendo la progresión de moderada a severa. Este efecto protector persiste sólo mientras se toma la pastilla (Brennan et al, 1997).

- Arteriosclerosis.

Estudios animales con dietas ricas en colesterol han demostrado que la administración de AOC disminuye la incidencia de arteriosclerosis coronaria, por aumento de los niveles de HDL (Clarkson et al, 1990). Estos estudios animales explican porqué el uso de AO de alta dosis no se acompaña de un aumento de enfermedad cardiovascular (Stampfer et al, 1990). Estudios clínicos con preparados de baja dosis han encontrado una reducción de la incidencia de infarto al miocardio y de accidentes cerebro-vasculares (Hirvonen and Heikkila-Idanpaan, 1990).

Contraindicaciones

Las contraindicaciones al uso de los AO eran debidas a la alta dosis de hormona que contenía la píldora original. Muchas de estas no son aplicables a los AO muy baja dosis, aunque las contraindicaciones absolutas son aplicables a todos.

- Absolutas.

1. Historia presente, pasada o de condiciones que predispongan a trom-

boflebitis, enfermedad tromboembólica, enfermedad cerebro-vascular y coronariopatías.

2. Sospecha, existencia o historia previa de cáncer de mama.
3. Sangrado genital no diagnosticado.
4. Fumadoras de 15 o más cigarrillos diarios y mayores de 35 años.
5. Alteración del funcionalismo hepático. La historia de hepatitis sin trastorno permanente de la función hepática no es contraindicación para su uso.
6. Sospecha o existencia de embarazo.
7. Adenoma hepático benigno o historia previa de cáncer hepático.
8. Sospecha o existencia de tumores malignos hormono-dependientes.

- Relativas.

1. La migraña que empeora con los AO es contraindicación por el aumento del riesgo de ACV.
2. Los AO no causan cálculos biliares; sin embargo, pueden acelerar la sintomatología cuando están presentes. La historia de ictericia recurrente del embarazo no es contraindicación para el uso de AO de muy baja dosis.
3. Fumadoras de menos de 15 cigarrillos diarios y mayores de 35 años deben ser motivadas a suspender el hábito. Si no pueden y desean usar la píldora deben usar los de muy baja dosis o la MP.
4. La epilepsia no se exacerba con el uso de los AO y, en algunos casos, puede mejorar, pero hay que tener presente que algunas de las drogas antiepilépticas pueden disminuir la eficacia de la píldora.
5. La hipertensión en mujeres menores de 35 años con un buen control de la enfermedad pueden utilizar los AO de muy baja dosis, aunque es preferible la MP u otro método anticonceptivo.
6. La diabetes es una contraindicación relativa y las pacientes bien controladas pueden utilizar los AO de muy baja dosis o la MP.
7. Las enfermedades de la tiroides bien controladas no son contraindicación al uso de la píldora. Los AO afectan los niveles séricos de tiroxina total porque los estrógenos incrementan la globulina fijadora de tiroxina; sin embargo, los niveles de tiroxina libre permanecen sin cambios, por lo que en pacientes con enfermedad tiroidea que toman AO se debe medir la TSH y los niveles de tiroxina libre para un adecuado manejo de la enfermedad.
8. Historia actual o familiar de hiperlipidemias, por el efecto de los progestágenos sobre el perfil lipídico.
9. Historia familiar materna o de una hermana con infarto del miocardio antes de los 50 años.
10. La usuaria de AO de baja dosis no necesita suspender la medicación cuando va a ser sometida a una intervención electiva.
11. La paciente con enfermedad drepanocítica puede usar los AO debido a que el riesgo de trombosis es más bien teórico porque los progestágenos estabilizan la membrana del glóbulo rojo.

Mortalidad

Cuando se evalúan los beneficios que sobre la salud tienen los AO se deben considerar los peligros del embarazo como alternativa. Se calcula que cada año 585 000 mujeres mueren en todo el mundo por complicaciones debidas al embarazo y el parto (FHI, 1996).

