

## REVISIÓN

# Contracepción hormonal oral en Dermatología

B. Sancho<sup>a</sup> y A. Guerra-Tapia<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Ginecología. <sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

**Resumen.** Tanto los síndromes de androgenización y las enfermedades que empeoran con el embarazo, como la medicación de riesgo para el feto de uso habitual en Dermatología precisan la prescripción de contraceptivos por parte del dermatólogo. En mujeres sanas, no fumadoras, la anticoncepción oral no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (cerebral o cardíaca), y está asociada a grandes beneficios no anticonceptivos, incluidos la importante prevención del carcinoma de ovario y de endometrio, de la gestación ectópica, la enfermedad inflamatoria pélvica, el dolor ovulatorio y los trastornos del ciclo menstrual. Se revisan el mecanismo de acción, los efectos secundarios, los riesgos para la salud, las contraindicaciones, el inicio y el seguimiento del uso de los anticonceptivos orales, así como las interacciones de los anticonceptivos con otros fármacos.

**Palabras clave:** androgenización, teratogenia, anticoncepción oral, efectos adversos, indicaciones, beneficios no anticonceptivos.

## ORAL CONTRACEPTIVES IN DERMATOLOGY

**Abstract.** Patients with hyperandrogenic syndromes and diseases exacerbated by pregnancy and those taking common dermatologic drugs associated with risk to the fetus require prescription of contraceptives by the dermatologist. In healthy, nonsmoking women, oral contraception does not increase the risk of cerebral or cardiac vascular disease and is associated with major benefits besides avoiding pregnancy. These include prevention of ovarian and endometrial carcinoma, ectopic pregnancy, pelvic inflammatory disease, ovulation pain, and menstrual cycle disorders. This article will review the mechanism of action, side effects, health risks, contraindications, initiation of the oral contraceptive regimen, and patient follow-up, as well as interactions between contraceptives and other drugs.

**Key words:** androgenization, congenital abnormalities, oral contraceptives, adverse effects, indications, non-contraceptive benefits.

## Introducción

Los estados hiperandrogénicos constituyen uno de los grandes capítulos de la patología cutánea en la mujer, ya que tanto la función de las glándulas sebáceas como el crecimiento del cabello dependen de los andrógenos. La piel es un tejido diana para la acción hormonal de los andrógenos, tanto circulantes como generados localmente. En la piel, los andrógenos circulantes de baja potencia, como la testosterona ovárica y testicular, o la dehidroepiandrosterona sulfato, de origen suprarrenal, se transforman en andró-

genos más potentes, como la dihidrotestosterona. Entre un 10 y un 20% de mujeres se encuentra afectada por alguno de los signos clínicos de la androgenización: seborrea, acné, hirsutismo o alopecia. Un subgrupo de ellas muestra alteraciones menstruales y, a menudo, obesidad. En algunas de estas pacientes se encuentra, además, un variado grado de resistencia insulínica, una incidencia aumentada de diabetes mellitus tipo 2 y un desfavorable patrón de lípidos séricos. La androgenización, por tanto, no es siempre un problema menor. El impacto psicológico que conllevan tales manifestaciones obliga a que los métodos diagnósticos sean sensibles y específicos y a que las terapéuticas sean resolutivas. Los anticonceptivos orales desempeñan en estas situaciones un importante papel.

Algunas enfermedades empeoran con el embarazo, o requieren un consejo genético que evite la reproducción, resultando igualmente necesario el uso de anticonceptivos orales.

Correspondencia:  
Aurora Guerra Tapia.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario 12 de octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n.  
28041 Madrid. España.  
aguerra.hdoc@salud.madrid.org

Aceptado el 24 de julio de 2008.

Otra cuestión de interés en el tema que nos ocupa es la medicación de uso habitual en Dermatología que precisa de un tratamiento concomitante con anticonceptivos, bien como parte del efecto terapéutico, bien para evitar un embarazo de riesgo. En esta categoría, según la *Food and Drug Administration* (FDA), se encuentran los retinoides (isotretinoína, adapaleno, tretinoína, acitretino), algunos antibióticos como las tetraciclinas, los antiandrogénos como el acetato de ciproterona, la finasterida, la espironolactona o la flutamida, los antineoplásicos como el 5-fluorouracilo, inmunosupresores como el metotrexato y la ciclosporina, y la talidomida.

En este artículo revisaremos los más importantes aspectos de la contracepción oral y su uso en Dermatología.

## Contracepción hormonal oral

Desde 1965 se incrementa de forma exponencial la población mundial, que desde entonces precisa de 50 años para doblarse (anteriormente se necesitaban 200 años para ello). La anticoncepción se considera un fenómeno moderno y un avance reciente en la historia humana. Sin embargo, son antiguos los esfuerzos para limitar la reproducción y lo único reciente es la anticoncepción con esteroides sexuales.

En 1931, Haberlandt<sup>1</sup> propuso la administración de hormonas para el control de la natalidad, pero su prematura muerte en 1932 dio al traste con su esfuerzo. Posteriormente, Pincus y Rock fueron quienes en los años cincuenta realizaron los primeros intentos de contracepción oral, utilizando noretinodrel 9,65 mg y mestranol 150 mg/día. No fue hasta 1960 cuando se aprobó por la FDA el Enovid 10 (10 mg de noretinodrel y 0,015 mg de mestranol). La primera píldora europea fue el Anovlar, con 4 mg de noretisterona y 0,05 mg de etinilestradiol, que fue aprobada en 1961.

En nuestro país, en una encuesta realizada a 2.140 mujeres en el año 2003 sobre anticoncepción oral<sup>2</sup>, se vio cómo se ha producido un incremento en el número de mujeres que utilizan algún método anticonceptivo, y se constató cómo el método más utilizado es el preservativo, seguido por la anticoncepción hormonal oral, utilizada esta última por el 10,6% de mujeres españolas entre 15 y 49 años.

La anticoncepción hormonal puede ser pautaada de forma diaria (píldora oral anticonceptiva) o su forma de uso puede ser no diario (anticonceptivos inyectables, parches contraceptivos, anillos vaginales y sistemas intrauterinos liberadores de hormonas).