Como se puede ver en la tabla 6-4 el riesgo de mortalidad en general es menor en las usuarias de los AO que en las que no usan ningún método o entre

las que usan otro método anticonceptivo, con excepción del dispositivo intrauterino. Esto se explica por la tasa de mortalidad materna de un determinado país que siempre es mayor que la tasa de mortalidad de las usuarias de la píldora. Por esto es curioso encontrarse con mujeres reacias a tomar la pastilla e incluso médicos que no recomiendan la pastilla por miedo a que la mujer pueda morir de infarto, embolia cerebral, etc. Lo que no tienen en cuenta al tomar esta decisión es que si no usan ningún método y se embaraza o la usa y el método fracasa, las posibilidades de morir son superiores a las que tenía cuando tomaba la pastilla.

| MÉTODO Y CONDICIÓN DE LA USUARIA | EMBARAZOS | MUERTES MATERNAS | MUERTES POR EL MÉTODO | NÚMERO TOTAL DE MUERTES |
|----------------------------------|-----------|------------------|-----------------------|-------------------------|
| Ningún método | | | | |
| < de 35 años | 60 000 | 60 | 0 | 60 |
| = ó > de 35 años | 40 000 | 160 | 0 | 160 |
| Anticonceptivos orales | | | | |
| No fumadoras < de 35 años | 12 000 | 12 | 1 | 13 |
| Fumadoras < de 35 años | 12 000 | 12 | 10 | 22 |
| No fumadoras = ó > de 35 años | 6 000 | 24 | 15 | 39 |
| Fumadoras = o > de 35 años | 6 000 | 24 | 48 | 72 |
| Dispositivos intrauterinos | | | | |
| < de 35 años | 8 000 | 8 | 2 | 10 |
| = ó > de 35 años | 3 000 | 12 | 4 | 16 |
| Condomes | | | | |
| < de 35 años | 20 000 | 20 | 0 | 20 |
| = ó > de 35 años | 10 000 | 40 | 0 | 40 |

Tabla 6-4. Modelo simplificado de mortalidad anual relacionada con embarazo y anticoncepción reversible en países en vías de desarrollo (tasa por 100 000 mujeres fértiles).(Population Reports, 1983).

Nota: Estas cifras se basan en una mortalidad materna de 100/100 000 nacidos vivos para menores de 35 años y de 400/100 000 para mujeres de 35 o más años, que es la estimada para países en vías de desarrollo.

CONCLUSIONES

Los avances en el desarrollo de nuevos progestágenos con menor dosis, asociado a una disminución en las dosis de estrógenos sin alterar su potencia anticonceptiva, ha constituido un avance significativo para este excelente método anticonceptivo. De esta manera, se ha logrado disminuir significativamente los efectos secundarios y las complicaciones que ocurrían con los anticonceptivos originales; por eso, los AO de muy baja dosis son los de primera línea en mujeres que deseen usar este excelente método anticonceptivo y la MP el ideal cuando estén contraindicados los estrógenos y durante la lactancia.

Estudios epidemiológicos bien diseñados han demostrado una serie de efectos beneficiosos con su uso como la prevención de tumores benignos de la mama, cáncer de ovario y de endometrio, quistes funcionales de ovario, fibromas, osteoporosis, artritis reumatoidea, etc.; sobre todo cuando se usan por tiempo prolongado. Por otra parte no existe evidencia de su relación con el cáncer de mama y de cuello uterino. Sobre el ciclo menstrual tiene un efecto tan beneficioso que aun en aquellas mujeres que no estén interesadas en anticoncepción está indicado su uso. El desarrollo de nuevos progestágenos ha permitido su uso en mujeres mayores de 35 años, por el efecto casi nulo sobre el metabolismo de los glúcidos y de los lípidos, aunque todavía siguen existiendo limitaciones en aquellas mujeres de 35 años o más que tienen el hábito de fumar.

Los AO constituyen el anticonceptivo ideal para mujeres que nunca han tenido hijos porque previenen la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica y el embarazo ectópico que pueden tener un efecto negativo sobre la futura fertilidad de la usuaria. Si la paciente usa un método anticonceptivo de poca efectividad y se embaraza en un momento de su vida en que no puede tener un hijo es probable que recurra a un aborto el cual practicado en condiciones quirúrgicas inadecuadas, como sucede en países donde el aborto es ilegal, también tiene efectos negativos sobre la futura fertilidad. Por todo esto, la pastilla se considera el método anticonceptivo ideal para la mujer que nunca ha tenido hijos.

En general, los beneficios con su uso sobrepasan en mucho las posibles complicaciones y hace que los AO modernos constituyan el método anticonceptivo ideal para la mujer que desea mantener su capacidad de concebir en un futuro.