Nosotros aquí haremos siempre mención a los anticonceptivos hormonales orales de uso diario. Estos tienen una alta eficacia anticonceptiva, permiten una total privacidad, no requieren de inserción vaginal, permiten un buen control del ciclo menstrual, y además proporcionan ciertos beneficios no contraceptivos para la salud que ya veremos

más adelante, entre otros, el del control de las manifestaciones clínicas de androgenización por el aumento en la producción de andrógenos, sobre todo testosterona. En contrapartida, la anticoncepción hormonal oral o anticonceptivo hormonal oral (AHO) tiene los potenciales inconvenientes de que su uso ha de ser de administración diaria para que sea efectiva, los efectos secundarios pueden llevar al abandono de su utilización, sobre todo en los primeros meses, y que aunque estadísticamente ocurre de forma muy infrecuente, pueden dar lugar a importantes riesgos para la salud, como la trombosis o el ictus. Afortunadamente estas complicaciones graves acaecidas durante el uso de la AHO pueden, en gran medida, ser evitadas con una buena anamnesis, tanto personal como familiar, para obviar su prescripción a las pacientes con factores de riesgo asociados. Es, por tanto, interesante describir de forma somera tanto la farmacología, como el mecanismo de acción, los efectos secundarios más frecuentes y, sobre todo, los más graves, para poder así conocer tanto las indicaciones como las contraindicaciones relativas y absolutas al uso de la AHO.

## Farmacología de los anticonceptivos esteroideos

Están compuestos generalmente por estrógeno y progesterona o por progesterona sola.

Dependiendo de la composición del anticonceptivo oral, este puede ser:

1. Monofásico: administración continua de estrógeno y progesterona durante 21 días.
2. Bifásico: primera fase con una dosis de progesterona más baja que la segunda.
3. Trifásico: intenta imitar el ciclo natural, con tres fases distintas de subida de dosis de progesterona.
4. Secuencial: primera fase solamente con estrógenos y segunda fase con estrógenos y progesterona.
5. Minipíldora: administración continuada de progesterona sin estrógenos.

En función de la dosis de estrógeno y gestágeno, los AHO se dividen en dosis elevada y dosis baja.

## Componente estrogénico de los anticonceptivos hormonales orales combinados

El estradiol es el estrógeno natural más potente, así como el más importante secretado por el ovario. El obstáculo principal para el uso de esteroides sexuales en la anticoncepción fue la inactividad de los fármacos por vía oral. En 1938 se descubrió que la adición de un grupo etinilo en la posición 17 confería actividad oral al estradiol<sup>1</sup>. Etiniles-

tradiol es un estrógeno oral muy potente y una de las formas estrogénicas en todo AHO. El otro estrógeno es el 3-metil éter de etinilestradiol, mestranol.

Etinilestradiol y mestranol son diferentes del estradiol natural, por lo que se consideran fármacos. El mestranol es más débil que el etinilestradiol, ya que el primero debe convertirse en etinilestradiol en el organismo. El mestranol, además, no se une al receptor estrogénico celular. El etinilestradiol es el estrógeno activo en sangre (para mestranol y etinilestradiol). Todos los anticonceptivos orales de bajas dosis contienen etinilestradiol

El metabolismo del etinilestradiol varía de una persona a otra (y existe incluso variabilidad en una misma mujer). Esto hace que una determinada dosis pueda provocar efectos adversos en una mujer y no en otra.

El contenido estrogénico (dosificación) de la píldora es importante. La trombosis es uno de los efectos adversos más graves y ejerce una función esencial en el aumento del riesgo de muerte (anteriormente con dosis elevadas) a causa de diversos problemas circulatorios. Este efecto se debe a los estrógenos y está relacionado con la dosis. Por esto, la dosis de los estrógenos es de primordial importancia a la hora de elegir la AHO<sup>3</sup>.

### *Componente progestacional de los anticonceptivos hormonales orales*

El descubrimiento (a finales del decenio de 1930) del radical etinilo y la potencia oral dio como resultado el preparado de etisterona, derivado de la testosterona, activo por vía oral. La eliminación del carbono 19 de la etisterona para formar noretindrona no anula la actividad oral y modifica el efecto hormonal principal, que de androgénico pasa a ser progestacional. Por ello, se designó a los derivados progestacionales de la testosterona como 19-nortestosteronas. Sin embargo, las propiedades androgénicas de estos fármacos no quedaron eliminadas del todo, y en su estructura persiste un mínimo potencial anabólico y androgénico. Además, la noretindrona puede convertirse en etinilestradiol, pero la tasa de conversión es muy baja y su efecto sería por débil unión al receptor estrogénico. Clínicamente, las actividades estrogénica y androgénica del componente progestacional son insignificantes a causa de las bajas dosis de los preparados actuales.

Al igual que con el componente estrogénico, se han relacionado efectos secundarios graves con dosis altas de progestágenos (en antiguos preparados), no solo con progesterona, por lo que el uso de la AHO debería ser con preparados de dosis bajas.

La familia noretindrona contiene los siguientes progestágenos 19-nortestosterónicos: noretindrona, noretinodrel, acetato de noretindrona, diacetato de etinodiol, linestrenol, norgestrel, norgestimato, desogestrel y gestodeno.

Probablemente la mayor influencia en el esfuerzo que dio origen a los nuevos progestágenos fue que en la década de los ochenta se creía que los efectos metabólicos androgénicos eran importantes, sobre todo en lo referente a la enfermedad cardiovascular, y las compañías farmacéuticas buscaron minimizar los efectos androgénicos de los gestágenos. Se sabe ahora, sin embargo, que los efectos secundarios cardiovasculares se deben a la estimulación de la trombosis por los estrógenos.

Los nuevos progestágenos son norgestimato, desogestrel y gestodeno. Con respecto al control del ciclo (hemorragia intermenstrual y amenorrea), los nuevos preparados son semejantes a los de dosis bajas anteriores. Todos los derivados de la 19-nortestosterona pueden disminuir la tolerancia a la glucosa y aumentar la resistencia a la insulina. El efecto de formulaciones anteriores de dosis bajas era mínimo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, y el de los progestágenos nuevos es insignificante (carecen de importancia clínica). La menor androgenicidad de los nuevos progestágenos se refleja en un aumento de la globulina fijadora de las hormonas sexuales y en una disminución de las concentraciones de testosterona libre, mayor que la de preparados anteriores<sup>1</sup>. Esto puede tener importancia clínica en el tratamiento del acné y del hirsutismo, aunque hay estudios clínicos que han encontrado efectos similares con todos los anticonceptivos orales. Los anticonceptivos orales de bajas dosis son eficaces para tratar el acné y el hirsutismo. La supresión de las concentraciones de testosterona libre es semejante a la obtenida con dosis más elevadas. Este efecto clínico beneficioso es equivalente al de los preparados en dosis bajas que contienen levonorgestrel, anteriormente reconocido como causante de acné a dosis elevadas. Las formulaciones con desogestrel, gestodeno y norgestimato se asocian a mayores incrementos de la globulina de fijación de las hormonas sexuales y a disminuciones significativas de las concentraciones de testosterona libre. Los estudios comparativos con anticonceptivos orales que contienen estos progestágenos no han detectado diferencias en los efectos sobre varias mediciones androgénicas entre los distintos productos más antiguos. Teóricamente, estos productos serían más eficaces en el tratamiento del acné y del hirsutismo pero, sin embargo, los estudios clínicos no lo han confirmado. Es probable que todas las formulaciones de dosis bajas, mediante los efectos combinados de un aumento de globulina fijadora de hormonas sexuales y una disminución de la producción de testosterona, produzcan una respuesta clínica global similar, especialmente tras un uso durante 6 meses o más.

Posiblemente los nuevos gestágenos como el acetato de clormadinona, por su menor androgenicidad, no afecten adversamente el perfil de colesterol-lipoproteínas. Incluso el equilibrio estrógeno-progestágeno de los AHO combinados puede dar cambios lipídicos favorables (por lo que en las nuevas formulaciones esto puede conferir mayor

protección frente a la enfermedad cardiovascular). Sin embargo hay que ser cautelosos, ya que es difícil acumular datos por lo infrecuente de los acontecimientos adversos.

La drospirenona es un progestágeno análogo a la espirolactona. Su perfil bioquímico es muy parecido al de la progesterona, incluida una gran afinidad por el receptor mineralocorticoide, produciendo un efecto antiminerlocorticoide. La combinación de 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (Yasmin®) tiene eficacia anticonceptiva similar a otros AHO. Por ser la drospirenona un fármaco tipo espirolactona, con actividad antiandrogénica y antiminerlocorticoide, hay que ser cauteloso con respecto a las concentraciones plasmáticas de potasio y no utilizarlo en mujeres con alteración de las funciones renal, suprarrenal o hepática. Se ha señalado que la AHO con drospirenona es eficaz en el síndrome premenstrual/trastorno disfórico premenstrual.

### Definiciones utilizadas en estudios epidemiológicos<sup>4</sup>

1. Anticonceptivos orales de bajas dosis: productos que contienen menos de 50 µg de etinilestradiol.
2. Anticonceptivos orales de primera generación: productos que contienen 50 µg o más de etinilestradiol.
3. Anticonceptivos orales de segunda generación: productos que contienen levonorgestrel, norgestimato y otros miembros de la familia de noretindronas y 20, 30 o 35 µg de etinilestradiol.
4. Anticonceptivos orales de tercera generación: productos que contienen desogestrel o gestodeno con 20, 25 o 30 µg de etinilestradiol. A pesar de tener menores efectos metabólicos, producen un ligero aumento del riesgo de tromboembolismo, por lo que no se deben prescribir en pacientes obesas o con otros riesgos tromboembólicos.

### Mecanismo de acción de los anticonceptivos orales

La píldora combinada, compuesta de estrógeno y progestágeno, impide la ovulación al inhibir la secreción de gonadotropinas, merced a un efecto sobre los centros hipofisario e hipotalámico<sup>5</sup>. El progestágeno inhibe la secreción de la hormona luteinizante (LH), y por tanto inhibe la ovulación, y los estrógenos inhiben la secreción de la hormona foliculoestimulante (FSH), y por tanto inhiben la aparición del folículo dominante. Además, los estrógenos de la píldora cumplen otras dos funciones: proporcionar estabilidad al endometrio para reducir al mínimo la menstruación irregular y la hemorragia intermenstrual, y su presencia es necesaria para potenciar la acción de los progestágenos. Esta última acción de los estrógenos ha permitido dismi-

nuir la dosis de progestágeno, probablemente por el efecto estrogénico de aumento de concentración de los receptores progestacionales intracelulares. Por ello, es necesaria una concentración mínima farmacológica de estrógenos para mantener la eficacia de la píldora combinada<sup>6</sup>.

Dado que el efecto del progestágeno prevalece sobre el de los estrógenos salvo que la dosis de estos se aumente mucho, el endometrio, el moco cervical y quizá la función tubárica reflejan la estimulación progestacional. El progestágeno da lugar a un endometrio que no es receptivo a la implantación del óvulo, con glándulas atróficas, y el moco cervical se vuelve espeso e impermeable al paso de los espermatozoides.

### Efectos secundarios de los anticonceptivos orales hormonales

Se ha escrito mucho acerca de los posibles efectos de los anticonceptivos orales. Los datos preliminares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1995, que sugerían que los progestágenos de tercera generación podrían aumentar el riesgo de tromboembolismo, hizo que disminuyera su uso durante los meses siguientes.