R E F E R E N C I A S

- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hormonal contraception. Washington: ACOG Technical Bulletin 1994; No. 198.
- Akerlund M. Clinical experience of a combined oral contraceptive with very low dose ethinylestradiol. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 164: 63-5.
- Asbell B. *The pill: a biography of a drug that changed the world*. New York: Random House, 1995.

- Balasz J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11(2):387-91.
- Blumenstein BA, Douglas MB, Hall WD. Blood pressure changes and oral contraceptive use: a study of 22676 black women in the southeastern United States. *Am J Epidemiol* 1980; 112(4):539-52.
- Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol* 1990; 75(3 Pt 2):552-7.
- Brennan P, Bankhead C, Silman A, Symmons D. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26(6): 817-23.
- Burkman RT. The estrogen component of OCs: cardiovascular benefits and risks. *Int J Fertil Womens Med* 1997; Suppl 1: 145-57.
- Calhoun DA, Oparil S. High blood pressure in women. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42(3): 198-205.
- CGHFBC. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies [see comment]. *Lancet* 1996 Jun; 347(9017):1713-27. Comment in: *Lancet* 1996; 347(9017):1707.
- Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rosner BA, Hunter DJ, et al. Oral contraceptives and ovulatory causes of delayed fertility. *Am J Epidemiol* 1997; 146(3): 258-65.
- Clarkson TB, Shively CA, Morgan TM, Koritnik DR, Adams MS, Kaplan JR. Oral contraceptives and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus monkeys. *Obstet Gynecol* 1990; 75(2):217-22.
- Coker AL, Harlap S, Fortney JA. Oral contraceptives and reproductive cancers: weighing the risk and benefits. *Fam Plann Perspect* 1993; 25(1):17-22.
- Coutinho EM, de Souza JC, da Silva AR, de Acosta OM, Alvarez F, et al. Comparative study on the efficacy and acceptability of two contraceptive pills administered by the vaginal route: an international multicenter clinical trial [see comments]. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(1):65-75. Comment in: *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(1):1-2.
- Creasas G. Sexually transmitted diseases and oral contraceptive use during adolescence. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816: 404-10.
- de Castro A. Nuevos anticonceptivos orales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1991; 51(1):5-11.
- Di Lieto A, De Rosa G, Albano G, Pagnano AM, Campanile M, Terracciano L, et al. Desogestrel versus gestodene in oral contraceptives: influence on the clinical and histomorphological features of benign breast disease [published erratum appears in *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58(1):101]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55(1): 71-83.

- Dibbelt L, Knuppen R, Jutting G, Heimann S, Klipping CO, Parikka-Olexik H. Group comparison of serum ethinyl estradiol, SHBG and CBG levels in 83 women using two low-dose oral contraceptives for three months. *Contraception* 1991; 43(1):1-21.
- Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene and 30 micrograms ethinylestradiol/75 micrograms gestodene, with respect to efficacy, cycle control, and tolerance. *Contraception* 1997; 55(3): 131-7.
- FHI. Family Health International, Network en español. *Anticonceptivos orales* 1996; 16(4):9.
- Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49(6):579-92.
- Garg SK, Chase HP, Marshall G, Hoops SL, Holmes DL, Jackson WE. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994; 271(14):1099-102.
- Grimes DA. The safety of oral contraceptives: epidemiologic insights from the first 30 years. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(6 Pt 2):1950-4.
- Grodstein F, Colditz G, Hunter DJ, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ. A prospective study of symptomatic gallstones in women: relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet Gynecol* 1994; 84(2):207-14.
- Hatcher R, Trussel J, Steward F, Steward G, Kowal D, Guest F, et al. *Contraceptive technology*. New York: Irvington Publishers, 1994.
- Hirvonen E, Heikkila-Idanpaan J. Cardiovascular death among women under 40 years of age using low-estrogen oral contraceptives and intrauterine devices in Finland from 1975 and 1984. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(1 Pt 2):281-4.
- Huber J. Clinical experience with a new norgestimate-containing oral contraceptive. *Int J Fertil* 1991; 36 Suppl 1:25-31.
- Jung-Hofman C, Kuhl H. Intra and interindividual variations in contraceptive steroid levels during 12 treatment cycles: no relation to irregular bleedings. *Contraception* 1990; 42(4):423-38.
- Ketting E. The relative reliability of contraceptives: findings of an epidemiological study. *Contraception* 1988; 37(4):343-48.
- Kritz-Silverstein D, Barret-Connor E. Bone mineral density in post-menopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83(1):100-2.
- Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992; 46(4):327-34.
- Lemay A, Devailly SD, Grenier R, Huard J. Attenuation of mild hyperandrogenic activity in postpubertal acne by a triphasic oral contraceptive containing low dose of ethinyl estradiol and d-l-norgestrel [see comment]. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1):5-7. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(1):5-7.