Los AHO producen una serie de cambios metabólicos:

1. Sistemas de la coagulación: estado de hipercoagulabilidad dosis dependiente, aumento de la agregabilidad plaquetaria y disminución de antitrombina III. Además, aumentan el fibrinógeno, el plasminógeno y la actividad fibrinolítica. Todo esto no tiene ninguna repercusión en mujeres normales, pero puede aumentar el riesgo de tromboembolismo en caso de alteración congénita de la coagulación (como déficit de antitrombina III o resistencia a la proteína C activada).
2. Metabolismo hidrocarbonado: los AHO producen un aumento (dosis dependiente) de las concentraciones basales y estimuladas de insulina y glucosa. También producen insulinoresistencia (inducida por el estrógeno). Sobre la hiperglucemia influyen también el aumento de la concentración del cortisol, la prolactina y la somatotropina (GH) (con marcada actividad antiinsulínica). Sin embargo, no se ha detectado incremento de la incidencia de diabetes mellitus ni alteración en la tolerancia a la glucosa en los estudios de seguimiento en mujeres con uso pasado o actual de AHO. En el caso de prescripción de AHO de baja dosis en pacientes con diabetes tipo 1, no suelen incrementarse las necesidades de insulina, ni se ha visto un aumento de la incidencia de retinopatía ni neuropatía.
3. Metabolismo lipídico: los estrógenos aumentan los triglicéridos y el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), y disminuyen el ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Los gestágenos tienen,

en cuanto a los lípidos, una acción totalmente opuesta a los estrógenos (dependiente de dosis y androgenicidad, sobre todo los de tercera generación) aumentando el c-LDL y disminuyendo el c-HDL. Los AHO con gestágenos de tercera generación (bajo perfil androgénico) modifican poco la acción estrogénica sobre el perfil lipídico, por lo que el balance es beneficioso: colesterol total sin modificaciones significativas, aumento de c-HDL y disminución de c-LDL. Los AHO utilizados hoy en día no producen riesgo de ateromatosis, y cuando esta se produce habrá que achacarla a otros factores de riesgo, como el tabaco o la hipertensión arterial (HTA).

4. Tensión arterial (TA): los estrógenos favorecen la vasodilatación y disminuyen el depósito de placas de aterosclerosis. Sin embargo, los gestágenos con perfil androgénico aumentan el depósito de placas de aterosclerosis. Los gestágenos de tercera generación no modifican las cifras de TA. El gestodeno, por su actividad anti-mineralocorticoide, puede contribuir a disminuir la HTA si esta es leve. En los casos en los que producen HTA, esto suele aparecer en los 6 primeros meses de uso de la AHO (en un 5% de usuarias) y está producida por modificaciones del sistema renina-angiotensina.
5. Metabolismo hepático: la única contraindicación absoluta relacionada con el hígado es la colestasis aguda o crónica. En casos de hepatitis previa, los AHO pueden utilizarse una vez superada la fase aguda de la enfermedad.

### Efectos secundarios perjudiciales menores

1. Náuseas y vómitos: generalmente pueden darse solo durante los tres primeros meses de uso. En caso de persistencia, se puede mejorar tomando la píldora por la noche, después de la cena.
2. Incremento ponderal: por retención hídrica, sobre todo durante los tres primeros meses de su utilización, soliendo compensarse posteriormente. Si persiste se puede cambiar a preparados con menor dosis de estrógeno.
3. Mastalgia: cuando es premenstrual suele ser por efecto estrogénico y si persiste se puede cambiar a preparados con menor dosis de estrógeno.
4. Pérdidas intermenstruales (*spotting*): más frecuentes en preparados con dosis bajas de estrógeno. Suele mejorar con preparados trifásicos o preparados de 30 µg.
5. Cefaleas: pueden mejorar con la utilización de preparados con menor dosis de estrógeno.
6. Hirsutismo o acné: son debidos a la actividad androgénica del progestágeno, aunque por dosis bajas apenas se suelen manifestar. En pacientes con acné o hirsutismo se suelen utilizar AHO con acetato de ciproterona o acetato de clormadinona (aunque cualquier anticonceptivo de baja dosis podría utilizarse de igual forma).

7. Cambios en la libido: suele mejorar subiendo la dosis de estrógeno o usando preparados con progestágeno derivado de la nortestosterona.
8. Cloasma: si aparece se recomienda tomar la píldora por la noche y reducir la dosis de progestágeno.

### Efectos secundarios perjudiciales mayores

1. Trombosis venosa superficial o profunda: los AHO aumentan su riesgo.
2. Cardiopatía coronaria y accidente cerebro-vascular agudo: la utilización de AHO aumenta su riesgo de una forma directamente relacionada con la dosis de estrógeno y progestágeno, y con la potencia androgénica del gestágeno, pues a mayor efecto androgénico, más perjudicial por las modificaciones del perfil lipídico. Cuanto mayor sea la dosis de estrógeno más se altera el sistema de coagulación (favorece la hipercoagulabilidad) y el metabolismo hidrocarbonado (aumenta la resistencia periférica a la insulina). A mayor dosis de gestágeno y un perfil más androgénico, habrá cambios más importantes del metabolismo hidrocarbonado y en la TA. Factores como la obesidad, el tabaquismo, la hiperlipidemia familiar, la HTA, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria, aumentarán aún más el riesgo cardiovascular. Los preparados con bajas dosis no se asocian a un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio ni de accidente cerebro-vascular, aunque persiste elevada la incidencia de trombosis venosa profunda (15/100.000), mayor para los gestágenos de tercera generación, y sobre todo en los tres primeros meses de uso (en cualquier caso este riesgo es menor que el de la trombosis venosa durante la gestación: 60/100.000).
3. Adenomas hepatocelulares: es un tumor extremadamente raro (incidencia de 3/100.000 usuarias) que solamente se ha visto en usuarias durante más de 5 años de AHO de altas dosis de estrógenos, sobre todo mestranol. Suelen desaparecer al dejar los AHO, aunque se los ha relacionado con el carcinoma hepatocelular, a pesar de que por su baja incidencia (1/100.000 mujeres) y su mayor frecuencia en el varón, hacen que no se crea en la existencia de relación causa-efecto entre ambos procesos.

### Efectos secundarios perjudiciales mayores controvertidos

#### Cáncer de mama

No se ha podido demostrar en estudios de cohortes ni en metanálisis, independientemente del preparado utilizado, ya que si se comparan mujeres que han tomado alguna vez AHO con mujeres que no la han tomado nunca el riesgo no aumenta significativamente. Sin embargo, las usuarias

actuales de AHO o las que la han utilizado en los últimos 5 años tienen un ligero aumento del riesgo (riesgo relativo: 1,2). Por otra parte, las mujeres con cáncer de mama y las usuarias de AHO comparten factores de riesgo como retraso del primer embarazo o incluso la ausencia de gestación. La susceptibilidad de la mama a los estrógenos y gestágenos es mayor si no existe diferenciación completa de la mama al utilizar estos preparados, de ahí que se deba valorar la relación riesgo/beneficio en mujeres de menos de 25 años en las que existan antecedentes familiares de cáncer de mama. Los gestágenos de tercera generación podrían ser la mejor opción en mujeres con factores de riesgo, al ser los que menos efecto proliferativo tienen sobre la mama.

### Cáncer de cérvix

Existen múltiples factores de confusión (tabaquismo, promiscuidad, etc.) que han hecho que no exista acuerdo en cuanto a si la infección por el virus del papiloma humano pueda dar lugar a cáncer de cérvix de forma más frecuente en usuarias o ex usuarias de AHO que en no usuarias. En cualquier caso, la utilización de AHO hace que estas mujeres se sometan a revisiones ginecológicas seriadas en las que se pueden detectar de forma precoz las lesiones premalignas (cribado citológico) del cuello uterino en fases en las que se puede realizar tratamiento efectivo (displasias).

### Efectos secundarios beneficiosos no anticonceptivos

1. Disminución del riesgo de cáncer de endometrio.
2. Disminución del riesgo de cáncer de ovario.
3. Protección frente al embarazo ectópico.
4. Ciclos menstruales más regulares: menor pérdida sanguínea, menos dismenorrea, menos anemia.
5. Menos salpingitis y mayor protección frente a la enfermedad inflamatoria pélvica por cambios sobre el moco cervical, que es más espeso, lo que dificulta el ascenso de los microorganismos.
6. Disminución del riesgo de quistes ováricos funcionales.
7. Posiblemente disminución del riesgo de presentar fibroadenoma y enfermedad fibroquística mamaria.
8. Posiblemente menos miomas uterinos.
9. Posiblemente protección frente a la aterosclerosis.

En cuanto al efecto protector de la AHO sobre el cáncer de ovario y endometrio, existe evidencia científica de ello, incluso años después de suspender la toma de AHO, aunque en estos momentos se desconoce si los preparados de bajas dosis estrogénicas ejercerán el mismo efecto protector.

### Efectos secundarios beneficiosos no bien establecidos

1. Prevención de la osteoporosis: que puede aparecer más tarde y ser de evolución más lenta.
2. Artritis reumatoide: pueden modificar el curso de la misma, haciendo que los casos leves no evolucionen a graves.

### Trastornos en los que la anticoncepción hormonal oral se utiliza con frecuencia como tratamiento

1. Tratamiento hormonal de la amenorrea hipotalámica.
2. Fallo ovárico prematuro.
3. Quistes ováricos funcionales.
4. Anovulación crónica.
5. Hemorragia uterina disfuncional. Dismenorrea.
6. Dolor pélvico intermenstrual.
7. Prevención de progresión de endometriosis no grave, ya que no modifica la aparición de implantes, pero impide su evolución (uso actual o reciente).
8. Acné e hirsutismo (AHO con derivados de la 17-hidroxiprogesterona).
9. Prevención de la porfiria menstrual.
10. Control de las hemorragias por discrasia o anovulación.
11. Mejoría del síndrome premenstrual.

### Contraindicaciones al uso de la anticoncepción hormonal oral

Pueden ser absolutas (preceptivo indicar otro método anticonceptivo) o relativas (aconsejable indicar otro método anticonceptivo).

#### Contraindicaciones absolutas

1. Mujeres fumadoras de más de 15 cigarrillos y más de 35 años.
2. Mujeres con diabetes mellitus con afectación angiopática.
3. Diagnóstico de tumor estrógeno dependiente (cáncer de mama).
4. Metrorragia uterina no filiada.
5. Enfermedad hepática (aguda o crónica o antecedentes de cáncer hepático).
6. Enfermedad pancreática.
7. HTA grave.
8. Porfiria.
9. Adolescente con menos de dos años de ciclos regulares.
10. Mujeres que hayan padecido episodio de tromboembolismo periférico o tromboflebitis.

11. Alteraciones congénitas o adquiridas de la coagulación (proteína C o S).
12. Historia previa de angina de pecho o infarto agudo de miocardio.

### Contraindicaciones relativas

1. Mujeres con HTA leve.
2. Mujeres con diabetes mellitus.
3. Epilepsias por las interacciones farmacológicas.
4. Hiperlipidemia.
5. Mujeres con litiasis biliar.
6. Inmovilización por largo periodo de tiempo.
7. Mujeres que vayan a ser sometidas a cirugía mayor.
8. Anemia de células falciformes.
9. Migraña.
10. Colitis ulcerosa.
11. Ictericia idiopática.
12. Existencia de enfermedad renal crónica.
13. Lactancia.
14. Patología mental que impida el correcto cumplimiento.

## Anticoncepción hormonal oral y patologías más frecuentes

### Hipertensión arterial

Aunque hemos mencionado la hipertensión como contraindicación a la AHO, hay que decir que esta puede utilizarse a dosis bajas en mujeres menores de 35 años con hipertensión bien controlada farmacológicamente, y que por lo demás estén sanas y no fumen. En los casos de hipertensión inducida por el embarazo, la mujer podrá utilizar AHO si las cifras tensionales se normalizan tras el parto.

### Diabetes

En los casos de diabetes gestacional, las formulaciones de dosis bajas no originan una respuesta diabética de tolerancia a la glucosa, y no hay pruebas de que los anticonceptivos aumenten la incidencia de diabetes manifiesta. En mujeres con diabetes gestacional previa se puede utilizar la AHO con determinaciones anuales de glucemia basal.

Las mujeres diabéticas menores de 35 años, que no fuman y no tienen complicaciones vasculares diabéticas, pueden usar la AHO, ya que en distintos estudios no se evidenció que su uso aumentase la incidencia de retinopatía o nefropatía, ni deterioro de los marcadores bioquímicos lipoproteicos o hemostáticos del riesgo cardiovascular, ni tampoco tiene efecto sobre la mortalidad cardiovascular.

Las mujeres con diabetes y enfermedad cardiovascular o factores importantes de riesgo cardiovascular deben evitar la AHO.