- Letterie GS, Chow GE. Effect of "missed" pills on oral contraceptive effectiveness. *Obstet Gynecol* 1992; 79(6):979-82.
- McCann MF, Potter LF. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994;50(3 Suppl):9S-12S.
- Mercilon. Información Científica. México: Organon Mexicana, 1992.
- Milsom I, Sundell G, Andersch B. The influence of different combined oral contraceptives on the prevalence and severity of dysmenorrhea. *Contraception* 1990; 42(5):497-506.
- Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995; 52(6):337-41.
- Nelson AL The impact of contraceptive methods on the onset of symptomatic vulvovaginal candidiasis within the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(6): 1376-80.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol* 1992; 79(3):430-3.
- Patsch W, Brown SA, Grotto AM Jr., Young RL. The effect of triphasic oral contraceptives on lipoprotein metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:358-81.
- Population Reports Anticonceptivos orales en el decenio de 1980. Baltimore: PR, 1983; Serie A, No. 6.
- Poulter NR, Chang CL, Marmot M. Cardiovascular disease and oral contraception: what more can we learn from epidemiologic studies?. *Adv Contracep* 1991; 7:65-70.
- RCGP. Royal College of General Practitioners. Oral contraceptives and health. New York: Pitman Publishing, 1974.
- Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduce risk associated with oral contraceptives [letter]. *Br Med J Clin Res Ed* 1986; 293(6553):1027.
- Rubin GL, Peterson HB. Oral contraceptive use and cancer. *Contraceptive Technol Update* 1985; 6(1):1-24.
- Sangi-Haghpeykat H, Poindexter AN III. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85(6):983-92.
- Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85:793-9.
- Shen Q, Lin D, Jiang X, Li H, Zhang Z. Blood pressure changes and hormonal contraceptives. *Contraception*. 1994; 50(2): 131-41.
- Sidney S, Petitti DB, Quesenberry CP Jr., Klatsky AL, Ziel HK, Wolf S. Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 1996; 88(6):939-44.

- Speroff L, Darney P. A Clinical guide for contraception 2ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH. Past use of oral contraceptives and cardiovascular disease: a meta-analysis in the context of the Nurses Health Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(1 Pt 2):285-91.
- Toddywalla VS, Patel SB, Betrabeth SS, Saxena BN. Low-dose progestogen contraception and the nursing mother. *Adv Contracept* 1995; 11(4):285-94.
- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglesias S, Alperovitch A, Chgedru F, d'Anglejan-Chatillon J, Bousser MG. Case control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995; 310(6983):830-3.
- Urbanek RW, Cohen DJ. Porphyria cutanea tarda: pregnancy versus estrogen effect. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(2 Pt 2): 390-2.
- Vessey M, Metcalfe A, Wells C, McPerson K, Westhoff C, Yeates D. Ovarian neoplasm, functional ovarian cysts, and oral contraceptives. *BMJ* 1987; 294(6586):1518-20.
- Vessey MP, Lawless M, Yeates D. Oral contraceptives and stroke: findings in a large prospective study. *Br Med J Clin Res Ed* 1984; 289(6444):530-1.
- Waetjen LE, Grimes DA. Oral contraceptives and primary liver cancer: temporal trends in three countries. *Obstet Gynecol* 1996; 88(6):945-9.
- WHO. Progestogen-only contraceptives during lactation: I. Infant growth. World Health Organization Task force for Epidemiological Research on Reproductive Health; Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1994; 50(1): 35-53.
- WHO. Progestogen-only contraceptives during lactation: II. Infant development. World Health Organization, Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health; Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1994; 50(1): 55-68.
- Ye Z, Thomas DB, Ray RM. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives: combined oral contraceptives and risk of cervical carcinoma in situ. *Int J Epidemiol* 1995; 24(1):19-26.