### Cirugía programada

La recomendación de que la AHO se suspenda 4 semanas antes de una cirugía mayor programada para evitar el riesgo de una trombosis posoperatoria se basa en los datos obtenidos con las píldoras de dosis altas, aunque, si resulta posible, cuando se prevea un periodo de inmovilización prolongado tras la cirugía mayor, se debe seguir esta recomendación.

### Enfermedad de la vesícula biliar

La AHO puede desencadenar una crisis sintomática en una mujer que padece litiasis o tiene antecedentes personales de enfermedad de la vesícula biliar, por lo que estos fármacos no deben utilizarse.

### Hiperlipidemia

Ya que la AHO de dosis bajas tiene un efecto insignificante en el perfil lipoproteico, la hiperlipidemia no es una contraindicación absoluta, con la excepción de una concentración muy elevada de triglicéridos (que puede empeorar con los estrógenos). En mujeres con triglicéridos superiores a 250 mg/dl, la administración de estrógenos debe hacerse con precaución, y si existe otro factor de riesgo (especialmente tabaquismo) se debe evitar. Cuando a la hipertrigliceridemia se le añade enfermedad vascular, la AHO está totalmente contraindicada. Cuando el único problema es la hipertrigliceridemia, hay que tener en cuenta que la respuesta de los triglicéridos a los estrógenos es rápida y se repetirá la determinación de triglicéridos en 2-4 semanas. Un valor de 750 o superior es contraindicación absoluta al tratamiento con estrógenos por el riesgo de pancreatitis.

### Tabaquismo

La AHO está totalmente contraindicada en fumadoras mayores de 35 años (la única opción para estas mujeres sería la minipíldora de gestágeno solo, ya que los estrógenos serían otro factor de riesgo a añadir en ellas). En mujeres de menos de 35 años el tabaquismo importante (15 o más cigarrillos/día) es una contraindicación relativa. El riesgo de acontecimientos cardiovasculares aumenta en mujeres de todas las edades que fuman y toman AHO, pero la incidencia real es muy baja en la juventud y aumenta con la edad. Una ex fumadora que lo haya dejado por más de un año puede considerarse, a efectos de la toma de AHO, como una no fumadora. Se ha de considerar como fumadora a la mujer con nicotina plasmática procedente de parches o chicles.

Una formulación con 20 µg de estrógenos puede ser la mejor opción para las mujeres que fuman, con inde-

pendencia de la edad (porque esta dosis de estrógeno no afecta a los factores de coagulación ni a la activación plaquetaria).

### Obesidad

Una mujer obesa, que esté por lo demás sana, puede tomar AHO, pero la obesidad es un factor de riesgo independiente de trombosis venosa, y hay estudios que demuestran que este riesgo se añade a los asociados a los anticonceptivos orales. Además, existen moderados indicios de que el fracaso anticonceptivo hormonal aumenta con el sobrepeso (por encima de los 70 kg). La mayoría de los ensayos clínicos han excluido a mujeres de mucho peso, por lo que el efecto del peso sobre la anticoncepción no está bien estudiado. La elección de un producto con 50 µg de estrógenos para mujeres con sobrepeso puede evitar la tasa de fracasos, pero añade los riesgos asociados a las dosis más elevadas de estrógenos a los ya vinculados con la obesidad.

### Trastornos de la conducta alimentaria

En pacientes con anorexia nerviosa, la densidad mineral ósea (DMO) está relacionada con el peso corporal. La respuesta a la hormonoterapia está alterada mientras se mantenga un peso anormal. La incapacidad de responder al tratamiento estrogénico con un aumento de la DMO puede deberse a los efectos adversos del hipercortisolismo en el hueso, asociado a los trastornos por estrés. Ya que el incremento de la DMO en la pubertad es tan grande, las adolescentes que no lo experimentan pueden continuar padeciendo un déficit de masa ósea a pesar del tratamiento hormonal. La reducción de la función menstrual por cualquier razón en las etapas iniciales de la vida (incluso después de la adolescencia) puede dejar un déficit residual de DMO imposible de recuperar posteriormente con la reanudación de las menstruaciones o el tratamiento hormonal.

### Uso en la pubertad

No hay indicios de que el uso de AHO en muchachas durante la pubertad afecte al crecimiento y al desarrollo de su aparato reproductor. Para la mayoría de las adolescentes la anticoncepción oral recomendada es la de uso continuo en envase de 28 días, ya que esto facilita el cumplimiento.

### Posparto

La AHO no es el método anticonceptivo más recomendable en el posparto, ya que persiste el estado de hipercoagulabilidad del embarazo. Sin embargo, tras un aborto de menos de 12 semanas, la anticoncepción oral puede iniciarse de inmediato.

Durante la lactancia materna, los AHO habituales deben evitarse, ya que pueden disminuir la producción láctea. Sin embargo, disponemos de AHO con gestágenos exclusivamente cuya principal indicación es la lactancia.

### Perimenopausia

En la perimenopausia, si la mujer presenta ciclos anovulatorios causantes en ocasiones de hemorragias irregulares y abundantes, y ya que en este periodo no se puede descartar una ovulación espontánea con el consiguiente riesgo de embarazo no deseado, se puede utilizar la AHO si no existen factores de riesgo que la contraindiquen. Muchas veces con la AHO se logra un mejor control de las hemorragias que con el uso aislado de gestágenos, y se tiene la ventaja adicional de la anticoncepción. El dilema surge desde el momento en que la AHO evita la sintomatología vasomotora y la amenorrea propias del estado menopáusico, y puede surgir la duda de cuándo cambiar la AHO por el tratamiento hormonal sustitutivo indicado en la posmenopausia. Es importante proceder a este cambio, porque incluso los anticonceptivos orales de menos dosis tienen una dosis de estrógeno 4 veces mayor que la de los preparados estándar hormonales para la menopausia, y con la edad los riesgos relacionados con la dosis de estrógeno se vuelven significativos. Para saber cuál es el momento de inicio de la menopausia, habrá que determinar la concentración de FSH, a partir de los 50 años y a intervalos anuales, haciendo la extracción sanguínea el día 6 o 7 de la semana de descanso (las concentraciones de esteroides habrán disminuido lo suficiente como para permitir el aumento de la FSH si los estrógenos endógenos son bajos por la aparición de la menopausia). En estas condiciones, cuando la FSH está por encima de 20 UI/l, es el momento de cambiar al tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico.

### Pruebas necesarias previas a la prescripción de anticoncepción hormonal oral

Aunque en situaciones especiales (mujeres muy jóvenes) se puede comenzar la administración de la AHO sin más requisitos que una buena anamnesis orientada y la información adecuada, en la población general se recomienda:

1. Anamnesis para descartar las contraindicaciones: indagar acerca de antecedentes personales o familiares de diabetes mellitus, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro-vascular, carcinoma de mama, dislipidemias, HTA, epilepsia, otosclerosis, tabaquismo, etc.). Tanto esta consulta previa a la utilización de AHO como las sucesivas revisiones deben ser aprovechadas para realizar educación sanitaria, enseñando a la mujer la técnica de autoexploración.



- ración periódica mamaria; también se debe dar información sanitaria, fomentando siempre el autocuidado.
2. Exploración general, y en especial del hipocondrio derecho, intentando descartar hepatomegalia.
  3. Exploración mamaria y ginecológica, en el caso de que la mujer no haya acudido al ginecólogo en los últimos dos años.
  4. Pruebas complementarias: citología cérvico-vaginal (solo en el caso de que la mujer no tenga una realizada en los últimos dos años), TA e índice de masa corporal. Analítica: hemograma, coagulación, glucemia, perfil hepático y lipídico. Ecografía ginecológica optativa, si la exploración bimanual ginecológica no puede demostrar la normalidad de útero y ovarios (por ejemplo, por obesidad) en la última revisión ginecológica.
  5. Información: se debe informar siempre de forma clara sobre la AHO y los posibles efectos secundarios más frecuentes.

### Inicio de administración de anticoncepción hormonal oral

Se puede prescribir AHO a muchas mujeres sin necesidad de explorar las mamas o la pelvis. Los problemas que requieren una evaluación más detallada pueden identificarse con una historia médica meticulosa y una medición de la TA. En vista de la mayor seguridad que ofrecen los nuevos preparados de dosis bajas en mujeres sanas sin factores de riesgo, se debe evaluar a la paciente (tras una primera visita de 3 a 6 meses poscomienzo de uso de la AHO) anualmente como veremos más adelante. Antes de comenzar con los anticonceptivos orales, habrá que realizar la analítica básica ya comentada (sobre todo en mujeres de más de 35 años y en más jóvenes con sobrepeso, antecedentes personales de diabetes gestacional, o con antecedentes familiares de cardiopatía, diabetes mellitus o hipertensión).

De inicio, la prescripción de AHO debe consistir en preparados con bajas dosis estrogénicas, informando de los posibles efectos secundarios. Se debe informar sobre la toma correcta del preparado, comenzando el primer día de la regla y a ser posible por la noche, continuando durante 21 días, siempre a la misma hora, y al finalizar el envase descansar 7 días, momento en el que se producirá una hemorragia por privación. Se comenzará el nuevo envase el día 8. Existen preparados con envase de 28 comprimidos, en los que los últimos 7 comprimidos contienen placebo, por lo que la toma es continua y esto facilita el cumplimiento en determinadas mujeres.

Aunque no hay estudios al respecto, se recomienda la toma del anticonceptivo aproximadamente a la misma hora del día, lo que crea un hábito horario con la consiguiente mejora del cumplimiento terapéutico.

## Toma de anticonceptivos hormonales orales

### Olvido en la toma de comprimidos

En caso de que se haya olvidado la toma de un comprimido, y esto ocurre antes de que hayan transcurrido 12 horas, se tomará el comprimido olvidado y se continuará con las siguientes tomas (no existe riesgo de fallo de efecto anticonceptivo).

En caso de que hayan transcurrido más de 12 horas desde la toma del comprimido olvidado, se tomará el comprimido en ese momento y se continuará con las siguientes tomas, utilizando métodos anticonceptivos de barrera por existir riesgo de gestación (aunque hay autores que fijan el periodo de olvido en hasta 24 horas sin disminución de la efectividad anticonceptiva si se toma el comprimido olvidado más la siguiente dosis normal).

Cuando el olvido ha sido de más de dos comprimidos, y esto ocurre en las dos primeras semanas de toma del envase, habrá que suspender el ciclo, comenzando nuevamente tras 8 días de la última toma correcta, utilizando métodos de barrera durante los 14 días posteriores al olvido.

Si el olvido ocurre en la última semana de la toma del anticonceptivo, se cancelará el ciclo y se reiniciará el día 8 de la última toma correcta.

### Sangrados vaginales

Hay que informar de que en los primeros meses de la toma de AHO de baja dosis existe la posibilidad de pequeños sangrados vaginales, y solo en caso de persistir tras los primeros tres meses habrá que indagar acerca de la posible existencia de patología orgánica, olvidos o interacciones medicamentosas. Si se han descartado estos, habrá que cambiar a un preparado trifásico o a uno de mayor contenido estrogénico.

### Amenorrea

En caso de amenorrea durante la toma de AHO se debe confirmar que la toma ha sido correcta y descartar un embarazo. Si todo es normal se continuará la toma otro ciclo y si persiste amenorrea, se cambiará a un preparado trifásico o uno de mayor contenido estrogénico.

### Trastornos digestivos

Si existen vómitos o diarrea (de cualquier causa) antes de transcurridas 4 horas desde la toma del comprimido correspondiente, se repetirá la dosis con el mismo comprimido de otro envase (es recomendable tener siempre varios envases por si esto ocurre). En caso de que hayan transcurrido más de 4 horas, no es necesario hacer nada. Si persiste el cuadro digestivo, debe cancelarse el ciclo por la posibilidad de malabsorción y reiniciar un nuevo ciclo el

primer día de la regla tras la resolución del cuadro. Una alternativa a lo anterior es administrar doble dosis de AHO por vía vaginal mientras dure el cuadro digestivo.

## Seguimiento de la anticoncepción hormonal oral

Dependerá de si la usuaria de la AHO tiene más o menos de 35 años.

### *Mujer que toma anticonceptivos hormonales orales, de menos de 35 años*

1. Primer control a los 3-6 meses para comprobar el cumplimiento, preguntar acerca de los posibles efectos secundarios y hacer una reevaluación mediante anamnesis de todos los posibles factores de riesgo. En esta visita se hará control de la TA y valoración de los hábitos sexuales.
2. Anualmente: actualizar anamnesis personal y familiar de factores de riesgo, medida de la TA, peso y valoración de los hábitos sexuales.
3. Cada 3 años: exploración pélvica y citología (salvo si existen factores de riesgo sexual, o no tiene al menos dos citologías anuales negativas anteriores, en cuyo caso la realización de la citología será anual).
4. Cada 3-5 años: control analítico: colesterol total, c-HDL, triglicéridos y glucosa, palpación abdominal.

### *Mujer que toma anticonceptivos hormonales orales, de más de 35 años*

1. Primer control a los 3-6 meses similar al de las mujeres más jóvenes.
2. Anualmente: se vigilará la TA, el peso y control analítico: colesterol total, c-HDL, triglicéridos y glucosa. Indagar acerca de hábitos como el tabaquismo, y si existe este, interrumpir la toma de AHO.
3. Cada 3 años: palpación abdominal, exploración pélvica y citología (siempre y cuando las citologías anteriores hayan sido negativas).
4. Es recomendable realizar una primera mamografía a los 40 años, sobre todo si existen antecedentes familiares en primer grado o son mujeres que iniciaron la toma de AHO antes de los 20 años y por un periodo de más de 5 años en esta etapa.

## Periodos de descanso y límite de uso de la anticoncepción hormonal oral

No existe indicación médica para la realización de descansos, ya que estos no disminuyen la aparición de efectos secundarios.

En los preparados actuales no existe límite de uso, siempre que no haya contraindicación médica, ni aparezcan efectos secundarios indeseables.

Tras abandonar los AHO, las ovulaciones espontáneas pueden retrasarse, aunque en el 50% de los casos se reanudan en los tres primeros meses.

## Interacciones medicamentosas de fármacos con la anticoncepción hormonal oral

1. Alteraciones de la absorción: a) antibióticos que destruyen la flora intestinal, produciendo malabsorción de los AHO; b) alteración de la circulación entero-hepática, disminuyendo la absorción de los AHO, como tetraciclinas y griseofulvina; y c) metabolización por sulfatación, compitiendo con el etinilestradiol, aumentando la capacidad de absorción, como el paracetamol y la vitamina C.
2. Inducción enzimática: la rifampicina, los barbitúricos y los anticonvulsivantes inducen la activación hepática del citocromo P450, favoreciendo la eliminación del etinilestradiol. Como este efecto aparece tras dos semanas de uso continuado, la administración de corta evolución no disminuye la eficacia de los AHO.
3. Inhibición enzimática: gestágenos, cotrimoxazol, cimetidina, isoniacida y disulfiram. Al inhibir los sistemas de metabolización se pueden potenciar los efectos secundarios.
4. Unión a proteínas de transporte: los anticonvulsivantes aumentan la afinidad de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) por los gestágenos, que quedan secuestrados en su medio de transporte, y por tanto disminuyen su biodisponibilidad.

## Interacciones medicamentosas de los anticonceptivos hormonales orales con fármacos

1. Los AHO disminuyen la eliminación de las benzodiazepinas.
2. Potencian los antifibrinolíticos (por ejemplo, el ácido aminocaproico).
3. Disminuyen la acción de los anticoagulantes (efecto anti-vitamina K) y aumentan la de los factores de la coagulación.
4. Disminuyen el efecto de los antidiabéticos orales.
5. Se precisan mayores dosis de la mayoría de los analgésicos.
6. Disminuyen el efecto de los antihipertensivos.
7. Aumentan la concentración de los corticoides, con el consiguiente aumento de todos sus efectos secundarios.
8. Disminuyen los efectos de los folatos, vitaminas del grupo B y vitamina C.

## Conclusiones

La AHO es un método anticonceptivo muy difundido actualmente. Debido a su uso frecuente, se han desarrollado numerosos estudios, no siempre con la metodología correcta, que por ello han de valorarse con la debida actitud crítica. Pero lo que sí es evidente es que su amplia utilización en la población ha permitido conocer sus potenciales efectos secundarios, tanto los banales como los potencialmente graves. En cualquier caso, los anticonceptivos orales actuales de dosis bajas son extremadamente seguros, siempre y cuando se evite su prescripción en los casos en que por historia familiar o personal estén contraindicados.

Es de fundamental importancia asegurarse de que las pacientes a las que se prescribe AHO están convenientemente asesoradas, ya que el motivo principal de abandono de la anticoncepción oral es el temor a los efectos secundarios. Hay que invertir tiempo en reseñar sus riesgos desde una perspectiva adecuada, haciendo hincapié también en sus efectos beneficiosos.

En cuanto a la elección del preparado, se ha de escoger de entrada un preparado de dosis baja, que contenga menos de 50 µg de estrógeno, combinado con dosis baja de progestágeno, nuevo o antiguo, ya que los datos de los que se dispone apoyan estos como los más seguros.

Los síndromes de androgenización, las enfermedades cutáneas que requieren consejo genético, las medicaciones

de uso en Dermatología que están contraindicadas en el embarazo pueden ser controlados eficazmente con AHO, siempre que se valoren sus características farmacológicas y sus efectos clínicos.

### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Speroff L, Fritz MA. Endocrinología ginecológica clínica y Esterilidad. Capítulo 22: Anticoncepción oral. 7ª ed. inglesa. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2006. p. 861-942.
2. Grupo de trabajo sobre anticoncepción hormonal oral. Manual de anticoncepción hormonal oral. Zaragoza: Ed. Carlos Buil Rada; 1997.
3. Lopes P, Killick SR. The new option in low dose oral contraception. Montpellier: The Parthenon Publishing Group; 1996.
4. Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso sobre Anticoncepción. Toledo 2-5 de octubre, 1997.
5. Frye CA. An overview of oral contraceptives: mechanism of action and clinical use. *Neurology*. 2006;6:29-36.
6. Wing FW, Duff P. Gynaecology. Principles for practice. Chapter 42: Contraception. Menphis: McGraw-Hill; 2001. p. 916-25.